

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“RESPUESTA PATOLÓGICA DE RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN
CÁNCER DE RECTO, CURSO CORTO VERSUS CURSO LARGO”**


Por

DR. (A) CRHYS ERENDIRA FIGÓN MUÑOZ

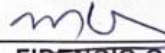
**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA**

NOVIEMBRE, 2023


**"RESPUESTA PATOLÓGICA DE RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE
EN CÁNCER DE RECTO, CURSO CORTO VERSUS CURSO LARGO"**




DRA. CINDY SHARON ORTIZ ARCE
DIRECTOR DE LA TESIS




DR. MANUEL FIDENCIO GUERRERO GARZA
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD



DRA. LESLIE SHANTAL VELARDE BORJAS
JEFA DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD



DRA. CINDY SHARON ORTIZ ARCE
JEFA DE DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



DR. PEDRO RUBÉN LEÓN ARCEO
JEFE DE SERVICIO O DEPARTAMENTO



DR. MED. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
SUBDIRECTOR DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Leonel Figón García y María Angélica Muñoz Pérez, por su apoyo incondicional, su paciencia y amor durante todos estos años.

A mi hermano, Derek Bryan Figón Muñoz, por acompañarme a sobrevivir este largo y arduo camino.

A mis tíos, Esteban Oviedo Figón y Eliazar Hernández Cruz, por adoptarme y aconsejarme como si fuera uno de sus hijos.

A la hermana que la Oncología me regaló, Marlene Isabella Córdova Garza, por motivarme a seguir adelante.

A la mamá que la Oncología me regaló, la doctora Julia Angelina Sáenz Frías, por ser una de mis mejores profesoras.

A la doctora Regina Pantoja López, por ser, además de mi profesora, amiga, escucharme y asesorarme no solo en lo académico sino también en la vida.

Al doctor Mario Alberto Sánchez Prieto, por extender su mano amiga aún en medio de sus propias tormentas.

A mis amigos, Jorge Omar Espinosa Tovar y Omar Andrés Torres Galindo, que, por la Oncología, se convirtieron en familia.

A mi primer amigo de la residencia, Marco Polo Santiago López, que ha estado pendiente de mi en cada etapa de la residencia.

A mis mejores amigos de la universidad, Juan Pablo Jiménez, Almaraz, Perla Vianney Puente Sujo y Manuel Lerma Gutiérrez, porque a pesar de la distancia siempre estuvieron presentes.

A todas y cada una de las personas que contribuyeron en mi formación como residente para llegar al final de esta carrera.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Capítulo I	
1. RESUMEN.....	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.....	2
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.....	15
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.....	16
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.....	24
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN.....	28
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN.....	30
Capítulo IX	
9. ANEXOS.....	31
9.1 Estadificación Tumor-Ganglio-Metástasis (TNM) y Etapas Clínicas Anatómicas/Grupos Pronósticos (AJCC 8).....	31
9.2 Solicitud de Excepción de Consentimiento Informado.....	33
9.3 Hoja de Recolección de datos.....	34
9.4 Efectos Agudos Secundarios Asociados al	

Tratamiento de acuerdo con la escala de la RTOG.....	35
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA.....	36
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	55

INDICE DE TABLAS		Tabla	Página
1.	Resumen de las Variables en Estudio.....		21
2.	Características Generales de los pacientes.....		24
3.	Tiempos de Espera para los distintos Tratamientos con RT y Cirugía.....		25
4.	Tipos de Respuesta al Tratamiento con RT, curso largo vs curso corto.....		26
5.	Toxicidades Agudas del Tratamiento con RT.....		27

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Tipos de Respuesta Obtenida en pacientes tratados con RT	
Neoadyuvante curso corto vs curso largo.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS

RM: resonancia magnética

QT/RT: quimiorradioterapia

RLR: recurrencia locorregional

Fx: fracción, fracciones

RT: radioterapia

QT: quimioterapia

TNT: terapia neoadyuvante total

CL: control local

SG: supervivencia global

SLE: supervivencia libre de enfermedad

RPC: respuesta patológica completa

FOLFOX: 5-fluoruracilo, leucovorin y oxaliplatino

CAPOX: capecitabina y oxaliplatino

FOLFIRINOX: 5-fluoruracilo, leucovorin, irinotecán y oxaliplatino

RCC: respuesta clínicamente completa

W&W: observar y esperar

CAPÍTULO I RESUMEN

“Respuesta al Tratamiento con Radioterapia Neoadyuvante Curso Corto versus Curso Largo en los Pacientes con Cáncer de Recto en un Hospital de Tercer Nivel de Atención del Noreste de México”

Cindy Sharon Ortiz Arce, Miguel Ángel Souto Del Bosque, Alejandro Olmos Guzmán, Crhys Erendira Figón Muñoz

Antecedentes: El cáncer rectal es la tercera neoplasia más frecuente en ambos sexos, por lo cual se considera una prioridad de atención en salud. Recientemente, se han reportado tratamientos hipofraccionados para el manejo neoadyuvante en cáncer rectal, que han demostrado resultados similares al uso de esquemas convencionales, con el beneficio de ofertar la dosis total de tratamiento en 5 días en lugar de 28. Por lo anterior, se comenzó a implementar tratamientos acortados en cáncer de recto, sin que se haya evaluado la respuesta y tolerancia al tratamiento; por lo cual consideramos importante realizar este estudio, para conocer los desenlaces oncológicos obtenidos en nuestra población. **Objetivo:** Comparar la respuesta patológica de la radioterapia neoadyuvante en cáncer de recto, curso corto versus curso largo. **Material y Métodos:** Estudio de cohorte, multicéntrico, retrospectivo, comparativo del Departamento Clínico de Radioterapia, UMAE No. 25, Monterrey, N.L. y No. 1, León, Gto., IMSS, de pacientes con cáncer rectal, mayores de 16 años, de todas las etapas clínicas, localizado en cualquier tercio, tratados con radioterapia. **Resultados.** De abril de 2022 a febrero de 2023 se analizaron 40 pacientes con una edad media de 62 años, la mayoría localizados en tercio medio (38%), de etapa clínica IIIB (35%). 25 de los 40 pacientes (63%) fueron tratados con el curso corto. El tiempo medio a la cirugía fueron 10 semanas. Hubo 6 respuestas patológicas completas, de las cuales 8% fueron del curso corto. Se registraron toxicidades gastrointestinal y genitourinaria en un 13% y 5%, respectivamente. **Conclusión.** Debemos ser más estrictos en la selección de pacientes a fin de que sean candidatos adecuados para el curso corto de RT neoadyuvante.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El cáncer rectal representa un tercio de todos los cánceres colorrectales con la segunda incidencia más alta y la segunda causa más alta de muerte por cáncer en la sociedad occidental.¹

La disponibilidad de diversas opciones de tratamiento y la posibilidad de utilizar diferentes regímenes ha dado lugar a una creciente demanda de estadificación preoperatoria fiable. La posibilidad de tener información más precisa relacionada con las estructuras pélvicas como la posibilidad de distinguir un tumor de la pared rectal, representar la fascia mesorrectal,² identificar estructuras anatómicas útiles para apoyar una técnica quirúrgica óptima³ y caracterizar mejor los ganglios linfáticos sospechosos,⁴ hizo de la resonancia magnética (RM) la principal técnica de imagen en la evaluación del cáncer de recto. Con base en imágenes de RM, capaces de identificar factores de mal pronóstico antes de la operación, fue posible dividir a los pacientes con cáncer de recto en tres grupos ("buenos", "malos" y "feos"), de acuerdo con sus riesgos de falla local y sistémica.⁵

Para los tumores "buenos", la cirugía por sí sola es el pilar del tratamiento. Solo para tumores ubicados en el recto distal, la quimiorradioterapia (QT/RT) se puede considerar con una intención neoadyuvante/definitiva para aumentar la preservación del esfínter o lograr la preservación del órgano mediante la omisión de la cirugía o una combinación con la escisión local en casos seleccionados.⁶ En los pacientes con características de resonancia magnética "malos" se ha establecido un tratamiento neoadyuvante para reducir tanto los riesgos de recurrencia locorregional (RLR) como de metástasis a distancia. Se han probado dos regímenes diferentes: QT/RT convencional de curso largo, 45–50.4 Gy con fracciones (fx) de 1.8–2 Gy durante 5–6 semanas, utilizada principalmente en el sur de Europa y en los Estados Unidos y radioterapia (RT) de curso corto, 25 Gy

con fx de 5 Gy durante 5 días, sin quimioterapia (QT) preoperatoria, utilizada principalmente en el norte de Europa.

Para el grupo “feo”, caracterizado por un alto riesgo de recurrencia local y metástasis a distancia, se recomienda RT curso largo neoadyuvante. Para optimizar el tratamiento, la QT sistémica se puede administrar antes o después de la RT neoadyuvante, denominada terapia neoadyuvante total (TNT).⁷

Durante las últimas 3 décadas, el papel de la RT en el manejo de los cánceres de recto localmente avanzados se ha modificado gradualmente. En los años 80 tuvo un papel adyuvante predominante debido a su potencial para reducir la recurrencia pélvica después de la resección quirúrgica y aumentar las tasas de supervivencia cuando se combina con QT,⁸ la RT fue desafiada, a principios de los años 90, con la introducción de la escisión mesorrectal total que disminuyó significativamente la RLR por sí sola, cuestionando la necesidad de RT antes o después de la cirugía.⁹

Varios ensayos aleatorizados de curso corto¹⁰⁻¹⁵ han demostrado la importancia de la RT preoperatoria más la escisión mesorrectal total para reducir la RLR en pacientes con cáncer de recto en estadio II y III. La suposición de que agregar QT a la RT preoperatoria de curso largo podría aumentar el efecto local de la RT llevó a la comparación entre la RT y la QT/RT como régimen neoadyuvante.¹⁶

La adición de QT concomitante a la RT preoperatoria resultó en un aumento significativo en el control local (CL) mientras que solo aumentó levemente la toxicidad aguda, sin afectar la adherencia a la RT, la viabilidad de la cirugía (sin aumento de la morbilidad postoperatoria) o la adherencia a la QT adyuvante. Sin embargo, no se observó una mejora significativa en la supervivencia global (SG) en ningún ensayo individual.⁶

Varios estudios^{13-15,17,18} han investigado los regímenes de RT curso corto y curso largo, incluso si la población inscrita no era completamente comparable considerando que los regímenes de RT curso corto incluían pacientes en etapas tempranas (estadio T1–T2 y algunos T3 resecable, Anexo 1), mientras que los estudios de RT curso largo consideraron principalmente pacientes con cáncer de recto localmente avanzados (T3, T4 y tumores irresecables). Aunque se esperaba que el curso largo tuviera las ventajas de una mayor preservación del esfínter y menores tasas de complicaciones, varios estudios aleatorizados de fase III^{19,20} no han encontrado diferencias en los resultados oncológicos [supervivencia libre de enfermedad (SLE), SG, supervivencia libre de recaída local].

Sin embargo, el programa de RT curso largo mostró una mayor tasa de respuesta patológica completa (RPC) y un margen de resección negativo para malignidad. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Ngan et al.²¹ con una tendencia de mejor tasa de CL con RT curso largo en lesiones rectales distales. Afirmando que no existe una evidencia real para recomendar una modalidad de

tratamiento sobre la otra, los resultados de Ngan et al. justifican la práctica común de tratar un tumor que se localiza en el recto distal, cerca del esfínter anal y/o tumores T4 o margen de resección circunferencial positivo localmente avanzados con un esquema de RT curso largo.

Para comprobar si el mayor intervalo entre el final de la RT y la cirugía era responsable de la mayor tasa de RPC del CL, se probó un régimen de RT curso corto con cirugía diferida (entre 6 y 8 semanas después de la RT). Se informó una tasa más alta de RPC para la cirugía diferida en comparación con la cirugía inmediata después de la RT curso corto.²² Se observaron resultados oncológicos similares para RT curso corto temprano y tardío, con una mayor tasa de toxicidad por radiación aguda en el grupo tardío y una tasa significativamente mayor de complicaciones posoperatorias en el grupo de cirugía temprana.

Teniendo en cuenta la mejora esencial del CL alcanzado con los modernos tratamientos neoadyuvantes y la técnica quirúrgica de escisión mesorrectal total, la reducción de los efectos secundarios relacionados con el tratamiento y las complicaciones postoperatorias es ahora una prioridad. En RT curso largo y curso corto con retraso, se considera estándar un descanso de 6-8 semanas después de la RT, con una mayor morbilidad quirúrgica cuando la cirugía se retrasa 11 semanas después de RT curso largo según un ensayo aleatorizado,²³ aunque este hallazgo no se pudo confirmar en otros ensayos prospectivos.^{24,25} Durante las últimas décadas ha surgido un creciente interés por el tratamiento

intensivo, principalmente enfocado al cáncer de recto localmente avanzado y metastásico. Con el enfoque estándar de QT/RT, solo entre el 11 y el 18% de los pacientes lograrán una RPC.²⁶⁻³¹ Debido a que este pequeño grupo de pacientes muestra un pronóstico general claramente mejorado en comparación con los pacientes con una respuesta menor o nula,³² se han explorado varias estrategias para mejorar la tasa de RPC o incluso omitir la cirugía en casos seleccionados. Estos incluyen el uso de regímenes de QT más intensivos concurrentes con la radiación, la adición de agentes dirigidos a la QT/RT concurrente, el aumento de la dosis de radiación, el uso de fraccionamientos alterados, el uso secuencial de QT y RT o regímenes de QT intensificada de inducción o consolidación en el entorno neoadyuvante.

Existe el mayor nivel de evidencia para agregar oxaliplatino a la QT/RT neoadyuvante estándar basada en 5-fluoruracilo. Hasta el momento se han publicado los resultados de seis ensayos de fase III^{26-31,33,34} que abordan este tema. Aunque dos informaron tasas significativamente mayores de RPC^{26,31} y uno mejoró significativamente la SLE,²⁶ todos los demás no mostraron mejoras significativas en los principales criterios de valoración oncológicos, mientras que informaron un aumento de las toxicidades.^{27-30,33} Sin embargo, la adición de oxaliplatino a la QT/RT concurrente aún podría considerarse en pacientes con necesidad urgente de reducción de tamaño o integrados en enfoques de manejo no quirúrgico o TNT.

Otra posibilidad de mejorar los efectos de la QT/RT es simplemente aumentar la dosis de radiación. Desde Appelt et al. proporcionaron pruebas claras de una relación dosis-respuesta entre 50.4 y 70 Gy dependiendo de las categorías T y N previas al tratamiento,³⁵ varios ensayos observacionales prospectivos y de fase I/II han evaluado el aumento de la dosis en el rango mencionado dentro de diferentes regímenes de QT concurrentes.³⁶⁻⁷¹ El aumento de la dosis se logró ya sea agregando más fx en el fraccionamiento convencional, usando regímenes de fraccionamiento alterados o agregando un refuerzo de braquiterapia. Las tasas de RPC informadas variaron de 0 a 50% con un promedio ponderado de 22%.⁶⁶ Mohiuddin et al.^{36,37} informaron un estudio comparativo que utilizó el fraccionamiento convencional con dosis estándar (45 a 50 Gy) o dosis escalada (55 a 60 Gy) y observaron un aumento significativo de la tasa de RPC con el aumento de la dosis (13% frente a 44%). Con respecto a los refuerzos de braquiterapia, un ensayo de fase II con una cohorte emparejada encontró un aumento significativo en las tasas de RPC (12% frente a 29%),⁶³ mientras que un ensayo danés de fase III no observó una diferencia significativa en dichas tasas.⁵⁷

Todas las estrategias mencionadas tenían como objetivo mejorar la parte de QT o RT durante la QT/RT concurrente y solo permitieron aumentos moderados debido a la preocupación de la toxicidad. Sin embargo, los regímenes de QT de combinación de dosis intensa solos pueden dar lugar a tasas considerables de descenso del estadio y tasas de RPC, como lo indican varios estudios.⁷² Por lo tanto, parece razonable la QT/RT más QT combinada de dosis intensa secuencial

en el entorno neoadyuvante para mejorar las tasas de RPC (conocidas como TNT). Varios ensayos ya han informado resultados alentadores utilizando diferentes programas de QT/RT y QT combinada secuencial.^{20,24,25,73-79} Las tasas de RPC informadas oscilaron entre el 14% y el 37% en los brazos de TNT en comparación con el 11% y el 25% en los brazos de QT/RT estándar de los estudios comparativos, lo que indica la superioridad del enfoque de TNT. Además, los ensayos aleatorios más grandes observaron beneficios significativos en términos de ausencia de enfermedad en los brazos de TNT atribuidos principalmente a una reducción de fallas a distancia.^{24,87,91-93} El grupo polaco realizó un ensayo de fase III que aleatorizó a 515 pacientes con tumores T3 o T4 fijos a QT/RT de larga duración [50.4 Gy con 5-fluoruracilo, leucovorin y oxalipatino (FOLFOX)] o a RT de corta duración (25 Gy) seguido de 3 ciclos de QT de consolidación con FOLFOX antes de la cirugía.⁸⁸ No observaron diferencias significativas en las tasas de resecciones con márgenes negativos para malignidad (objetivo final primario), las tasas de RPC o SLE. El beneficio significativo de SG a los 3 años (73% frente a 65%) desapareció con un seguimiento más prolongado.²⁰ El grupo RAPIDO usó un enfoque similar al aleatorizar a 911 pacientes con cáncer de recto de alto riesgo (definido como T4, N2, invasión venosa extramural y fascia mesorectal positivas para malignidad) a QT/RT de larga duración (50.4 Gy más capecitabina) o 25 Gy seguidos de seis ciclos de QT de consolidación con capecitabina y oxaliplatino (CAPOX) o nueve ciclos de FOLFOX.⁹¹ Encontraron tasas significativamente mejoradas de RPC (28% frente a 14%) a favor del brazo de TNT, que se produjo a costa de un

aumento significativo de la toxicidad aguda de grado 3 (48% frente a 25%).^{91,92} Además, describieron un beneficio significativo para el brazo de TNT en términos de fracaso del tratamiento relacionado con la enfermedad (24% frente a 30%).⁹²

Finalmente, el grupo francés⁹³ probó la TNT mediante QT de inducción en 461 pacientes con lesiones T3/T4. Los pacientes recibieron QT/RT de larga duración (50 Gy más capecitabina) seguida de cirugía y QT adyuvante (12 ciclos de FOLFOX6 modificado u 8 ciclos de CAPOX) o QT de inducción con 6 ciclos de 5-fluoruracilo, leucovorin, irinotecán y oxaliplatino (FOLFIRINOX modificado) seguida de QT/RT, cirugía y QT adyuvante menos intensiva (6 ciclos de FOLFOX6 modificado o 4 ciclos de CAPOX). Al igual que en el ensayo RAPIDO, describieron tasas de RPC significativamente mejoradas (28% frente a 12%) y tasas de SLE a 3 años (76% frente a 69%) para el brazo de TNT.⁹³

En resumen, actualmente existen varias estrategias para mejorar la tasa de RPC mediante la intensificación del tratamiento neoadyuvante, siendo el enfoque TNT probablemente el más prometedor, ya que apunta no solo a la tasa de RPC, sino que también parece reducir las tasas de fracaso a distancia con un mejor cumplimiento del tratamiento y una toxicidad aceptable.

Investigadores de la Universidad de Sao Paulo fueron los primeros en ser pioneros en el enfoque de manejo no quirúrgico selectivo para pacientes con cáncer distal de recto potencialmente resecable que experimentan una respuesta

clínicamente completa (RCC) a la QT/RT.⁹⁴ En los primeros informes, HabrGama et al. describió los resultados de 361 pacientes con cáncer de recto distal T2-4 o N positivo tratados con QT/RT neoadyuvante estándar (50.4 Gy más 5-fluorouracilo/leucovorín) y se evaluó la respuesta 8 semanas después con estudios clínicos, endoscópicos y radiológicos. Los pacientes con RCC inicial (n=122, 34%) se sometieron a una estrategia estricta de “observar y esperar” [“watch and wait” (W&W)] con exámenes mensuales durante el primer año; 23 de estos 112 pacientes (19%) desarrollaron un nuevo crecimiento local del tumor dentro de los 12 meses. Solo se consideró que los pacientes sin recrecimiento local dentro del primer año de seguimiento tenían una “RCC sostenida”. Un total de 99 de 361 (27.4%) pacientes cumplieron los criterios de RCC sostenida y tuvieron un seguimiento medio de 60 meses, durante los cuales 5 pacientes desarrollaron recurrencias endoluminales (todas rescatadas), 7 distantes y 1 combinada.⁹⁵

Un análisis retrospectivo de los Países Bajos con 41 pacientes de W&W que se emparejaron con 41 pacientes que se habían sometido a QT/RT estándar y escisión mesorrectal total informa mejores resultados funcionales con respecto a la continencia, la defecación, la micción y la sexualidad, así como una mejor calidad de vida global en el grupo de W&W.⁹⁶

Debido a las mejoras en la técnica de imagen y quirúrgica, ahora enfrentamos la intensificación de los enfoques neoadyuvantes (que contienen RT) con el objetivo de mejorar el resultado oncológico en pacientes de alto riesgo o incluso intentar

tasas de remisiones completas que permitan enfoques no quirúrgicos de preservación de órganos. El enfoque de TNT parece ser la opción más prometedora debido a sus mejoras no solo en las tasas de RPC y regresión tumoral (“downstaging”), sino también en la reducción de los fracasos a distancia sin aumentos claros en la toxicidad relacionada con el tratamiento en comparación con la QT/RT estándar o RT curso corto con QT adyuvante. Los resultados preliminares sugieren además que los enfoques no quirúrgicos de preservación de órganos en pacientes con RCC a la terapia neoadyuvante son seguros si se realiza una selección adecuada y se realizan exámenes de seguimiento meticulosos. Las direcciones futuras pueden incluir el desarrollo de herramientas para una identificación más precisa de subgrupos adecuados y/o la predicción de la respuesta, así como una mayor intensificación del tratamiento mediante la combinación de enfoques TNT con enfoques de QT/RT concurrente intensificada.⁶

JUSTIFICACIÓN

El cáncer rectal representa un tercio de todos los cánceres colorrectales con la segunda incidencia más alta y la segunda causa más alta de muerte por cáncer en la sociedad occidental.

Durante las últimas 3 décadas, el papel de la radioterapia en el manejo de los cánceres de recto localmente avanzados se ha modificado gradualmente, también ha surgido un creciente interés por el tratamiento intensivo, principalmente enfocado al cáncer de recto localmente avanzado y metastásico. Con el enfoque estándar de QT/RT, solo entre el 11 y el 18% de los pacientes lograrán una RPC. Debido a que este pequeño grupo de pacientes muestra un pronóstico general claramente mejorado en comparación con los pacientes con una respuesta menor o nula, se han explorado varias estrategias para mejorar la tasa de RPC o incluso omitir la cirugía en casos seleccionados. Estos incluyen el uso de regímenes de QT más intensivos concurrentes con la radiación, la adición de agentes dirigidos a la QT/RT concurrente, el aumento de la dosis de radiación o el uso de fraccionamientos alterados, y el uso secuencial de QT/RT y regímenes de QT (intensificada) de inducción o consolidación en el entorno neoadyuvante. Varios ensayos ya han informado resultados alentadores utilizando diferentes programas de QT/RT y QT combinada secuencial. Las tasas de RPC informadas oscilaron entre el 14% y el 37% en los brazos de TNT en comparación con el 11%

y el 25% en los brazos de QT/RT estándar de los estudios comparativos, lo que indica la superioridad del enfoque de TNT.

El enfoque de TNT parece ser la opción más prometedora debido a sus mejoras no solo en las tasas de RPC y regresión tumoral, sino también en la reducción de los fracasos a distancia sin aumentos claros en la toxicidad relacionada con el tratamiento en comparación con la QT/RT estándar o RT curso corto con QT adyuvante. Los resultados preliminares sugieren además que los enfoques no quirúrgicos de preservación de órganos en pacientes con respuestas clínicas completas a la terapia neoadyuvante son seguros si se realiza una selección adecuada y se realizan exámenes de seguimiento meticulosos. Las direcciones futuras pueden incluir el desarrollo de herramientas para una identificación más precisa de subgrupos adecuados y/o la predicción de la respuesta, así como una mayor intensificación del tratamiento mediante la combinación de enfoques TNT con enfoques de QT/RT concurrente intensificada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de recto es la tercera neoplasia maligna gastrointestinal más frecuente en ambos sexos y ocupa el segundo lugar en mortalidad cáncer específica, por lo cual se considera una prioridad de atención en salud. Debido a la saturación actual de los servicios de salud, es importante buscar estrategias que permitan acortar los tiempos de tratamiento, que de manera secundaria impacten en que una mayor cantidad de pacientes puedan tener acceso a los tratamientos médicos en los tiempos adecuados. Recientemente, se ha reportado tratamientos hipofraccionados para el tratamiento neoadyuvante en cáncer de recto, los cuales han demostrado resultados similares al uso de esquemas convencionales, con el beneficio de ofertar la dosis total de tratamiento en 5 días (1 semana) en lugar de en 28 a 30 días (6 semanas). Por lo anterior, se comenzó a implementar el uso de tratamientos acortados en cáncer de recto, sin que hasta el momento se haya evaluado la respuesta y tolerancia al tratamiento; por lo cual consideramos importante realizar este estudio, para conocer los desenlaces oncológicos obtenidos en nuestra población, con el fin de evaluar su implementación como estándar de tratamiento.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la respuesta patológica en pacientes con cáncer de recto tratados con radioterapia neoadyuvante, curso corto versus curso largo?

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

HA: La respuesta patológica de pacientes tratados con radioterapia neoadyuvante curso corto es similar a la del curso largo.

H0: La respuesta patológica de pacientes tratados con radioterapia neoadyuvante curso corto es diferente del curso largo.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Principal:

Comparar la respuesta patológica de la radioterapia neoadyuvante en cáncer de recto, curso corto versus curso largo.

Secundarios:

Evaluar la respuesta patológica (completa, parcial o persistencia) de la radioterapia neoadyuvante.

Evaluar la toxicidad aguda asociada a radioterapia (gastrointestinal, genitourinaria y cutánea).

Evaluar el tipo de cirugía realizada.

Evaluar la preservación de esfínteres.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de cohorte, multicéntrico, retrospectivo, comparativo.

Lugar y sitio del estudio

Departamento Clínico de Radioterapia, Centro Médico Nacional Noreste, UMAE Hospital de Especialidades No. 25, IMSS, Monterrey, N.L y Centro Médico Nacional Bajío, UMAE Hospital de Especialidades No, 1, IMSS, León, Gto.

Criterios de selección de la muestra

- Criterios de inclusión o Género masculino y femenino. o Diagnóstico confirmado por biopsia de cáncer rectal.
 - o Mayores de 16 años. o Cualquier etapa clínica. o Localizados en cualquier tercio del recto.
 - o Tratados con radioterapia neoadyuvante con cualquier técnica.
- Criterios de exclusión o Cáncer de colon.
 - o Cáncer de canal anal.
- Criterios de eliminación o Pacientes que no concluyeron tratamiento con radioterapia.
 - o Tratados con radioterapia adyuvante.

Definición de variables

- Variables dependientes
- Curso de radioterapia o Definición conceptual: Dosis propuesta para tratamiento de cáncer de recto establecida en la guías internacionales.
 - o Definición operacional: dosis administradas las cuales puede ser de 25 Gy en 5 fx o 50.4 Gy en 28 fx. o
Unidad de medida: Grey (Gy)
 - o Escala de medición: numérica
- Respuesta patológica o Definición conceptual: desaparición o disminución del tumor al examen clínico, endoscópico o imagenológico.
 - o Definición operacional: desaparición de todas las lesiones y ganglios o disminución de $\geq 30\%$ de la suma de los diámetros máximos de las lesiones medibles.
 - o Unidad de medida: Respuesta clínica completa, Respuesta clínica parcial. o Escala de medición: Cualitativa nominal.
- Toxicidad gastrointestinal
 - o Definición conceptual: evento adverso o secundario gastrointestinal relacionado con el tratamiento.
 - o Definición operacional: signo o síntoma gastrointestinal asociado temporalmente con el uso de un tratamiento o procedimiento

médico. o Unidad de medida: Grado 1, Grado 2, Grado 3, Grado 4.

o Escala de medición: Cualitativa nominal.

- Toxicidad genitourinaria o Definición conceptual: evento adverso o secundario genitourinario relacionado con el tratamiento.

- o Definición operacional: signo o síntoma genitourinario asociado temporalmente con el uso de un tratamiento o procedimiento

- o Unidad de medida: Grado 1, Grado 2, Grado 3, Grado 4.

- o Escala de medición: Cualitativa nominal.

- Toxicidad cutánea o Definición conceptual: evento adverso o secundario cutáneo relacionado con el tratamiento.

- o Definición operacional: signo o síntoma cutáneo asociado temporalmente con el uso de un tratamiento o procedimiento

- o Unidad de medida: Grado 1, Grado 2, Grado 3, Grado 4.

- o Escala de medición: Cualitativa nominal.

- Variables independientes

- Edad: o Definición conceptual: lapso de tiempo el cual transcurre desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico.

- o Definición operacional: edad cumplida en años al momento de realizar el diagnóstico; pacientes con edad >16 años.

- o Unidad de medida: número correspondiente a los años transcurridos.

- o Escala de medición: numérica
- Etapa clínica TNM:
 - o Definición conceptual: clasificación utilizada Tumor-GanglioMetástasis (TNM) y Etapas clínicas anatómicas/Grupos pronósticos (AJCC versión 8).
 - o Definición operacional: etapas clínicas correspondientes de I-IV según la clasificación TNM y (AJCC versión 8)
 - o Unidad de medida: Etapa I a Etapa IV
 - o Escala de medición: Cualitativa nominal.
- Reporte de patología o Definición conceptual: estudio histopatológico de la pieza quirúrgica resultante de la nefrectomía radical.
 - o Definición operacional: resultado categorizado por estirpe histopatológico correspondiente a adenocarcinoma de recto con grado de diferenciación maligna.
 - o Unidad de medida: diferenciado o G1, moderadamente diferenciado o G2 e indiferenciado o G3.
 - o Escala de medición: Cualitativa nominal.

Tabla 1. Resumen de las variables en estudio			
Variable	Definición operacional	Unidad de medida	Escala de medición
<u>Variables dependientes</u>			
Curso de radioterapia	Dosis administradas, 25 Gy en 5 fx o 50.4 Gy en 28 fx	Grey (Gy)	Numérica

Respuesta patológica	Desaparición o disminución de las lesiones y ganglios	Respuesta patológica completa, Respuesta patológica parcial	Cualitativa nominal
Toxicidad gastrointestinal	Signo o síntoma gastrointestinal asociado temporalmente con el uso de un tratamiento	Grado 1, Grado 2, Grado 3, Grado 4.	Cualitativa nominal
Toxicidad genitourinaria	Signo o síntoma genitourinario asociado temporalmente con el uso de un tratamiento	Grado 1, Grado 2, Grado 3, Grado 4.	Cualitativa nominal
Toxicidad cutánea	Signo o síntoma cutáneo asociado temporalmente con el uso de un tratamiento	Grado 1, Grado 2, Grado 3, Grado 4.	Cualitativa nominal
<u>Variables independientes</u>			
Edad	Edad cumplida en años al momento de realizar el diagnóstico	Número correspondiente a los años transcurridos	Numérica
Etapa clínica TNM	Etapas clínicas correspondientes a TNM y AJCC versión 8	Etapa I a Etapa IV	Cualitativa nominal
Reporte de patología	Resultado categorizado por estirpe histopatológico	Diferenciado o G1. Moderadamente diferenciado o G2. Pobremente diferenciado o G3.	Cualitativa nominal

Tamaño de la muestra

No se realizó cálculo de tamaño de muestra, debido a que se incluyeron todos los pacientes que cumplieron criterios en el periodo comprendido de enero 2018 a junio 2023.

Técnica de muestreo

No probabilístico, por conveniencia, por casos secuenciales.

Análisis estadístico

Se incluyeron a uno de dos grupos, A-esquema corto, dosis hipofraccionada de RT, 25 Gy en 5 sesiones (estudio), B-esquema largo, dosis convencionales de RT, 50.4 Gy en 28 sesiones.

Se revisaron los reportes histopatológicos posterior a la cirugía y se evaluaron los porcentajes de respuesta patológica completa, de respuesta parcial y de persistencia de la enfermedad, tipo de cirugía realizada (resección abdominoperineal, RAP o resección anterior baja, RAB) y el porcentaje de preservación de esfínter; adicionalmente se evaluaron los efectos agudos gastrointestinales, genitourinarios y cutáneos secundarios asociados al tratamiento de acuerdo con la escala de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, Anexo 4).

Se analizó la diferencia entre los grupos mediante la prueba de Chi-cuadrada (χ^2) y se realizó estadística descriptiva, utilizando el programa Graph Pad prism V9.0 y Statistical Package for Social Sciences 21.0 (SPSS).

ASPECTOS ETICOS:

El presente estudio cumple con las consideraciones realizadas en la declaración de Helsinki junto con su modificación de Tokio en 1975, Venecia en 1983 y Hong Kong en 1989; para la realización de los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, así como apegándose a las consideraciones formuladas en la investigación para la salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en su título segundo, capítulo primero, artículo 16, artículo 17 fracción I, II, III y al instructivo para la operación de la comisión de investigación científica y de los comités locales de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS.

El riesgo de la investigación de este estudio se considera de acuerdo a la Ley General de Investigación para la Salud, no son objeto de estudio ninguna población vulnerable, menores de edad o embarazadas.

Por el tipo de diseño de estudio, y que las variables estudiadas se encuentran documentadas en los expedientes clínicos, no se requiere carta de consentimiento informado, sin embargo, los autores del presente protocolo declaran de manera unánime la confidencialidad de cada uno de los pacientes y familiares, ya que no se identificaran por nombre ni por número de seguridad social solamente se registrarán mediante un folio para cada uno de los pacientes para el registro de datos, de igual forma se comprometen a resguardar las identidades al momento de su publicación en alguna revista indexada, además de comprometerse con que el protocolo solo se llevara a cabo al contar con número de registro asignado.

En el anexo 2 se adjunta la solicitud de excepción de consentimiento informado.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

En el período comprendido del 19 de abril de 2022 al 2 de febrero de 2023 se analizaron 80 pacientes que recibieron tratamiento con RT, de los cuales 51 se planearon para tratamiento neoadyuvante y solo 40 completaron dicho manejo; catorce recibieron RT con fraccionamiento convencional en dosis de 50.4 Gy en 28 fx, 25 con hipofraccionamiento en dosis de 25 Gy en 5 fx y uno recibió solamente 50 Gy en 25 fx. En la Tabla 2 se muestran las características generales de los pacientes.

Tabla 2. Características generales de los pacientes			
Característica	Total n=40	Curso largo n=14 (35%)	Curso corto n=25 (62.5%)
Género			
Femenino	15 (37.5%)	7 (50%)	8 (32%)
Masculino	25 (62.5%)	7 (50%)	17 (68%)
Edad	62 (37-82)	62 (37-82)	61 (44-79)
Localización del tumor			
Tercio superior	5 (12.5%)	0	5 (20%)
Tercio medio	12 (30%)	1 (7.1%)	11 (4.4%)
Tercio inferior	15 (37.5%)	12 (85.7%)	2 (8%)
Tercio superior-medio	7 (17.5%)	0	6 (24%)
Tercio medio-inferior	1 (2.5%)	1 (7.1%)	0
Etapa clínica			
I	2 (5%)	2 (14.2%)	0
II	1 (2.5%)	0	1 (4%)
IIA	8 (20%)	4 (28.5%)	4 (16%)
IIC	1 (2.5%)	0	1 (4%)
III	2 (5%)	0	2 (8%)
IIIA	4 (10%)	0	4 (16%)
IIIB	14 (35%)	3 (21.4%)	9 (36%)
IIIC	4 (10%)	3 (21.4%)	1 (4%)
IVA	2 (5%)	0	2 (8%)
Desconocido	2 (5%)	2 (14.2%)	0
Terapia sistémica			
CAPOX	17 (42.5%)	4 (28.6%)	12 (48%)
Capecitabina	11 (27.5%)	6 (42.8%)	5 (20%)
CAPOX + Capecitabina concomitante	9 (22.5%)	4 (28.6%)	5 (20%)
Otros esquemas	1 (2.5%)	0	1 (4%)
Ninguna	2 (5%)	0	2 (8%)

Tabla 2. Características generales de los pacientes (continuación)			
Tipo de cirugía			
Resección anterior ultrabaja	6 (15%)	1 (7.1%)	5 (20%)
Resección anterior baja	7 (17.5%)	6 (42.8%)	1 (4%)
Resección abdominoperineal	12 (30%)	9 (64.2%)	3 (12%)
Otros	3 (7.5%)	0	3 (12%)
No especificados	3 (7.5%)	0	3 (12%)
Ninguna	9 (22.5%)	6 (42.8%)	3 (12%)

Todos los pacientes se sometieron a colostomía y, hasta la fecha de cierre del análisis todos continuaban con la derivación digestiva funcional.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto al tiempo transcurrido entre la valoración inicial y el inicio de la RT ni al tiempo entre el término de la misma hasta la realización de la cirugía (Tabla3). El tiempo de prostración varió por la naturaleza propia del fraccionamiento.

Tabla 3. Tiempos de espera para los distintos tratamientos con RT y cirugía			
	Total	Curso largo	Curso corto
Tiempo al inicio de RT	13 sem (1-24)	12 sem (1-20)	14 sem (4-24)
Tiempo de prostración	17 días (5-46)	33 días (28-36)	9 días (5-46)
Tiempo a la cirugía	10 sem (8-20)	12 sem (8-20)	13 sem (8-20)

Se comparó la respuesta obtenida a los tratamientos con RT entre el curso corto y el curso largo (Tabla4), observando que los pacientes que recibieron tratamiento con esquema convencional obtuvieron un mayor número de RPC ($p < 0.05$), siendo no diferente otro tipo de respuestas (Fig1A). Cuando se agruparon el total de respuestas, sin importar el grado, se observa una tendencia a obtener mejor resultado con el curso largo, sin diferencia significativa (Fig1B).

Tabla 4. Tipos de respuestas al tratamiento con RT, curso largo vs curso corto			
	Total (n=40)	Curso largo (n=14)	Curso corto (n=25)

Respuesta			
Patológica Completa	6 (15%)	4 (28.5%)	2 (8%)
Patológica Parcial	23 (57.5%)	6 (42.8%)	16 (64%)
Clínica Completa	2 (5%)	2 (14.2%)	0
Clínica Parcial	1 (2.5%)	1 (7.1%)	0
Persistencia	2 (5%)	0	2 (8%)
Progresión	4 (10%)	1 (7.1%)	3 (12%)
Desconocida	2 (5%)	0	2 (8%)

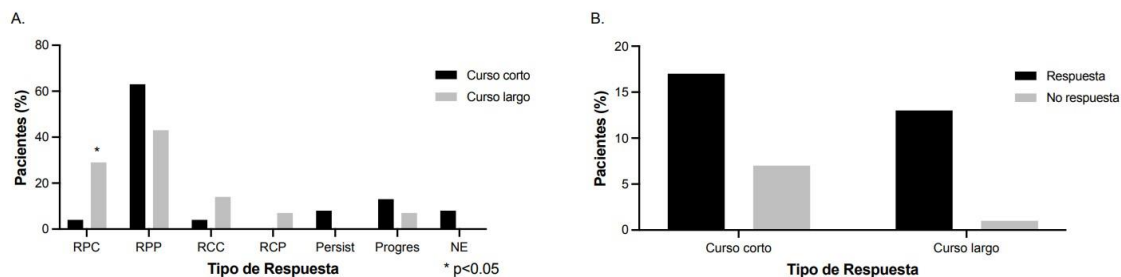


Fig 1. Tipos de Respuesta obtenida en pacientes tratados con RT neoadyuvante curso corto vs curso largo. A- Tipos de respuesta obtenida de acuerdo con el reporte de patología y estudios de gabinete. B- Respuestas objetivas obtenidas. RPC- respuesta patológica completa, RPP- respuesta patológica parcial, RCC- respuesta clínica completa, respuesta clínica parcial, Persist- persistencia, Progres- progresión, NE- no especificada.

En cuanto a los pacientes que no se conoce la respuesta ni clínica ni patológica, uno de ellos tuvo pérdida de seguimiento por 5 meses y en la última consulta solamente se envió a valoración por cirugía general para resolución de hernia estomal, y el otro paciente se le propuso tratamiento quirúrgico, el cual no aceptó y no se describen detalles sobre la exploración física ni hallazgos radiológicos de respuesta.

Se reportaron 5 pacientes con toxicidad gastrointestinal y 2 pacientes con toxicidad genitourinaria. En la Tabla 5 se muestran los tipos de toxicidades y en qué grupo de tratamiento se presentaron.

Tabla 5. Toxicidades agudas del tratamiento con RT			
Característica	n=40	Curso largo (n=15)	Curso corto (n=24)

Toxicidad gastrointestinal	5 (12.5%)		
Diarrea grado 2	1 (2.5%)	1 (6.6%)	0
Proctitis			
Grado 1	1 (2.5%)	1 (6.6%)	0
Grado 2	2 (5%)	0	2 (8.3%)
Grado 3	1 (2.5%)	1 (6.6%)	0
Toxicidad genitourinaria	2 (5%)		
Cistitis grado 4	1 (2.5%)	1 (6.6%)	0
Disuria grado 4	1 (2.5%)	1 (6.6%)	0

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Se ha descrito que las células cancerosas dañadas después de la RT necesitan tiempo para sufrir necrosis, esto se debe a la redistribución y reoxigenación de las células que sobrevivieron y se encontraban en una fase resistente del ciclo celular o hipóxicas y en las próximas horas pasarán a una fase sensible o luego de la dosis de irradiación pueden oxigenarse y aumentar la radiosensibilidad. En el estudio Stockholm III²² el tiempo entre el curso corto de RT y la cirugía fue de 4 a 8 semanas y en el régimen experimental del estudio RAPIDO el intervalo fue más largo (>18 semanas).

En nuestro análisis la media de tiempo del término de RT hasta la cirugía fue 10 semanas para toda la población analizada, mientras que el tiempo de inicio de RT fue de 13 semanas, lo cual pudiera ser la causa de las escasas RPC obtenidas, ya que los volúmenes objetivos pudieran no corresponder a la enfermedad en el momento de otorgar el tratamiento, subtratando a estos pacientes. El estudio Stockholm III²² reportó una RPC de 10.4% en el brazo del curso corto con cirugía diferida comparado con 2.2% después del curso largo y en el estudio RAPIDO⁹¹ obtuvo un 28% de RPC. En nuestra revisión de las 6 RPC, en 4 de ellas se realizó la cirugía en un período menor o igual a 12 semanas.

Se documentaron más RPP en toda la cohorte (57.5%), siendo más respuestas de este tipo las obtenidas con el curso corto (64%) que con el curso largo (42.8%). Al analizar en conjunto todos los tipos de respuestas, tanto clínicas como patológicas, observamos que fueron menos los pacientes que persistieron o

progresaron en ambos grupos de tratamiento, siendo un indicador que cualquiera de los 2 cursos de RT pueden ser útiles y efectivos como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto, de cualquier etapa clínica y con un perfil de toxicidad seguro.

No se logró evaluar la preservación de esfínter debido a que todos los pacientes fueron sometidos a colostomía y en el seguimiento continuaban con ella.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

Ambos cursos de tratamiento nos ofrecen resultados oncológicos adecuados, con tendencia a favor del curso largo, lo que nos pudiera indicar que debemos ser más estrictos en el momento de seleccionar a los pacientes para que sean los candidatos adecuados para el curso corto de RT neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado, especialmente en países con presupuestos de atención sanitaria bajos o largas listas de espera para inicio de la RT, en donde se pudieran beneficiar optimizando los tiempos y los recursos empleando tratamientos hipofraccionados.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

Anexo 1. Etapificación Tumor-Ganglio-Metástasis (TNM) y Etapas clínicas

Anatómicas/Grupos pronósticos (AJCC 8)

Anexo 1a. Etapificación Tumor-Ganglio-Metástasis (TNM)	
Categoría TNM	Descripción de hallazgos
Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no localizado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> : carcinoma intramucoso (involucro de lamina propia sin extensión a la muscular de la mucosa)
T1	Tumor invade la submucosa (a través de la muscular de la mucosa pero no la muscular propia)
T2	Tumor invade la muscular propia

T3	Tumor invade la muscular propia hacia el tejido pericorrecal
T4	Tumor invade el peritoneo visceral (incluyendo perforación macroscópica del intestino)
T4a	
T4b	
Ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	Ganglios linfáticos no están establecidos
N0	No hay evidencia de ganglios linfáticos
N1	Un ganglio regional positivo Dos o tres ganglios regionales positivos No ganglios regionales positivos, pero hay depósitos de tumor en subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos o perirrectales/mesorrectales no peritoneados
N1a	
N1b	
N1c	
N2	Cuatro a 6 ganglios regionales positivos Siete o más ganglios regionales positivos
N2a	
N2b	
Metástasis a distancia (M)	
Mx	Metástasis a distancia no establecida
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia
M1	
M1a	Metástasis a un sitio u órgano distante sin metástasis peritoneales Metástasis a dos o más sitios u órganos sin metástasis peritoneales Metástasis a superficie peritoneal con o sin metástasis a sitios u órganos distantes.
M1b	
M1c	

Anexo 1b. Etapas clínicas (EC) anatómicas/Grupos pronósticos (AJCC 8)			
Etapa clínica (EC)	T	N	M
EC 0	Tis	N0	M0
EC I	T1, T2	N0	M0
EC IIA	T3	N0	M0
EC IIB	T4a	N0	M0
EC IIC	T4b	N0	M0
EC IIIA	T1, T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0

EC IIIB	T3, T4a	N1/N1c	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
EC IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
EC IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
EC IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b
EC IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Anexo 2. Solicitud de Excepción de Consentimiento informado



SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de UMAE, Hospital de Especialidades N° 25, CMN Noreste, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "Respuesta patológica de Radioterapia neoadyuvante en cáncer de recto, curso corto vs largo", es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- | | | | |
|----|-------------|----|---------------------------|
| a) | NSS | e) | Toxicidad del tratamiento |
| b) | Edad | f) | Reporte de patología |
| c) | Género | g) | Tipo de cirugía |
| d) | Diagnóstico | h) | Dosis de radioterapia |

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "Respuesta patológica de Radioterapia neoadyuvante en cáncer de recto, curso corto vs largo", cuyo propósito es producto tesis de especialidad y publicación en revista indexada.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Sharon Ortiz

Dra. Cindy Sharon Ortiz Arce
MNF Radio-oncóloga
Encargada de la División de Investigación en Salud.
UMAE, HE N° 25
Investigador(a) Responsable



	Apellido Paterno	Apellido Materno	Nombre	NSS	Dx	EC	dosis	Fx	Tipo Tx	1a vez	simulacion	Contorneo	Equipo
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													

Anexo 4. Efectos agudos secundarios asociados al tratamiento de acuerdo con la escala de la RTOG

Anexo 4a. Efectos agudos secundarios en piel asociados al tratamiento de acuerdo a la escala de RTOG

0	Ningún cambio
1	Eritema, depilación, descamación seca, disminución de sudoración
2	Eritema brillante, descamación húmeda irregular, edema moderado
3	Descamación húmeda confluyente, edema con fovea
4	Ulceración, hemorragia o necrosis

Anexo 4b. Efectos agudos secundarios gastrointestinales asociados al tratamiento de acuerdo a la escala de RTOG

0	Ningún cambio
1	Incremento en frecuencia, cambio en calidad del hábito intestinal que no requiere medicación, incomodidad rectal que no requiere analgésico
2	Diarrea que requiere fármacos parasimpaticolíticos, descarga mucosa que no requiere toallas sanitarias, dolor rectal o abdominal que requiere analgésicos
3	Diarrea que requiere soporte parenteral, descarga mucosa severa o sangrado que requiere toallas sanitarias, distensión abdominal
4	Obstrucción aguda o subaguda, fístula o perforación; sangrado gastrointestinal que requiere transfusión, dolor abdominal o tenesmo que requiere sonda de descompresión o derivación digestiva

Anexo 4c. Efectos agudos secundarios genitourinarios asociados al tratamiento de acuerdo a la escala de RTOG

0	Ningún cambio
1	Frecuencia urinaria, nicturia, disuria, urgencia que no requiere medicación
2	Frecuencia urinaria o nicturia que es menos frecuente que cada hora, disuria, urgencia, espasmo vesical que requiere anestésico local
3	Frecuencia con urgencia y nicturia cada hora o más frecuente, disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere narcótico, hematuria macroscópica con coágulos con o sin paso de coágulo
4	Hematuria que requiere transfusión, obstrucción vesical aguda no secundaria a paso de coágulo, ulceración o necrosis

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356–87.
2. Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, Dallimore NS, Radcliffe AG, Carey DP, et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology*. 1999;211:215–22.
3. Brown G, Kirkham A, Williams GT, Bourne M, Radcliffe AG, Sayman J, et al. High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum. *Am J Roentgenol*. 2004;182:431–9.
4. Beets-Tan RGH. Pretreatment MRI of lymph nodes in rectal cancer: an opinionbased review. *Colorectal Dis*. 2013;15:781–4.
5. Smith N, Brown G. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2008;47:20–31.

6. Roeder, F., Meldolesi, E., Gerum, S., Valentini, V., Rödel, C. Recent advances in (chemo-)radiation therapy for rectal cancer: a comprehensive review. *Radiat Oncol* 2020;15:262.
7. Glynn-Jones R. TNT in rectal cancer may not be the new testament? *EClinicalMed*. 2019;16:4–5.
8. Hall WH. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990;264:1444–50.
9. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* (London, England). 1993;341:457–60.
10. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:638–46.
11. Marsh PJ, James RD, Schofeld PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma—results of a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:1205–14.
12. Martling A, Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Moran BJ, Heald RJ, et al.

Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm.
Br J Surg. 2005;92:225–9.

13. Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L, Rutqvist LE, Wilking N. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 1997;336:980–7.

14. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicenter, randomized trial. Lancet. 2009;373:811–20.

15. Van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EMK, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicenter, randomized controlled TME trial. Lancet Oncol. 2011;12:575–82.

16. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med. 2006;355:1114–23.

17. 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/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30:1926–33.
18. Mullen TD, Kim EY, Apisarnthanarax S. Short-course radiation therapy versus long-course chemoradiation in the neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: new insights from randomized trials. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2017;13:165–74.
19. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative shortcourse radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93:1215– 23.
20. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, Wyrwicz L, Rutkowski A, Kosakowska E, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019;30:1298–303.
21. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol.*

2012;30:3827–33.

22. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicenter, randomized, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:336–46.

23. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol.* 2016;34:3773–80.

24. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicenter, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:957–

66.

25. Fokas E, Allgäuer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer:

CAO/ARO/AIO12. *J Clin Oncol.* 2019;37:3212–22.

26. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:979–89.
27. O’Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, et al. Capecitabine and Oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from national surgical adjuvant breast and bowel project trial R-04. *J Clin Oncol.* 2014;32:1927–34.
28. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-
PRODIGE 2. *J Clin Oncol.* 2010;28:1638–44.
29. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:2773–80.

30. Haustermans K, Schmoll HJ, Price T, et al. First results of the PETACC-6 randomized phase III trial in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2014;111(suppl 1):96 ((abstract)).
31. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:3300–7.
32. 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.
33. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:4558–65.
34. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:3223–33.

35. Appelt AL, Ploen J, Vogelius IR, Bentzen SM, Jakobsen A. Radiation doseresponse model for locally advanced rectal cancer after pre-operative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:74–80.
36. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol.* 2006;24:650–5.
37. Mohiuddin M, Paulus R, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols R, et al. 5-year updated results of RTOG-0012 randomized phase II study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:523–8.
38. Jakobsen A, Mortensen JP, Bisgaard, Lindebjerg J, Rafaelsen SR, Bendtsen VO. A Cox-2 inhibitor combined with chemoradiation of locally advanced rectal cancer: a phase II study. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23:251–5.
39. Meade PG, Blatchford GJ, Thorson AG, Christensen MA, Tement CA. Preoperative chemoradiation downstages locally advanced ultrasoundstaged rectal cancer. *Am J Surg.* 1995;170:609–1.

40. Movsas B, Hanlon AL, Lanciano R, Scher RM, Weiner LM, Sigurdson ER, et al. Phase I dose escalating trial of hyperfractionated pre-operative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:43–50.
41. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, Hagihara PF, McGrath PC, Kenady DE, et al. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:883–8.
42. Pfeifer P. High-dose radiotherapy and concurrent UFT plus L-Leucovorin in locally advanced rectal cancer: a phase I trial. *Acta Oncol.* 2005;44:224–9.
43. Jakobsen A, Mortensen JP, Bisgaard C, Lindebjerg J, Hansen JW, Rafaelsen SR. Preoperative chemoradiation of locally advanced T3 rectal cancer combined with an endorectal boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:461–5.
44. Movsas B, Diratzouian H, Hanlon A, Cooper H, Freedman G, Konski A, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation with a hyperfractionated radiation boost in locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2006;29:435–41.

45. Freedman GM, Meropol NJ, Sigurdson ER, Hoffman J, Callahan E, Price R, et al. Phase I trial of preoperative hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with incorporated boost and oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:1389–93.
46. El-Sayed M, EL-Taher ZH. Prospective phase II study of brachytherapy boost as a component of neo-adjuvant chemotherapy and external beam radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *J Egypt Nat Cancer Inst.* 2008;20:10–
- 6.
47. Vestermark LW, Jacobsen A, Ovortrup C, Hansen F, Bisgaard C, Baatrup G, et al. Long-term results of a phase II trial of high-dose radiotherapy (60 Gy) and
UFT/L-leukovorin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC). *Acta Oncol.* 2008;47:428–33.
48. Ballonof A, Kavanagh B, McCarter M, Kane M, Pearlman N, Nash R, et al. Preoperative capecitabine and accelerated intensity-modulated radiotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II trial. *Am J Clin Oncol.* 2008;31:264–70.
49. Lindebjerg J, Spindler KL, Ploen J, Jakobsen A. The prognostic value of lymph node metastases and tumor regression grade in rectal cancer patients

treated with long-course preoperative chemoradiotherapy. *Colorectal Dis.* 2009;11:264–

9.

50. Marsh R, George TJ, Siddiqui T, Mendenhall WM, Zlotecki RA, Grobmyer S, et al. A phase II trial of neoadjuvant capecitabine combined with hyperfractionated accelerated radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol.*

2010;33:251–6.

51. Maluta S, Romano M, Dall’oglio S, Genna M, Oliani C, Pioli F, et al. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum. *Int J Hyperthermia.*

2010;26:108–77.

52. Arbea L, Martinez-Monge R, Diaz-Gonzalez JA, Moreno M, Rodríguez J, Hernández JL, et al. Four-week neoadjuvant intensity-modulated radiation therapy with concurrent capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal cancer patients: a validation phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*

2012;83:587–93.

53. Caravatta L, Padula GD, Picardi V, Macchia G, Deodato F, Massaccesi M, et al. Concomitant boost radiotherapy and multidrug chemotherapy in the neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: results of a phase II study. *Acta Oncol.* 2011;50:1151–7.

54. Barsukov YA, Gordeyev SS, Tkachev SI, Fedyanin MY, Perevoshikov AG. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy with local hyperthermia and metronidazole for locally advanced fixed rectal cancer. *Colorect Dis.* 2013;15:1107–14.
55. Caravatta L, Picardi V, Tambaro R, Padula GD, Macchia G, Deodato F, et al. Neoadjuvant accelerated concomitant boost radiotherapy and multidrug chemotherapy in locally advanced rectal cancer: a dose escalation study. *Am J Clin Oncol.* 2012;35:424–31.
56. Li JL, Ji JF, Cai Y, Li XF, Li YH, Wu H, et al. Preoperative concomitant boost intensity-modulated radiotherapy with oral capecitabine in locally advanced midlow rectal cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol.* 2012;102:4–9.
57. Jakobsen A, Ploen J, Vuong T, Appelt A, Lindebjerg J, Rafaelsen SR. Dose-effect relationship in chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a randomized trial comparing two radiation doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:949–54.
58. Vestermark LW, Jensen HA, Pfeifer P. High-dose radiotherapy (60 Gy) with oral UFT/folinic acid and escalating doses of Oxaliplatin in patients with

nonresectable locally advanced rectal cancer (LARC): a phase I trial. *Acta Oncol.*

2012;51:311–7.

59. Zhu J, Liu F, Gu W, Lian P, Sheng W, Xu J, et al. Concomitant boost IMRTbased neoadjuvant chemoradiotherapy for clinical stage II/III rectal adenocarcinoma: results of a phase II study. *Radiat Oncol.* 2014;9:70.

60. Cubillo A, Hernando-Requejo O, Garcia-Garcia E, Rodriguez-Pascual J, De Vicente E, Morelli P, et al. A prospective pilot study of target-guided personalized chemotherapy with intensity-modulated radiotherapy in patients with early rectal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2014;37:117–21.

61. Hernando-Requejo O, Lopez M, Cubillo A, Rodriguez A, Ciervide R, Valero J, et al. Complete pathological responses in locally advanced rectal cancer after preoperative IMRT and integrated-boost chemoradiation. *Strahlenther Onkol.*

2014;190:515–20.

62. Appelt AL, Ploen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jørgensen JC, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2015;16:919–27.

63. Omidvari S, Zohourinia S, Ansari M, Ghahramani L, Zare-Bandamiri M, Mosalaei A, et al. Efficacy and safety of low dose-rate endorectal brachytherapy as a boost to neoadjuvant chemoradiation in the treatment of locally advanced distal rectal cancer: a phase-II clinical trial. *Ann Coloproctol.* 2015;31:123–30.
64. But-Hadzic J, Anderluh F, Breclj E, Edhemovic I, Secerov-Ermenc A, Hudej R, et al. Acute toxicity and tumor response in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy with shortening of the overall treatment time using intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated Boost: a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:1003–10.
65. Picardi V, Deodato F, Guido A, Giaccherini L, Macchia G, Gambacorta MA, et al. Concurrent chemoradiation with concomitant Boost in locally advanced rectal cancer: a phase II study. *Anticancer Res.* 2016;36:4081–8.
66. Hall MD, Schultheiss TE, Smith D, Fakhri MG, Wong JY, Chen YJ. Effect of increasing radiation dose on pathologic complete response in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy. *Acta Oncol.* 2016;55:1392–9.
67. Picardi V, Macchia G, Guido A, Giaccherini L, Deodato F, Farioli A.

Preoperative chemoradiation with VMAT-SIB in rectal cancer: a phase II study. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;16:16–22.

68. Tey J, Leong CN, Cheong WK, Sze TG, Yong WP, Tham IWK, et al. A phase II trial of preoperative concurrent chemotherapy and dose escalated intensity modulated radiotherapy (IMRT) for locally advanced rectal cancer. *J Cancer*. 2017;8:3114–21.

69. Idasiak A, Galwas-Kliber K, Behrendt K, Wziętek I, Kryj M, Stobiecka E, et al. Pre-operative hyperfractionated concurrent radiochemotherapy for locally advanced rectal cancers: a phase II clinical study. *Br J Radiol*. 2017;90:20160731.

70. Alongi F, Fersino S, Mazzola R, Fiorentino A, Giaj-Levra N, Ricchetti F, et al. Radiation dose intensification in pre-operative chemo-radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:189–96.

71. Gunther JR, Chadha AS, Shin US, Park IJ, Kattepogu KV, Grant JD, et al. Preoperative radiation dose escalation for rectal cancer using a concomitant boost strategy improves tumor downstaging without increasing toxicity: a matched-pair analysis. *Adv Radiat Oncol*. 2017;2:455–64.

72. Jalil O, Claydon L. Arulampam. Review of neoadjuvant chemotherapy alone in locally advanced rectal cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46:219–36.

73. di Petrillo T, Pricolo V, Lagares-Garcia J, Vrees M, Klipfel A, Cataldo T, et al. Neoadjuvant bevacizumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and radiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:124–9.
74. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, Capdevila J, Glimelius B, Cervantes A, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERTC). *J Clin Oncol*. 2012;30:1620–7.
75. Chau I, Bown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, et al. Neoadjuvant Capecitabine and Oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic-resonance imagingdefined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:668–74.
76. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, Oates JR, Brown G, Wotherspoon A, et al. Neoadjuvant capecitabine and Oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:241–8.

77. Koeberle D, Burkhard R, von Moos R, Winterhalder R, Hess V, Heitzmann F, et al. Phase II study of capecitabine and Oxaliplatin given prior to and concurrently with preoperative pelvic radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer*. 2008;98:1204–9.
78. Zampino MG, Magni E, Leonardi MC, Petazzi E, Santoro L, Luca F, et al. Capecitabine initially concomitant to radiotherapy the preoperatively administered in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:421–7.
79. Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, Safont M, Massuti B, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine and Oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de Recto 3 study. *J Clin Oncol*. 2020;28:859–65.
80. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol*. 2015;26:1722–8.

81. Nogue M, Salud A, Vicente P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist*. 2011;16:614–20.

82. Chiorean EG, Sanghani S, Schiel MA, Yu M, Burns M, Tong Y, et al. Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Hoosier Oncology Group GI03-53. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;70:25–32.

83. Marechal R, Vos B, Polus M, Delaunoit T, Peeters M, Demetter P, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol*. 2012;23:1525–30.

84. Zhu J, Gu W, Lian P, Sheng W, Cai G, Shi D, et al. A phase II trial of neoadjuvant IMRT-based chemoradiotherapy followed by one cycle of capecitabine for stage II/ III rectal adenocarcinoma. *Radiat Oncol*. 2013;8:130.

85. Gao YH, Lin JZ, An X, Luo JL, Cai MY, Cai PQ, et al. Neoadjuvant sandwich treatment with Oxaliplatin and capecitabine administered prior to, concurrently with, and following radiation therapy in locally advanced rectal cancer: a prospective phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:1153–60.
86. Borg C, Andre T, Manton G, Boudghène F, Mornex F, Maingon P, et al. Pathological response and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T3 resectable rectal cancer: a randomized noncomparative phase II study. *Ann Oncol.* 2014b;25:2205–10.
87. Marco MR, Zhou L, Patil S, Marcet JE, Varma MG, Oommen S, et al. Consolidation mFOLFOX6 chemotherapy after chemoradiotherapy improves survival in patients with locally advanced rectal cancer: final results of a multicenter phase II trial. *Dis Col Rect.* 2018;61:1146–55.
88. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, et al. Long-course Oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5x5 Gy and consolidation chemotherapy for CT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol.* 2016;27:834–42.
89. Perez K, Safran H, Sikov W, Vrees M, Klipfel A, Shah N, et al. Complete neoadjuvant treatment for rectal cancer: The Brown university oncology group

CONTRE study. *Am J Clin Oncol*. 2017;40:282–7.

90. Cercek A, Campbell SD, Strombom P, Smith JJ, Temple LKF, Nash GM, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4:e180071.

91. van der Valk MJ, Marijnen CA, van Etten B, Dijkstra EA, Hilling DE, Kranenbarg EM, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high risk rectal cancer— results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol*. 2020;147:7.

92. Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen C, Putter H, et al. Short course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: the randomized RAPIDO trial (abstract). *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl):4006.

93. Conroy T, Lamfchekh N, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial (abstract). *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl):4007.

94. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;240(4):711–7.
95. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1319–28.
96. Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH, Berbee M, Melenhorst J, Beets-Tan RG, et al. Quality of life in rectal cancer patients after chemoradiation: watch-andwait policy versus standard resection—a matched-controlled study. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(10):1032–40.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

“Quiero ser parte de esta gran oportunidad y contribuir a continuar descubriendo la naturaleza del cáncer, entendiéndolo y, con ello, guiar y personalizar las modalidades terapéuticas.”

Nacida en el heroico puerto de Tampico, Tamaulipas, criada en la ciudad fronteriza, Reynosa, Tamaulipas, y adoptada por la sultana del norte.

Estudí la Licenciatura en Médico Cirujano Partero en la Universidad del Valle de México, Campus Reynosa, de agosto de 2011 a julio de 2018, obteniendo el premio a la Excelencia Académica de Estudiantes de Medicina AMFEM-Pfizer 2018.

Inicié como Médico Residente de la especialidad en Radio Oncología de entrada directa en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades No 25, Centro Médico Nacional Noreste, IMSS, en la ciudad de Monterrey, NL.

Actualmente soy socio transitorio o en entrenamiento de SOMERA, SMeO, AMM, ACRO, ASTRO, ASCO y ESMO, buscando la formación continua en el bello mundo de la Oncología.