

Radioquimioterapia neoadyuvante en cáncer de recto: Relevancia clínica del downstaging y la respuesta patológica completa

Víctor Cortés F.¹, Mauricio Zambra R.¹, Andrés Vargas M.²,
Rodrigo Azolas M.¹, Mario Abedrapo M.¹, Solange Cortés L.³

Neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: Clinical relevance of downstaging and the complete pathological response

Background: One of the mainstays in the treatment of locally advanced rectal cancer is neoadjuvant chemoradiotherapy. Neoadjuvant therapy have demonstrated to decrease local recurrence, also generating tumor downstaging, even leading to a pathological complete response (PCR), the latter related to better overall survival (OS) and disease-free survival (SLE). **Aim:** To report the anatomic-pathological results of treatment with chemoradiotherapy in rectal cancer, analyzing the relationship with OS and SLE. **Material and Method:** Prospective cohort study. A database of colorectal surgeries from the Clinical Hospital of the University of Chile between the years 2004-2019, including patients with locally advanced low and middle rectal cancer, who received neoadjuvant and later surgery. Survival analysis was made with the Kaplan-Meier method and the Log-rank test for comparison. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** 411 patients underwent surgery for rectal cancer, 143 patients received neoadjuvant therapy, 19% registered PCR. The OS of the group with PCR was 94% (95% CI; 59.79-79.41%) while that of the group without PCR was 71% (95% CI; 66.64-99.20%) ($p = 0.018$), the SLE in those patients with PCR reached 100%, while in those without PCR it was 74% (95% CI; 64.08-81.28) ($p = 0.008$). **Conclusions:** Patients with PCR have better long-term results than those without PCR. PCR could indicate a favorable biological tumor profile, with less tendency to recurrence and improved survival. **Key words:** rectal cancer; neoadjuvant; chemoradiotherapy; survival; complete pathological response.

Resumen

Antecedentes: La radioquimioterapia neoadyuvante es uno de los pilares del tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado. La neoadyuvancia ha demostrado disminuir la recidiva local, generando también un *downstaging* tumoral, llegando incluso a una respuesta patológica completa (RPC), esta última relacionada con una mejor sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE). **Objetivo:** Reportar los resultados anatómo-patológicos del tratamiento con radioquimioterapia en cáncer de recto, analizando su relación con la SG y la SLE. **Material y Método:** Estudio de cohorte prospectivo. Se analiza base de datos de cirugías coloproctológicas del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, entre los años 2004-2019, incluyendo pacientes con cáncer de recto medio y bajo localmente avanzados, los cuales recibieron neoadyuvancia y posteriormente cirugía. Se realizó el análisis de sobrevida con el método de Kaplan-Meier y el test *Log-rank* para su comparación. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. **Resultados:** 411 pacientes fueron operados por cáncer de recto, 143 pacientes recibieron neoadyuvancia, el 19% registró RPC. La SG del grupo con RPC fue 94% (IC 95%; 59,79-79,41%) mientras que la del grupo sin RPC fue 71% (IC 95%; 66,64-99,20%) ($p = 0,018$), la SLE en aquellos pacientes con RPC alcanzó un 100%, mientras que en aquellos sin RPC fue 74% (IC 95%; 64,08-81,28) ($p = 0,008$). **Conclusiones:** Los pacientes con RPC mostraron mejores resultados a largo plazo que aquellos sin RPC. La RPC podría indicar un perfil tumoral biológico favorable, con menos tendencia a la recurrencia y mejor supervivencia. **Palabras clave:** cáncer de recto; radioquimioterapia; neoadyuvancia; sobrevida; respuesta patológica completa.

¹Unidad de Coloproctología, Departamento de Cirugía, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

²Departamento de Radioterapia oncológica, Clínica Instituto de Radiomedicina (IRAM).

³Unidad de Seguimiento Oncológico, Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Recibido el 2022-10-24 y aceptado para publicación el 2022-11-23

Correspondencia a:
Dr. Víctor Cortés F.
janophno11@gmail.com

Introducción

Según Globocan, durante el año 2018, en Chile se diagnosticaron 5.914 nuevos casos de cáncer colorrectal¹. Estadísticas internacionales establecen que un 30% de los casos de cáncer colorrectal corresponden a cáncer de recto, cifra que ha sido confirmada en estudios nacionales^{2,3}. Adicionalmente, el cáncer de recto es responsable de un sostenido aumento del número de muertes en nuestro país^{4,5}.

En los tumores de recto locorregionalmente avanzados (T3-T4 y/o N+) el tratamiento neoadyuvante, seguido de resección total del mesorrecto (RTM) es el tratamiento de elección⁶⁻¹⁰.

La radioquimioterapia (RTQT) neoadyuvante ha demostrado disminuir la incidencia de recurrencia local. Además, ha demostrado aumentar la probabilidad de preservación del aparato esfinteriano, favoreciendo el *downstaging* (DS) tumoral y haciendo posible la consecución de respuesta patológica completa (RPC). La RPC se ha relacionado con un mejor control local de la enfermedad, una mayor sobrevida libre de enfermedad (SLE) y mayor supervivencia global (SG)^{11,12}.

Varios estudios nacionales han comunicado los resultados histopatológicos y clínicos del tratamiento multimodal en cáncer de recto³⁻²⁰. Sin embargo, varios de ellos incluyen un reducido número de pacientes, tienen un seguimiento escaso y todos ellos se llevaron a cabo antes de la incorporación de esta neoplasia en las Garantías Explícitas en Salud (GES), con el contexto de menor acceso a tratamientos que esto pudo conllevar²¹.

En el presente estudio, reportamos los resultados patológicos del tratamiento con RTQT neoadyuvante en cáncer de recto y analizamos su relación con la SLE y la SG a la luz de los resultados publicados en la literatura.

Material y Método

Estudio de análisis de sobrevida. Se analizó la base de datos de la unidad de coloproctología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y se incluyó pacientes con cáncer de recto medio y bajo, evaluados por el comité oncológico multidisciplinario institucional, en los que se indicó tratamiento neoadyuvante con RTQT seguido de RTM entre los años 2004-2019.

Los pacientes incluidos corresponden a pacientes etapificados como cT3/T4 y/o cN+. El estudio diagnóstico y de extensión se realizó con colonoscopia y/o rectoscopia rígida, RNM de pelvis, TC de tórax-

abdomen-pelvis y antígeno carcinoembrionario (CEA). La etapificación clínica se realizó según la 6^a, 7^a y 8^a ediciones de la clasificación AJCC, según el año de diagnóstico.

Se excluyó a los pacientes con lesiones a más de 10 cm del margen anal, aquellos con poliposis y cáncer colorrectal sincrónico, a pacientes metastásicos al diagnóstico y a los que se encontraran con estudio de etapificación incompleto previo a la neoadyuvancia.

Se definió como ganglio positivo (+) en la etapificación clínica inicial, el tamaño y las características morfológicas probables de malignidad según la apariencia en la imagen.

El régimen de RTQT consistió en RT sobre el tumor rectal y linfáticos pélvicos a una dosis total de 45-50 Gy en 25-28 fracciones. El esquema de QT consistió en 5-Fluorouracilo 350 mg/m²/día + Leucovorina 20 mg/m²/día en bolus, semana 1 y 5, o 5-Fluorouracilo 250 mg/m² endovenoso con infusor continuo 5 días a la semana durante las 5 semanas de tratamiento con radioterapia o Capecitabina oral en dosis de 825 mg/m² cada 12 h de lunes a viernes.

La cirugía se realizó entre la octava y duodécima semana post tratamiento neoadyuvante.

Se definió RPC según el *score* modificado de Ryan, que considera la total regresión del tumor (ausencia de células neoplásicas viables) o presencia de lagos de mucina acelulares en la pieza quirúrgica^{22,23}. Se definió como DS aquellos casos en que el resultado de la biopsia de la pieza quirúrgica mostró un estadio menor que el estadio clínico.

La decisión de QT adyuvante luego de la cirugía fue tomada caso a caso, considerando el compromiso ganglionar en la etapificación clínica (cN+) o patológica (pN+), grado de *downstaging* tumoral, infiltración perineural o linfática, depósitos tumorales, histología final, margen distal y radial, todo discutido en el comité oncológico local. Esta QT adyuvante fue aplicada caso a caso, según las guías internacionales, las que han variado en el tiempo.

Se definió la recidiva local según las características imagenológicas en el seguimiento.

Se definió SLE como la ausencia de recurrencia local o progresión a distancia en el lapso de tiempo transcurrido entre la RTM y la fecha del último control. Para el cálculo de la SG se consideró el lapso transcurrido entre la cirugía y la fecha del último seguimiento.

En el análisis exploratorio de datos se utilizaron estadísticos descriptivos expresados en porcentajes, medias y medianas. Para la determinación de asociaciones entre variables se utilizó χ^2 de Pearson y el *t-test* de Student, según correspondiese.

Para el estudio de factores asociados a RPC se realizó análisis con regresión logística y análisis uni-multivariado, mediante el modelo de regresión de Cox para el análisis de *hazard ratio*, en ambas regresiones se consideró un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se utilizó el *test* de Mantel-Haenszel para el análisis de las variables confundentes. En el análisis de supervivencia se aplicó el método de Kaplan-Meier y el *test Log-rank* para su comparación. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En el período estudiado 411 pacientes fueron operados de cáncer de recto en nuestra institución. Se realizó tratamiento con RTQT neoadyuvante en 143 pacientes. 78 pacientes (54,5%) fueron tratados en el periodo 2004-2013, mientras que 65 pacientes

(45,5%) fueron tratados tras la inclusión del cáncer de recto en las GES.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados se encuentran en la Tabla 1. En 27 pacientes (19%) se registró RPC. En el grupo de pacientes sin RPC se evidenció un porcentaje mayor de compromiso ganglionar ($p = 0,012$), mayor frecuencia de tratamiento con QT adyuvante ($p = 0,007$) y mayor porcentaje de recidiva local ($p = 0,004$).

En el análisis de regresión logística, los pacientes que no presentaron ganglios positivos en la etapificación clínica tuvieron 3,5 veces (IC 95%; 1,4-8,77) más probabilidad de presentar RPC que el grupo con ganglios positivos (Tabla 2).

El promedio de seguimiento fue de $4,2 \pm 2,2$ años. La SG a 5 años de toda la serie fue de un 75% (IC 95%; 65,48-82,40%). La SG del grupo con RPC fue un 94% (IC 95%; 59,79-79,41%) mientras que la del grupo sin RPC fue de un 71% (IC 95%; 66,64-99,20%) ($p = 0,018$) (Figura 1 y 2).

Tabla 1. Características generales del total de pacientes y de aquellos con y sin RPC

| | Todos (n = 143) | Con RPC (n = 27) | Sin RPC (n = 116) | Valor p |
|---|-----------------|------------------|-------------------|---------|
| Edad | 57,97 (13,94) | 61,54 (12,40) | 57,12 (14,20) | 0,133 |
| Sexo (Masculino) | 61,81% | 60,71% | 62,06% | 0,895 |
| Estadío T Clínico (n = 141) | | | | 0,611 |
| T2 | 7,09% | 11,11% | 6,14% | |
| T3 | 78,72% | 77,78% | 78,95% | |
| T4 | 14,18% | 11,11% | 14,91% | |
| Estadío N Clínico (n = 137) | | | | 0,012 |
| N+ | 80,15% | 62,96% | 84,40% | |
| Distancia del margen anal (n = 143) | | | | 0,195 |
| < 5 cm | 51,75% | 62,96% | 49,14% | |
| Tipo de cirugía (n = 143) | | | | 0,126 |
| Operación Hartmann | 1,39% | 0,00% | 1,72% | |
| Operación de Miles | 11,11% | 10,71% | 11,21% | |
| Panproctocolectomía | 1,39% | 0,00% | 1,72% | |
| RAB | 43,06% | 46,43% | 42,24% | |
| RAB TaTME | 2,08% | 3,57% | 1,72% | |
| RAUB | 11,81% | 7,14% | 12,93% | |
| RAUBIE | 11,81% | 0,00% | 14,66% | |
| RAUBIE TaTME | 15,28% | 25,00% | 12,93% | |
| Resección Transanal | 2,08% | 7,14% | 0,69% | |
| Quimioterapia Adyuvante (n = 140) | 62,86% | 40,74% | 68,75% | 0,007 |
| CEA (n = 101) | 7,65 (0,91) | 6,17 (1,35) | 8,03 (1,09) | 0,29 |
| Porcentaje de recidiva global (n = 143) | 19,58% | 0,00% | 24,14% | 0,004 |

RAB: Resección Anterior Baja; RAUBIE: Resección Anterior Ultrabaja Interesfinterica; TaTME: Resección Total del Mesorrecto via Transanal; CEA: Antígeno Carcinoembrionario.

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 2. Regresión logística univariable, factores asociados a RPC luego de RTQT

| | OR (IC 95%) | p |
|---------------------------------------|-------------------|-------|
| Género | | |
| Mujer | 1 (ref.) | |
| Hombre | 0,94 (0,40-2,20) | 0,895 |
| Grupos de edad | | |
| 0 - 40 años | 0,71 (0,53-9,70) | 0,800 |
| 41 - 60 años | 0,70 (0,07-6,8) | 0,760 |
| 61 - 80 años | 2,13 (0,23-19,6) | 0,506 |
| >= 81 años | 1 (ref.) | |
| Valor CEA | | |
| > 5 | 1 (ref.) | |
| <= 5 | 0,84 (0,31-2,25) | 0,729 |
| Etapificación | | |
| II | 3,5 (1,4-8,77) | 0,007 |
| III | 1 (ref.) | |
| Estadio T | | |
| T2 | 2,42 (0,39-15,08) | 0,341 |
| T3 | 1,32 (0,35-4,93) | 0,677 |
| T4 | 1 (ref.) | |
| Diferenciación tumoral | | |
| Bien | 0,12 (0,01-1,64) | 0,115 |
| Medianamente | 0,12 (0,01-1,42) | 0,093 |
| Mal | 1 (ref.) | |
| Distancia del margen anal (cm) | | |
| > 5 | 1 (ref.) | |
| <= 5 | 1,86 (0,79-4,38) | 0,153 |

CEA: Antígeno carcinoembrionario; OR: Odds Ratios; IC: Intervalo de Confianza.

La SLE a 5 años de toda la serie fue de un 78% (IC 95%; 70,34-84,87). La SLE en aquellos pacientes con RPC alcanzó un 100%, mientras que en aquellos sin RPC fue de un 74% (IC 95%; 64,08-81,28) (p = 0,008) (Figura 3).

La SG en los pacientes que presentaron DS alcanzó un 82% (IC 95%; 69,28-89,77%), mientras que en aquellos que no lo presentaron fue de un 60% (IC 95%; 41,37-73,90%) (p = 0,003) (Figura 4).

En aquellos pacientes que presentaron DS la SLE fue de un 85% (IC 95%; 74,84-91,16), mientras que en los pacientes que no mostraron DS fue de un 66% (IC 95%; 49,16-78,35) (p = 0,03) (Figura 5).

Los pacientes con RPC presentaron, significativamente, más probabilidades de sobrevida global comparado con los pacientes sin RPC, existiendo un riesgo de morir de un 87% menos (IC 95% 4-98%) en los pacientes con RPC. El DS también se relacionó, significativamente, con menos probabilidad de muerte y recidiva. Respecto de la histología tumoral, los pacientes con adenocarcinoma pobremente diferenciado presentaron 15 veces mayor riesgo de morir y 6,3 veces más riesgo de recidiva, comparado con el resto de los pacientes (Tabla 3). En la misma

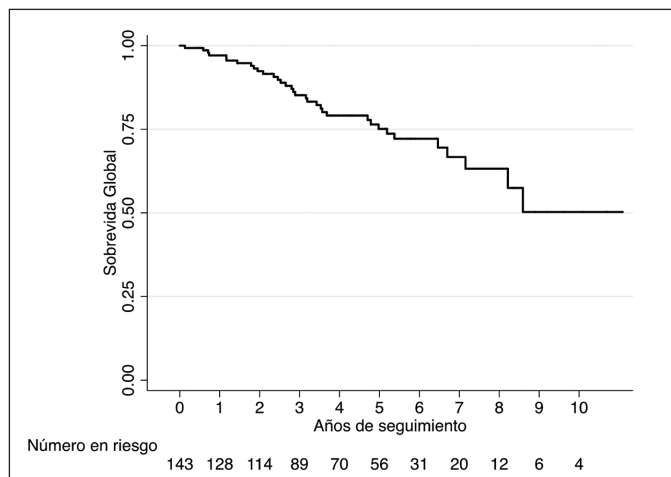


Figura 1. Curva de sobrevida global Kaplan-Meier, de todos los pacientes operados luego de radioquimioterapia neoadyuvante.

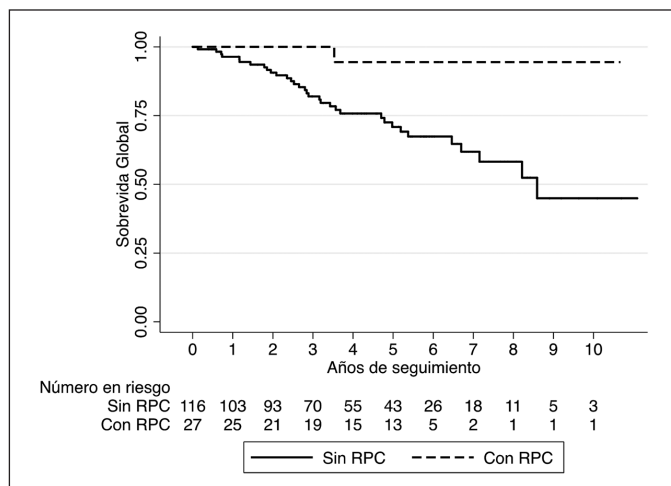


Figura 2. Curva de sobrevida global Kaplan-Meier, según Respuestas Patológica Completa.

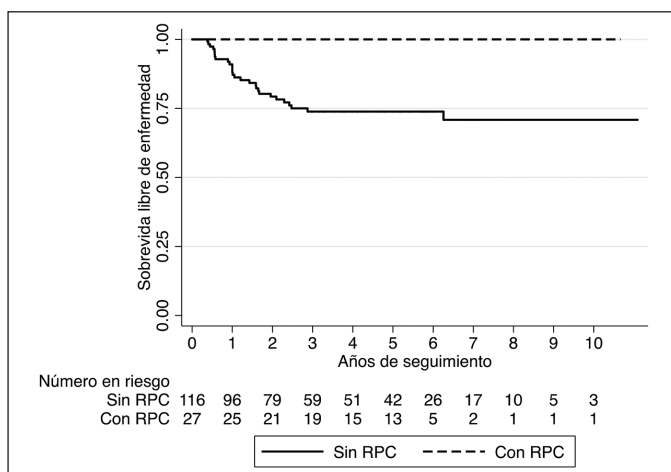


Figura 3. Curva de sobrevida libre de enfermedad Kaplan-Meier, según Respuestas Patológica Completa.

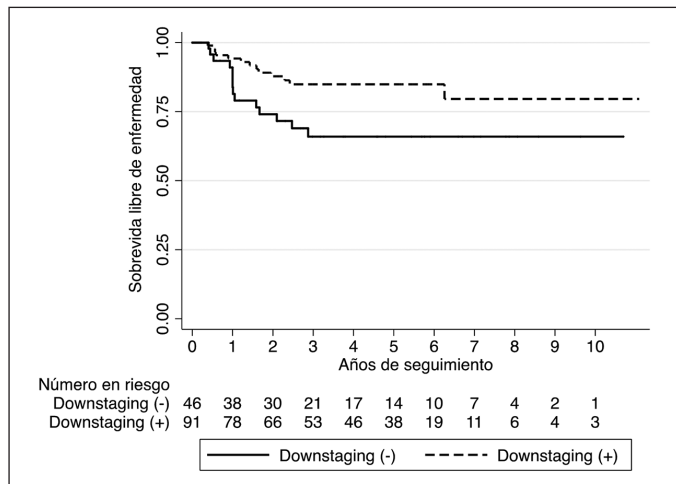


Figura 4. Curva de sobrevida global Kaplan-Meier, según downstaging.

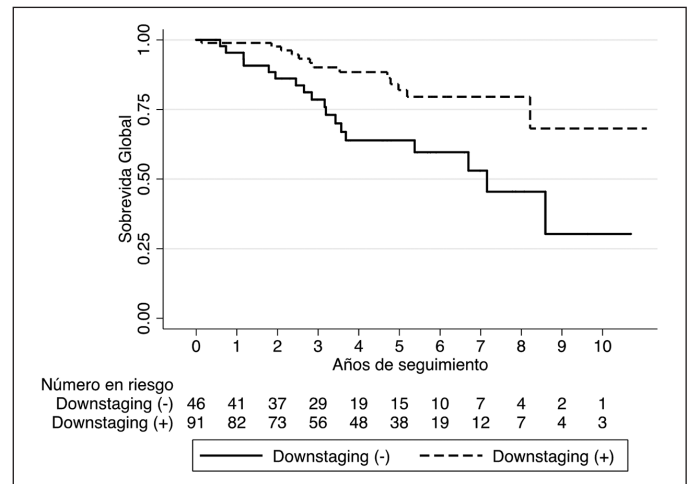


Figura 5. Curva de sobrevida libre de enfermedad Kaplan-Meier, según downstaging.

Tabla 3. Modelo univariado de regresión de Cox

| | Sobrevida Global | | SLE | |
|----------------------------------|--------------------|-------|-------------------|-------|
| | HR (IC 95%) | p | HR (IC 95%) | p |
| Respuesta patológica | | | | |
| Enfermedad residual | 1 (ref.) | | - | - |
| Respuesta patológica completa | 0,13 (0,02-0,96) | 0,045 | - | - |
| Downstaging total | | | | |
| Sin Downstaging | 1 (ref.) | | 1 (ref.) | |
| Con Downstaging | 0,35 (0,17-0,73) | 0,005 | 0,43 (0,16-0,94) | 0,033 |
| Quimioterapia adyuvante | | | | |
| Sin quimioterapia | 1 (ref.) | | 1 (ref.) | |
| Con quimioterapia | 2,65 (1,19-5,94) | 0,017 | 6,57 (2,0-21,8) | 0,002 |
| Estadio N histopatológico | | | | |
| N (-) | 1 (ref.) | | 1 (ref.) | |
| N (+) | 3,44 (1,73-6,82) | 0,000 | 2,7 (1,33-5,88) | 0,007 |
| Estadio T histopatológico | | | | |
| T1 | 1,2 (0,28-5,05) | 0,805 | 1,05 (0,25-4,46) | 0,939 |
| T2 | 0,63 (0,27-1,45) | 0,279 | 0,32 (0,01-1,08) | 0,066 |
| T3 | 2,5 (1,21-5,13) | 0,013 | 3,66 (1,55-8,62) | 0,003 |
| T4 | 1,91 (0,26-14,15) | 0,523 | 11,86 (2,7-52,03) | 0,001 |
| Distancia del margen anal (cm) | | | | |
| > 5 | 1 (ref.) | | 1 (ref.) | |
| ≤ 5 | 0,72 (0,36-1,42) | 0,349 | 0,58 (0,27-1,24) | 0,161 |
| Diferenciación de Adenocarcinoma | | | | |
| Bien | 0,37 (0,05-2,76) | 0,333 | 0,89 (0,27-3,01) | 0,858 |
| Medianamente | 0,87 (0,26-2,94) | 0,828 | 0,67 (0,25-1,82) | 0,444 |
| Pobremente | 15,04 (3,23-70,16) | 0,001 | 6,3 (1,46-27,58) | 0,014 |
| Presencia de Mucina | | | | |
| Sin | 1 (ref.) | | 1 (ref.) | |
| Con | 1,08 (0,48-2,4) | 0,859 | 0,82 (0,31-2,15) | 0,686 |
| Número de ganglios en biopsia | | | | |
| < 12 | 1 (ref.) | | 1 (ref.) | |
| ≥ 12 | 0,95 (0,48-1,90) | 0,9 | 1,3 (0,6-2,8) | 0,527 |

SLE: Sobrevida Libre de Enfermedad; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

Tabla 4. Modelo multivariante de regresión de Cox

| | Sobrevida Global HR (IC 95%) | p | SLE HR (IC 95%) | p |
|--|---------------------------------|-------|--------------------|-------|
| Respuesta Patológica | | | | |
| Enfermedad Residual | 1 (ref.) | | - | - |
| Respuesta Patológica Completa | 0,16 (0,02-1,2) | 0,074 | - | - |
| Downstaging Total | | | | |
| Sin Downstaging | 1 (ref.) | | 1 (ref.) | |
| Con Downstaging | 0,47 (0,21-1,05) | 0,069 | 0,76 (0,34-1,67) | 0,503 |
| Estadio N histopatológico | | | | |
| N (-) | 1 (ref.) | | 1 (ref.) | |
| N (+) | 3,0 (1,3-6,75) | 0,009 | 1,6 (0,73-3,54) | 0,232 |
| Quimioterapia Adyuvante | | | | |
| Sin Quimioterapia | 1 (ref.) | | 1 (ref.) | |
| Con Quimioterapia | 1,52 (0,6-3,86) | 0,381 | 4,5 (0,98-20,5) | 0,06 |
| Adenocarcinoma Pobremente Diferenciado | | | | |
| No | 1 (ref.) | | 1 (ref.) | |
| Si | 13,02 (2,71-62,52) | 0,001 | 3,7 (0,82-16,78) | 0,087 |
| Estadio T3 histopatológico | | | | |
| No | 1 (ref.) | | 1 (ref.) | |
| Si | 1,6 (0,68-3,78) | 0,278 | 2,6 (0,87-7,96) | 0,083 |
| Estadio T4 histopatológico | | | | |
| No | - | - | 1 (ref.) | |
| Si | - | - | 49 (3,96-607) | 0,002 |

SLE: Sobrevida Libre de Enfermedad; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

tabla se observa que los pacientes que presentaron compromiso ganglionar en el espécimen quirúrgico, tuvieron un mayor riesgo de muerte y de recidiva. Al evaluar la influencia del estadio patológico del tumor (ypT) en la SG los tumores estadificados como ypT3 e ypT4 se asociaron con mayor riesgo de recidiva.

La administración de quimioterapia post-operatoria se asoció a mayor probabilidad de muerte y recidiva. No se registraron pacientes con recidiva en el grupo con RPC.

En la Tabla 4 se presentan los resultados de la regresión multivariante de Cox luego de manejar variables confundentes. Según este análisis, el compromiso ganglionar y la presencia de adenocarcinoma pobremente diferenciado aumentan el riesgo de muerte. En cuanto a la SLE, la variable ypT4 es la que presentó mayor riesgo de recidiva.

Discusión

La RTQT neoadyuvante seguida de RTM es el tratamiento de elección en el cáncer de recto localmente avanzado. Tras la neoadyuvancia, una buena

parte de los tumores rectales presenta cambios morfológicos de regresión y, según la literatura publicada, entre 15 y 37% de los pacientes presenta una RPC^{22-25,32}. En el presente estudio se registró un 19% de RPC, cifra concordante con los resultados internacionales y con los datos publicados en Chile^{13-16,19,20}.

La respuesta tumoral post neoadyuvancia no solo se encuentra relacionada con la mayor probabilidad de conservar el aparato esfintérico, sino que además ha demostrado tener una estrecha relación con la SG y la SLE. En el metaanálisis de Maas et al., que incluyó 3.105 pacientes, 484 (15,6%) presentaron RPC. En este grupo la SG fue, significativamente, mayor que en aquellos pacientes sin RPC (87,6% versus 76,4%)²⁴. El metaanálisis publicado por Martin et al, incluyó a 3.363 pacientes, 1.263 (37,5%) presentaron RPC. En pacientes con RPC la SG a 5 años fue de un 90,2%, teniendo una ventaja en supervivencia de 3,3 veces respecto a aquellos pacientes sin RPC²⁵. A su vez, el metaanálisis de Zhang et al. muestra 7 estudios con SLE significativa posterior a tratamiento neoadyuvante con SLE de hasta 84%³³.

Tal como en los estudios mencionados, en nues-

tro estudio la RPC se comportó como un factor que impactó, de manera importante, en la SG a 5 años, en pacientes que presentaron RPC la SG fue, significativamente, mayor respecto a los pacientes sin RPC. Estos resultados son similares a los comunicados en otras publicaciones nacionales^{19,20}.

Los estudios de Maas et al. y Martín et al. encontraron también una relación entre RPC y SLE. En el metaanálisis de Maas et al. la SLE a 5 años fue de 83,3% en el grupo con RPC, mientras que en aquellos pacientes sin RPC ésta fue de 65,6%. Estos resultados fueron confirmados por Martín et al, que reportaron una SLE de 87% en pacientes con RPC, con una probabilidad de estar vivo a 5 años 4,3 veces mayor a aquellos pacientes sin RPC. Los resultados obtenidos en nuestro trabajo son similares, pues la SLE en pacientes con RPC fue un 100% mientras en aquellos pacientes sin RPC fue, significativamente, menor. En Chile, los estudios de Suárez et al y Bannura et al han recogido y comunicado de forma consistente la SLE y nuestros resultados son comparables a los descritos por estos autores^{15,19}.

Dada la relevancia que posee la RPC para la SG y la SLE, varios estudios han analizado diversos factores predictores de RPC. Entre ellos destacan el tiempo transcurrido entre el término de la RTQT y la cirugía, valores de CEA pre y post RTQT, etapificación del tumor primario y etapificación nodal regional, el grado de diferenciación tumoral, las características endoscópicas del tumor primario y la distancia del tumor hasta el margen anal^{26-31,34}.

El estudio publicado por Kalady et al incluyó 306 pacientes con cáncer de recto, en el 24% se evidenció RPC, el mayor porcentaje de éstas se registró luego de la octava y hasta la décima segunda semana post RQMT, no encontrándose un aumento significativo de RPC luego de este periodo²⁴. En nuestro estudio el tiempo transcurrido entre el término de la RTQT y la cirugía fue de entre 8 y 12 semanas, registrándose un 19% de RPC. Entre los estudios nacionales publicados previamente, el tiempo desde el término de la RTQT hasta la cirugía fue de 4-8 semanas sin que se identifiquen diferencias notables entre estudios respecto del número de RPC obtenidas. Bannura et al reportaron un 13% de RPC, considerando un plazo de 6-8 semanas para la cirugía, mientras que Espínola et al encontraron RPC en 15,1% de pacientes operados en el mismo lapso de tiempo tras la neoadyuvancia. Escalona et al encontraron RPC en el 17,2% de los pacientes operados entre 4-6 semanas tras la RTQT^{16,19,20}.

La etapificación ganglionar clínica (cN) también ha sido implicada como un factor predictor de respuesta al tratamiento neoadyuvante. Varios estudios

han reportado que aquellos pacientes etapificados como N0 tienen hasta 4 veces más probabilidades de presentar una RPC²⁶⁻²⁸. En el presente estudio el único predictor de RPC que alcanzó significación estadística fue el *status* ganglionar clínico, según el cual los pacientes cN0 tuvieron 3,5 veces más probabilidad de presentar una RPC. De modo interesante, a nivel nacional, solo el estudio de Espínola et al. exploró posibles factores predictores de RPC. En dicho estudio factores tales como edad, sexo, localización tumoral, estadios T y N, histología y grado de diferenciación histológica y tipo de cirugía realizada no estuvieron asociados a RPC. Sin embargo, no es posible establecer una comparación consistente con los resultados obtenidos en el presente estudio.

Es necesario destacar que, al día de hoy, la identificación de factores predictivos de RPC es objeto de controversia y no se ha demostrado categóricamente que alguna característica clínica, radiológica, metabólica o molecular pueda predecir con suficiente sensibilidad o especificidad la probabilidad de alcanzar una RPC²⁶.

En cuanto al DS, los resultados de este estudio son concordantes con otros estudios publicados en nuestro medio. Aquellos pacientes que presentaron DS tuvieron una SG y SLE, significativamente, mayor que el resto de los pacientes^{15,19,20}. Estos hallazgos son similares a los descritos por Rödel et al., que en su estudio describen que los pacientes con menos regresión tumoral tras el tratamiento con RTQT neoadyuvante presentaron peor SG y SLE³¹.

En nuestro análisis tanto la RPC como el DS demostraron ser factores que disminuyeron el riesgo de recidiva e impactaron positivamente en la SG. Por el contrario, el estatus ypN(+) y los tumores pobremente diferenciados se asociaron con mayor riesgo de recidiva y muerte. Al evaluar la influencia del ypT en la SG, aquellos tumores estadificados como ypT3 e ypT4 se asociaron con mayor riesgo de recidiva y muerte. Estos resultados son concordantes con los datos mostrados por el metaanálisis de Maas et al. La asociación entre la administración de QT adyuvante y mayor probabilidad de recidiva y muerte puede ser explicado por otro de los resultados de este metaanálisis. Los pacientes ypT3-4 se mostraron resistentes al tratamiento con RTQT neoadyuvante lo que da cuenta de una biología tumoral menos favorable, no obteniendo tampoco beneficio de QT adyuvante, impactando negativamente en el pronóstico²⁴.

Luego de realizar el análisis multivariado de Cox, la RPC y el DS continuaron siendo factores protectores, aunque sin significación estadística, dado que la decisión de quimioterapia adyuvante

ARTÍCULO ORIGINAL

fue determinada por el estatus N(+) pre y postquirúrgico. Un número importante de pacientes con RPC o DS recibieron adyuvancia lo cual, según nuestra interpretación, produjo un impacto positivo en la SG y la SLE.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son el análisis retrospectivo de los datos y el limitado tiempo de seguimiento respecto del rango de tiempo que abarca el período estudiado. Pese a lo anterior, la cohorte de pacientes ha sido ingresada de forma consecutiva y los datos del seguimiento se han recopilado, prospectivamente, para ser incluidos en la base de datos de la unidad de coloproctología del nuestro hospital.

Hasta donde sabemos, este es el estudio nacional con el mayor número de pacientes incluidos y, hasta la fecha, es el único que incluye pacientes tratados tras la incorporación del cáncer de recto en las GES. Este factor había sido reconocido por algunos auto-

res como una importante dificultad para el acceso al tratamiento y la inclusión de pacientes en estudios¹³.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Aprobado por el comité de ética del Hospital clínico de la Universidad de Chile.

Bibliografía

1. Globocan2018. Disponible en www.gco.iarc.fr. Consultado el 23 de enero de 2020.
2. Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. ESMO Guidelines Committee, Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28:22-40.
3. Tapia EO, Roa SJ, Manterola DC, Bellolio JE. Cáncer de Colon y Recto: Descripción Morfológica y Clínica de 322 Casos. *Int. J. Morphol* 2010;28:393-8.
4. Zárate AJ, Alonso FT, Garmendia ML, López-Köstner F. Increasing crude and adjusted mortality rates for colorectal cancer in a developing South American country. *Colorectal Dis*. 2013;15:47-51.
5. Tamizaje de cancer colorectal en las Américas. Situación y retos. Disponible en www.paho.org. [Consultado el 20 de enero de 2020].
6. Ma B, Gao P, Wang H, Xu Q, Song Y, Huang X, et al. What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. *Int J Cancer* 2017;141:1052-65.
7. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1731-40.
8. Fleming F, Pahlman L, Monson J. Neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54:901-12.
9. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the MD Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:1027-38.
10. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/AO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30:1926-33.
11. Yeo S, Kim D, Kim T, Chang H, Oh J, Park W, et al. Pathologic complete response of primary tumor following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-terms outcomes and prognostic significance of pathological nodal status (KROG 09-01). *Ann Surg*. 2010;252:998-1004.
12. Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, Pisano M, Nigri GR, Fancellu A, et al. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:2822-32.
13. Zúñiga A, Escalona A, López-K F, Rahmer A, Álvarez M, Besa P, et al. Cáncer de recto localmente avanzado: impacto de un protocolo de radioquimioterapia preoperatorio en los resultados quirúrgicos inmediatos. *Rev Chil Cir*. 2001;53: 551-6.
14. Fernández R, Trujillo C, Habst H. Cáncer de recto: radioquimioterapia preoperatoria. *Rev Chil Cancerol Hematol*. 2001;11:157-61.
15. Suarez J, González P, Giannini O, Rey G, González R, Adelsdorfer C, et al. Buen control y sobrevida post resección curativa de cáncer de recto medio e inferior. *Protocolo terapéutico multimodal, selectivo*. *Rev Chil Cir*. 2003;55: 584-90.
16. Escalona A, Zúñiga A, López-K F, Rahmer A. Radioquimioterapia preoperatoria y resección radical del cáncer localmente avanzado del recto: análisis de los hallazgos histopatológicos y su repercusión clínica. *Rev Chil Cir*. 2003;55:55-9.
17. Melkonian E, Villar V, Parada H, Diaz H, Campaña G, Opazo P, et al. Radioquimioterapia preoperatoria en cáncer de recto. *Rev Chil Cir*. 2003;55:46-9.
18. Deichler F, Fernández P, Santana G,

- Fonfach C, Avendaño R, Murua A, et al. *Cáncer de Recto. Cuadernos de Cirugía* 2006;20:28-35.
19. Bannura G, Barrera A, Melo C, Contreras J, Soto D. Resultados del tratamiento con neoadyuvancia del cáncer de recto localmente avanzado. *Rev Chil Cir.* 2010;62:607-13.
 20. Espínola D, Molina ME, Bellolio F, Gellona J, Bustos M, Zúñiga A. Respuesta patológica completa en pacientes sometidos a neoadyuvancia en cáncer de recto. *Rev Chil Cir.* 2013;65:333-7.
 21. Guía legal sobre Plan GES o AUGE. Disponible en www.bcn.cl. [Consultado el 26 de enero de 2020].
 22. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47:141-6.
 23. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1851-57.
 24. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010;11:835-44.
 25. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2012;99:918-28.
 26. Ryan JE, Warriar SK, Lynch AC, Ramsay RG, Phillips WA, Heriot AG. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2016;18:234-46.
 27. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg.* 2009;250:582-9.
 28. Garland ML, Vather R, Bunkley N, Pearse M, Bissett IP. Clinical tumour size and nodal status predict pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:301-7.
 29. Yoon SM, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Koom WS, et al. Clinical parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:1167-72.
 30. Al-Sukhni E, Attwood K, Mattson DM, Gabriel E, Nurkin SJ. Predictors of Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1177-86.
 31. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzezi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:8688-96.
 32. Zhang X, Ma S, Guo Y, Luo Y, Li L. Total neoadjuvant therapy versus standard therapy in locally advanced rectal cancer: A systematic review and meta-analysis of 15 trials. Vol. 17, *PLoS ONE. Public Library of Science*; 2022.
 33. Asoglu O, Bulut A, Aliyev V, Piozzi GN, Guven K, Bakır B, et al. Chemoradiation and consolidation chemotherapy for rectal cancer provides a high rate of organ preservation with a very good long-term oncological outcome: a single-center cohort series. *World J Surg Oncol.* 2022;20:358.
 34. Saraf A, Roberts HJ, Wo JY, Parikh AR. Optimal Neoadjuvant Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer by Risk Assessment and Tumor Location. (JNCCN) *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* Harborside Press 2022; 20:1177-84.