

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

**EFECTO DE LA QUIMIORRADIACIÓN PREOPERATORIA EN ESTADIAJE GANGLIONAR  
Y SOBREVIDA EN CÁNCER DE RECTO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

---

**Área De Investigación:**

Cirugía Oncológica

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Lozano Peralta, Katherine

**Secretario:** Valencia Marinas, Hugo

**Vocal:** García Cabrera, Julio

**Autor:**

Br. Armas Maldonado, Cristina Alejandra

**Asesor:**

Yan Quiroz, Edgar Fermín

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9128-4760>

**TRUJILLO, PERÚ**

**2022**

**Fecha de sustentación:** 2022/09/23

## **DEDICATORIA**

*A mi mamá, quien ha sido un pilar invaluable para convertirme en la persona que soy ahora, por el gran amor, devoción y sacrificio que tuvo conmigo. No hay palabras suficientes para agradecerte, gracias mami.*

*A mi papá por creer y confiar en mí, apoyarme en todos los proyectos en los que me embarcaba, por sentirse siempre orgulloso de mí, darme ánimos para ser mejor cada día y ser la inspiración del médico que deseo ser*

*A mis abuelos, seres a quienes quiero desde lo más profundo de mi corazón por ser partícipes en la culminación de mis estudios superiores quienes con sus consejos y ayuda me dieron impulso para seguir adelante.*

*A Óscar Chávez, por su cariño incondicional y demostrarme que puedo contar con él en todo momento, por estos por estos 6 años de conocernos y haber compartido tantos recuerdos.*

## **AGRADECIMIENTO**

*Al Dr. Edgar Yan Quiroz, mi asesor, que me acompañó y guió, aportando sus consejos y experiencias, mi sincera gratitud por su paciencia y disposición en todo momento.*

*A mis dos grandes amigos Noemí y Aldo, por todos los grandes momentos que pasamos en estos 7 años y especialmente su compañía durante la elaboración de este trabajo.*

## **PRESENTACIÓN**

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “EFECTO DE LA QUIMIORRADIACIÓN PREOPERATORIA EN ESTADIAJE GANGLIONAR Y SOBREVIDA EN CÁNCER DE RECTO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”, una revisión sistemática y metaanálisis que tiene el objetivo de evaluar el efecto de la resección quirúrgica de nódulos linfáticos en pacientes con cáncer de recto después del tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación. Con la finalidad de contribuir a 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. Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar el efecto de la resección quirúrgica de más de 12 nódulos linfáticos versus menos de 12 nódulos linfáticos en pacientes con cáncer de recto después del tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación.

**MÉTODOS:** Se realizó la búsqueda en Pubmed, Scopus, Web of Science, EMBASE, seleccionando los estudios de ensayos clínicos aleatorizados y cohorte prospectivo en los que se compara el número de NLs en de cáncer de recto resecado después del tratamiento neoadyuvante. Dos investigadores independientes examinaron y seleccionaron los estudios a los que se les realizó la evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta NOS, finalmente se ejecutó el modelo de efectos aleatorios y método de varianza inversa.

**RESULTADOS:** Un total de 3964 artículos fueron revisados, de los cuales 10 artículos fueron incluidos en la revisión sistemática. El metaanálisis demostró que una recolección 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; I<sup>2</sup>=63%) ni tampoco en la sobrevida libre de enfermedad (HR 0.69; IC95% 0.36-1.33; p=0.21; I<sup>2</sup>=92%;). En cuanto a la recurrencia (RR 1.46; IC95% 0.80-2.68; p=0.11; I<sup>2</sup>=1%;) tampoco se encontró relación al comparar ambos grupos.

**CONCLUSIONES:** La presente revisión sistemática 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

**AIM:** 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 NLs 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 ; I<sup>2</sup>=63%) nor in disease-free survival (HR 0.69; 95% CI 0.36-1.33; p=0.21; I<sup>2</sup>=92%;). Regarding recurrence (RR 1.46; 95% CI 0.80-2.68; p=0.11; I<sup>2</sup>=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”.

# ÍNDICE

I.GENERALIDADES	7
II.PLAN DE INVESTIGACION	8
1. Introducción	8
2. Enunciado del problema:	13
3. Hipótesis:	13
4. Objetivos	13
5. Material y método:	15
III. RESULTADOS	21
1. Selección de los estudios	21
2. Características de los estudios incluidos	21
3. Análisis de riesgo de sesgo	24
4. Efecto del número de NL en los desenlaces	25
IV. DISCUSIÓN	29
V. CONCLUSIONES	29
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	35
VII. ANEXOS	40

## I.GENERALIDADES

1. **Título:** EFECTO DE LA QUIMIORRADIACIÓN PREOPERATORIA EN EL ESTADIAJE GANGLIONAR Y SOBREVIDA EN CÁNCER DE RECTO. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

2. Equipo investigador:

2.1. Autor: Cristina Armas Maldonado

Bachiller de Medicina

2.2. Asesor: Dr. Edgar Yan Quiroz

Cirujano Oncólogo. Docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo.

3. Tipo de investigación:

3.1. De acuerdo con la orientación o finalidad: Básica

3.2 De acuerdo con la técnica de contrastación: Aplicada

4. Área o Línea de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

5. Unidad Académica

Escuela de Medicina Humana

6. Duración total del Proyecto:

6.1. Fecha de Inicio: 2020

6.2. Fecha de Término: 2022

## II.PLAN DE INVESTIGACION

### 1. Introducción

El cáncer de recto es una neoplasia que presenta una alta prevalencia global, según los datos epidemiológicos del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud (1), tan solo en 2019 se presentaron 140 casos nuevos y se espera un aumento del 30% para el 2030, en el año 2021 se identificaron 7 nuevos casos de cáncer primario de recto, lamentablemente esto no se debe a una disminución de la incidencia sino al impacto de la pandemia de Covid-19 en el tamizaje y diagnóstico, en Perú el cáncer y sus complicaciones representan el 27.1% de causas de muerte prematura. Según la Globocan al 2020, existieron 1 931 590 casos nuevos de esta neoplasia y aproximadamente 935 173 muertes mundialmente debido al cáncer de recto (2).

Cáncer de recto se denomina a las neoplasias que se originen a 10 cm del margen anal, usualmente se origina con pólipos adenomatosos que pueden o no malignizarse, al ocurrir esto progresa hasta ocupar las siguientes capas del órgano. (3) La estadificación se logra a través de exámenes de imágenes como la resonancia magnética nuclear que permite diferenciar mejor las estructuras e identificar linfonodos probablemente infiltrados con metástasis, por ello es el “Gold estándar” para el diagnóstico, esto toma gran importancia al momento de llegar a un estadiaje previo al tratamiento y comparar posteriormente la efectividad al causar regresión tumoral. (4,5)

Hasta finales de los 1970, se establece que la recidiva es del 40% en pacientes postoperados por lo que Enker establece que el tratamiento debía tener enfoque más agresivo y reseca no solo el recto, sino también los ganglios linfáticos (6,7). En 1979, Heald introduce la escisión mesorrectal total (EMT), en la cual se reseca el recto, la grasa perirectal y también fascia mesorrectal como una sola pieza.(8) Luego de unos años, publica resultados con recidivas menor al 5% por lo que se establece que el éxito del tratamiento está condicionado por la calidad de la cirugía, la positividad de ganglios resecaos y si hubo neoadyuvancia, el grado de regresión(9), técnica que hasta ahora el “Gold estándar” para la cirugía en el tratamiento de cáncer de recto. (10, 11)

Actualmente, el American Joint Cancer Committee (AJCC) propone la estadificación usando los criterios: Tumor, Nódulos Linfáticos, Metástasis (TNM) y para poder determinar el estadio, el sistema actual de estadiaje ganglionar para cáncer colorrectal solo toma en cuenta la cantidad de ganglios linfáticos extraídos en la pieza durante la cirugía el cual recomienda sea mayor o igual a 12, que deben ser examinados por el patólogo para comprobar su infiltración, con ayuda del uso de colorante como de sustancias coloides Azul patente, Verde indocianina o albumina nanocoloide en conjunto con un trazador isotópico como el  $^{99m}\text{Tc}$ . Esto toma importancia al momento de lograr un estadiaje y pronóstico adecuado y así evitar la recidiva ya que en este tipo de neoplasia los síntomas se relacionan a pobre calidad de vida y a una baja posibilidad de rescate en recidiva. (12, 13)

A pesar de los esfuerzos y experiencia de los cirujanos, al tratar de recolectar ganglios para el estudio anatomopatológico, hay diferentes factores

que pueden influenciar en la cantidad de linfonodos encontrados como la edad mayor a 60 años, el sexo femenino, la obesidad, las dimensiones del tumor y la aplicación de quimiorradioterapia preoperatoria. (14). Por otro lado, diversos autores como Chang et al, afirman que la neoadyuvancia no causa cambios en el radio y dimensiones de los ganglios en cáncer de recto, y desanima a que estos sean usados como parámetro de pronóstico. (15)

Con la neoadyuvancia, muchas veces no llega a identificarse 12 ganglios lo que puede 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 (16). Es importante mencionar que no solo la invasión tumoral puede causar el crecimiento del tamaño de los ganglios linfáticos, sino también la hiperplasia como reacción a la presencia de una neoplasia (17).

En 2011, Govindarajan et al, en su estudio mostró que en 63% de los participantes que recibieron quimiorradioterapia se lograron recolectar menos de 12 ganglios y el número promedio de ganglios linfáticos recolectados fue de 15.5 en los pacientes solo tratados con cirugía y en el grupo de pacientes con neoadyuvancia fue 10.8, los autores relacionaron esta disminución en el conteo ganglionar con la edad avanzada, el sexo masculino y el estadio avanzado, mientras que la extensión de la cirugía no afectó significativamente la cantidad de NL, adicionalmente menciona que el uso de al menos 12 ganglios para el estadiaje están basados en estudios de cáncer de colon y estos habrían sido extrapolados para el uso de cáncer de recto y concluye que esta disminución no causa un infraestadiaje significativo ni está

relacionado con el pronóstico del paciente. (18) Además, Lee et al en el 2013 publicó que la ausencia de linfonodos se relaciona con consecuencias oncológicas optimistas y reflejaría la respuesta al tratamiento quimiorradioterápico siendo una buena opción en lugar de la radicalidad oncológica. (19)

Un análisis prospectivo por Kim et al mostró que el haber resecado igual o más de 12 ganglios linfáticos no fue un factor pronóstico independiente para supervivencia libre de enfermedad; sin embargo, aquellos con menos de 12 ganglios linfáticos, pero con buena respuesta tuvieron una supervivencia libre de enfermedad de 3 años significativamente mejor que aquellos con igual o más de 12 ganglios linfáticos recuperados (20). Persiani et al en un estudio retrospectivo mostró que el recuento bajo de ganglios linfáticos después de la quimiorradioterapia neoadyuvante para el cáncer rectal no significa una resección inadecuada o causa subestadificación, pero representa una mayor sensibilidad al tratamiento (21). Pitto et al afirman que encontrar entre 10 y 20 linfonodos indica mejor pronóstico pese a lo establecido por la AJCC, especialmente si son comparados con aquellos pacientes en los que se logra encontrar menos o igual a 9 o más de 20 (22)

Un trabajo en pacientes asiáticos, presentado por Wang et al, refiere que encontrar 12 ganglios como mínimo es una buena señal en el proceso de la enfermedad pero que resecar más de 12 no demostraba una buena respuesta, pese a eso, los autores recomiendan que se cosechen al menos 12 ganglios aun en pacientes que recibieron quimiorradioterapia (23). Dias et al menciona en su estudio que encontrar menos de 12 ganglios no se

relaciona con una buena respuesta a la terapia neoadyuvante con quimiorradioterapia (24)

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 por lo menos 8 linfonodos ya que menos de esto puede causar subestadiaje y un tratamiento erróneo (25). Otro trabajo realizado en India por Gurawalia et al, rechaza el valor establecido por la AJCC en pacientes que han recibido neoadyuvancia y considera el conteo ganglionar 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 (26).

Por ello debido a que durante algunas cirugías no se logra recolectar o examinar 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 preparatorio y existiendo discrepancia existente en la literatura, vemos pertinente evaluar la sobrevida en pacientes que estuvieron expuestos a tratamiento quimiorradioterápico preparatorio.

## **2. Enunciado del problema:**

¿Cuál es el efecto de la resección quirúrgica de más de 12 nódulos linfáticos versus menos de 12 nódulos linfáticos después del tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación en pacientes con cáncer rectal avanzado?

## **3. Hipótesis:**

H1: La resección quirúrgica de más de 12 nódulos linfáticos es eficaz comparado a menos de 12 nódulos linfáticos después del tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación en pacientes con cáncer rectal avanzado.

H0: La resección quirúrgica de más de 12 nódulos linfáticos no es eficaz respecto a menos de 12 nódulos linfáticos después del tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación en pacientes con cáncer rectal avanzado.

## **4. Objetivos**

### **a. Objetivo General:**

- i. Evaluar el efecto de la resección quirúrgica de más de 12 nódulos linfáticos versus menos de 12 nódulos linfáticos en pacientes con cáncer de recto después del tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación.

**b. Objetivos Específicos**

- i. Describir las características de los estudios incluidos en la revisión sistemática que evaluaron el efecto de la resección quirúrgica de más de 12 nódulos linfáticos versus menos de 12 nódulos linfáticos en pacientes con cáncer de recto después del tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación.
- ii. Determinar las medidas de efecto de los desenlaces en los estudios incluidos en la revisión sistemática que evaluaron el efecto de la resección quirúrgica de más de 12 nódulos linfáticos versus menos de 12 nódulos linfáticos en pacientes con cáncer de recto después del tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación.
- iii. Evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión sistemática que evaluaron el efecto de la resección quirúrgica de más de 12 nódulos linfáticos versus menos de 12 nódulos linfáticos en pacientes con cáncer de recto después del tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación.
- iv. Evaluar la certeza de la evidencia mediante la metodología GRADE en los desenlaces de los estudios incluidos en la revisión sistemática que evaluaron el efecto de la resección quirúrgica de más de 12 nódulos linfáticos versus menos de 12 nódulos linfáticos en pacientes con cáncer de recto después del tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación.

## **5. Material y método:**

### **5.1. Diseño de estudio:** Revisión sistemática

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 (NLs) versus menos de 12 NLs 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 metaanálisis (PRISMA-2020).

### **5.2. Muestra y muestreo**

**a. Tipo de muestreo:** Muestreo no probabilístico

**b. Muestra:**

- **Unidad de análisis:** Estudios originales primarios
- **Unidad de muestreo:** Equivalente a la unidad de análisis
- **Tamaño muestra:** No es necesario calcular el tamaño de la muestra, al ser un estudio de tipo revisión sistemática.

### **5.3. 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 10 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 NLs en especímenes de cáncer de recto resecados después del tratamiento neoadyuvante(NLs $\geq$ 12 vs NLs< 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.

#### 5.4. Definición operacional de variables

**Tabla 1. Tabla de definición operacional de variables**

ENUNCIADO DE LA VARIABLE	TIPO	ESCALA	REGISTRO
V. DEPENDIENTE Sobrevida global	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1SI 0NO
V. INDEPENDIENTE Cáncer de recto con QRT	Cualitativa Dicotómica	Nominal	1SI 0NO
Cantidad de Linfonodos extraídos	Cuantitativa	Intervalo	1. < 12 2. $\geq$ 12
V. INTERVINIENTES Edad	Cuantitativa	De razón	Años
Sexo	Cualitativa Dicotómica	Nominal	0 masculino 1Femenino
Tipo de cáncer	Cualitativa Dicotómica	Nominal	0 difusa 1 limitada
Estadio TMN	Cualitativa	Discreta	0NO 1SI

## **5.5. Procedimientos y Técnicas**

### **A. 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.

### **B. 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 revisor.

### **C. Desenlaces**

Los desenlaces principales fueron las diferencias de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre los grupos de NLs  $\geq 12$  y NLs  $< 12$  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 NLs  $\geq 12$  y NLs  $< 12$  en pacientes tras la terapia neoadyuvante.

### **D. Extracción de datos**

Dos autores, de forma independiente, extrajeron la información de cada estudio seleccionado, utilizando un formulario de hojas de cálculo en Microsoft Excel previamente preparadas. 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.

### **E. 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. El

RoB por dominio y estudio se describió como bajo, algunas preocupaciones y alto.

## **F. 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).

### **5.6. Plan de análisis de datos**

El presente trabajo realizó un estudio de metaanálisis, 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 de inconsistencia  $I^2$ , con valores correspondientes a niveles de heterogeneidad bajo (<30%), media (30-60%) y alta (> 60%). En el análisis de sensibilidad, se consideró el método inverso aplicado en el metaanálisis. 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.

## **5.7. Aspectos éticos**

El presente trabajo de investigación cuenta con la autorización del comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego. Se le solicitó al comité la exoneración debido a que no se expone a ninguna población al ser este estudio una revisión sistemática.

Adicionalmente el estudio cuenta con certificación Prospero con la credencial: CRD42022334919

Además, el trabajo de investigación se encontrará disponible en el repositorio de la Universidad Privada Antenor Orrego luego de haber sido concluido y aprobado.

### **III. RESULTADOS**

#### **1. 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).

#### **2. 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, recurrencia a distancia y la mortalidad general (Tabla 2).

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

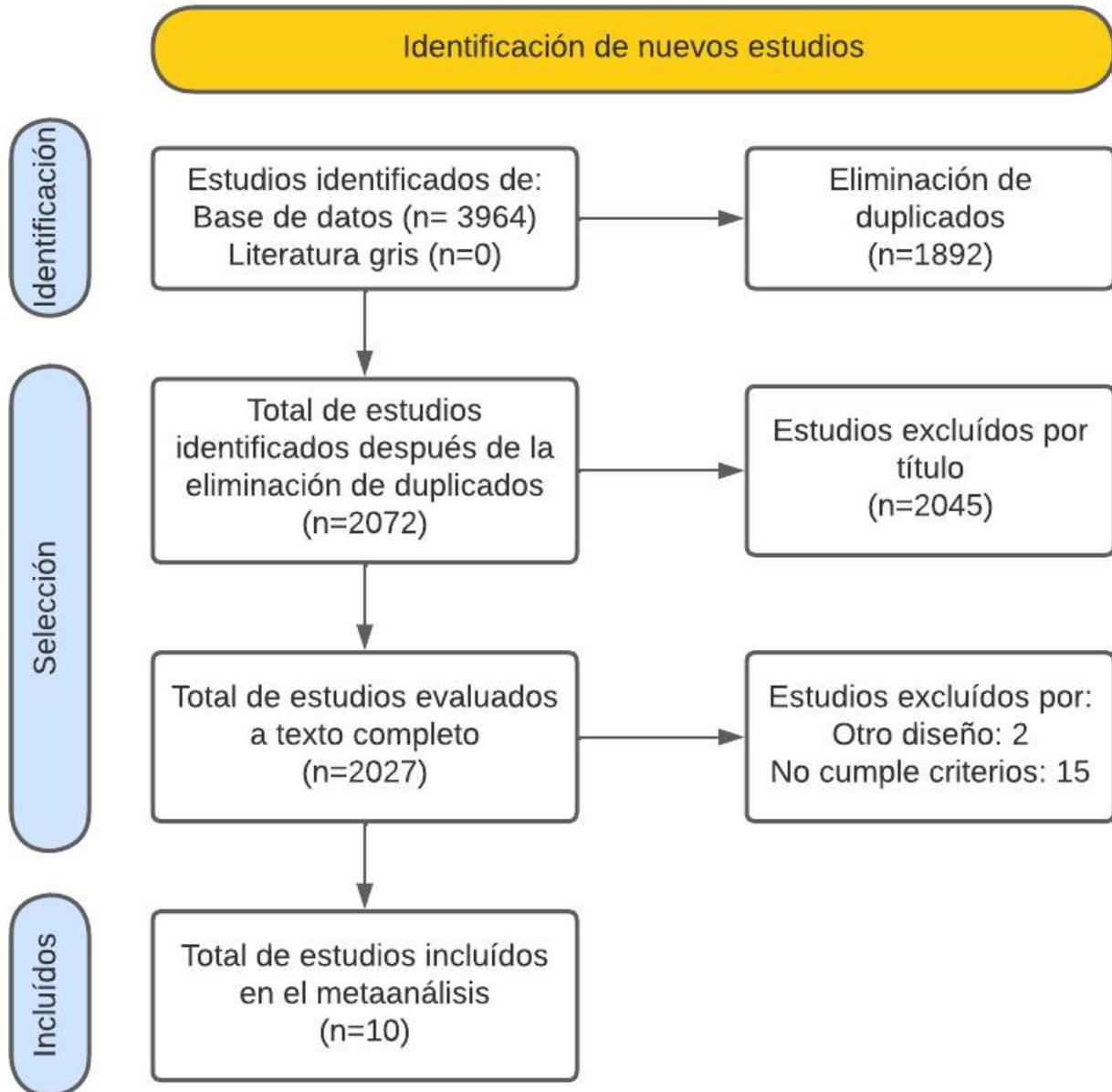


Diagrama de flujo de búsqueda y artículos incluidos según Declaración

PRISMA 2020

Fuente: los autores

**Tabla 2. Artículos seleccionados cumplieron con los criterios de inclusión**

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 <sup>27</sup>	China	Análisis de supervivencia	NL<12: 287 NL>12: 208	352 (71.1)	>50a: 335 (67.7)	0.52 (0.34-0.80)	0.60 (0.43-0.82)
Campos, 2013 <sup>28</sup>	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 <sup>29</sup>	Alemania	Análisis de supervivencia	NL<12: 40 NL>12: 80	73 (60)	NR	NR	NR
Kim, 2014 <sup>30</sup>	Corea	Análisis de supervivencia	NL<12: 105 NL>12: 197	215 (71.2)	60 (4.7)	NR	NR
Klos, 2010 <sup>31</sup>	Holanda	Análisis de supervivencia	NL<12: 96 NL>12: 125	151 (68)	59 (13)	NR	NR
La Torre, 2013 <sup>32</sup>	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 <sup>20</sup>	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 <sup>33</sup>	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 <sup>25</sup>	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, 2020 <sup>34</sup>	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)

Tabla de extracción de datos de estudios seleccionados

### 3. Análisis de riesgo de sesgo

Los estudios incluidos demostraron tener un bajo riesgo de sesgo en los dominios selección, comparabilidad y exposición evaluados usando la Escala Newcastle Ottawa (Tabla 3).

**Tabla 3. Análisis de riesgo de sesgo**

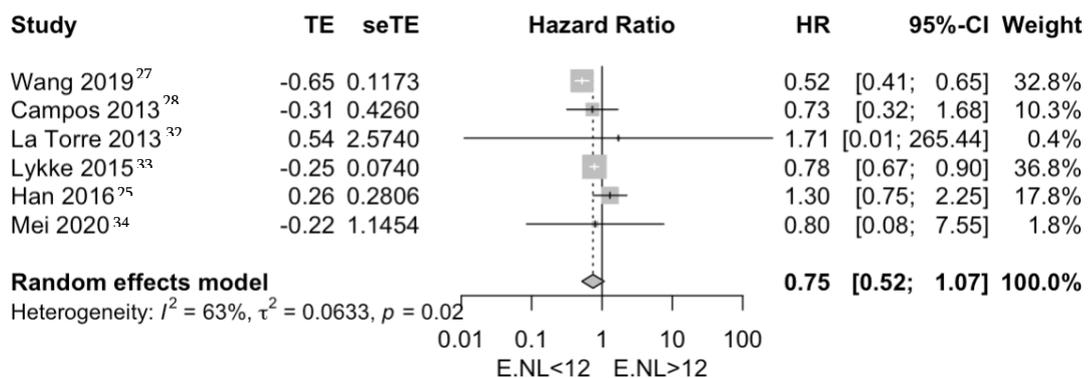
Estudio	Selección	Comparabilidad	Exposición	Conclusión
Wang, 2019 <sup>27</sup>	★★★★	★	★★	Bajo Riesgo
Campos, 2013 <sup>28</sup>	★★★★	★	★★	Bajo Riesgo
Doll, 2009 <sup>29</sup>	★★★★	★★	★★★	Bajo Riesgo
Kim, 2014 <sup>30</sup>	★★★★	★	★★	Bajo Riesgo
Klos, 2010 <sup>31</sup>	★★★★	★★	★★★	Bajo Riesgo
La Torre, 2013 <sup>32</sup>	★★★★	★	★★	Bajo Riesgo
Kim, 2015 <sup>20</sup>	★★★★	★	★★	Bajo Riesgo
Lykke, 2015 <sup>33</sup>	★★★★	★	★★	Bajo Riesgo
Han, 2016 <sup>25</sup>	★★★	★★	★★	Bajo Riesgo
Mei, 2020 <sup>34</sup>	★★★★	★★	★★	Bajo Riesgo

Análisis de riesgo de sesgo. Número de estrellas en el análisis crítico con la escala de Newcastle Ottawa, se califica por número de estrellas de acuerdo con los ítems evaluados; se consideró artículo de alta calidad aquel que tenga entre 7 a 9 estrellas, moderada entre 4 y 6 estrellas y pobre entre 1 y 3 estrellas

#### 4. Efecto del número de nódulos linfáticos en los desenlaces evaluados

Seis de los diez estudios incluidos reportaron resultados respecto a la sobrevida global basado en NLs  $\geq 12$  vs NLs  $< 12$ , los HR y IC de estos estudios se muestran en la Figura 2. El HR total fue de 0.76 (IC95% 0.52-1.07;  $p=0.09$ ), sin significancia estadística, el número de nódulos menor a 12 (NL $<12$ ) no se relaciona con menor sobrevida general comparado a un hallazgo mayor a 12 nódulos.

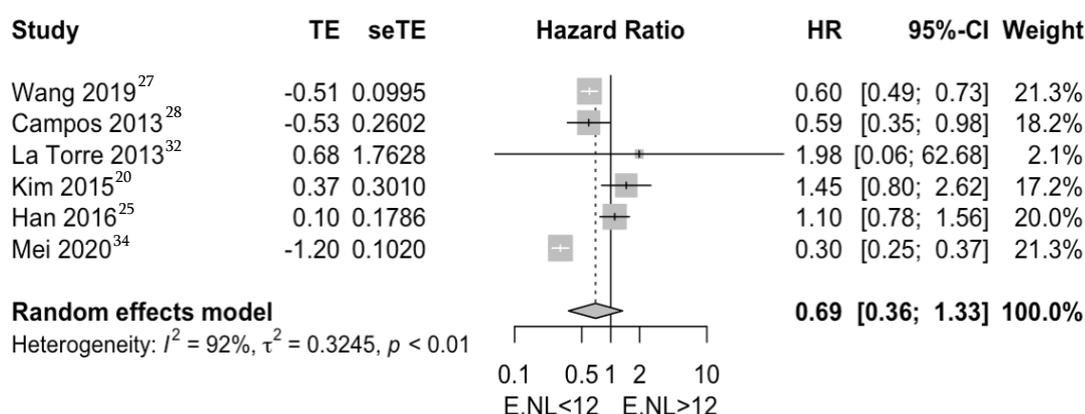
**Figura2. Efecto de NL $<12$  en sobrevida general**



Forest Plot de desenlace: sobrevida global. **TE**: Efecto del tratamiento, **seTE**: Error estandar del efecto del tratamiento, **HR**: Hazard Ratio, **95%-CI**: Intervalo de confianza 95%. **Weight**: influencia de cada estudio en el metaanálisis. **I<sup>2</sup>**: Diversidad entre los estudios, **p**: nivel de significancia estadística

Igualmente, de los 10 estudios fueron 6 los que reportaron resultados acerca de sobrevida libre de enfermedad basados en NLs  $\geq 12$  vs NLs  $< 12$ , En la figura 3 se muestra el HR de cada estudio y su IC95%, además del HR total. El HR total fue de 0.69 (IC95% 0.36-1.33;  $p=0.21$ ) sin significancia estadística, 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 $>12$ )

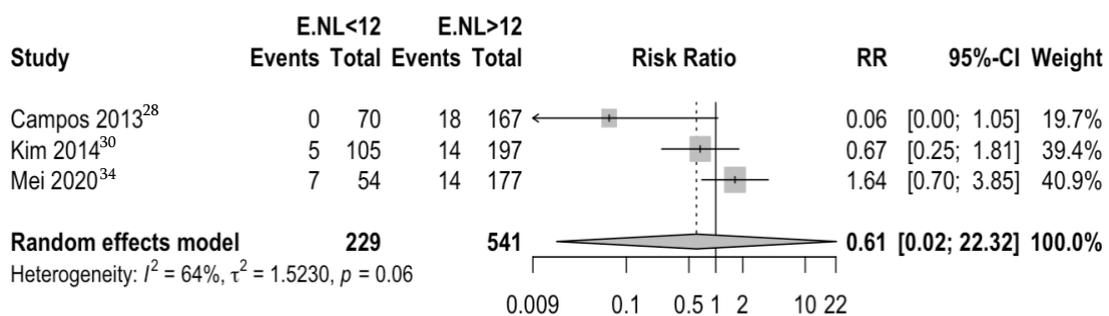
**Figura 3. Efecto de NL $<12$  en sobrevida libre de enfermedad**



Forest Plot de desenlace: sobrevida libre de enfermedad. **TE**: Efecto del tratamiento, **seTE**: Error estandar del efecto del tratamiento, **HR**: Hazard Ratio, **95%-CI**: Intervalo de confianza 95%. **Weight**: influencia de cada estudio en el metaanálisis. **I<sup>2</sup>**: Diversidad entre los estudios, **p**: nivel de significancia estadística

En el caso de los desenlaces secundarios 3 de los diez estudios seleccionados reportaron información respecto a la recurrencia local. El RR y el IC95% de cada estudio y el resultado total se encuentra en la Figura 4. El riesgo relativo total fue de 0.61 (IC95% 0.02-22.32; p=0.61). Por otro lado, el número de nódulos menor a 12 (NL<12) no se relaciona con mayor recurrencia local comparado a un hallazgo mayor a 12 nódulos (NL>12).

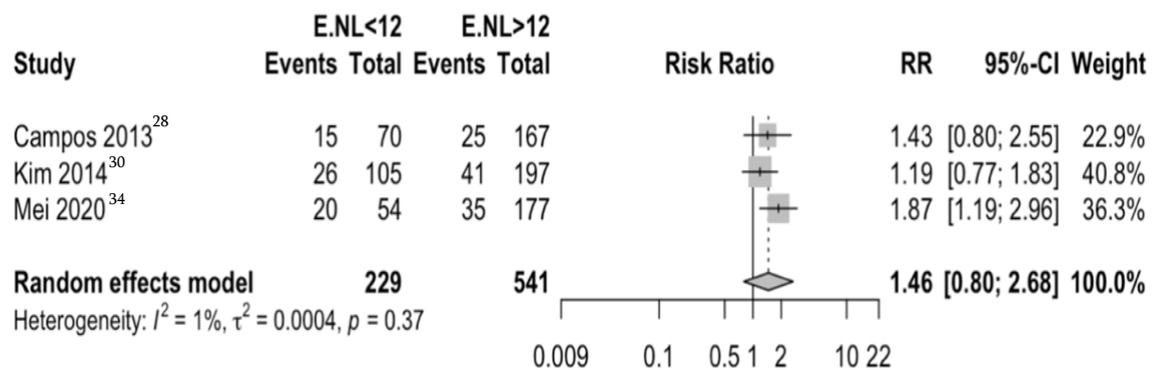
**Figura 4. Efecto de NL<12 en recurrencia local**



Forest Plot de desenlace: recurrencia local. **TE:** Efecto del tratamiento, **seTE:** Error estándar del efecto del tratamiento, **HR:** Hazard Ratio, **95%-CI:** Intervalo de confianza 95%. **Weight:** influencia de cada estudio en el metaanálisis. **I<sup>2</sup>:** Diversidad entre los estudios, **p:** nivel de significancia estadística

Para este desenlace, tres de los 10 estudios se usaron para la extracción de datos de recurrencia general. El riesgo relativo y el IC95% además del RR total se muestran en la figura 5. Se encontró un RR de 1.46 (IC95% 0.80-2.68;  $p=0.11$ ), con un resultado de  $p$  sin significancia estadística, 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)

**Figura 5. Efecto de NL<12 en recurrencia general**



Forest Plot de desenlace: recurrencia a distancia. **TE**: Efecto del tratamiento, **seTE**: Error estándar del efecto del tratamiento, **HR**: Hazard Ratio, **95%-CI**: Intervalo de confianza 95%. **Weight**: influencia de cada estudio en el metaanálisis. **I<sup>2</sup>**: Diversidad entre los estudios, **p**: nivel de significancia estadística

#### IV. 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 NL<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 NL (35). 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 (36).

En las personas que han recibido quimiorradioterapia neoadyuvante, la toma de muestras de 12 NL puede ser imposible. Como resultado, sigue siendo un punto de controversia si 12 NL pueden utilizarse como un marcador de estadificación preciso para los pacientes con cáncer de recto que han recibido quimiorradioterapia neoadyuvante preoperatoria (37, 38). Sin embargo, se ha establecido que el número de disecciones de NL debe llegar a 12 en los pacientes que reciben radioterapia neoadyuvante y quimioterapia (39).

El principal hallazgo del estudio de Weiser et al es que, entre los pacientes con cáncer de recto, una disección de al menos 12 NL después del tratamiento

neoadyuvante mejoró la sobrevida global y la recurrencia a distancia en comparación con una disección de menos de 12 NL (40). En el presente estudio, encontramos que después de la quimiorradioterapia neoadyuvante y, en los pacientes con cáncer de recto no se asociaba el tener un número mayor o menor a 12 NL, a pesar de que la literatura lo establece.

Dentro de los estudios seleccionados para la elaboración de este metaanálisis; Wang et al demostró en el análisis de supervivencia que el grupo de pacientes con conteo ganglionar de  $NL > 12$  tuvo mejor sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y menor riesgo relativo de recurrencia a distancia, pero no hubo asociación en la recurrencia local, con respecto al grupo donde no se logró recolectar el mínimo requerido (27). Doll et al señala que un conteo de  $NL < 12$  no estaba relacionado con una disminución de la sobrevida global y esta disminución se debe por consecuencia de la quimiorradiación, especialmente en pacientes que tuvieron exposición prolongada. (29) Han, en 2016 refiere que la recolección  $NL > 12$  proporcionó un beneficio significativo en la sobrevida libre de enfermedad comparado con  $NL < 12$ , pero no tiene relación en la sobrevida global y de misma manera lo atribuye a la quimiorradiación (25). Según Kim et al en 2015 establece que el conteo ganglionar está afectado por la edad, sexo, ubicación del tumor y expone que la disminución en pacientes que reciben neoadyuvancia está explicado por agotamiento de linfocitos inducido por la radiación ionizante y atrofia y fibrosis del estroma, lo que dificultaría la identificación de ganglios, por último, indica que no encuentra relación la cantidad de NL en cuanto a la sobrevida global y libre de enfermedad. (20)

Sin embargo, autores como de Campos demuestran que el conteo de NL>12 en pacientes tratados con neoadyuvancia no está relacionado con peores pronósticos y no afecta la SG ni sobrevida libre de enfermedad o recurrencia a distancia y explica que podría ser un marcador de mejor respuesta tumoral y asociarse a una disminución de la recurrencia local (28). Para el estudio de Kim et al en 2014, el conteo de más de 12 ganglios no fue un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de enfermedad y además aquellos con conteo menos de doce tuvieron una mejor supervivencia libre de enfermedad a 3 años que aquellos con más de 12 ganglios. (30)

La Torre et al, encontró en su estudio de 2013 que el grupo que recibió neoadyuvancia tuvo un menor conteo ganglionar respecto al grupo que no la recibió, además la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de pacientes con conteo ganglionar menor de doce y pacientes con más o 12 ganglios no tuvo diferencia estadística (32). De igual modo, Lykke et al no encuentra relación entre ambos grupos en cuanto a sobrevida global y libre de enfermedad (33). Mei et al, en el 2020 al comparar NL>12 y NL<12 no encontró diferencia en la sobrevida global, pero la sobrevida libre de enfermedad fue mayor en el grupo de NL>12, esto puede deberse al estadio en que se encuentra y la infiltración de dichos NL (34). Por último, Klos et al indica que un conteo menor de doce, igual a doce o mayor de 12 no presenta relación en una mayor sobrevida o en recurrencia a distancia o local. (31)

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. En muchos países europeos, la radioterapia y la quimioterapia neoadyuvantes son los tratamientos típicos para el cáncer de recto, lo que da lugar a un conteo menor de NL. Sólo el 20% de las personas tratadas con terapia neoadyuvante tenían un muestreo de NL adecuado si se considera que 12 NL son la cantidad mínima para una correcta estadificación de los tumores malignos en estadio II. El número de NL disecados necesario para estadificar adecuadamente los casos tratados con neoadyuvantes aún está por determinar.

La disminución del conteo ganglionar del NL está relacionada con factores como la edad avanzada y la obesidad (37). 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 NL, especialmente en individuos que reciben terapia neoadyuvante (41).

En consecuencia, se necesitan medidas técnicas para mejorar la tasa de identificación del NL 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 NL tras la terapia neoadyuvante (42). Al mismo tiempo, el uso de la tecnología de trazadores linfáticos de

nano-carbono puede aumentar significativamente la tasa de detección de NL 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 (43).

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 (44).

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 NL 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.

Desafortunadamente, en el desenlace de sobrevida general, la  $I^2$  se encuentra en 63% con un  $p$  significativo, por lo que la heterogeneidad es moderada, en el caso del desenlace de sobrevida libre de enfermedad tiene heterogeneidad alta. Para recurrencia local si bien tiene un  $I^2$  elevado, no se puede rechazar la hipótesis de no heterogeneidad debido a que  $p$  no es significativo. Por último, en recurrencia general la heterogeneidad es muy baja con  $p$  no significativo.

## V. CONCLUSIONES

1. En esta revisión se concluye que respecto a una menor sobrevida global no se halló relación tener un hallazgo de menos de doce ganglios en pacientes adultos que se sometieron a resección quirúrgica posterior a recibir terapia con quimiorradiación al compararlo con encontrar más de doce ganglios en pacientes que recibieron el mismo tratamiento.
2. De la misma manera, al comparar los mismos grupos tampoco se encontró relación respecto a una menor sobrevida libre de enfermedad, o una mayor recurrencia ya sea de manera regional o a distancia.
3. Aunque la recomendación actual en cirugía de cancer de recto indica que se analice al menos 12 ganglios, estos resultados demuestran que un conteo ganglionar menor no indica un peor pronóstico y no es necesario considerarlos como infraestadiados.
4. El encontrar un menor número de ganglios estaría en relación con una buena respuesta al tratamiento neoadyuvante instaurado. Pese a eso se recomienda a todos los especialistas involucrados en este tipo de cirugías intensifiquen sus esfuerzos para llegar a recolectar e identificar al menos 12 ganglios de acuerdo con lo establecido por la AJCC.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Revilla, L. SITUACION DEL CÁNCER EN EL PERÚ, 2021. Ministerio de Salud, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (Perú). 2021, (1).
2. Organization WH. Colorectal cancer. World Health Organization. 2020;1(20).
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. Jaramillo, Felipe Aluja, y Daniel Upegui Jiménez. «Estadificación del cáncer colorrectal mediante resonancia magnética». *Revista Colombiana de Gastroenterología* 31, n.º 3 (16 de febrero de 2017): 273. <https://doi.org/10.22516/25007440.100>.
6. 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
7. Enker WE, Laffer UT, Block GE. Enhanced survival of patients with colon and rectal cancer is based upon wide anatomic resection. *Ann Surg* 1979; 190(3):350-60
8. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med* 1979; 22(3):277-81.
9. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1(8496):1479-82.
10. 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.
11. Lirici M & Hüscher C. Techniques and technology evolution of rectal cancer surgery: a history of more than a hundred years, *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, (2016) 25:5, 226-233, DOI: [10.1080/13645706.2016.1198381](https://doi.org/10.1080/13645706.2016.1198381))
12. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1(8496):1479-82.
13. 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.
14. 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.
15. Chang, K.H., N.P. Kelly, G.P. Duff, E.T. Condon, D. Waldron, y J.C. Coffey. «Neoadjuvant Therapy Does Not Affect Lymph Node Ratio in

- Rectal Cancer». *The Surgeon* 14, n.º 5 (octubre de 2016): 270-73. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2015.06.002>.
16. 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.
  17. Hu, Xueting, y Jincal Luo. «Heterogeneity of Tumor Lymphangiogenesis: Progress and Prospects». *Cancer Science* 109, n.º 10 (octubre de 2018): 3005-12. <https://doi.org/10.1111/cas.13738>
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. Pitto F, Zoppoli G, Scabini S, Romairone E, Fiocca R, Ballestrero A, et al. Lymph node number, surface area and lymph node ratio are important prognostic indicators in neoadjuvant chemoradiotherapy treated rectal cancer. *J Clin Pathol*. marzo de 2020;73(3):162-6.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.

26. 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
27. Wang Y, Zhou M, Yang J, Sun X, Zou W, Zhang Z, Zhang J, Shen L, Yang L, Zhang Z. Increased lymph node yield indicates improved survival in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer Med* 2019; 8: 4615-4625 [PMID: 31250569 DOI:10.1002/cam4.2372]
28. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, Buta M, Lavery IC, Fazio VW, Dietz DW, Kalady MF. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3398-3406 [PMID: 23812804 DOI: 10.1245/s10434-013-3010-x]
29. Doll D, Gertler R, Maak M, Friederichs J, Becker K, Geinitz H, Kriner M, Nekarda H, Siewert JR, Rosenberg R. Reduced lymph node yield in rectal carcinoma specimen after neoadjuvant radiochemotherapy has no prognostic relevance. *World J Surg* 2009; 33: 340-347 [PMID: 19034566 DOI: 10.1007/s00268-008-9838-8]
30. Kim WR, Han YD, Cho MS, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK. Oncologic Impact of Fewer Than 12 Lymph Nodes in Patients Who Underwent Neoadjuvant Chemoradiation Followed by Total Mesorectal Excision for Locally Advanced Rectal Cancer. *Medicine* 94: e1133 [PMID: 26181550 DOI: 10.1097/MD.0000000000001133]
31. Klos CL, Shellito PC, Rattner DW, Hodin RA, Cusack JC, Bordeianou L, Sylla P, Hong TS, Blaszkowsky L, Ryan DP, Lauwers GY, Chang Y, Berger DL. The effect of neoadjuvant chemoradiation therapy on the prognostic value of lymph nodes after rectal cancer surgery. *Am J Surg* 2010; 200: 440-445 [PMID: 20887837 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.03.013]
32. La Torre M, Mazzuca F, Ferri M, Mari FS, Botticelli A, Pillozzi E, Lorenzon L, Osti MF, Marchetti P, Enrici RM, Ziparo V. The importance of lymph node retrieval and lymph node ratio following preoperative chemoradiation of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013; 15: e382-e388 [PMID: 23581854 DOI: 10.1111/codi.12242]
33. Lykke J, Jess P, Roikjaer O; Danish Colorectal Cancer Group. Increased Lymph Node Yield Is Associated With Improved Survival in Rectal Cancer Irrespective of Neoadjuvant Treatment: Results From a National Cohort Study. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 823-830 [PMID: 26252843 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000429]
34. Mei, SW, Liu Z, Wei FZ, Chen JN, Wang ZJ, et al. Impact factors of lymph node retrieval on survival in locally advanced rectal cancer with

- neoadjuvant therapy. *World J Clin Cases*. 2020 Dec 26; 8(24): 6229-6242. doi: [10.12998/wjcc.v8.i24.6229](https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i24.6229)
35. Cox ML, Adam MA, Shenoi 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. 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.
  39. 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. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2016;19(9):1040-3.
  40. 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.
  41. 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.
  42. Tuta M, Boc N, Breclj 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.
  43. 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.

44. 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.

## VII. ANEXOS

### Estrategia de búsqueda

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA
PUBMED	<p>#1: ("rectal cancer" OR "Rectal Neoplasms" OR "Neoplasm, Rectal" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms" OR "Neoplasm, Rectum" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectal Tumors" OR "Rectal Tumor" OR "Tumor, Rectal" OR "Neoplasms, Rectal" OR "Cancer of Rectum" OR "Rectum Cancers" OR "Rectal Cancer" OR "Cancer, Rectal" OR "Rectal Cancers" OR "Rectum Cancer" OR "Cancer, Rectum" OR "Cancer of the Rectum")</p> <p>#2: ("neoadjuvant therapy" OR "preoperative radiotherapy" OR "preoperative chemotherapy" OR "Neoadjuvant Therapies" OR "Therapy, Neoadjuvant" OR "Neoadjuvant Treatment" OR "Neoadjuvant Treatments" OR "Treatment, Neoadjuvant" OR "Neoadjuvant Radiotherapy" OR "Neoadjuvant Radiotherapies" OR "Radiotherapy, Neoadjuvant" OR "Neoadjuvant Radiation Treatment" OR "Neoadjuvant Radiation Treatments" OR "Radiation Treatment, Neoadjuvant" OR "Treatment, Neoadjuvant Radiation" OR "Neoadjuvant Radiation Therapy" OR "Neoadjuvant Radiation Therapies" OR "Radiation Therapy, Neoadjuvant" OR "Therapy, Neoadjuvant Radiation" OR "Neoadjuvant Radiation" OR "Neoadjuvant Radiations" OR "Radiation, Neoadjuvant" OR "Neoadjuvant Systemic Therapy" OR "Neoadjuvant Systemic Therapies" OR "Systemic Therapy, Neoadjuvant" OR "Therapy, Neoadjuvant Systemic" OR "Neoadjuvant Systemic Treatment" OR "Neoadjuvant Systemic Treatments" OR "Systemic Treatment, Neoadjuvant" OR "Treatment, Neoadjuvant Systemic")</p> <p>#3: ("lymph nodes" OR "Lymph Node" OR "Node, Lymph" OR "Nodes, Lymph")</p>

<p>SCOPUS</p>	<p>#1: TITLE-ABS-KEY ("rectal cancer" OR "Rectal Neoplasms" OR "Neoplasm, Rectal" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms" OR "Neoplasm, Rectum" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectal Tumors" OR "Rectal Tumor" OR "Tumor, Rectal" OR "Neoplasms, Rectal" OR "Cancer of Rectum" OR "Rectum Cancers" OR "Rectal Cancer" OR "Cancer, Rectal" OR "Rectal Cancers" OR "Rectum Cancer" OR "Cancer, Rectum" OR "Cancer of the Rectum")</p> <p>#2: TITLE-ABS-KEY ("neoadjuvant therapy" OR "preoperative radiotherapy" OR "preoperative chemotherapy" OR "Neoadjuvant Therapies" OR "Therapy, Neoadjuvant" OR "Neoadjuvant Treatment" OR "Neoadjuvant Treatments" OR "Treatment, Neoadjuvant" OR "Neoadjuvant Radiotherapy" OR "Neoadjuvant Radiotherapies" OR "Radiotherapy, Neoadjuvant" OR "Neoadjuvant Radiation Treatment" OR "Neoadjuvant Radiation Treatments" OR "Radiation Treatment, Neoadjuvant" OR "Treatment, Neoadjuvant Radiation" OR "Neoadjuvant Radiation Therapy" OR "Neoadjuvant Radiation Therapies" OR "Radiation Therapy, Neoadjuvant" OR "Therapy, Neoadjuvant Radiation" OR "Neoadjuvant Radiation" OR "Neoadjuvant Radiations" OR "Radiation, Neoadjuvant" OR "Neoadjuvant Systemic Therapy" OR "Neoadjuvant Systemic Therapies" OR "Systemic Therapy, Neoadjuvant" OR "Therapy, Neoadjuvant Systemic" OR "Neoadjuvant Systemic Treatment" OR "Neoadjuvant Systemic Treatments" OR "Systemic Treatment, Neoadjuvant" OR "Treatment, Neoadjuvant Systemic")</p> <p>#3: TITLE-ABS-KEY ("lymph nodes" OR "Lymph Node" OR "Node, Lymph" OR "Nodes, Lymph")</p>
---------------	--

WEB OF SCIENCE	<p>#1: ("rectal cancer" OR "Rectal Neoplasms" OR "Neoplasm, Rectal" OR "Rectal Neoplasm" OR "Rectum Neoplasms" OR "Neoplasm, Rectum" OR "Rectum Neoplasm" OR "Rectal Tumors" OR "Rectal Tumor" OR "Tumor, Rectal" OR "Neoplasms, Rectal" OR "Cancer of Rectum" OR "Rectum Cancers" OR "Rectal Cancer" OR "Cancer, Rectal" OR "Rectal Cancers" OR "Rectum Cancer" OR "Cancer, Rectum" OR "Cancer of the Rectum")</p> <p>#2: ("neoadjuvant therapy" OR "preoperative radiotherapy" OR "preoperative chemotherapy" OR "Neoadjuvant Therapies" OR "Therapy, Neoadjuvant" OR "Neoadjuvant Treatment" OR "Neoadjuvant Treatments" OR "Treatment, Neoadjuvant" OR "Neoadjuvant Radiotherapy" OR "Neoadjuvant Radiotherapies" OR "Radiotherapy, Neoadjuvant" OR "Neoadjuvant Radiation Treatment" OR "Neoadjuvant Radiation Treatments" OR "Radiation Treatment, Neoadjuvant" OR "Treatment, Neoadjuvant Radiation" OR "Neoadjuvant Radiation Therapy" OR "Neoadjuvant Radiation Therapies" OR "Radiation Therapy, Neoadjuvant" OR "Therapy, Neoadjuvant Radiation" OR "Neoadjuvant Radiation" OR "Neoadjuvant Radiations" OR "Radiation, Neoadjuvant" OR "Neoadjuvant Systemic Therapy" OR "Neoadjuvant Systemic Therapies" OR "Systemic Therapy, Neoadjuvant" OR "Therapy, Neoadjuvant Systemic" OR "Neoadjuvant Systemic Treatment" OR "Neoadjuvant Systemic Treatments" OR "Systemic Treatment, Neoadjuvant" OR "Treatment, Neoadjuvant Systemic")</p> <p>#3: ("lymph nodes" OR "Lymph Node" OR "Node, Lymph" OR "Nodes, Lymph")</p>
EMBASE	<p>#1: ("rectal cancer")</p> <p>#2: ("neoadjuvant therapy")</p> <p>#3: ("lymph nodes")</p>