**Artículo de Revisión**

**Cáncer de recto localmente avanzado, actualización terapéutica.**

**Locally advanced rectal cancer, therapeutic update.**

Yaissel Alfonso Alfonso1\* <https://orcid.org/0000-0001-5007-4209>

Reynold García Fernandez1 <https://orcid.org/0000-0002-6028-7272>

Elizabeth Finalet Marrero2 https://

1 Hospital Oncológico Universitario “Dr. Celestino Hernández Robau”. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

2 Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Facultad de Ciencias Médicas de Sagua la Grande. Cuba.

\* Autor para la correspondencia: Correo electrónico:[yaisselalfonso1994@gmail.com](mailto:yaisselalfonso1994@gmail.com)

**RESUMEN**

**Introducción:** Actualmente el abordaje terapéutico del cáncer de recto se basa en los criterios de las guías internacionales y muchos de los parámetros clínicos e histopatológicos son difíciles de cumplir. Su etiología es multifactorial. Intervienen factores genéticos y ambientales. Es un problema sanitario con la suficiente envergadura como para dedicarle una nueva contribución práctica desde la perspectiva del enfoque multidisciplinario.

**Objetivo:** Contribuir al conocimiento de la comunidad científica en relación al tratamiento actual del cáncer de recto localmente avanzado.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica disponible en las bases de datos Ebsco, SciELO, Scopus, Pubmed, revistas de oncología, de radioterapia, de cirugía general y gastroenterología; así como, artículos compartidos en redes sociales académicas: Researchgate. Se accedió, durante los últimos cinco años, a varios artículos publicados en español y en inglés. Se utilizaron los descriptores Rectal cancer, radiotherapy, chemotherapy, neoadjuvant, surgery.

**Conclusiones:** El tratamiento estándar para el cáncer de recto es la cirugía, las recomendaciones actuales sugieren que para la enfermedad loco regional o moderadamente avanzada se utilice radioterapia y quimioterapia concomitante administrada preoperatoria, aunque se encuentra en tendencia actual el uso de radioterapia de ciclo corto con quimioterapia secuencial y posterior cirugía, logrando así en la mayoría de los pacientes respuesta patológica completa y garantizando mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

**DeCS:** Cáncer rectal, Radioterapia, Quimioterapia, Neoadyuvante, cirugía.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Currently, the therapeutic approach to rectal cancer is based on the criteria of international guidelines and many of the clinical and histopathological parameters are difficult to meet. Its etiology is multifactorial. Genetic and environmental factors intervene. It is a health problem of sufficient magnitude to dedicate a new practical contribution to it from the perspective of a multidisciplinary approach.

**Objective:** Contribute to the knowledge of the scientific community in relation to the current treatment of locally advanced low rectal cancer.

**Methods:** A systematic review of the medical literature available in the databases Ebsco, SciELO, Scopus, Pubmed, oncology, radiotherapy, general surgery and gastroenterology journals was carried out; as well as, articles shared on academic social networks: Researchgate. During the last five years, several articles published in Spanish and English were accessed. The descriptors Rectal cancer, radiotherapy, chemotherapy, neoadjuvant, surgery were used.

**Conclusions:** The standard treatment for rectal cancer is surgery, current recommendations suggest that for locoregional or moderately advanced disease, radiotherapy and concomitant chemotherapy administered preoperatively are used, although the use of short-course radiotherapy with sequential chemotherapy and subsequent surgery, thus achieving complete pathological response in the majority of patients and guaranteeing greater disease-free survival and overall survival.

**MeSH:** Rectal cancer, Radiotherapy, Chemotherapy, Neoadjuvant, Surgery.

Recibido:

Aprobado:

**INTRODUCCIÓN**

El cáncer rectal (CR) es la neoplasia de mayor frecuencia en vías digestivas, y es una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo.(1)

El CR representa la tercera causa en incidencia y la segunda en mortalidad en ambos sexos a nivel mundial, siendo más frecuente en hombres. En el año 2020 fueron diagnosticados en el mundo 1 880 725 casos nuevos de CR, lo que representó el 10,0 % de todos los tumores en la población general; y fallecieron por esa causa 915 880 personas, para un 9,4 % de todas las muertes por cáncer.(2)

El ritmo creciente de esta neoplasia ha hecho que se estime que la carga global en 2030 superará los 2,2 millones de nuevos casos, acompañado de 1,1 millones de muertes, lo cual representaría un crecimiento del 60 % en la incidencia del CCR en tan solo veinte años.(3) En España, en el año 2020, el CR fue el tumor más frecuente en la población general, con 44 230 casos diagnosticados aproximadamente; y fue el segundo más letal, con 11 131 fallecimientos, solo superado por los tumores malignos de la tráquea, de los bronquios y del pulmón. (4)

Tanto en mujeres como en hombres, el CR es la tercera causa de incidencia y mortalidad por cáncer en las Américas, donde cada año se producen más de 245 000 nuevos casos y 112 000 muertes por este tipo de neoplasias.(5) En Estados Unidos, durante el año 2020, el CR fue el cuarto tipo de cáncer en frecuencia, con 147 950 casos nuevos, para el 16,6 % del total; y el segundo en mortalidad, con 53 200 defunciones, para el 16,6 % de todas las muertes por cáncer en ese año.(6)

Argentina se encuentra entre los países con mayores tasas de incidencia y mortalidad por CR de América del Sur. Aproximadamente cada año se diagnostican más de 12 000 casos y mueren 7 500 personas, lo que corresponde a una tasa de incidencia y mortalidad de 23,8 y 12 por 100 000 habitantes, respectivamente.(7) Colombia sigue un patrón similar al observado en países desarrollados, pues presenta elevadas tasas de incidencia y mortalidad de CR, con un mayor riesgo reportado en las zonas de mayor urbanización y mayor desarrollo socioeconómico, debido a la exposición a algunos factores de riesgo, entre los cuales se encuentra: sobrepeso, obesidad, sedentarismo y la dieta centrada en alimentos procesados, generando aumento en el riesgo para desencadenar CR. El país reporta una tasa de incidencia anual de 41 por cada 100 000 habitantes y una mortalidad de 3 por 100 000 habitantes.(8)

En Cuba, según el Anuario Estadístico de Salud 2021,(9) en el año 2018 se diagnosticaron aproximadamente 3 700 pacientes con CR, con un predominio del sexo femenino. La misma fuente muestra que esta fue la tercera causa de muerte por cáncer en la población general en el año 2020, con una mortalidad de 3 086 pacientes, con igual predominio del sexo femenino.

Las personas con ciertos trastornos en un gen único conocido tienen un aumento del riesgo de contraer cáncer de recto. Los trastornos en un gen único relacionados con síndromes conocidos representan entre 10 y 15% de los cánceres rectales.(10)

La mayoría de los casos genéticamente definidos involucran al hMSH2 (MutS, homolog 2) en el cromosoma 2p y el hMLH1 (human Mut L homolog 1) en el cromosoma 3p. En familias afectadas, se encontró que entre 15 y 60% de los miembros de la familia tienen mutaciones en el hMSH2 o el hMLH1. La prevalencia de las mutaciones depende de las características de los antecedentes familiares.(11) Existen otros genes como el gen BRAF tipo salvaje, el PIK3CA (fosfoinositol 3 quinasas subunidad catalítica) mutado, la familia Ras: K-ras, N-ras y otros oncogenes y genes supresores de tumor que actualmente cobran gran interés por su valor pronóstico y predictivo en el cáncer.(10)

Existen factores de riesgo importantes para el CR tales como:(12)Antecedentes personales de CR y adenomas, antecedentes de familiares de primer grado de adenomas o CR, antecedentes personales de cáncer de ovario, endometrio o mama, antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal (+ 10 años de evolución), pacientes mayores de 40 años; la incidencia aumenta con la edad, estilo de vida sedentario y método de cocción de los alimentos, factores dietéticos: La dieta rica en fibra, baja en calorías y en grasa animal puede reducir el riesgo. La deficiencia de algunos micronutrientes específicos como folatos, vitamina E y D incrementa el riesgo. Deficiencia de Calcio: La ingesta diaria de 1,5 a 2 gramos de calcio es asociado con una disminución del riesgo de recurrencia de los adenomas, los antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 como el Celecoxib reducen el riesgo, hábito de fumar, La Hiperinsulinemia incrementa el riesgo debido a la promoción de las células del colon a la proliferación y a la disminución de la apoptosis.

Lamentablemente, las elevadas cifras de incidencia y mortalidad del CR, así como varios estudios,(5, 7) indican que a nivel global y nacional existe una insuficiente prevención primaria y secundaria de este tipo de neoplasias, lo que hace que se diagnostiquen con mucha frecuencia en estadios avanzados; por lo que cada vez resulta más necesario optimizar las opciones terapéuticas efectivas para estos tumores, con el objetivo de elevar la sobrevida de los pacientes.

Con el fin de establecer estrategias encaminadas al tratamiento adecuado del cáncer de recto, se persigue como objetivo: Contribuir al conocimiento de la comunidad científica en relación al tratamiento actual del cáncer de recto localmente avanzado.

**MÉTODOS**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica disponible en las bases de datos Ebsco, Scielo, Scopus, Pubmed, revistas de oncología, de radioterapia, de cirugía general y gastroenterología; así como, artículos compartidos en redes sociales académicas: Researchgate, Se accedió en diferentes momentos durante los últimos cinco años, a varios artículos publicados en español y en inglés. Se utilizaron los descriptores: rectal cancer, radiotherapy, chemotherapy, neoadjuvant, surgery, en ambos idiomas.

Se realizó la revisión detallada por los autores. Se analizaron los resultados obtenidos en los estudios analíticos, según análisis estadísticos efectuados y resultados obtenidos; así como, la actualización de las referencias bibliográficas utilizadas en los mismos y en los artículos de revisión.

**DESARROLLO**

La cirugía se considera la opción curativa de los tumores de recto, la misma depende del estadio clínico y la localización del tumor en el recto. Los tumores en estadios precoces pueden ser manejados con cirugía conservadora (excisión local) en situaciones bien definidas, sin embargo, la mayoría de los tumores tienden a presentarse en una forma más avanzada de la enfermedad por lo que requieren de una resección anterior baja (RAB) o una resección abdominoperineal (RAP).(13) Los principios generales de la cirugía consisten en poder resecar tanto la enfermedad macroscópica como la posible enfermedad microscópica con márgenes proximales, distales y circunferenciales negativos. En el caso de la resección radical, significa que hay que resecar el tejido mesorrectal adyacente (excisión mesorrectal total: TEM) la cual contiene los ganglios linfáticos regionales y los posibles depósitos de tumor. Varios estudios muestran que la experiencia del cirujano rectal se comporta como una variable independiente en el resultado del tratamiento.(14) El ensayo clínico 0114 informó un bajo por ciento en hospitales en el número de RAP en pacientes en estadio II y III de cáncer de recto (46%vs32%) y que había más pacientes con márgenes quirúrgicos positivos.(15)

Históricamente el margen proximal y distal constituyeron factores determinantes para el resultado óptimo del tratamiento quirúrgico, mientras que el margen distal de 5cm de recto normal era considerado para clasificar de adecuada la resección.(16) Sin embargo, estudios retrospectivos mostraron que la diseminación intramural es rara con un margen más allá de 1.5 cm y, por tanto, un margen distal de 2 cm se considera adecuado, excepto en lesiones pobremente diferenciadas o extensamente metastásicas.(17) La reducción a 2 cm del margen distal para resecciones adecuadas conllevó a un incremento significativo de la posibilidad de realizar procedimientos con preservación de esfínter en esta enfermedad.(18) La cirugía laparoscópica ofrece ventajas potenciales en cuanto a la reducción del sangramiento, las morbilidades perioperatorias y en la disminución del tiempo de hospitalización. Los resultados de la cirugía laparoscópica por un cirujano experimentado aparentan no ser tan diferentes de los que se obtiene de la cirugía abierta estándar, según de evidencia de numerosos ensayos clínicos aún sujetos a investigación.(19)

### Resección anterior baja.

La disponibilidad de dispositivos de engrapado circular, permitió mejorar el rol de la cirugía con preservación de esfínter en cáncer de recto, RAB, se realiza no solo para cáncer del tercio superior del recto, sino también para cáncer de tercio medio y tercio bajo.(19) Preservar la función anorrectal se hace más difícil mientras más distal es el nivel de anastomosis anorrectal.(20) Los pacientes deben tener una buena continencia del esfínter anal antes de considerar opciones conservadoras de esfínter. La edad del paciente, la anatomía pélvica, el sexo y los hábitos corporales pueden afectar la posibilidad de conservación del esfínter. Un margen distal de 2 cm de recto normal se considera óptimo para la preservación de la función intestinal adecuada en pacientes cuidadosamente seleccionados. Una anastomosis colo-anal funcional se logra con márgenes significativamente reducidos para tumores más distales, particularmente luego de la terapia neoadyuvante, si se planifica Radioterapia (RT) neoadyuvante seguido de RAB, es necesario movilizar el ángulo esplénico para permitir que un segmento no irradiado del intestino se utilice para la anastomosis, esto último puede se puede realizar por varias técnicas: termino-terminal, termino-lateral, técnica en **J** en bolsa colónica para maximizar la preservación de las funciones del esfínter.(21)  Varios estudios compararon los resultados de RAB y RAP e informaron resultados similares para la tasa de recurrencia local y a distancia y supervivencia libre de enfermedad y global, siempre que los márgenes quirúrgicos sean negativos. (22,23)

La ausencia de una colostomía, aunque ofrece una mejor calidad de vida con RAB, con frecuencia puede comprometerse con urgencias intestinales o un pobre control del esfínter.(24)

### Resección abdominoperineal.

La RAP se considera el tratamiento estándar para la resección quirúrgica del CR y requiere de la remoción del tumor primario junto a una proctectomía completa, que conlleva a una colostomia permanente. Estudios recientes sugieren una disminución en la tasa de RAP.(24)  La RAP se asocia con un ligero incremento en la morbimortalidad que la RAB y una peor calidad de vida en relación con la imagen corporal y la depresión por la presencia de colostomia permanente.(21)  También existe un alto riesgo de márgenes positivos con la RAP debido a que el mesorrecto es muy delgado en el segmento distal del recto y los márgenes son restringidos por la proximidad de la próstata o de la vagina. Los confines de la pelvis ósea particularmente en hombres, suele restringir el acceso quirúrgico.(25)

### Excisión mesorrectal total.

La alta tasa de recaída local de la enfermedad, seguida de los tratamientos estándares como la RAP y la RAB (15 al 30% o más) se considera por algunos como una disección brusca que viola los planos de la circunferencia mesorrectal. (26) Se conoce que la diseminación lateral de la enfermedad ocurre no solo a nivel del tumor sino también en el mesorrecto.

Heald y cols. (27) recomiendan la resección en bloque del tumor dentro de la envoltura de la fascia endopélvica como necesaria para obtener una adecuada eliminación lateral de la enfermedad y reducir la posibilidad de recaída local. (28) TME, constituye el estándar actual para todas las resecciones radicales del CR y requiere una disección precisa a lo largo del plano que separa la fascia visceral de la fascia parietal en la pelvis, con una remoción completa en bloque del recto de forma tal que todo el mesenterio rectal se mantiene dentro de la envoltura del espécimen. En anatomía patológica una pieza macroscópica adecuada de TME tendrá una apariencia bilobulada y encapsulada con una superficie que luce suave e intacta como un lipoma, en la revisión patológica una resección apropiada debe incluir al menos de 12 a 15 ganglios perirectales y pélvicos. (29) TME, aunque es más difícil con RAP que con RAB, puede ser asociada con una tasa de fuga por la anastomosis de alguna forma mayor, especialmente para lesiones rectales bajas (15% a 17%).(30)

Múltiples series usan la cirugía TME e informan bajas tasas de RL (variando en rangos de 5% a 10 %) y una mejor en SG acercándose de un 80 a 85% para el estadio II y 65-70% para el estadio III.(31)

**Margen radical.**

La mayor parte de los estudios en CR informan que la principal causa para la RL en CR resecado parece relacionarse con las restricciones anatómicas para obtener márgenes radiales amplios a pesar de márgenes proximales y distales adecuados. (32)

Usando el montaje completo del espécimen, Taylor y cols.(28) encontraron que el 27% (14 de 52) de los pacientes mostraron una diseminación al margen lateral radial, aunque los márgenes parecieron negativos con la evaluación patológica estándar 86% de aquellos con márgenes radiales positivos desarrollaron recaída local de la enfermedad en comparación con solo el 3 % sin el margen lateral de resección involucrado.En adición la evaluación patológica en ensayos clínicos aleatorios encontraron el plano quirúrgico mesorrectal, intramesorrectal o muscular, predecían la recaída local, la recaída local a 3 años fue del 4 % en pacientes sometidos a una excisión completa mesorrectal en comparación con el 7% y el 13% en los grupos intramesorrectal y muscular respectivamente. Un margen radial positivo es un predictor no solo recaída local sino también de una menor supervivencia.(33)

Lograr un adecuado margen quirúrgico de resección garantiza la reestadificación positiva en la enfermedad, variando de 14mm para T1 a 3mm para T4, con un incremento correspondiente en recaída local desde 0 al 75%.(34)

## Radioterapia Neoadyuvante.

Tanto el tratamiento con RT neoadyuvante como adyuvante son muy efectivos. Sin embargo, el tratamiento neoadyuvante se considera como el estándar en éstos casos. Además de que se asocia a una disminución del estadio del paciente y, por tanto, mejora la resecabilidad y la tolerancia con impacto tanto en la presencia de toxicidades agudas como crónicas. Otras de las ventajas que ofrece el tratamiento neoadyuvante es que incrementó las posibilidades de preservación del esfínter anal sobre todo en tumores de recto bajo.

Todo ello trae consigo un aumento de la supervivencia libre de recaídas y de la supervivencia global.(35) Se pueden emplear tanto el método americano, que es el fraccionamiento convencional de 45 Gy, con dosis diarias de 1.8 Gy, más un boost de 5.4 Gy para una dosis tumoral total (DTT) de 50.4 Gy, como el método Eslavo, hipofraccionamiento de DTT 25 Gy en 5 fracciones de tratamiento, 5 Gy diarios. La elección estará en dependencia de diferentes factores; en relación con el tumor, con el paciente, con la intención del tratamiento, así como, con la experiencia, recursos disponibles en la institución tratante.(36)

**El fraccionamiento en radioterapia.** (37)

El tratamiento fraccionado en radioterapia está basado en experimentos radiobiológicos que se realizaron en Francia entre 1920 y 1930. En estos experimentos se observó que no se podía esterilizar a carneros exponiendo sus testículos a una dosis única de radiación sin producir un excesivo daño en la piel del escroto, mientras que si se administraba la dosis en varias fracciones se producía la esterilización sin producir daño en el escroto. El fraccionamiento de la dosis en los tratamientos con irradiación tiene una serie de ventajas sobre la dosis única en el tratamiento de los tumores. Los factores biológicos que influyen en la respuesta de tejidos normales y neoplásicos a la irradiación fueron descritos a finales de los años 60 y primeros de los 70 en lo que se llamó las **5 R** de la radioterapia: Reparación, Reagrupamiento, Repoblación, Reoxigenación y Radiosensibilidad.

## Quimioradioterapia neoadyuvante.

La radioterapia por sí sola con intención neoadyuvante demostró su impacto en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, al añadir la quimioterapia concurrente 5- fluorouracilo (5-FU) a 425 mg/m2 más Leucovorin (LV) 20mg/m2 del día 1 al 5 cada 28 días (semana 1 y 5 ) al esquema de tratamiento, seguida de cirugía diferida con o sin quimioterapia adyuvante, se realizaron varios estudios donde se analizaron varios factores pronósticos como la supervivencia global (SG)(38) en éstos primeros estudios a los 5 años de no hubo diferencias significativas en cuanto a la SG, sin embargo, hubo un incremento de la toxicidades grado 3-4 en los paciente que recibieron Quimioradioterapia (QRT) neoadyuvante respecto a los que recibieron RT sola (14.6% versus 2.7%). en otros estudios que se realizaron en Francia se logró disminución del estadio y del intervalo libre de progresión local pero tampoco hubo impacto en la SG. Todos estos estudios(37,38)  demostraron que este esquema de tratamiento no aportaba diferencia en cuanto a la SG y a la Supervivencia libre de enfermedad (SLE), que hubo incremento de las toxicidades grado 3 y 4, pero sin embargo, evidenció mayor por ciento de control local y mayor intervalo de recaída local.

## Quimioradioterapia Neoadyuvante: curso largo vs curso corto.

En algunas partes de Europa, el régimen que más se usa es el de radioterapia hipofraccionada neoadyuvante.(39) En cuanto a Respuesta patológica completa (pCR) y estado de los márgenes, hubo menor por ciento de márgenes positivos (4% vs. 13%) y mayor en el grupo de QRT (16% vs. 1%) con una considerable disminución del tamaño tumoral (~1.9 cm), no hubo diferencias significativas en cuanto a la preservación del esfínter anal, control local (CL), o SG.(40)

No se observaron diferencias en la eficacia para el control local entre el hipofraccionamiento (5 × 5 Gy) con la quimioradioterapia de curso largo. Sin embargo, otros investigadores concluyeron que en el tratamiento hipofraccionado hubo un incremento discreto en la SG y menor por ciento de toxicidad aguda.(41)

Tampoco se informó diferencia en cuanto a la disminución del estadiamiento o la preservación del esfínter anal por cirugía. Amos regímenes; curso corto y largo más 5 FU concurrente constituyen opciones terapéuticas razonables. El estudio Stockholm III (42) evaluó ambos fraccionamientos y el tiempo de la cirugía después de la radioterapia. De la siguiente manera:(40)  5 Gy × 5 fracciones seguida de cirugía a la semana de terminada la RT,5 Gy × 5 fracciones seguida de cirugía después de 4 a 8 semanas y50 Gy en 25 fracciones seguidas de cirugía después de 4-8 semanas de la RT. El primer objetivo que se evaluó fue el tiempo hasta la recaída local. Los resultados fueron similares entre los tres brazos del estudio. En el brazo del curso corto se observó un incremento de la toxicidad aguda que provocó que se postergara la cirugía, sin embargo, hubo una disminución de las complicaciones postoperatorias. Estos autores sugirieron que la RT de curso corto (RTC) con cirugía diferida, pudiera ser una alternativa de la RT de curso corto convencional seguida de cirugía inmediata.(41)

Ambos abordajes han evolucionado de manera paralela: la RTC se desarrolló principalmente en Escandinavia, Holanda y Gran Bretaña, mientras que la QRT se adoptó en Estados Unidos y en el centro y sur de Europa, sobre todo tras el estudio alemán CAO/ARO/AIO-94(43)**.** Hay 2 ensayos clínicos aleatorizados que comparan la RTC con la QRT (44,45)y, aunque con matices, en ninguno se observaron diferencias significativas relativas a la frecuencia de recurrencia local, metástasis o supervivencia.

**Respuesta al tratamiento y recidiva locorregional.**

Park y colab.(46), en su estudio confirma la disminución de la recidiva local en un 50%. Parámetro que puede ser estudiado en el seguimiento de la serie. A 6 años la reducción de riesgo relativo permanece estable en el 50% y aunque en la actualidad no sea posible definir si el tratamiento con RT retrasa la recidiva local (fenómeno que ha ocurrido en alguna serie americana) aquí, como en el estudio sueco, tampoco parece producirse.

La respuesta histológica a la RTC comienza a poder observarse a partir de los 10 días de finalizarla.(46) En el 75% de los pacientes el lapso RT-cirugía fue menor de 15 días y, consecuentemente, en las piezas estudiadas predominó la ausencia de regresión tumoral (grado 4 y 5 de Mandard). No obstante, en 7 pacientes (3,3% del total de la serie) se observó una Respuesta patológica completa post-neoadyuvancia (ypCR) tras la RTC; en 5 de estos casos el intervalo RCT-cirugía fue superior a 4 semanas, lo que hace que el 9,5% de los casos con un intervalo superior a 4 semanas tuviera una ypCR. Estas cifras son similares a las obtenidas en el estudio Stockholm III (42), que examinó el efecto del incremento del intervalo entre la RTC y la cirugía. En un ensayo clínico que compara la QRT y la RTC retardada donde se puso de manifiesto que el intervalo que permitiría la máxima respuesta a la RTC sería de 10-12 semanas (42).

A diferencia de la QRT y RTC retardada, la RTC de intervalo mínimo permite valorar la histología de la pieza con mínimas alteraciones o sin ellas, lo que facilitaría la decisión de administrar QT adyuvante.(47) En la serie presentada, el 54% de los pacientes recibieron QT adyuvante, lo que contrasta con la indicación prácticamente sistemática cuando se realiza QRT.

No obstante, con un intervalo entre la RTC-cirugía de 4-8 semanas en el Stockholm III se consigue una cifra similar de cirugía preservadora de esfínteres.(42) En todo caso, en el ensayo polaco que compara la RTC con la QRT no se observaron diferencias en la preservación esfinteriana entre ambos grupos.(44)

Por tanto, la reducción de la carga tumoral no es tan importantes en tumores resecables si la cirugía radical es la estrategia que se va a emplear y no otra, como sería la preservación de órgano. Cabe señalar que en este último caso incrementar el intervalo RTC-cirugía a 8-10 semanas es la estrategia que se emplea en el ensayo UK-TREK para el cáncer de recto inicial (T1-2, N0).(48)

El desarrollo de una recidiva local se explica hoy por la presencia microscópica de células tumorales dentro de un centímetro del margen radial circunferencial (MRC) (considerándose como afecto cuando el tumor está a menos de 1 mm de la fascia mesorrectal) y, aunque la tasa de MRC afecto histológicamente es inferior cuando se emplea QRT y RTC retardada respecto a la RTC sin intervalo, no está clara la superioridad de una de estas estrategias respecto a las otras(49), si bien se ha mostrado que la RTC solo compensa parcialmente un MRC positivo(40). Por otra parte, la QRT facilitaría la resección curativa en los casos en los que el cirujano considere que el tumor es irresecable o de resecabilidad (MRC afecto).

El argumento de que la RTC no permite la QT concurrente puede rebatirse señalando que la QRT estándar utiliza QT a dosis radiosensibilizante y que, además, al tener mayor toxicidad, el cumplimiento de la terapia completa es menor que con la RTC. Los intentos de incrementar la quimiorradiosensibilidad añadiendo otros fármacos, como el oxaliplatino o el irinotecan, al régimen estándar de QRT, no han demostrado beneficio y sí un incremento notable de la toxicidad.(50)

La RTC, por otra parte, puede combinarse con QT neoadyuvante (antes) o secuencialmente (después), lo que tiene relevancia debido a que hoy son las metástasis y no la recurrencia locorregional la principal causa de fallo en el tratamiento del cáncer de recto.

La estrategia de utilizar QT secuencial en aquellos pacientes con buena respuesta inicial a la RT ha demostrado ser prometedora.(50) La RTC se adecúa bien a las estrategias de administrar QT secuencial y es la base del ensayo, aun en marcha, de fase III RAPIDO que utiliza RTC seguida de CAPOXx6 y cirugía radical vs. QRT y cirugía radical.(40)

Por otra parte, la RTC con QT secuencial y cirugía posterior es una estrategia empleada en casos de metástasis síncronas resecables, con un acortamiento del tiempo total de tratamiento, como ha demostrado el estudio del Dutch Colorectal Group(51). Se realizó una estrategia similar en los 17 casos de la serie que presentaban metástasis síncronas resecables, mediante la administración de QT neoadyuvante de inducción y RTC posterior seguida de cirugía radical.

En definitiva, y de acuerdo con la bibliografía revisada, la RTC ofrece ventajas relativas a la utilización de recursos, costes, duración del tratamiento, escasa toxicidad, alto grado de cumplimiento y permite evaluar la histología sin modificar. Además, mediante el incremento del intervalo RTC-cirugía y el empleo de QT secuencial podría superar las desventajas comparativas con la QRT convencional.

**CONCLUSIONES**

El tratamiento estándar para el cáncer de recto es la cirugía, las recomendaciones actuales sugieren que para la enfermedad loco regional o moderadamente avanzada se utilice radioterapia y quimioterapia concomitante administrada preoperatoria, aunque se encuentra en tendencia actual el uso de radioterapia de ciclo corto con quimioterapia secuencial y posterior cirugía, este nuevo esquema de tratamiento ha demostrado buenos resultados en comparación con los tratamientos convencionales e incluso menor toxicidad de los tratamientos. Ambos tratamientos han logrado en la mayoría de los pacientes respuesta patológica completa y han demostrado mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en comparación con la cirugía sola.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:145-164. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32133645/>.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: Cancer J. Clin. [Internet]. 2021 [citado 19 Dic 2022]; 71(3): 209-249. Disponible en: <http://doi.org/10.3322/caac.21660/>.
3. Villanueva-Pájaro DJ, Vergara-Dagobeth EE, Suárez-Causado A, Gómez-Arias RD. Epidemiología de la interrelación cáncer colorrectal y diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática. Rev. Fac. Nac. Salud Pública [Internet]. 2020 [citado 19 Dic 2022]; 38(2): e337048. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-386X2020000200005&lng=en/>.
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. [Internet]. 2020 [citado 19 Dic 2022]. Disponible en: <https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf/>.
5. González-Duarte JA, Barragán-Sánchez A, Villa-Meda F, Covarrubias-Leos AK, Betancourt-Vicencio S, Carrillo-Valdéz S, et al. Opciones de tamizaje para cáncer colorrectal. Revista Médica MD [Internet]. 2019 [citado 19 Dic 2022]; 10(4): 277-284. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2019/md194h.pdf/>.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. CA CANCER J CLIN [Internet]. 2020 [citado 19 Dic 2022]; 70: 7-30. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.3322/caac.21590/>.
7. Alonso JP, Belizán M, Comolli M, González L, Roberti J, Pichón-Riviere A, et al. Investigación formativa para el diseño e implementación de una estrategia para aumentar el rastreo de cáncer colorrectal en el ámbito laboral en Argentina. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2021 [citado 19 Dic 2022]; 37(11): e00313620. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/csp/2021.v37n11/e00313620/es/>.
8. Vanegas Moreno DP, Ramírez López LX, Limas Solano LM, Pedraza Bernal AM, Monroy Díaz ÁL. Revisión: Factores asociados a cáncer colorrectal. Revista médica Risaralda [Internet]. 2020 [citado 19 Dic 2022]; 26(1): 68-77. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672020000100068&lng=en/>.
9. Ministerio de Salud Pública (Cuba). Anuario Estadístico de Salud 2021 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2022 [citado 19 Dic 2022]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estad%C3%ADstico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf/>.
10. Barry EL, Peacock JL, Rees JR, et al. Vitamin D Receptor Genotype, Vitamin D3 Supplementation, and Risk of Colorectal Adenomas: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2017;3:628-635. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978548/>.
11. Estrada-Pablos JG, Pastrana-Lugo CM, Izquierdo-González M, Alonso-Soto J, Jauregui-Haza U. Caracterización clínica, endoscópica e histológica del cáncer colorrectal en un grupo de pacientes cubanos. Cienc Salud. 18 de septiembre de 2020;4(3):43-52. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/1920/>.
12. Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: The SUNSHINE Randomized Clinical Trial. Jama 2019;321:1370-1379. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964527/>.
13. Colorectal Cancer Screening Tests | CDC [Internet]. 2020 [citado 8 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/cancer/colorectal/basic_info/screening/tests.ht/>.
14. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, et al. Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2020;115:1940-1949. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32773458/>.
15. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2022;327:1585-1597. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35471507/>.
16. Abdulla FA, Wagh M, Muralee M, et al. Prognostic Implications of Nodal Yield in Rectal Cancer After Neoadjuvant Therapy: Is Nodal Yield Still Relevant Post Neoadjuvant Therapy? Indian Journal of Surgery 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12262-021-03154-w/>.
17. Kakar S, Shi C, Berho ME, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. College of American Pathologists 2017. Disponible en: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-17protocol-4010.pdf/>.
18. Royal Marsden NHS Foundation Trust. The Low Rectal Cancer Study. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 sep [citado 17 de marzo de 2022]. Report No.: NCT02005965. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005965/>.
19. Pai RK, Cheng YW, Jakubowski MA, et al. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. Mod Pathol 2017;30:113-122. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27713420/>.
20. Backes Y, Elias SG, Groen JN, et al. Histologic Factors Associated With Need for Surgery in Patients With Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas. Gastroenterology 2018;154:1647-1659. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29366842/>.
21. Lee VWK, Chan KF. Tumor budding and poorly-differentiated cluster in prognostication in Stage II colon cancer. Pathol Res Pract 2018;214:402-407. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487008/>.
22. Kim MJ, Park SC, Park JW, et al. Robot-assisted versus laparoscopic surgery for rectal cancer: A phase II open label prospective randomized controlled trial. Ann Surg 2018;267:243-251. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549014/>.
23. Prete FP, Pezzolla A, Prete F, et al. Robotic versus laparoscopic minimally invasive surgery for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Surg 2018;267:1034-1046. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28984644/>.
24. Romiti A, Roberto M, Marchetti P, et al. Study of histopathologic parameters to define the prognosis of stage II colon cancer. Int J Colorectal Dis 2019;34:905-913. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915540/>.
25. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. Dig Endosc 2020;32:219-239. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/den.13545/>.
26. Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, et al. Disease-free survival and local recurrence for laparoscopic resection compared with open resection of stage II to III rectal cancer: Follow-up results of the ACOSOG Z6051 randomized controlled trial. Ann Surg 2019;269:589-595. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003002/>.
27. Heald B, Plesec T, Liu X, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. J Clin Oncol 2013;31:1336-1340. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401454/>.
28. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. J Clin Oncol 2014;32:34-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24276776/>.
29. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. Endoscopy 2022;54:591-622. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/a-1811-7025/>.
30. Wang AY, Hwang JH, Bhatt A, Draganov PV. AGA clinical practice update on surveillance after pathologically curative endoscopic submucosal dissection of early gastrointestinal neoplasia in the United States: Commentary. Gastroenterology 2021;161:2030-2040.e1. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.058/>.
31. Kim M, Bareket R, Eleftheriadis NP, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) offers a safer and more cost-effective alternative to transanal endoscopic microsurgery (TEM). J Clin Gastroenterol 2023;57:486-489. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001708/>.
32. Schrag D, Shi Q, Weiser M, et al. Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. N Engl J Med 2023;389:322-334. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303269/>.
33. Tao R, Tsai CJ, Jensen G, et al. Hyperfractionated accelerated reirradiation for rectal cancer: an analysis of outcomes and toxicity. Radiother Oncol 2017;122:146-151. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.12.015/>.
34. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21:398-411. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30798-3/>.
35. Lord AC, Graham Martínez C, D'Souza N, et al. The significance of tumour deposits in rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2019;122:1-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593786/>.
36. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol 2017;30:1299-1311. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28548122/>.
37. 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 multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. marzo de 2017;18(3):336-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28190762/>.
38. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22:702-715. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33862000/>.
39. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22:29-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33301740/>.
40. Van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, 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;147:75-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240909/>.
41. Dijkstra EA, Hospers GAP, Kranenbarg EM, et al. Quality of life and late toxicity after short-course radiotherapy followed by chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer - The RAPIDO trial. Radiother Oncol 2022;171:69-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35447283/>.
42. Erlandsson J, Fuentes S, Radu C, et al. Radiotherapy regimens for rectal cancer: long-term outcomes and health-related quality of life in the Stockholm III trial. BJS Open 2021;5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35040942/>.
43. Sauer R, Liersch T, Merkel S, 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;30:1926-1933. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529255/>.
44. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatinbased preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. Ann Oncol 2016;27:834-842. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884592/>.
45. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of shortcourse 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;30:3827-3833. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008301/>.
46. Park HJ, Jang JK, Park SH, et al. Restaging abdominopelvic computed tomography before surgery after preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. JAMA Oncol 2018;4:259-262. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29181529/>.
47. Chen C, Sun P, Rong J, Weng HW, Dai Q, Ye S. Short course radiation in the treatment of localized rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2015;5:10953. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/srep10953/>.
48. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. J Clin Oncol 2022;40:2546-2556. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35483010/>.
49. Senapati A, O’Leary DP, Flashman KG, Parvaiz A, Thompson MR. Low rates of local recurrence after surgical resection of rectal cancer suggest a selective policy for preoperative radiotherapy. Colorectal Dis. 2011;14:838–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02827.x/>.
50. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GA, Pahlman L, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, et al. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer–the RAPIDO trial. BMC Cancer. 2013;13:279–84. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-279/>.
51. Clancy C, Burke JP, Albert MR, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. Dis Colon Rectum 2015;58:254-261. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585086/>.

**Conflictos de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.