

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Armas-Maldonado CA, Yan-Quiroz EF. Efecto de la quimiorradiación preoperatoria en estadiaje ganglionar y sobrevida en cáncer de recto: revisión sistemática y metaanálisis. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 6 de octubre de 2022 [citado 6 de octubre de 2022];15(Supl. 1). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl. 1.1589](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.1.1589).

Recibido / 11/06/2022

Aceptado / 30/07/2022

Publicación en Línea / 06/10/2022



Efecto de la quimiorradiación preoperatoria en estadiaje ganglionar y sobrevida en cáncer de recto: revisión sistemática y metaanálisis

Effect of neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer lymph node staging and survival: a systematic review and meta-analysis

Cristina Alejandra Armas-Maldonado¹, Edgar Fermín Yan-Quiroz^{1,2},

¹ Facultad de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, La Libertad, Perú

² Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta, Essalud. La Libertad, Perú

^a Bachiller de Medicina

^b Médico especialista en Cirugía Oncológica

ORCID

Cristina Alejandra Armas-Maldonado ORCID:0000-0001-9647-2368

Email: carmasm2@upao.edu.pe

Edgar Fermín Yan-Quiroz

ORCID: 0000-0002-9128-4760

Email: eyanq@upao.edu.pe

Correspondencia

Nombre: Cristina Armas Maldonado

Teléfono: 974898565

Email: carmasm2@upao.edu.pe

Conflictos de interés: los autores niegan conflictos de interés

Financiamiento: Autofinanciado

Declaración de autoría: C.A.A.M. y E.F.Y.Q. conceptualizaron, diseñaron la metodología y condujeron la investigación, analizaron los datos, redactaron el borrador inicial, y redactaron y revisaron la versión final. Ambos asumen la responsabilidad por el artículo.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto de la resección quirúrgica de más de 12 nódulos linfáticos comparado con menos de 12 nódulos linfáticos en pacientes con cáncer de recto después la quimiorradiación neoadyuvante. **Métodos:** Se realizó la búsqueda en Pubmed, Scopus, Web of Science, EMBASE, seleccionando ensayos clínicos aleatorizados y cohorte prospectivo que comparen el número de LNs en cáncer de recto resecado después del tratamiento neoadyuvante. Los autores examinaron y seleccionaron los estudios a los que se les realizó el análisis de riesgo de sesgo mediante la herramienta NOS. La calidad y certeza de la evidencia para todos los resultados se evaluó mediante la metodología GRADE. **Resultados:** Fueron revisados 3964 artículos, de los cuales 10 artículos fueron incluidos en la revisión sistemática. El metaanálisis demostró que una cosecha ganglionar de menos de 12 ganglios (NL<12) no se relaciona con menor sobrevida general comparado a un hallazgo mayor a 12 nódulos (NL>12) (HR 0.75; IC95% 0.52-1.07; p=0.09; I²=63%) ni tampoco en la sobrevida libre de enfermedad (HR 0.69; IC95% 0.36-1.33; p=0.21; I²=92%;). En cuanto a la recurrencia (RR 1.46; IC95% 0.80-2.68; p=0.11; I²=1%;) tampoco se encontró relación al comparar ambos grupos. Conclusiones: La presente investigación mostró que no hay relación entre un hallazgo menor de 12 ganglios linfáticos en una menor sobrevida global ni tampoco una menor sobrevida libre de enfermedad al compararse con un hallazgo mayor a 12 nódulos.

Palabras clave: “cáncer de recto”, “terapia neoadyuvante”, “radioterapia preoperatoria”, “quimioterapia preoperatoria”, “ganglios linfáticos”.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To assess the efficacy of surgical resection of more than 12 lymph nodes versus fewer than 12 lymph nodes in patients with rectal cancer after neoadjuvant treatment with chemoradiation. **MATERIALS AND METHODS:** We conducted a search in Pubmed, Scopus, Web of Science, EMBASE, selecting randomized clinical trials and prospective cohort studies that compared the number of LNs in rectal cancer resected after neoadjuvant treatment. Two independent researchers reviewed and selected the studies that underwent the risk of bias assessment using the NOS tool, finally, the random effects model and the inverse variance method were executed. **RESULTS:** A total of 3964 articles were reviewed, of which 10 articles were included in the systematic review. The study showed that a lymph node harvest of less than 12 nodes (NL<12) is not related to lower overall survival compared to a finding of more than 12 nodes (NL>12) (HR 0.75; CI 95% 0.52-1.07; p=0.09 ; I²=63%) nor in disease-free survival (HR 0.69; 95% CI 0.36-1.33; p=0.21; I²=92%;). Regarding recurrence (RR 1.46; 95% CI 0.80-2.68; p=0.11; I²=1%;) no relationship was found when comparing both groups either. **CONCLUSIONS:** The present systematic review showed that there is no relationship between a finding of less than 12 lymph nodes in a lower overall survival nor to a lower disease-free survival when compared with a finding of more than 12 nodes. **KEY WORDS:** “rectal cancer”, “neoadjuvant therapy”, “preoperative radiotherapy”, “preoperative chemotherapy”, “lymph nodes”.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de recto es una neoplasia que presenta una alta prevalencia en nuestro territorio, según los datos epidemiológicos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (1), tan solo en 2018 se presentaron 272 casos nuevos y muestra aumento en los últimos años y además al 2018 según la Globocan (2), existían 704 376 casos nuevos y aproximadamente 310 394 muertes mundialmente y en Perú 373 personas perdieron la vida por esta neoplasia. La supervivencia global a 5 años es del 64% (5). Estos datos muestran la importancia de la prevención y tamizaje para descartar enfermedades proliferativas y la concientización al respecto especialmente en personas con historia familiar (3-6).

El tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia previa a la cirugía ha mostrado tener características óptimas para regular de manera local y mejorar la supervivencia, y reduce el riesgo de diseminar el tumor durante la cirugía (7-10).

Con la neoadyuvancia, muchas veces no llega a encontrarse 12 ganglios lo que pueden causar una subestadificación, cuando esto sucede se propone usar el cociente entre linfonodos metastásicos y ganglios extraídos durante la cirugía o Metastatic lymph node ratio (MLNR), sin embargo, lamentablemente aún no hay límite establecido para el MLNR, que varía entre 0,19 y 0,67 (11-12).

El estudio realizado por Han et al en el 2016, tenía por fin valorar si era necesario 12 ganglios linfáticos para estadiar y pronosticar correctamente a pacientes con cáncer de recto especialmente en aquellos que habían recibido quimiorradioterapia en el cual se encontró que en estos casos el número de linfonodos mínimos para el estadiaje es ≥ 8 linfonodos ya que menos de esto puede causar subestadía y un tratamiento erróneo (13-15, 16-19). Otro trabajo realizado en India por Gurawalia et al, rechaza el valor establecido por la AJCC en pacientes que han recibido neoadyuvancia y considera la cosecha menor a 12 como una buena respuesta a la radioterapia en lugar de ser un factor relacionado a la destreza del cirujano o del patólogo. Estos dos autores mencionan que los trabajos que apoyan la resección de al menos 12 ganglios están basados en cáncer colorrectal, pero en realidad en cáncer de recto se necesitarían menos para lograr un buen estadiaje (20).

Por ello debido a que durante algunas cirugías no se logra disecar y estudiar por lo menos 12 ganglios en la pieza operatoria para un preciso estadiaje en cáncer de recto según la AJCC con la clasificación TNM especialmente en casos en los que se aplica tratamiento quimiorradioterápico preoperatorio y existiendo discrepancia existente en la literatura, vemos pertinente evaluar la sobrevida en pacientes que estuvieron expuestos a tratamiento quimiorradioterápico preoperatorio.



MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de investigación

Este estudio se trató de una revisión sistemática, con el objetivo de evaluar el efecto de la resección quirúrgica de más de 12 nódulos linfáticos (LNs) versus menos de 12 LNs después del tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación en pacientes con cáncer rectal avanzado. Esta revisión se informó de acuerdo con los elementos de referencia para revisiones sistemáticas y meta análisis (PRISMA-2020).

Fuentes de datos

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos bibliográficas: Pubmed, Scopus, Web of Science, EMBASE. Las búsquedas se realizaron desde el inicio hasta el 30 de abril de 2022, usando términos claves o MESH (Pubmed), así como tesauros Emtree (Scopus, Embase). Finalmente, se realizó una estrategia de búsqueda para cada base de datos (Anexo 1). Los términos de búsqueda principales fueron “rectal cancer”, “neoadjuvant therapy”, “preoperative radiotherapy”, “preoperative chemotherapy”, “lymph nodes”.

No se realizaron restricciones con el idioma o fecha de publicación. Además, se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de todos los estudios y artículos incluidos de revisión relevante para identificar otros ensayos potencialmente elegibles. Para la evaluación de literatura gris, se realizó la búsqueda en servidores preprint como “medrxiv” y Google Scholar.

Criterios de elegibilidad

En el presente estudio se incluyeron todos aquellos trabajos que cumplan con los siguientes criterios: 1) ensayos controlados aleatorizados (ECA) y estudios de cohorte prospectivo; 2) pacientes con cáncer rectal avanzado (adenocarcinoma rectal confirmado patológicamente a menos de 15 cm del borde del ano, con un estado de rendimiento de la OMS de 0 o 1, y clasificado como cT3 (con riesgo de recidiva local y para el que un comité tumoral multidisciplinar recomendó quimiorradioterapia preoperatoria) o cT4); 3) estudios que compararon el número de LNs en especímenes de cáncer de recto resecados después del tratamiento

neoadyuvante (LNs \geq 12 vs LNs $<$ 12). Se excluyeron aquellos estudios que cumplan con los siguientes criterios: Revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, actas de congresos, editoriales, informes de casos, series de casos, cartas al editor, resúmenes de congresos.

Selección de los estudios

Los autores realizaron la primera fase de selección, evaluando los títulos y los resúmenes después de las búsquedas electrónicas, aplicando los criterios de inclusión y exclusión para cada resultado evaluado. Asimismo, se descargaron todos los títulos y resúmenes de la búsqueda electrónica al software EndNote 20 y se eliminaron los registros duplicados. Luego de esta fase se realizó la búsqueda de los textos completos de los estudios seleccionados, y se evaluaron teniendo en cuenta los criterios de inclusión y justificando las razones de exclusión. Los estudios incluidos formaron parte de la revisión sistemática y se procedió a la extracción de los datos. En presencia de cualquier desacuerdo se resolvió mediante la consulta de un tercer autor de la revisión

Desenlaces

Los desenlaces principales fueron las diferencias de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre los grupos de LNs \geq 12 y LNs $<$ 12 en pacientes después de la terapia neoadyuvante. Los desenlaces secundarios fueron las diferencias de recidiva a distancia (RD) y recidiva local (RL) entre los grupos de LNs \geq 12 y LNs $<$ 12 en pacientes tras la terapia neoadyuvante.

Extracción de datos

Dos autores, de forma independiente, extrajeron la información de cada estudio, utilizando un formulario de hojas de cálculo en Excel previamente preparadas. De nuevo, las discrepancias se consultaron con otro autor. Se extrajeron los siguientes datos de cada estudio: autores, año de publicación, país, tipo de estudio, número de participantes por brazo de intervención, criterios de selección, descripción de la intervención y el control, resultados primarios y secundarios.

Análisis de riesgo de sesgo

Dos investigadores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo (RoB) mediante el uso de la herramienta RoB 2.0 para ensayos controlados aleatorizados (ECAs) y la herramienta Newcastle Ottawa Scale (NOS) para estudios observacionales de cohorte prospectiva. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión con un tercer investigador. El RoB por dominio y estudio se describió como bajo, algunas preocupaciones y alto.

Evaluación GRADE

La calidad y certeza de la evidencia para todos los resultados se evaluó mediante la metodología GRADE. En la cual se consideraron los siguientes criterios: riesgo de sesgo, inconsistencia, indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. La calidad de la evidencia se evaluó por resultado y descrito en tablas de resumen de hallazgos (SoF); GRADEpro GDT se utilizará para crear SoF tablas.

Plan de análisis

El presente trabajo realizó un estudio de meta-análisis, en el cual se ejecutó el modelo de efectos aleatorios y método de varianza inversa. Para los resultados continuos, se utilizará la diferencia de medias (DM) con intervalos de confianza del 95% (IC95%), entretanto para los resultados dicotómicos, se evaluará el hazard ratio (HR) con IC95%. Se realizó el cálculo del logaritmo de la medida de efecto (LogRR, LogHR) y el error estándar, para usar la fórmula del cálculo de medida de efecto, en estudios observacionales.

La heterogeneidad estadística de los efectos entre los ECA se evaluó mediante el índice I^2 , con valores correspondientes a niveles de heterogeneidad bajo (<30%), media (30-60%) y alta (> 60%). En el análisis sensibilidad, se consideró el método inverso aplicado en el meta-análisis. Por consiguiente, para análisis binario se usó el modelo de efectos fijos, y con respecto a los métodos, se realizó el método de Mantel-Haenzel. Mientras que, para el análisis continuo se utilizará el método de varianza inversa.

RESULTADOS

a. Selección de los estudios

Se identificó un total de 3964 artículos, de los cuales se eliminó 1892 duplicados. De los 2072 artículos restantes, se realizó una selección según el título y objetivos, de los cuales se eliminaron 2045 estudios que no correspondieron a los criterios de elegibilidad, resultando 27 artículos examinados a texto completo, siendo eliminaron 17, resultando en 10 artículos incluidos en la revisión sistemática (Figura 1).

b. Características de los estudios incluidos

Los estudios incluidos fueron del tipo análisis de supervivencia, realizados en China, USA, Alemania, Corea, Alemania, Italia y Dinamarca. Se identificaron 3719 pacientes con $NL < 12$ y 7704 pacientes con $NL > 12$, de los cuales, 7668 (67.1%) fueron varones, y la media de la edad fue 59.8 (SD 2.35). Los desenlaces evaluados de forma común entre los estudios fueron la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida general, la recurrencia local-distal y la mortalidad general (Tabla 1).

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios para inclusión en metaanálisis.

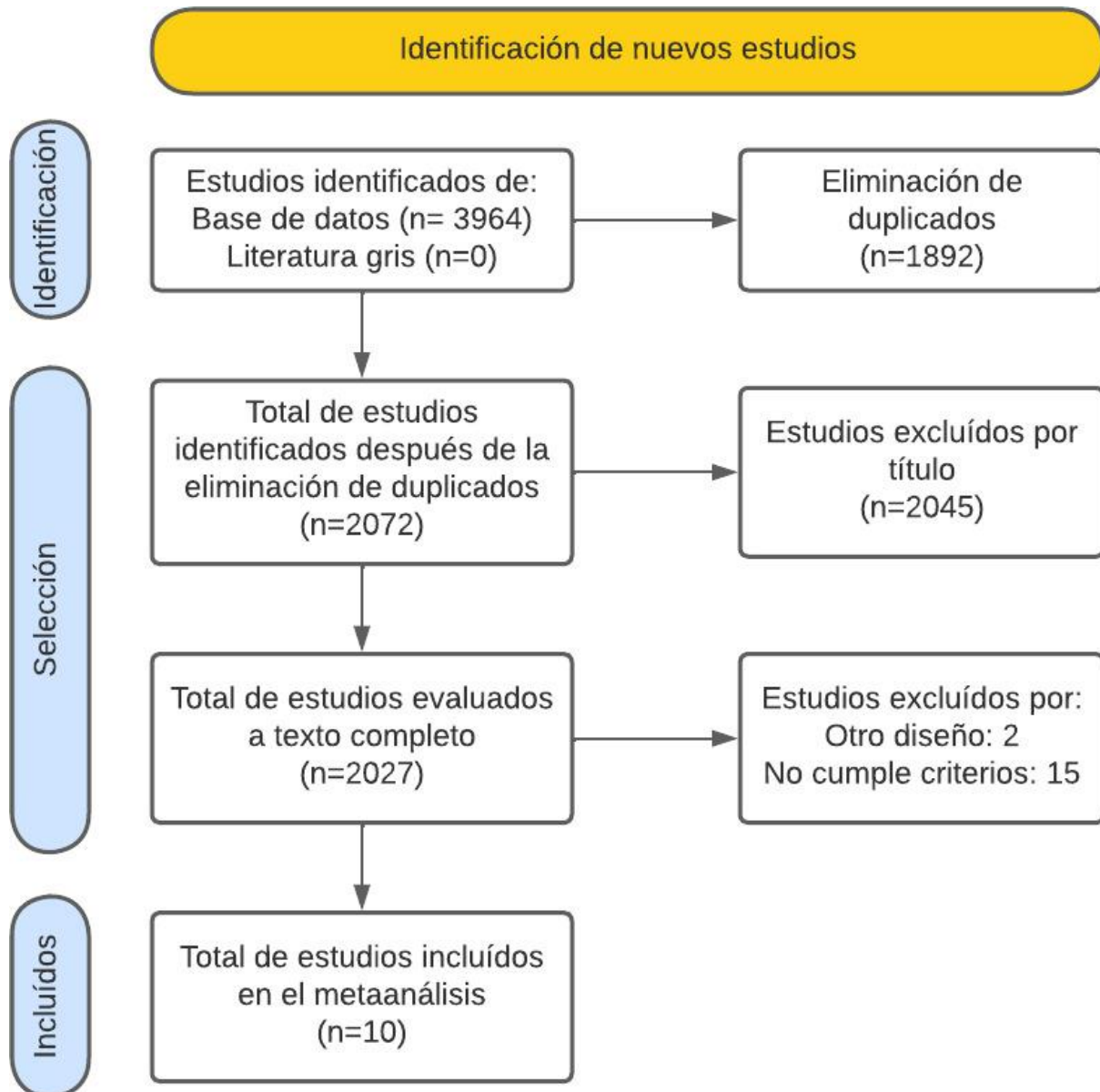


Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor, año	País	Tipo de estudio	Nº pacientes	Género masculino (n,%)	Edad (media, SD)	Sobrevida general (HR, IC95%)	Sobrevida libre de enfermedad (HR, IC95%)
Wang, 2019	China	Análisis de supervivencia	NL<12: 287 LN>12: 208	352 (71.1)	>50a: 335 (67.7)	0.52 (0.34-0.80)	0.60 (0.43-0.82)
Campos, 2013	USA	Análisis de supervivencia	NL<12: 70 NL>12: 167	173 (73)	57.5 (3.5)	0.73 (0.27-1.94)	0.59 (0.27-1.29)
Doll, 2009	Alemania	Análisis de supervivencia	NL<12: 40 NL>12: 80	73 (60)	NR	NR	NR
Kim, 2014	Corea	Análisis de supervivencia	NL<12: 105 NL>12: 197	215 (71.2)	60 (4.7)	NR	NR
Klos, 2010	Holanda	Análisis de supervivencia	NL<12: 96 NL>12: 125	151 (68)	59 (13)	NR	NR
La Torre, 2013	Italia	Análisis de supervivencia	NL<12: 129 NL>12: 379	282 (55.5)	63.4 (10.6)	1.71 (1.09-11.18)	1.98 (1.33-8.24)
Kim, 2015	Corea	Análisis de supervivencia	NL<12: 321 NL>12: 1001	866 (65.5)	62.1 (11.1)	NR	1.45 (0.98-2.16)
Lykke, 2015	Dinamarca	Análisis de supervivencia	NL<12: 2665 NL>12: 4128	4237 (60.9)	56 (39.1)	0.78 (0.65-0.94)	NR
Han, 2016	Corea	Análisis de supervivencia	NL<12: 583 NL>12: 1242	1159 (63.5)	60 (8.1)	1.3 (0.8-1.9)	1.1 (0.8-1.5)
Mei	China	Análisis de supervivencia	NL<12: 54 NL>12: 177	160 (69.2)	60 (4)	0.8 (0.31-4.8)	0.3 (0.1-0.5)

Efecto del número de número de nódulos linfáticos en los desenlaces evaluados

El número de nódulos menor a 12 (NL<12) no se relaciona con menor sobrevida general comparado a un hallazgo mayor a 12 nódulos (NL>12) (HR 0.75; IC95% 0.52-1.07; p=0.09; I²=63%; Figura 2).

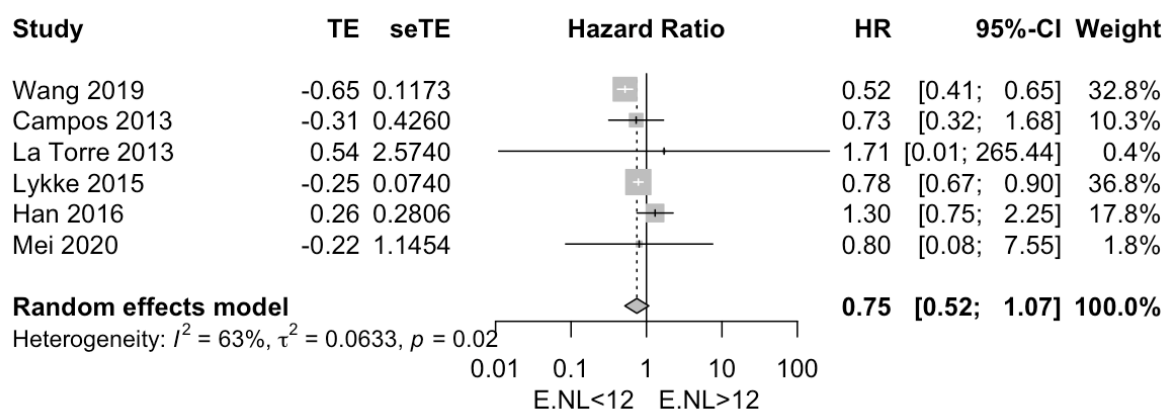


Figura 2. Efecto de NL<12 en sobrevida general

Igualmente, el número de nódulos menor a 12 (NL<12) no se relaciona con menor sobrevida libre de enfermedad comparado a un hallazgo mayor a 12 nódulos (NL>12) (HR 0.69; IC95% 0.36-1.33; p=0.21; I²=92%; Figura 3).

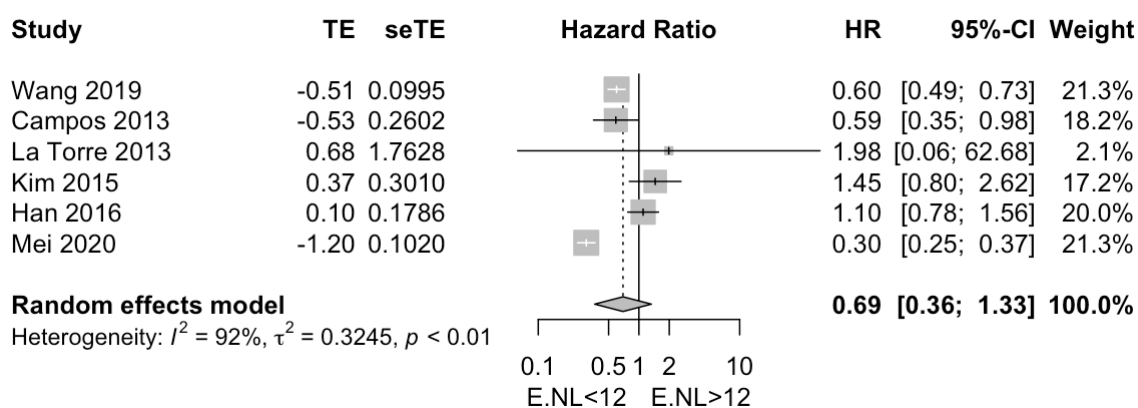


Figura 3. Efecto de NL<12 en sobrevida libre de enfermedad

Por otro lado, el número de nódulos menor a 12 (NL<12) no se relaciona con menor recurrencia local comparado a un hallazgo mayor a 12 nódulos (NL>12) (RR 0.61; IC95% 0.02-22.32; p=0.61; I²=64%; Figura 4).

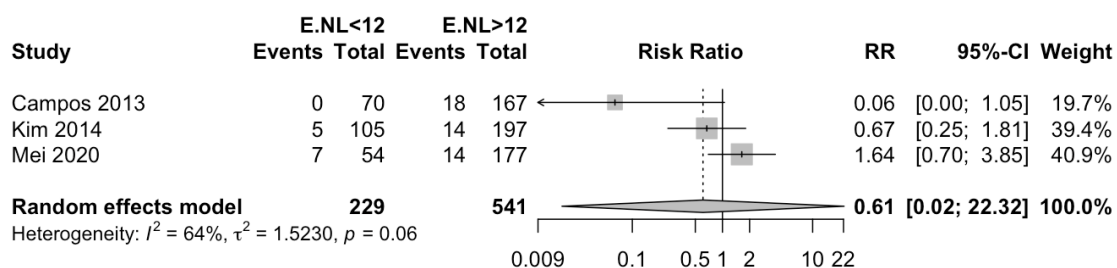


Figura 4. Efecto de NL<12 en recurrencia local

Igualmente, el número de nódulos menor a 12 (NL<12) no se relaciona con mayor recurrencia general comparado a un hallazgo mayor a 12 nódulos (NL>12) (RR 1.46; IC95% 0.80-2.68; $p=0.11$; $I^2=1\%$; Figura 5).

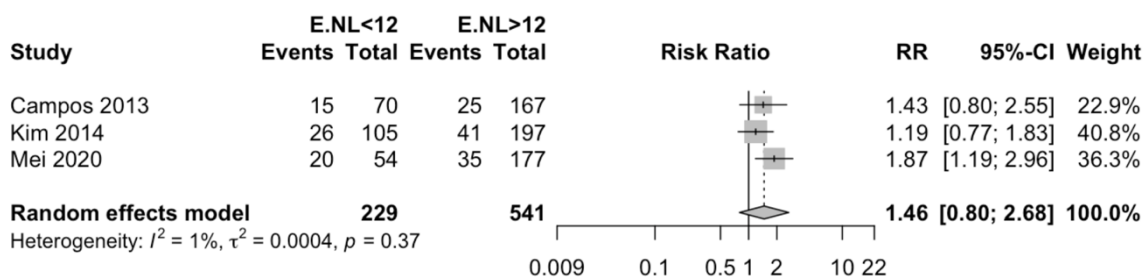


Figura 5. Efecto de NL<12 en recurrencia general

Finalmente, el número de nódulos menor a 12 (NL<12) no se relaciona con menor mortalidad comparado a un hallazgo mayor a 12 nódulos (NL>12) (RR 1.46; IC95% 0.80-2.68; $p=0.11$; $I^2=1\%$; Figura 6).

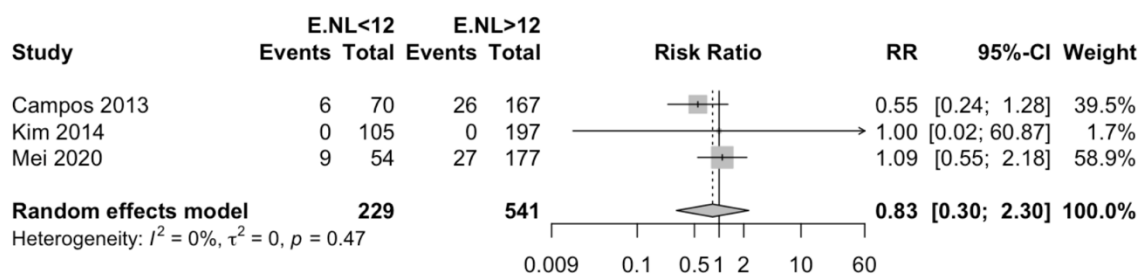


Figura 6. Efecto de NL<12 en mortalidad

Análisis de riesgo de sesgo

Los estudios incluidos demostraron tener un bajo riesgo de sesgo en los dominios selección, comparabilidad y exposición (Figura 7).

Study	Selection	Comparability	Exposition	Conclusion
Wang, 2019	★★★★	★	★★	Low risk
Campos, 2013	★★★★	★	★★	Low risk
Doll, 2009	★★★★	★★	★★★	Low risk
Kim, 2014	★★★★	★	★★	Low risk
Klos, 2010	★★★★	★★	★★★	Low risk
La Torre, 2013	★★★★	★	★★	Low risk
Kim, 2015	★★★★	★	★★	Low risk
Lykke, 2015	★★★★	★	★★	Low risk
Han, 2016	★★★	★★	★★	Low risk
Mei, 2020	★★★★	★★	★★	Low risk

Figura 7. Análisis de riesgo de sesgo

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática, se encontró que los principales desenlaces clínicos como sobrevida general, sobrevida libre de enfermedad, recurrencia y mortalidad, no tuvieron una asociación significativa con el LN<12 en pacientes con cáncer colorrectal.

Para estadificar adecuadamente el cáncer de recto, el American Joint Committee on Cancer y el College of American Pathologists recomiendan examinar al menos 12 LN (21). En los Estados Unidos y el sur de Europa, la quimiorradioterapia (CRT), que consiste en una radioterapia de larga duración con quimioterapia concurrente con fluoropirimidina, es el tratamiento estándar actual para el cáncer de recto en estadios TNM II y III, mientras que en el norte se utiliza más comúnmente la radioterapia de corta duración (SCRT) con cirugía inmediata. Ambas terapias neoadyuvantes preoperatorias redujeron la recidiva local y mejoraron las tasas de supervivencia, con una seguridad y eficacia similares (22).

En las personas que han recibido quimiorradioterapia neoadyuvante, la toma de muestras de 12 LN puede ser imposible. Como resultado, sigue siendo un punto de controversia si 12 LN pueden utilizarse como un marcador de estadificación preciso para los pacientes con cáncer de recto que han recibido quimiorradioterapia neoadyuvante preoperatoria (23, 24).

El número medio de LN recuperados en los cánceres de recto tratados con terapia neoadyuvante es significativamente menor que en los cánceres de recto tratados sólo con cirugía. Se desconoce el número de LN necesarios para diagnosticar con precisión los casos tratados con neoadyuvancia (25). Sin embargo, se ha establecido que el número de disecciones de LN debe llegar a 12 en los pacientes que reciben radioterapia neoadyuvante y quimioterapia (26). El principal hallazgo del estudio es que, entre los pacientes con cáncer de recto, una disección de al menos 12 LN después del tratamiento neoadyuvante mejoró la SG y la RD en comparación con una disección de menos de 12 LN (27). En este estudio, encontramos que después de la radioterapia neoadyuvante y la quimioterapia, en los pacientes con cáncer de recto no se asociaba el tener un número mayor o menor a 12 LN, a pesar de que la literatura lo establece.

Se debe considerar, de que los estudios han creado modelos multivariados de supervivencia, estableciendo factores de confusión distintos entre cada estudio, lo que requería de un tratamiento estadístico distinto para poder ponderar el valor de efecto global (hazard ratio, HR). Esto se realizó mediante la utilización de la conversión a escalas logarítmicas y determinación del error estándar del logHR, lo que puede explicar, que algunos de los efectos individuales tengan valores distintos a los expuestos a los estudios originales.

El menor rendimiento del LN está relacionado con factores como la edad avanzada y la obesidad (28). Para ayudar a conseguir una resección tumoral óptima, debe realizarse una EMT estándar. En la inspección histopatológica de la escisión mesorrectal completa (EMT) de especímenes rectales, la inyección de una solución de azul de metileno en la arteria mesentérica inferior es útil para mejorar el rendimiento del LN, especialmente en individuos que reciben terapia neoadyuvante (29).

En muchos países europeos, la radioterapia y la quimioterapia neoadyuvantes son los tratamientos típicos para el cáncer de recto, lo que da lugar a menos pruebas de LN. Sólo el 20% de las personas tratadas con terapia neoadyuvante

tenían un muestreo de LN adecuado si se considera que 12 LN son la cantidad mínima para una correcta estadificación de los tumores malignos en estadio II. El número de LN disecados necesario para estadificar adecuadamente los casos tratados con neoadyuvantes aún está por determinar .

Además, se desconoce la importancia clínica de este conocimiento en el entorno neoadyuvante, ya que todos los pacientes que reciben terapia preoperatoria, independientemente de los resultados de la patología quirúrgica, deben recibir tratamiento postoperatorio (30). En consecuencia, se necesitan medidas técnicas para mejorar la tasa de identificación del LN después de la radioterapia neoadyuvante y la quimioterapia en pacientes con cáncer de recto. La EMT estándar combinada con la inyección de azul de metileno en la arteria mesentérica inferior puede emplearse para aumentar el rendimiento del LN tras la terapia neoadyuvante (10).

Al mismo tiempo, el uso de la tecnología de trazadores linfáticos de nano-carbono puede aumentar significativamente la tasa de detección de LN postoperatoria en pacientes con cáncer de recto. Con el avance de la tecnología laparoscópica y los aparatos médicos en las últimas décadas, el efecto terapéutico del cáncer de recto ha progresado significativamente (31).

La tasa de recidiva local y el estadio del tumor de los pacientes disminuyeron considerablemente tras la introducción del tratamiento neoadyuvante, en particular la radioterapia y la quimioterapia neoadyuvantes (32).

Algunos individuos con enfermedades de alto riesgo pueden necesitar una terapia más extensa, mientras que otros pueden experimentar efectos secundarios significativos con los protocolos actuales. Deben mejorarse los criterios para los individuos con cáncer de recto que deben recibir radioterapia y quimioterapia neoadyuvantes, y debe celebrarse un debate del equipo multidisciplinar para evaluar si un paciente debe recibir terapia neoadyuvante para el cáncer de recto.

Este estudio presenta ciertas limitaciones. Primero, no se incluyeron ensayos controlados aleatorizados, sino estudios de cohorte solamente, lo que generó la inclusión de las medidas de efecto aunado a los factores de confusión. El rendimiento de los LN puede verse influido por las diferencias en la terapia quirúrgica documentadas en la literatura, así como por los diferentes métodos quirúrgicos, lo que podría dar lugar a un sesgo.

REFERENCIAS:

1. MINSA. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DEL CÁNCER EN EL PERÚ, 2018. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (Perú). 2018;1(1). <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2021/SE252021/03.pdf>
2. Organization WH. Colorectal cancer. World Health Organization. 2020;1(20). <https://gco.iarc.fr/overtime/>
3. Lee HG, Kim CW, Lee JL, Yoon YS, Park IJ, Lim SB, et al. Comparative survival risks in patients undergoing abdominoperineal resection and sphincter-saving operation for rectal cancer: a 10-year cohort analysis using propensity score matching. *International Journal of Colorectal Disease*. 2022;37(5):989-97. doi:10.1007/s00384-022-04138-2.
4. Li J, Zhou Y, Wang X, Yu Y, Zhou X, Luan K. Histogram analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a biomarker to predict lymph node metastasis in T3 stage rectal carcinoma. *Cancer Manage Res*. 2021;13:2983-93. doi:10.2147/CMAR.S298907.
5. Chinelli J et al. Calidad oncológica en cirugía del cáncer de recto. *Rev Méd Urug* 2018; 34(2):89-95 doi:10.29193/RMU.34.2.3
6. Koëter T, Stijns RCH, van Koeverden S, Hugen N, van der Heijden JAG, Nederend J, et al. Poor response at restaging MRI and high incomplete resection rates of locally advanced mucinous rectal cancer after chemoradiation therapy. *Colorectal Dis*. 2021;23(9):2341-7. doi:10.1111/codi.15760.
7. Zedan A. Total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(9):S141. doi:10.1016/j.ejso.2016.06.197.
8. Trojan J, Stintzing S, Haase O, Koch C, Ziegler P, Demes M, et al. Complete Pathological Response After Neoadjuvant Short-Course Immunotherapy with Ipilimumab and Nivolumab in Locally Advanced MSI-H/dMMR Rectal Cancer. *Oncologist*. 2021;26(12):e2110-e4. doi:10.1002/onco.13955.
9. Pang XL, Huang L, Ma Y, Liu ZZ, Xie PY, Liu HL, et al. Management of Clinically Involved Lateral Lymph Node Metastasis in Locally Advanced Rectal Cancer: A Radiation Dose Escalation Study. *Front Oncol*. 2021;11. doi:10.3389/fonc.2021.674253.
10. Tuta M, Boc N, Brecelj E, Peternel M, Velenik V. Total neoadjuvant therapy vs standard therapy of locally advanced rectal cancer with high-risk factors for failure. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(2):119-30. doi:10.4251/wjgo.v13.i2.119.
11. Suwanthanma W, Kitudomrat S, Euanorasetr C. Clinical outcome of neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer treatment. *Medicine (United States)*. 2021;100(38). doi:10.1097/MD.00000000000027366.
12. Shimada H, Fukagawa T, Haga Y, Okazumi SI, Oba K. Clinical TNM staging for esophageal, gastric, and colorectal cancers in the era of neoadjuvant therapy: A systematic review of the literature. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2021;5(4):404-18. doi:10.1002/ags3.12444.
13. Govindarajan A, Gonen M, Weiser MR, Shia J, Temple LK, Guillem JG, et al. Challenging the Feasibility and Clinical Significance of Current

- Guidelines on Lymph Node Examination in Rectal Cancer in the Era of Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(34):4568-73. doi:10.1200/JCO.2011.37.2235.
14. Lee WS, Baek JH, Shin DB, Sym SJ, Kwon KA, Lee KC, et al. Neoadjuvant treatment of mid-to-lower rectal cancer with oxaliplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin in combination with radiotherapy: A Korean single center phase II study. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(2):260-6. doi:10.1007/s10147-011-0372-6.
 15. Kim HJ, Jo JS, Lee SY, Kim CH, Kim YJ, Kim HR. Low Lymph Node Retrieval After Preoperative Chemoradiation for Rectal Cancer is Associated with Improved Prognosis in Patients with a Good Tumor Response. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(6):2075-81. doi:10.1245/s10434-014-4235-z.
 16. Persiani R, Biondi A, Gambacorta MA, Bertucci Zoccali M, Vecchio FM, Tufo A, et al. Prognostic implications of the lymph node count after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *Br J Surg.* 2014;101(2):133-42. doi:10.1002/bjs.9341.
 17. Wang L, Zhong XH, Lin HQ, Zhang XQ, Shao LD, Chen G, et al. Identifying the long-term survival beneficiary of preoperative radiotherapy for rectal cancer in the TME era. *Sci Rep.* 2022;12(1). doi:10.1038/s41598-022-08541-1.
 18. Dias AR, Pereira MA, De Mello ES, Nahas SC, Cecconello I, Ribeiro U, Jr. Lymph node yield after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer specimens: A randomized trial comparing two fixatives. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(8):888-96. doi:10.1097/DCR.0000000000001097.
 19. Han J, Noh GT, Yeo SA, Cheong C, Cho MS, Hur H, et al. The number of retrieved lymph nodes needed for accurate staging differs based on the presence of preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Medicine (United States).* 2016;95(38). doi:10.1097/MD.0000000000004891.
 20. Gurawalia J, Dev K, Nayak SP, Kurpad V, Pandey A. Less than 12 lymph nodes in the surgical specimen after neoadjuvant chemo-radiotherapy: An indicator of tumor regression in locally advanced rectal cancer? *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(6):946-57. doi:10.21037/jgo.2016.09.03.
 21. Cox ML, Adam MA, Sheno MM, Turner MC, Sun ZF, Mantyh CR, et al. Resected irradiated rectal cancers: Are twelve lymph nodes really necessary in the era of neoadjuvant therapy? *Am J Surg.* 2018;216(3):444-9. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.08.014.
 22. Wu HY, Fan CW, Fang C, Huang LB, Li Y, Zhou ZG. Preoperative short-course radiotherapy followed by consolidation chemotherapy for treatment with locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol.* 2022;17(1). doi:10.1186/s13014-021-01974-4.
 23. Mahendran B, Balasubramanya S, Sebastiani S, Smolarek S. Extended Lymphadenectomy in Locally Advanced Rectal Cancers: A Systematic Review. *Ann Coloproctol.* 2021;38(1):3-12. doi:10.3393/ac.2021.00703.0100.
 24. Ryu HS, Park IJ, Ahn BK, Park MY, Kim MS, Kim YI, et al. Prognostic significance of lymph node yield on oncologic outcomes according to tumor response after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Ann Coloproctol.* 2022. doi:10.3393/ac.2022.00143.0020.

25. Zhu LY, Gao ZD, Ye YJ. The significance of lymph node yield in rectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2019;22(9):896-900. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.016.
26. Zhao Q, Shi X, Fu C, Yu E, Zhang W, Meng R, et al. Assessment of the risk factors relating to lymph node metastasis in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and the clinical significance. *Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2016;19(9):1040-3. PMID: 27680075. <https://europepmc.org/article/med/27680075>
27. Weiser MR, Chou JF, Keshinro A, Chapman WC, Jr., Bauer PS, Mutch MG, et al. Development and Assessment of a Clinical Calculator for Estimating the Likelihood of Recurrence and Survival Among Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Treated With Chemotherapy, Radiotherapy, and Surgery. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2133457. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.33457.
28. Luo DK, Shan ZZ, Liu Q, Cai SJ, Ma YL, Li QG, et al. The correlation between tumor size, lymph node status, distant metastases and mortality in rectal cancer patients without neoadjuvant therapy. *J Cancer*. 2021;12(6):1616-22. doi:10.7150/jca.52165.
29. Labalde Martínez M, Vivas Lopez A, Ocaña Jimenez J, Nevado García C, García Villar O, Rubio Gonzalez E, et al. Quality Indicators of Transanal Total Mesorectal Excision (TaTME) for Rectal Cancer. *J Coloproctol*. 2021;41(4):411-8. doi:10.1055/s-0041-1736640.
30. Liu D, Langer R. Grading of tumor regression of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant therapy. *Pathologe*. 2022;43(1):51-6. doi:10.1007/s00292-021-01041-5.
31. Wang Y, Deng H, Chen H, Liu H, Xue Q, Yan J, et al. Preoperative Submucosal Injection of Carbon Nanoparticles Improves Lymph Node Staging Accuracy in Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *J Am Coll Surg*. 2015;221(5):923-30. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2015.07.455.
32. Mori R, Uemura M, Sekido Y, Hata T, Ogino T, Takahashi H, et al. Locally advanced rectal cancer receiving total neoadjuvant therapy combined with nivolumab: a case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2022;20(1):166. doi:10.1186/s12957-022-02624-z.