

# PROTOCOLO TNTOP-IOMP23: TERAPIA NEOADYUVANTE TOTAL Y ÓRGANO PRESERVACIÓN EN EL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO

ELIECER A PAYARES M, IVÁN R TORTOLERO C, JON P URBISTAZU M, LILIANA CASTILLO D, HÉCTOR R. JIMÉNEZ N, PAOLA G MORILLO P, YANEIDA K PICO G

INSTITUTO ONCOLÓGICO “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” VALENCIA, ESTADO CARABOBO

Trabajo Ganador Premio “Dr. Fernando Rodríguez Montalvo” 2024.

## RESUMEN

La terapia neoadyuvante total se refiere al uso de quimioterapia trasladada del entorno adyuvante al escenario neoadyuvante, bien sea con quimioterapia realizada antes de la radioterapia denominada inducción o posterior a radioterapia, entonces hablaremos de consolidación. **OBJETIVO:** Comparar sobrevida libre de enfermedad de terapia neoadyuvante total: quimioterapia de inducción + quimiorradioterapia vs., radioterapia (ruta corta) + quimioterapia de consolidación en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en nuestra institución. **RESULTADOS:** La presente investigación se evaluaron 33 sujetos, de una muestra estimada de 100 pacientes. La selección aleatoria de los sujetos a estudiar permitió conformar los grupos que seguirán los esquemas de tratamiento brazo A: quimioterapia de inducción, B: radioterapia-ruta corta. En ese sentido, 21 (63,3 %) sujetos fueron seleccionados para seguir el brazo A 12 (36,4 %). Los sujetos con respuestas clínica completa fueron a observación y protocolo de *watch and wait* órgano preservación y aquellos con respuesta incompleta a cirugía radical. **CONCLUSIÓN:** El presente estudio prospectivo representa el primer protocolo de trabajo en Venezuela que evalúa dos secuencias de terapia neoadyuvante total distintas, con un seguimiento observación de los mismos estimada de 36 meses posterior al culminar el tratamiento. Presentamos en esta investigación nuestro diseño de estudio, y primeros resultados observados tanto en el grupo que recibió quimioterapia de inducción seguido de radioterapia vs., radioterapia ruta corta más quimioterapia de consolidación.

**PALABRAS CLAVE:** Neoadyuvante, inducción, consolidación, preservación, cirugía, radical.

## SUMMARY

Total neoadjuvant therapy refers to the use of the chemotherapy transferred from the adjuvant setting to the neoadjuvant setting, either with the chemotherapy performed before the radiotherapy called induction or after radiotherapy, then we will talk about the consolidation. **OBJECTIVE:** To compare disease-free survival of total neoadjuvant therapy: Induction chemotherapy + chemoradiotherapy vs., radiotherapy (short course) + consolidation chemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer at our institute. **RESULTS:** In the present investigation, 33 subjects were evaluated, from an estimated sample of 100 patients. The random selection of the subjects to be studied made it possible to form the groups that will follow the treatment schemes arm A: Induction chemotherapy or B: Radiotherapy-short course. In this sense, 21 (63.3 %) subjects were selected to follow the arm A 12 (36.4 %) Subjects with complete clinical responses went to observation and organ preservation watch and wait protocol and those with incomplete response to the radical surgery. **CONCLUSION:** The present prospective study represents the first work protocol in Venezuela that evaluates two different groups total neoadjuvant therapy sequences, with an estimated follow-up and observation of 36 months after completing the treatment. In this research we present our study design, and the first results observed in both the group that received the induction chemotherapy followed by vs., radiotherapy. The short route radiotherapy plus consolidation chemotherapy. **KEY WORDS:** Neoadjuvant, induction, consolidation, preservation, surgery, radical.

Recibido: 15/10/2024 Revisado: 11/11/2024

Aceptado para publicación: 22/11/2024

Correspondencia: Dr. Eliecer A. Payares M Instituto Oncológico Miguel Pérez Carreño Valencia, Venezuela Tel:+58424-4596033. E-mail: payaresoncologygroup@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

## INTRODUCCIÓN

**L**a neoadyuvancia con quimiorradioterapia, seguido de escisión mesorrectal total, y quimioterapia adyuvante, es el tratamiento tradicional utilizado en el manejo de los adenocarcinomas del recto localmente avanzado. A pesar de que este tratamiento multimodal ha mostrado ser efectivo sobre el control del tumor, está asociada con una alta tasa de recaídas a distancia mayores a >30 %, abandono del tratamiento adyuvante, importante morbilidad a nivel intestinal, urinario, y disfunción sexual que desmejora significativamente la calidad de vida del paciente. Aunado a esto, muchos de estos pacientes, sobre todo aquellos con lesiones localizadas en la parte baja del recto, culminan con una colostomía permanente, lo cual ha obligado a explorar nuevas terapias o modalidades de tratamiento, las cuales incluso puedan prevenir en algunos casos la realización de cirugía. Por tal motivo, en la búsqueda de mejorar estas cifras y, además, garantizar el cumplimiento adecuado de todo el tratamiento, se desarrollaron los protocolos denominados en su conjunto como: Terapia Neoadyuvante Total (TNT) <sup>(1)</sup>.

En esta modalidad de tratamiento, el uso de la quimioterapia se traslada del entorno adyuvante al escenario neoadyuvante, bien sea con quimioterapia realizada antes de la radioterapia denominada inducción o posterior a radioterapia, entonces hablaremos de consolidación. El momento de la quimioterapia, ya sea como inducción o como consolidación, varía según el protocolo elegido. En la actualidad existe una fuerte tendencia a realizar TNT en tumores localmente avanzados de recto cT3-T4 o con afectación de la fascia mesorrectal o N+, o cuando existe la intención de preservar el órgano <sup>(2)</sup>.

La TNT se puede realizar de 3 maneras:  
a. Quimioterapia de inducción seguida de

radioterapia de larga duración más quimioterapia concomitante, seguida de cirugía. b. Radioterapia de corta duración, seguida de quimioterapia de consolidación y cirugía. c. Radioterapia de larga duración más quimioterapia concomitante, seguida de quimioterapia de consolidación y cirugía <sup>(3-7)</sup>.

La aplicación de la TNT ofrece muchos beneficios en comparación a la terapia neoadyuvante tradicional, como lo es la administración temprana de la terapia sistémica con mayor adherencia del paciente al tratamiento sistémico y menor toxicidad, evitando la pérdida de hasta 50 % de los individuos operados que no pueden recibir quimioterapia adyuvante, lo cual se traduce al final en menor tasa de recaída a distancia o metástasis y mejora en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) <sup>(2,7-11)</sup>.

También se conoce que en la TNT el largo intervalo de tiempo desde el inicio de la secuencia del tratamiento hasta su culminación, aumenta la regresión tumoral, la tasa de respuesta patológica completa, las resecciones completas (RO), y puede llevar a un grupo de pacientes a tener un manejo no operatorio e incluso resección local de la lesión con órgano preservación <sup>(8)</sup>.

Dentro de los posibles no beneficios de la TNT, se incluyen el tratamiento excesivo y tratamientos innecesarios, la toxicidad del TNT en pacientes con riesgo bajo o intermedio de cáncer de recto, y el retraso sustancial de la cirugía curativa en tumores que no responden o responden mal <sup>(3,4)</sup>.

La excelente supervivencia de los pacientes con respuesta patológica completa (RPC) a la terapia neoadyuvante cuestiona el beneficio adicional de escisión mesorrectal total para estos pacientes. Los estudios observacionales sugieren que la preservación de órgano es factible para pacientes seleccionados tratados con variables regímenes de TNT neoadyuvante <sup>(1,10)</sup>. Sin embargo, la información sobre el órgano preservación en pacientes que han recibido terapia neoadyuvante total en nuestro país es

limitada, de hecho, no hay reportes de series con esta modalidad de tratamiento hasta la fecha.

En nuestro contexto y situación hospitalaria nacional, existe un limitado acceso a terapias multimodales públicas, en las cuales puedan integrarse en los tiempos adecuados tratamientos que incluyan radioterapia, oncología médica (quimioterapia) y cirugía oncológica de vías digestivas. Además, de esto solo existen 3 instituciones oncológicas públicas con posgrado universitario en dichas especialidades que puedan realizar un seguimiento y monitorización adecuada a este tipo de pacientes en conjunto de forma sistemática. Esta misma limitante hace que el número de pacientes que acuden a nuestros centros sea mayor que la capacidad de atención que los mismos poseen, lo cual, nos hace evaluar posibilidades de secuencias aprobadas en TNT que permitan tener los mejores resultados posibles en el menor tiempo posible con el fin de optimizar del proceso cuidando la seguridad oncológica del paciente. Hasta la fecha no hay reporte o información publicada en nuestro país referente a este tema.

En la presente investigación, se pretende probar la hipótesis de que los pacientes con cáncer de recto estadio II, III adenocarcinomas tratados con TNT seguido de escisión mesorrectal total o un enfoque selectivo de observación y espera sobre la base de la respuesta tumoral tendrá una mejor SLE comparando quimioterapia de inducción seguido de radioterapia y quimioterapia concurrente *vs.*, radioterapia de ruta corta más quimioterapia de consolidación. También se evaluará si las tasas de preservación de órganos diferirían entre pacientes de ambos grupos, así como los beneficios que se puedan corroborar de cada una de las secuencias de TNT aplicadas.

Presentamos aquí la primera fase del ensayo prospectivo, después de 1 año de recolección de datos y aplicación de las secuencias TNT seleccionadas, las cuales tendrán un rango de seguimiento entre 30 y 60 meses, incluyendo

aspectos en el resultado de la disminución del tamaño tumoral, respuesta patológica completa, tasa de resección RO, SLE, toxicidad del tratamiento, calidad de vida, disfunción sexual, incontinencia urinaria, órgano preservación.

Con base en lo anteriormente planteado, los objetivos de la siguiente investigación serán:

### **OBJETIVO GENERAL**

Comparar SLE de la terapia neoadyuvante total

Quimioterapia de inducción + quimiorradioterapia *vs.*, radioterapia (ruta corta) + quimioterapia de consolidación en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en nuestra institución desde marzo 2023 hasta marzo 2028.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Saber la tasa de respuesta patológica completa en ambos grupos

Conocer el grupo con mayor tasa de órgano preservación posterior a TNT

Evaluar la toxicidad al tratamiento recibido

Estudiar la calidad de la escisión mesorrectal

Conocer la sobrevida libre de recurrencia a 3 años

Conocer la sobrevida libre progresión o metástasis a distancia

Identificar tiempo de administración de cada secuencia de tratamiento de cada grupo.

### **MÉTODO**

El protocolo de Terapia Neoadyuvante Total y Órgano preservación del IOMPC (TNTOP) es un estudio institucional que integra 3 servicios tratantes: Radioterapia, Medicina Interna Oncológica, Cirugía Oncológica vías digestivas.

El trabajo de investigación será de tipo pseudo experimental, descriptiva, correlacional y de corte longitudinal <sup>(5)</sup>.

La población estará conformada por todos los pacientes que acudirán a la consulta de vías

digestivas con diagnóstico de adenocarcinoma de recto localmente avanzado, mayores de 18 años, con estadio clínico II (T3-4 N0) o III (cualquier T, N1 N2), con biopsia reportada por anatomía patológica como adenocarcinoma rectal, lesiones hasta 12 cm del margen anal, con resonancia magnética pélvica con protocolo rectal con difusión en T2, colonoscopia, ultrasonido abdominal y radiografía de tórax o tomografía axial computarizada de tórax y abdomen. Estimamos una muestra total de 100 pacientes aproximadamente.

Todos los datos serán recolectados en el instrumento diseñado por el equipo de investigación.

Además, dicha muestra deberá cumplir con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### **Criterios de inclusión**

- 18 - 75 años de edad
- Adenocarcinoma (hasta 12 cm del margen)
- T3N0, T4 N0
- Cualquier T, N+
- T2 voluminoso e infiltrante a canal anal
- VAN 1500, PQT >100 000, HGB 10 g/dL, clearance 50 m/min
- Bilirrubina normal
- Mental y físicamente estable ECOG 0-1-2

#### **Criterios de exclusión**

- Enfermedad coronaria isquémica antes o durante el tratamiento
- Neuropatía periférica grado 2
- Lesión no resecable
- Enfermedad inflamatoria sintomática
- MT a distancia
- RT o QT previa a pelvis
- Cáncer recto recurrente
- Tratamiento médico o quirúrgico extra institucional

#### **Aspectos éticos**

La investigación se llevará a cabo siguiendo los principios éticos para las investigaciones

médicas en seres humanos según lo establecido en la Declaración de Helsinki<sup>(6)</sup>. Adicionalmente, el estudio fue aprobado por el comité científico y ética de la institución. Todos los participantes deberán firmar el consentimiento informado por escrito.

#### **Selección aleatoria de los pacientes**

Los pacientes serán reclutados posterior a la verificación de su diagnóstico y estadificación clínica antes del inicio del tratamiento. Posteriormente, serán seleccionados aleatoriamente en la institución por el servicio de tumores mixtos vías digestivas, para los brazos de quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia o radioterapia ruta corta seguido de quimioterapia de consolidación.

#### **Estudios para la estadificación del paciente**

Resonancia Magnética (RMN): ponderada en T2, altura de tumor desde la unión ano rectal, longitud cráneo caudal del tumor, ubicación circunferencial, profundidad de extensión, distancia más corta a la fascia mesorrectal. Invasión a otras estructuras adyacentes. Evacuación de complejo esfinteriano y periné. Extensión circunferencial. Ganglios regionales con diámetro en eje corto entre 5 mm y 9 mm, bordes, redondeados o heterogéneos.

Laboratorios: hematología completa, función renal, depuración de creatinina, perfil hepático

Marcadores tumorales: CEA

Tomografía axial computarizada Tórax simple y/o Radiografía del tórax anteroposterior y lateral informada

Ultrasonido de Abdomen con énfasis hepático

Colonoscopia

Ecografía endorrectal 3D para cT3N0 o rmT3N0 de recto bajo no obstructivo

Ecocardiograma

### Tratamiento

Los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para el brazo A el cual recibe quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia, o el brazo B con radioterapia ruta corta seguido de quimioterapia de consolidación (Figura 1). A cada sujeto se le realizará historia clínica para protocolo de terapia neoadyuvante total, la cual, fue diseñada para esta investigación, y posteriormente se le colocará etiqueta de identificación a la carpeta de la historia clínica lo cual indicará que el paciente en cuestión se encuentra dentro del protocolo de investigación.

El brazo A recibió inducción con quimioterapia basado en el esquema XELOX: capecitabina 2 000 mg/m<sup>2</sup> por día, vía oral dividida en 2 tomas durante 14 días y oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> EV D1 cada 3 semanas durante 6 ciclos, durante un promedio de 5 meses, posteriormente un receso de 1 a 3 semanas para iniciar radioterapia planificada con una dosis total entre 5 000-5 400 cGy al tumor primario y ganglios, concurrente con capecitabina 825 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

El brazo B recibió radioterapia ruta corta 5 x 5 Gy entre 5 y 8 días máximo, hasta 2 500 cGy, posterior a esto el paciente presenta descanso de 1 a 3 semanas y luego iniciar quimioterapia de consolidación con el esquema XELOX. Nosotros por razones institucionales elegimos siempre el esquema XELOX

Ambos brazos cumplirán tratamiento en un promedio entre 20 a 24 semanas y posteriormente cada paciente pasa a un receso o descanso de 4 (±4) semanas aproximadamente donde será evaluado por el servicio de tumores mixtos vías digestivas solicitando estudios de re- evaluación de respuesta al tratamiento.

### Consideraciones de la radioterapia

El paciente se posicionará haciendo uso de inmovilizadores termoplásticos y colchones rígidos, para luego proceder a obtener las imágenes de simulación o topo grama, las cuales serán adquiridas con un tomógrafo marca: SIEMENS®, modelo: SOMATOM go.Sim, de 64 cortes, que permitirán realizar exploraciones de excelente calidad de imagen, con dosis muy bajas de radiación y a gran velocidad (Figura 2,3,4).

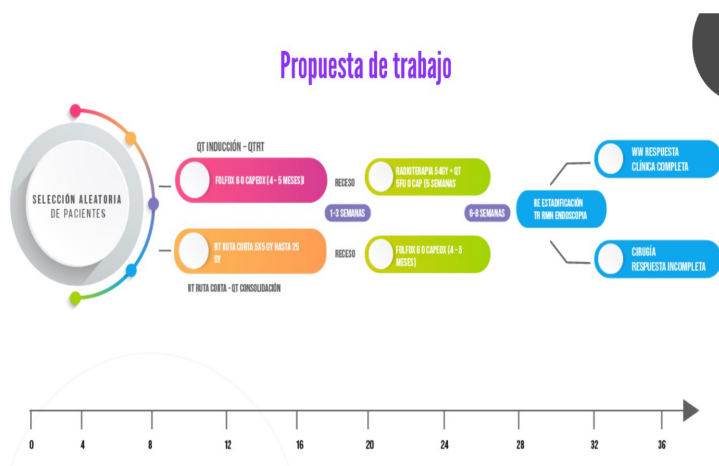
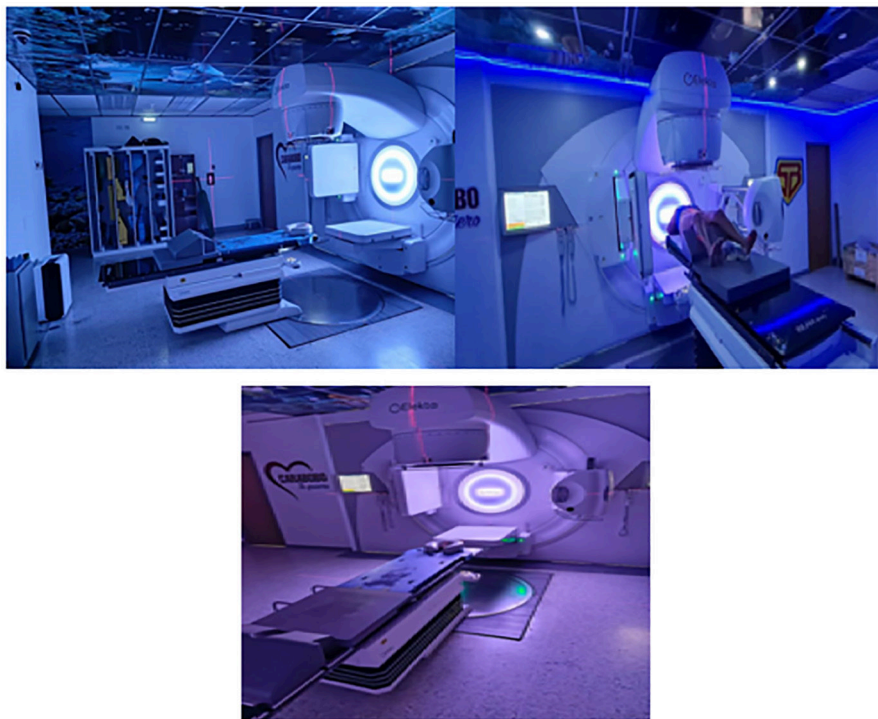


Figura 1. Diagrama del Protocolo Brazo A y B.



**Figura 2,3,4.** Acelerador Lineal Equipo de Radioterapia IOMPC.

Seguidamente, las imágenes obtenidas de la tomografía realizada serán exportadas y recuperadas en *Mónaco Sim*, el cual es un *software* que permite delinear y contornear los diferentes volúmenes tumorales GTV, CTV y PTV y órganos a riesgo (Figura 5,6).

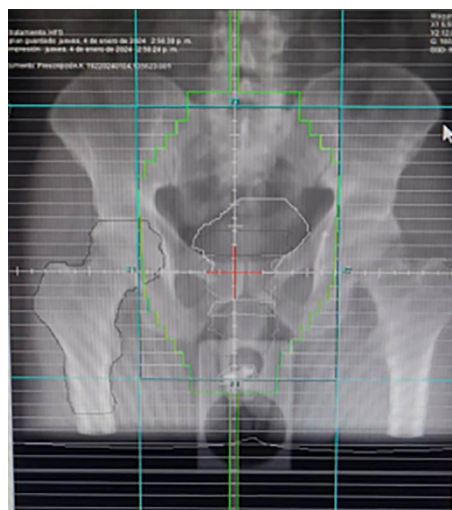
El (GTV) se describe como el volumen tumoral macroscópico, el (CTV) como el volumen blanco clínico, el cual incluye el GTV y volúmenes con sospecha de enfermedad subclínica y el (PTV) como el volumen blanco de planificación, generalmente se toma hasta 0,7 cm del volumen del CTV.

Una vez, contorneados y delineados los diferentes órganos a riesgo y volúmenes tumorales, las imágenes son exportadas al sistema de planificación *Mónaco versión 6.1.1* del acelerador lineal, marca: *ELEKTA*<sup>®</sup>, modelo:

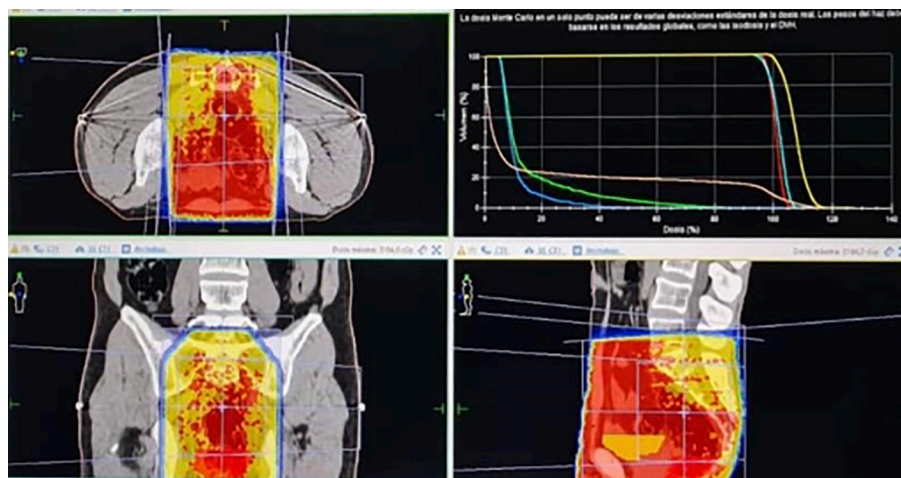
*SYNERGY*<sup>®</sup>, energía de 10 MV de fotones, donde se planifica el tratamiento radiante a pelvis, mediante la técnica de tratamiento a dos campos AP/PA (Figura 5,6).

Es importante resaltar que una vez revisados los Histogramas Dosis Volumen (HDV) se procede a aprobar el plan de tratamiento. El plan fue exportado al administrador *Mosaiq*, este *software* se encarga de respaldar el flujo de trabajo preciso y eficiente, que ayudan a mejorar la atención personalizada y de alta calidad a lo largo de todo el recorrido del paciente.

Finalmente, se procede a realizar el inicio de tratamiento al paciente, tomando en cuenta las mismas condiciones iniciales de posicionamiento e inmovilización realizadas en Tomografía Computarizada, verificando mediante imágenes de posicionamiento haciendo uso del sistema



**Figura 5.** Planificación Campos de RT.



**Figura 6.** Planificación MOSAIQ.

Tomografía de Haz cónica (*CBCT*) para la verificación del posicionamiento del paciente, se emplea el sistema de *kV-CBCT*, denominado “*X-ray Volumetric Image*” o simplemente *XVI*. Una vez adquiridas las imágenes y estando seguros de que en verdad nos encontrábamos

en la región anatómica a tratar se procedió a administrar tratamiento radiante.

Como adicional a lo anterior descrito, todo paciente con tumor ubicado en recto medio y bajo será incluida la región inguinal en el campo de irradiación como parte del protocolo.

### Evaluación de respuesta

La valoración de respuesta será realizada a través del examen físico con tacto rectal o examen digital rectal, examen endoscópico con rectosigmoidoscopia, resonancia magnética pélvica y ultrasonido endorrectal 3D en los casos en los que fue de utilidad al inicio de la estadificación y diagnóstico. Además de esto los estudios de extensión para descartar enfermedad metastásica a distancia ya mencionados anteriormente.

Examen digital rectal: catalogando como respuesta clínica completa mucosa normal, lisa, cicatriz blanda.

Recto sigmoidoscopia: para la realización de este estudio se contó en el servicio de Cirugía Oncológica Vías Digestivas con rectosigmoidoscopia Rígido con luz Led incorporada operado por los cirujanos adjuntos del servicio, además se le adaptó video cámara de inspección 3 en 1 de 5,5 mm/7 mm/7,0 mm con resolución de 640 x 480 para grabar y

documentar el hallazgo. Se consideró respuesta clínica completa a cicatriz plana, ausencia de úlcera y nodularidad (Figura 7,8,9,10).

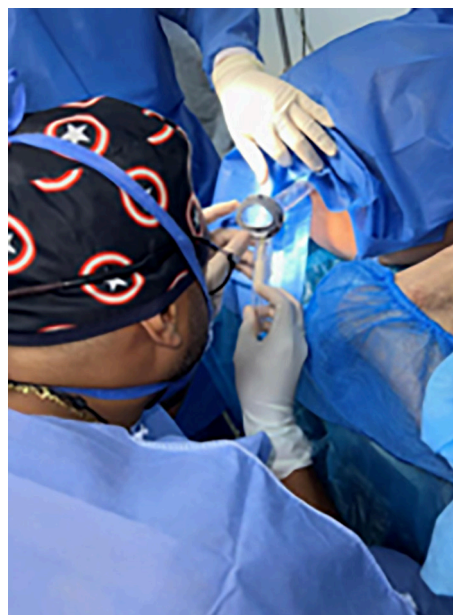
Los hallazgos se reportaron en el formato para evaluación del paciente con rectoscopia realizado por el equipo de investigación.

RMN pélvica: solicitada con la misma descripción mencionada en los estudios de estadificación. Considerando respuesta completa a cicatriz no más gruesa que pared rectal, ganglios linfáticos no visibles, T2 oscura.

La evaluación de respuesta al tratamiento fue clasificada como completa, casi completa e incompleta (Figura 11 *MSKCC*)<sup>(1)</sup>, de acuerdo con los criterios previamente definidos. Los pacientes clasificados como respuesta casi completa e incompleta irían a tratamiento quirúrgico resección anterior baja más escisión mesorrectal total. Pacientes con respuesta clínica completa inician protocolo de seguimiento vigilancia y observación *watch and wait*.



**Figura 7.** Rectoscopia rígido.



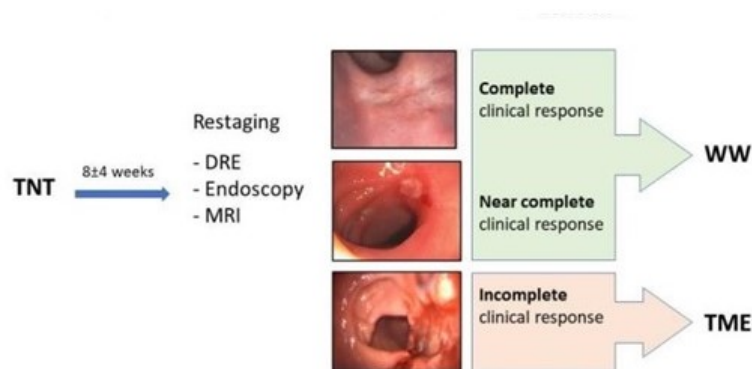
**Figura 8.** Rectoscopia evaluación de respuesta.



**Figura 9.** Evaluación de respuesta y seguimiento.



**Figura 10.** Cámara endoscópica integrada al rectoscopio.



**Figura 11.** Imagen de valoración de respuesta tomada de *OPRA MSKCC* <sup>(10)</sup>.

**Protocolo de seguimiento y vigilancia *watch and wait***

- Examen físico tacto rectal cada 4 meses primeros 2 años luego cada 6 meses por 3 años.

- Recto sigmoidoscopia cada 4 a 6 meses primeros 2 años luego cada 6 meses por 3 años por el servicio de tumores mixtos.
- Colonoscopia anual o en recaída local.
- RMN pélvica cada 6 meses 2 años, luego 1 anual por 3 años.

- Evaluación de respuesta anatomía patológica.

Evaluación de la calidad de meso recto de *DWORAK*

- 0 ausencia de regresión
- 1 tumor predominante
- 2 fibrosis predominante
- 3 pocas células neoplásicas
- 4 ausencia de células neoplásicas

Biopsias: resultados en 4 semanas aproximadamente posterior a la cirugía.

### Método de *Quike*: evaluación calidad escisión del mesorrecto

- Completo: superficie intacta, lisa, con defectos menores de 5 mm, de profundidad, borde distal termina en forma trapezoide.
- Casi completo: superficie ligeramente irregular con defectos mayores de 5 mm de profundidad, sin extenderse a la muscular propia, borde distal termina en forma recta.
- Incompleto: poco tejido adiposo, irregular, defecto que se extiende a muscular propia, borde distal termina en forma de punta de lápiz.

### RESULTADOS PRIMERA FASE

En la presente investigación se evaluaron 33 sujetos, entre los cuales 23 (69,7 %) fueron del sexo masculino y 10 (30,3 %) del femenino. Las edades de todos los sujetos estudiados fueron, en términos de Media  $\pm$  DE, de 61,2 $\pm$ 13,4 años, y a pesar de que los sujetos del sexo masculino mostraron edades superiores a las del femenino, no se observó diferencias significativas entre dichas edades (Masculino: 63,3 $\pm$ 11,8 años *vs.* Femenino: 56,5 $\pm$ 16,3 años; P=0,1851).

La selección aleatoria de los sujetos a estudiar permitió conformar los grupos que seguirán los esquemas de tratamiento quimioterapia de inducción o radioterapia ruta corta. En ese sentido, 21 (63,3 %) sujetos fueron seleccionados para seguir el brazo quimioterapia de inducción

y 12 (36,4 %) el brazo de radioterapia ruta corta. La conformación de estos grupos, se muestra en el Cuadro 1. Se observa que en ambos grupos existe una conformación a predominio del sexo masculino.

**Cuadro 1.** Distribución de frecuencia de la conformación de los grupos de esquema de tratamiento, según el sexo.

Sexo	Esquema de tratamiento	
	QxT inducción (n=21)	RT-ruta corta (n=12)
Masculino	14 (67,7)	9 (75,0)
Femenino	7 (33,3)	3 (25,0)

Los resultados se muestran en n (%).

Por otro lado, los resultados obtenidos de la aplicación de la escala *ECOG* para medir la calidad de vida del paciente con cáncer (Cuadro 2), revelaron que la mayoría de los sujetos objeto de estudio presentan síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeñan normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. Además, solo permanecen en la cama durante las horas de sueño nocturno (*ECOG=1*).

**Cuadro 2.** Distribución de frecuencia de los resultados obtenidos de la escala

ECOG.	
Escala ECOG	Frecuencia
0	10 (30,3)
1	20 (60,6)
2	3 (9,1)

Los resultados se muestran en n (%).

Referente al estadio de la enfermedad, el tamaño tumoral, la distancia del tumor, el compromiso ganglionar y el grado histológico, el Cuadro 3 muestra que más de la mitad de los sujetos estudiados mostraron un estadio de la enfermedad IIIb, mientras que casi 3/4 partes de los sujetos evaluados presentaron un tamaño tumoral T3 y más de la mitad de los sujetos presentaron una distancia del tumor desde el margen anal de entre 5 cm y 10 cm. De igual forma, más de 1/3 de aquellos quienes fueron evaluados evidenciaron un compromiso ganglionar N1a y casi la totalidad de ellos mostraron un grado histológico G2 o G3, con predominio de G2.

**Cuadro 3.** Distribución de frecuencia del estadio de la enfermedad, tamaño y distancia del tumor, compromiso ganglionar y grado histológico en los sujetos evaluados.

Variables	Condición	Frecuencia
Estadio de la enfermedad	IIa	8 (24,2)
	IIb	1 (3,0)
	IIIa	5 (15,2)
	IIIb	18 (54,5)
	IIIc	1 (3,0)
Tamaño tumoral	T2	4 (12,1)
	T3	24 (72,7)
	T4a	4 (12,1)
	T4b	1 (3,0)
Distancia (cm)	< 5	16 (48,5)
	5-10	17 (51,5)
Compromiso ganglionar	NO	7 (21,2)
	N1a	12 (36,4)
	N1b	8 (24,2)
	N1c	3 (9,1)
	N2a	3 (9,1)
Grado histológico	G1	15 (45,5)
	G2	17 (51,5)
	G3	1 (3,0)

Los resultados se muestran en n (%).

En cuanto a los factores pronósticos presentes en los sujetos evaluados, el Cuadro 4 revela que la mayoría de ellos no presentaron algunos de dichos factores. Además, se observa que el factor pronóstico más frecuente fue la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño seguidos de la dupla ganglios linfáticos aumentados de tamaño e invasión del mesorrecto (Cuadro 4).

**Cuadro 4.** Distribución de los factores pronósticos presentes en los sujetos estudiados.

Factores pronósticos	Frecuencia
Ninguno	12 (36,4)
GLAT	7 (21,2)
IEM	1 (3,0)
IMR	3 (9,1)
GLAT+IEM	4 (12,1)
IEM+IMR	1 (3,0)
GLAT+IMR	5 (15,2)

GLAT: ganglio linfático aumentado de tamaño / IEM: invasión extramural / IMR: invasión mesorrecto / Los resultados se muestran en n (%).

Finalmente, el Cuadro 5 presenta el estado actual de los sujetos evaluados en la investigación. En esta se puede evidenciar que la mayoría de los sujetos estudiados se encuentran actualmente en curso de tratamiento.

**Cuadro 5.** Distribución de frecuencia del estado actual de los sujetos evaluados.

Estado	Frecuencia
<i>Watch and Wait</i>	3 (9,1)
Planteamiento Qx/operado	4 (12,1)
Pendiente valoración respuesta	5 (15,2)
En curso de tratamiento	12 (36,4)
Fuera del protocolo	9 (27,3)

Los resultados se muestran en n (%).

## DISCUSIÓN

Desde el año 2004 el grupo de investigación alemán liderado por Sauer R, demostró que la quimio radioterapia neoadyuvante (administrada antes de la cirugía) en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado, ofrecía un aumento del control local estadísticamente significativo y en algunos casos, como hallazgo no esperado se obtuvo respuesta completa en un 8 % de los pacientes, dato interesante el cual fue confirmado por otros estudios posteriores de hasta un 15 %. Estos resultados de respuesta completa impulsaron a un grupo brasileño liderado por Hbra Gama A, a realizar los primeros trabajos donde se proponía el tratamiento conservador no quirúrgico (*Watch and Wait*) en aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica completa luego de la neoadyuvancia. El esquema neoadyuvante se estableció como el *gold estándar* para el manejo del cáncer de recto localmente avanzado <sup>(12,13)</sup>.

Por tal motivo, en la búsqueda de mejorar estas cifras y además, garantizar el cumplimiento adecuado de todo el tratamiento, se desarrollaron los protocolos denominados en su conjunto como TNT <sup>(1)</sup>.

En esta primera fase de nuestros estudios presentamos una muestra conformada por 33 sujetos, entre los cuales 23 (69,7 %) fueron del sexo masculino y 10 (30,3 %) del femenino. Más de la mitad de ellos presentaban una localización del tumor entre 5 cm y 10 cm de distancia del margen anal, predominantemente en recto bajo, lo cual diariamente nos plantea en nuestra consulta un verdadero reto en lograr el mejor esfuerzo para llegar a realizar una tasa baja de colostomías definitivas en este grupo de pacientes.

Se observó en la selección aleatoria de pacientes una distribución de 21 (63,3 %) de los sujetos para seguir el brazo de quimioterapia de inducción y 12 (36,4 %) el brazo de radioterapia ruta corta, se evidencia una ligera desproporción de la muestra inclinándose hacia el grupo con

quimioterapia de inducción debido a que al inicio del protocolo un grupo de 9 pacientes (27,3 %), fue excluido de la muestra, por fallecimiento, progresión bajo tratamiento, por no acudir más al centro hospitalario o por haber recibido otro esquema de tratamiento en centro foráneo, en su mayoría pertenecían al grupo aleatorizado de quimioterapia de inducción.

En referencia a este punto los grupos que abogan a favor de la secuencia con QT de inducción, sostienen que la misma puede tratar las metástasis microscópicas de manera temprana ya que el tratamiento locorregional se administra con la vasculatura intacta <sup>(8,10)</sup>. Por otro lado, las secuencias con quimiorradioterapia y quimioterapia de consolidación soportan una mayor disminución del tamaño tumoral y mayor tasa de respuesta clínica completa, resecciones R0 y en algunos grupos mayor posibilidad preservación de órgano, sin embargo, para comprobar este punto debemos esperar los resultados finales de nuestro estudio al culminar la observación de la muestra total en el tiempo estimado <sup>(12,13)</sup>.

En referencia a los 12 pacientes que fueron a ruta corta de radioterapia, hasta el momento pareciera mostrar un beneficio en cuanto al tiempo de su aplicación, ya que al recibir en 5 días el tratamiento radiante completo, permite liberar el cupo a otro paciente lo cual se traduce en la posibilidad de tratar un mayor número de pacientes, en el caso de nuestra región es importante ya que no se cuenta con otro servicio público de este tipo.

La mayoría de los sujetos objeto de estudio, hasta el momento, presentan síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeñan normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. A pesar de ser diagnósticos de cáncer de recto localmente avanzado 10 ECOG 0 y 20 ECOG 1, pudiendo realizar sus labores básicas cotidianas y labores ligeras de trabajo.

No es un secreto que nuestro país en los últimos años ha atravesado una de las peores crisis social-económica de la cual no escapa ninguno de nuestros pacientes que acude al hospital, durante esta, hemos notado un considerable aumento en el diagnóstico tardío de enfermedades oncológicas. En la muestra que hasta el momento hemos podido corroborar que la mayoría está conformada por diagnóstico en estadio IIIb con 18 pacientes y IIIa con 5 pacientes, con tumores voluminosos en su mayoría T3 infiltrando capa muscular y tejidos o grasa perirrectal, ganglios linfáticos laterales afectados y grado tumoral intermedio o G2, lo cual sin duda es un factor pronóstico importante a valorar a la hora de culminar el seguimiento y observación a largo plazo de nuestro estudio.

Hasta el momento de la presentación de esta primera fase del estudio, en la distribución de frecuencia del estado actual de los sujetos evaluados podemos encontrar a 3 pacientes (9 %) con respuesta clínica completa confirmada por recto sigmoidoscopia rígida realizada por los adjuntos del servicio de vías digestivas tumores mixtos (Figura 8), resonancia magnética y tacto digital rectal, llama la atención que estos 3 sujetos pertenecen al brazo que recibió ruta corta de radioterapia, mientras que, 1 paciente que se encontraba en curso de quimioterapia de inducción presentó progresión hepática bajo tratamiento. Esto nos inclina a pesar que el tiempo entre la culminación de la radioterapia y la evaluación de respuesta es mucho más prolongado que en el grupo que inicia con radioterapia ruta corta, lo cual, probablemente pueda aumentar la respuesta local. Se han realizado un total de 4 cirugías radicales tipo resección anterior baja más escisión meso rectal total (12,1 %), 5 sujetos están en proceso de valoración de respuesta (15,2 %), 12 sujetos en curso de tratamiento (36 %).

Concluimos que el presente estudio prospectivo representa el primer protocolo de trabajo en Venezuela que evalúa dos secuencias de terapia neoadyuvante total distintas, en el paciente con cáncer de recto localmente avanzado. Está diseñado para seleccionar aleatoriamente una muestra estimada de 100 pacientes al culminar la inclusión de pacientes en marzo 2025, con un seguimiento y observación de los mismos estimada de 36 meses posterior al culminar el tratamiento.

En el mundo, en diferentes centros oncológicos se han realizado diversos ensayos clínicos y series de estudio de esta modalidad terapéutica, estudios como *OPRA*, *PRODIGE 23*, *RAPIDO*, *CAO/ARO/AIO-12*, *POLISH II*, *STELLAR*. A pesar de que en Venezuela existe un antecedente de la observación sin cirugía en pacientes con respuesta completa pos neoadyuvancia tradicional por Gil y col. <sup>(7)</sup>, no existe en nuestra región un estudio que evalué las nuevas modalidades de terapia neoadyuvante total en dos de sus secuencias y a su vez incluya órgano preservación en su protocolo en aquellos pacientes con respuesta clínica completa. Aunque hasta el momento los datos estudiados y presentados son alentadores, observando una inclinación favorable en cuanto a la respuesta local posterior a neoadyuvancia en el grupo de pacientes tratados con radioterapia ruta corta presentó 3 respuestas clínicas completas, permitiendo la órgano preservación y protocolo de observación de los mismos, acceso y culminación más rápida de la radioterapia en 5 días permitiendo tratar un mayor número de pacientes en nuestro centro, por los momentos no podremos dar conclusiones definitivas ni recomendaciones de nuestro estudio. Presentamos en esta investigación nuestro diseño de estudio, y primeros resultados, estimando culminar la fase de recolección de pacientes en marzo 2025, y resultados finales del seguimiento a 36 meses para el año 2028.

## REFERENCIAS

1. Garcia-Aguilar J, Patil S, Marc MJ, Kim JK, Yuval JB, Hannah M, Thompson H, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2022; 40:2546-2556.
2. Fokas E, D Phil, Schlenska-Lange A, Polat B, Klautke G, Grabenbauer G, et al. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer long term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(1):e215445.
3. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CA, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:29-42.
4. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François E, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):702-715.
5. Arias FG. El proyecto de investigación. Introducción a la metodología científica. 6ª edición. Caracas: Editorial Episteme; 2012.
6. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres vivos. Fortaleza: Asamblea Médica Mundial; 2013. Disponible en: URL: <https://repository.ces.edu.co/bitstream/handle/10946/3056/Declaraci%C3%B3n%20de%20Helsinki%20%20E2%80%93%20Fortaleza%20%28Brasil%29%2C%20Octubre%20de%202013?sequence=1&isAllowed=y>
7. Gil Mendoza A, Delgado Morales R, Russo L. Primera experiencia venezolana en manejo quirúrgico del cáncer de recto con respuesta clínica completa posterior a terapia neoadyuvante. *Rev Venez Oncol.* 2017;29(1):65-75.
8. Loria A, Ramsdale EE, Aquina CT, Cupertino P, Mohile S, Fergal J. From clinical trials to practice: Anticipating and overcoming challenges in implementing Watch and-Wait for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2024;10;42(8):876-880.
9. Thompson HM, Omer DM, Lin S, Kim JK, Yuval JB, Verheij FS, et al. Organ preservation and survival by clinical response grade in patients with rectal cancer treated with total neoadjuvant therapy; A Secondary analysis of the OPRA randomized clinical trial. *JAMA Network Open.* 2024;7(1):e2350903.
10. Rodel C. Short course radiotherapy versus chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy, and selective organ preservation for MRI defined intermediate and high-risk rectal cancer patients ACO/ARO/AIO18. Disponible en: URL: <https://www.aio-portal.de/files/content/studien/studiendatenbank/AIO-KRK-0419-s.pdf>
11. NCCN Guidelines: Rectal Cancer, v4.2023. Disponible en: URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461>
12. Carbonara R, Surgo A, Ciliberti MP, Gregucci F, Bonaparte I, Nicosia L, et al. Impact of preoperative chemoradiation with higher dose intensity modulated radiotherapy on pathological complete response for locally advanced rectal cancer: A systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022;22(11):1249-1259.
13. Saraf A, Roberts HJ, Wo JY, Parikh AR. Optimal neoadjuvant strategies for locally advanced rectal cancer by risk assessment and tumor location. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(10):1177-1184.