

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

MANEJO WATCH & WAIT EN CÁNCER DE RECTO

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina para optar por el grado de Especialista en Cirugía General

Dr. Carlos Gutiérrez López

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica 2022

Carta de aprobación del filólogo

Cartago, 20 de octubre de 2022

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, incorporada a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0247, portadora de la cédula de identidad número 3-0447-0799 y, Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, incorporado a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0245, portador de la cédula de identidad número 1-1345-0416, ambos vecinos de Quebradilla de Cartago, revisamos el trabajo final de graduación que se titula: *MANEJO WATCH & WAIT EN CÁNCER DE RECTO*, sustentado por Carlos Gutiérrez López.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de ortografía, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. A pesar de esto, la originalidad y la validez del contenido son responsabilidad directa de la persona autora.

Esperamos que nuestra participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.

X

Elena Redondo Camacho
Filóloga - Carné ACFIL n.º 0247

X

Daniel González Monge
Filólogo - Carné ACFIL n.º 0245

Dedicatoria:

A mis compañeros, porque hicieron el viaje mucho más ameno.

A mis profesores, porque llegué esperando aprender de cirugía y me enseñaron más sobre la vida.


A mi familia, porque sin su apoyo nunca habría llegado hasta aquí.

A mi hija, porque me das una razón más para seguir.

A mis pacientes, porque pusieron su vida en mis manos y me dieron la oportunidad de aprender.

A mí mismo, porque te levantaste cada mañana, aunque estuvieras cansado, porque seguiste a pesar de que ya no querías, porque perseguiste tu sueño hasta el final.


“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado en Especialista en Cirugía General”.



Dr. José Pablo Rivera
Especialista en Cirugía General
Subespecialista en Coloproctología
Director de tesis



Dr. José Murillo Rodríguez
Especialista en Cirugía General
Lector



Dr. Alexander Sánchez Cabo
Especialista en Cirugía General
Director Nacional del Posgrado de Cirugía General



Dr. Carlos Gutiérrez López
Sustentante



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Carlos Gutiérrez López, con cédula de identidad 304450320, en mi condición de autor del TFG titulado Manejo Watch and Wait en Cáncer de Recto

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI [X] NO * []

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kervá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Carlos Manuel Gutiérrez López

Número de Carné: 1389059 Número de cédula: 304450320

Correo Electrónico: d.gutierrez@outlook.com

Fecha: 17/10/2022 Número de teléfono: 8718-6971

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): D. José Rivera

[Handwritten Signature]
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declara contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 315 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no solo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kervá.

Resumen

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias gastrointestinales más frecuentes en el ámbito mundial, con altas cifras de incidencia y mortalidad, llegando incluso a ser la segunda, según datos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (1). El cáncer de recto por sí solo, aunque con menores cifras que el cáncer de colon, representa un reto importante para la medicina, ya que se han alcanzado grandes logros como la detección temprana de lesiones mediante el uso del tamizaje, un relevante descenso en la mortalidad y un mejor control local de la enfermedad asociado con un tratamiento quirúrgico estandarizado y probado a través del tiempo, esto acompañado de las nuevas y mejores terapias de radio y quimioterapia perioperatorias (2).

A pesar de todos estos avances clínicos, el manejo (sobre todo quirúrgico) de estos pacientes, en muchas ocasiones, ocasiona procedimientos con una morbilidad muy alta, tanto en el posoperatorio inmediato (fugas de anastomosis, sepsis de sitio quirúrgico), así como en el posoperatorio tardío (ostomías permanentes o disfuncionales, algún grado de incontinencia fecal o urinaria, de impotencia sexual, además de hernias del piso pélvico, entre otras) (3).

En estudios de piezas quirúrgicas que recibieron neoadyuvancia, se ha visto que hasta un 25 % muestran una respuesta patológica completa (3), por lo que se han intentado dar otros manejos para disminuir la morbilidad asociada con el manejo quirúrgico. Desde hace 17 años se llevó a cabo el primer estudio con resultados positivos del manejo no quirúrgico de cáncer de recto, uno de los grupos control que obtenía una respuesta clínica completa después de la neoadyuvancia, se decidió no dar un manejo quirúrgico en ese momento, sino observarlos y dar un seguimiento meticuloso por varios años, mientras no hubiese datos de recidiva (3).

Así es como surge el manejo Watch & Wait que, aunque ya sea una opción de varios años, todavía no se ha logrado definir como un manejo aceptado, pero sí como una alternativa en pacientes seleccionados que deseen evitar una cirugía.

Abstract

Colorectal cancer is one of the most frequent gastrointestinal neoplasms worldwide, with high incidence and mortality, even coming second according to data from the American Society of Clinical Oncology (1).

Rectal cancer alone, although with lower numbers than colon cancer, represents a major challenge for medicine, since great achievements have been made such as: early detection of lesions through the use of screening methods, a significant decrease in mortality and better local control of the disease associated with a standardized and time-tested surgical treatment, and accompanied by the new and better perioperative radiotherapy and chemotherapy (2).

Despite all these clinical advances, the management (especially surgical) of these patients often results in procedures with very high morbidity, both in the immediate postoperative period (anastomosis leaks, surgical site infection), as well as in the postoperative period. late postoperative (permanent or dysfunctional ostomies, some degree of fecal or urinary incontinence, sexual impotence, as well as pelvic floor hernias, among others) (3).

In studies of surgical pieces that received neoadjuvant therapy, it has been seen that up to 25 % show a complete pathological response (3), so other managements have been attempted to reduce the morbidity associated with surgical management.

The first study with positive results was carried out 17 years ago, on the non-surgical management of rectal cancer, where one of the control groups that obtained a complete clinical response after neoadjuvant therapy, it was decided not to give surgical management at that time, but to observe them and give a meticulous follow-up for several years, as long as there were no data on recurrence (3).

This is how the Watch & Wait comes about, which, although it is already an option for several years, it has not yet been defined as a highly accepted management, but as an alternative in selected patients who wish to avoid surgery.

Tabla de contenido

Capítulo I: Introducción y objetivos.....	1
1.1 Introducción.....	1
1.2 Objetivos.....	2
1.2.1 Objetivo general	2
1.2.1 Objetivos específicos	2
Capítulo II: Embriología, anatomía y fisiología del recto.....	3
2.1 Embriología del recto	3
2.2 Anatomía	4
2.2.1 Anatomía del recto	4
2.2.2 Anatomía del canal anal	4
2.2.3 Anatomía del piso pélvico	7
2.2.4 Anatomía del mesorrecto.....	8
2.3 Fisiología del recto.....	9
2.3.1 Continencia.....	9
2.3.2 Defecación	10
2.4 Fisiología del piso pélvico	10
Capítulo III: Generalidades del cáncer de recto	13
3.1 Epidemiología del cáncer de recto	13
3.2 Factores de riesgo del cáncer de recto.....	14
3.2.1 Factores de riesgo modificables	14
3.2.2 Factores de riesgo no modificables.....	14
3.2.3 Factores protectores	15
Capítulo IV: Abordaje del cáncer de recto.....	16
4.1 Diagnóstico	16
4.1.1 Historia clínica y examen físico.....	16
4.2 Estudios complementarios	17
4.2.1 Endoscopia.....	17
4.2.2 Tomografía.....	18
4.2.3 Resonancia magnética.....	18
4.2.4 Ultrasonido endoanal	19
4.3 Estadaje.....	20

Capítulo V: Manejo del cáncer de recto	25
5.1 Manejo del cáncer de recto a través de la historia	25
5.2 Manejo quirúrgico del cáncer de recto	27
5.2.1 Resección local	27
5.2.1.1 Escisión transanal	28
5.2.1.2 Microcirugía endoscópica transanal (TEM)	28
5.2.1.3 Cirugía transanal mínimamente invasiva (TAMIS)	28
5.2.2 Cirugía transabdominal	29
5.2.2.1 Escisión total de mesorrecto (ETM)	29
5.2.2.2 Linfadenectomía lateral pélvica	31
5.2.3 Cirugía mínimamente invasiva	32
5.2.3.1 Escisión total de mesorrecto transanal (TaTME).....	34
5.2.3.2 Cirugía robótica	37
5.3 Radioterapia	38
5.3.1 Ciclo corto versus ciclo largo	38
5.3.2 Braquiterapia	39
5.4 Quimioterapia.....	40
5.4.1 Quimiorradioterapia	41
5.4.2 Agentes radiosensibilizantes	42
5.4.3 Terapia neoadyuvante total	42
Capítulo 6: Watch & Wait	45
6.1 Antecedentes del Watch & Wait	45
6.2 Definición	46
6.3 Indicaciones para Watch & Wait	46
6.3.1 Indicaciones para Watch & Wait según las principales guías	48
6.4 Propuestas de tratamiento.....	50
6.4.1 Quimiorradioterapia estándar	50
6.4.2 Quimioterapia de consolidación	51
6.4.3 Terapia neoadyuvante total	51
6.4.4 Ciclo corto de radioterapia	52
6.4.5 Braquiterapia	53
6.5 Evaluación de la respuesta al tratamiento	54
6.5.1 Predictores de la respuesta al tratamiento.....	54

6.5.2 Al evaluar la respuesta clínica completa	55
6.5.3 Intervalo para valorar la respuesta clínica completa	58
6.5.4 Metodología de seguimiento	60
6.6 Tratamiento de la respuesta incompleta o recidiva local	61
6.7 Resultados del manejo Watch & Wait.....	64
6.8 Calidad de vida en el manejo Watch & Wait.....	66
6.9 Costos del manejo Watch & Wait	68
Capítulo VII: Conclusiones	70
Referencias bibliográficas.....	72

Lista de tablas

Tabla 1. Estadiaje tumoral Clasificación TNM	20
Tabla 2. Subclasificación de tumores T3 en cáncer de recto	20
Tabla 3. Estadiaje ganglionar Clasificación TNM	21
Tabla 4. Estadiaje de las metástasis Clasificación TNM	22
Tabla 5. Estadiaje del cáncer de recto	22
Tabla 6. Clasificación de riesgo del cáncer de recto	23
Tabla 7. Recomendaciones seguimiento	60

Capítulo I: Introducción y objetivos

1.1 Introducción

El cáncer de recto es uno de los principales tumores gastrointestinales en el ámbito mundial que genera un problema de salud significativo, en cuanto a incidencia, letalidad y consumo de los recursos de salud (4).

En la actualidad, la medicina ha alcanzado grandes avances en el tratamiento de este tipo de malignidades desde el manejo preoperatorio con los múltiples regímenes de quimio y radioterapia neoadyuvante, siguiendo con la cirugía (el perfeccionamiento de la escisión total de mesorrecto) y la creación de técnicas de resección local y mínimamente invasivas. No obstante, la cirugía rectal es compleja, con un campo quirúrgico por lo general estrecho que, además, está acompañada por gran cantidad de estructuras que son fáciles de lesionar de forma inadvertida y una falla en el plano de disección puede significar una lesión o un aumento en la posibilidad de obtener una resección oncológica comprometida. Como si fuera poco, la restauración de la continuidad intestinal es difícil debido al alto riesgo de complicaciones como la fuga anastomótica (4).

Aunque se haya dado un tratamiento preoperatorio y una cirugía adecuadas y obteniendo resultados oncológicos excelentes, las comorbilidades posteriores al tratamiento suelen ir en detrimento de la calidad de vida del paciente: impotencia sexual, incontinencia fecal y urinaria, además de ostomías que muchas veces son de por vida y que se ha visto que en hasta un 25 % de las personas pacientes se obtuvieron respuestas patológicas completas (5). Por esto, desde hace varios años ha surgido la duda de si se está sobretratando el cáncer de recto.

Es entonces que desde el 2004 se inició con la propuesta del manejo conservador y brindar la terapia neoadyuvante en distintas modalidades y, en caso de obtener respuestas clínicas completas, darles un seguimiento meticuloso. Esto evita una cirugía radical y sus complicaciones. Por todo esto se analiza el manejo Watch & Wait en pacientes con cáncer de recto.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

- Describir el manejo Watch & Wait en el tratamiento del cáncer de recto.

1.2.1 Objetivos específicos

- Identificar el tipo de paciente que se beneficiarían del manejo Watch & Wait en tumores de recto.
- Describir como se define respuesta completa en las personas pacientes con cáncer de recto con Watch & Wait.
- Describir para dar seguimiento a las personas pacientes con el manejo Watch & Wait.

Capítulo II: Embriología, anatomía y fisiología del recto

2.1 Embriología del recto

El recto y el canal anal se desarrollan en la parte caudal del intestino posterior, también llamada cloaca. Esta cavidad se deriva del endodermo, se encuentra cerca de la membrana cloacal y se define desde las 3 semanas de gestación. Recibe el divertículo alantóico y el conducto mesonéfrico del intestino posterior. En este punto existe un intestino fuera de la membrana cloacal, pero desaparece a la quinta semana de gestación. Simultáneamente, dos partes se desarrollan en la cloaca: el sinus urogenital primario ventralmente y el anorrecto dorsalmente. Estas estructuras se encuentran separadas por el septo uorrectal. A las 6 semanas de gestación, la membrana cloacal lo atraviesa el descenso del septo, mientras que una membrana anal se desarrolla en el canal anal primitivo (6).

El mesénquima de la eminencia caudal y de los pliegues ureterales cubre la membrana cloacal de forma lateral y conforma el periné primario y el esfínter cloacal que, finalmente, conformarán los esfínteres. La unión del septo uorrectal con la parte profunda de la membrana cloacal conforman el cuerpo del periné y el periné profundo (6).

El canal anal consiste en dos partes embriológicamente hablando: la parte superior deriva de la cloaca, su membrana mucosa forma columnas y sinus anales cubiertos de epitelio columnar, el límite inferior de las columnas corresponde a las válvulas anales, localizadas en la línea pectínea, identificada como el sitio de la membrana primitiva. La parte inferior constituye la zona del pecten, descrita como el sitio de la membrana anal. La parte cutánea del canal anal, localizada por debajo de la línea blanca es de origen ectodérmica y deriva del proctodeum. La membrana anal, que se forma tras la coalescencia de la membrana cloacal con el septo urogenital, desaparece a las 8 semanas de gestación (6).

El agujero anal se forma entre la quinta y décima semana de gestación. A las 6 semanas, se forma una depresión oval longitudinal alineada por dos prominencias. A las 7 semanas se desarrollan los tubérculos anales y se fusionan y

delimitan la parte urogenital anal. A las 8 semanas, el agujero ya está bien formado y delimitado (6).

2.2 Anatomía

2.2.1 Anatomía del recto

El recto (junto con el canal anal) constituyen la porción más distal del intestino grueso. Se encuentra en la pelvis e inicia en el promontorio del sacro (aproximadamente en el ámbito de la tercera vértebra sacra), donde las tenías confluyen para formar la capa muscular longitudinal del recto y termina en la línea dentada donde hay una transición al epitelio escamoso del ano. Se extiende entre 12 y 18 cm de longitud y se divide en tres porciones: superior, medio e inferior de aproximadamente 5 cm cada una (8). El recto presenta entre 2 y 3 curvas entre su lumen, lo que creó pliegues de submucosa llamadas válvulas de Houston (7).

El peritoneo cubre los dos tercios superiores del recto anterior, pero solo el tercio superior de forma lateral. La reflexión peritoneal tiene una localización variable, pero por lo general se encuentra entre unos 6-8 cm del margen anal. El tercio inferior del recto no está cubierto por peritoneo. La fascia endopélvica, también conocida como de Denonvilliers envuelve esta porción del recto de forma anterior. Además, se encuentra adherido a otra fascia endopélvica que se extiende desde la cara anterior del hueso sacro en el ámbito de S4 hacia la pared posterior del recto y se conoce como anillo de Waldeyer (7).

2.2.2 Anatomía del canal anal

Tiene entre 2.5-5 cm de longitud, Inicia en el músculo elevador del ano y se abre en el ámbito de margen anal. Se encuentra rodeado de los músculos de los esfínteres externo e interno. El esfínter anal interno es una extensión de la capa de músculo

liso circular interna del recto. El músculo puborrectal forma la parte superior del anillo anorrectal que, a la vez, forma la parte superior del esfínter anal externo. El esfínter anal interno, se encuentra envuelto superiormente por el músculo elevador del ano, más distalmente por fibras superficiales del esfínter externo (una extensión del ligamento anoccígeo) y, posteriormente, por el músculo estriado del esfínter anal externo (7).

El epitelio del canal anal es variable, su parte superior contiene epitelio columnar, después continúa una zona de transición compuesta de epitelio columnar, transicional o escamoso. El borde distal de esta zona de transición se conoce como línea dentada o línea pectínea, que separa la zona de transición con el epitelio escamoso del anodermo externo (7). Los pliegues de mucosa paralelos a la altura del canal anal y que se extienden sobre la línea dentada se conocen como columnas de Morgagni, entre estas columnas se encuentran las criptas anales que drenan varias glándulas del ano (7).

La irrigación del recto está definida por la arteria rectal o hemorroidal superior rama de la arteria mesentérica inferior que irriga el tercio superior del recto y el tercio superior del canal anal. Las arterias hemorroidales medias que se originan de las iliacas internas suplen el tercio medio e inferior y la porción proximal del canal anal, sin embargo, su presencia es variable. La arteria rectal inferior que se origina de la pudenda interna rama, a la vez, de la iliaca interna. Estas arterias atraviesan la fosa isquioanal y nutren los músculos esfinterianos. Existen múltiples colaterales intramurales entre las arterias superiores e inferiores en el ámbito de la línea dentada en la submucosa (7).

La mayoría del recto drena en la vena hemorroidal superior que concluye en el sistema portal por medio de la vena mesentérica inferior. La porción más distal del recto y el canal anal drena a través de las venas iliacas internas directamente a través de las venas hemorroidales media e inferior (7).

La mayoría del drenaje linfático drena acompañando al sistema arterial. El recto drena a través de los linfáticos rectales superiores a los nódulos mesentéricos inferiores en el retroperitoneo y, lateralmente, a los nódulos de la iliaca interna por medio de las rectales media e inferior a través de la fosa isquioanal. El drenaje

linfático por debajo de la línea dentada drena directamente a los nódulos inguinales (9).

La inervación del recto también es variada. Los nervios simpáticos se originan de las primeras 3 vértebras lumbares, después de salir de la región lumbar se unen al plexo preaórtico y se extienden caudal de la bifurcación aórtica hacia los plexos mesentéricos antes de alcanzar el nivel del recto superior, después se bifurca en una rama izquierda y otra derecha viajando a ambos lados de la pelvis antes de unirse a las ramas parasimpáticas. Las ramas parasimpáticas se originan de las últimas 3 raíces nerviosas sacras, estas ramas se extienden anteriormente y se unen a las fibras simpáticas para crear el plexo pélvico. Este plexo se ubica lateral y superior al músculo elevador del ano. El plexo pélvico inerva los órganos genitales y urinarios y también el recto con fibras, tanto simpáticas como parasimpáticas (7). El plexo pélvico también inerva el plexo periprostático vital para la función sexual en el hombre, ya que inerva la próstata, la uretra membranosa y la prostática, las vesículas seminales, los ductos eyaculadores y las glándulas bulbouretrales. Los nervios parasimpáticos están involucrados en la erección, pues aumentan el flujo sanguíneo a través de la vasodilatación y también tienen que ver con mantener la erección. Los nervios simpáticos, por otro lado, se involucran más en la eyaculación, produciendo la contracción de los conductos eyaculadores, las vesículas seminales y la próstata, un daño a estos nervios puede producir una erección incompleta, eyaculación retrógrada o falta de esta o impotencia completa (7).

En la mujer, los plexos hipogástricos, compuestos por fibras simpáticas pasan a través del ligamento uterosacro cerca del recto. En el hombre estas fibras pasan a la par de la pared anterolateral del recto en tejido retroperitoneal. Los nervios pudendos se originan de las últimas 3 raíces sacras. Estos nervios cruzan tuberosidad isquiática en la pared lateral de la fosa isquioanal y se ramifican para inervar el recto inferior, el periné y los nervios dorsales del pene o el clítoris y se involucran en la sensación del pene o del clítoris (7).

El canal anal también recibe inervación simpática y parasimpática, ambas inhiben al esfínter anal interno. En cambio, el esfínter anal externo depende de la inervación de la rama pudenda del cuarto nervio sacro y de la rama rectal inferior del nervio

puddendo interno. La sensibilidad del canal anal proviene del nervio rectal inferior, que también es una rama del pudendo. El epitelio del canal anal se inerva extensamente hasta los 2 cm proximal a la línea dentada (7).

2.2.3 Anatomía del piso pélvico

El piso pélvico está compuesto de músculos, ligamentos y fascias, que actúan como un soporte para la vejiga, los órganos reproductivos y el recto. Este soporte de tejido blando se encuentra dentro del andamiaje de los huesos de la pelvis, formados por los huesos del ilion, isquion y el pubis, que se articulan con el sacro posteriormente y funcionan como un importante anclaje para estructuras ligamentarias y tendinosas (9). En el anillo posterior se encuentran dos articulaciones sacroilacas, los ligamentos sacroilíacos anteriores, compuestos por el ligamento longitudinal anterior y el ligamento sacroespinoso estabilizan la articulación soportando hacia arriba los movimientos del sacro y hacia lateral los del ilion. Los ligamentos sacroilíacos posteriores como el supraespinoso, el iliolumbar y el sacrotuberoso, tienen la función de resistir el movimiento hacia abajo y hacia arriba del sacro y hacia medial del ilion (9). Anteriormente, la sínfisis del pubis es una estructura cartilaginosa, ubicada entre los dos huesos púbicos, funcionalmente resiste tensión y compresión y puede sufrir un gran estrés mecánico durante el embarazo (9).

Los músculos superficiales del piso pélvico son el bulboesponjoso, el isquiocavernoso y los transversos perineal profundo y superficial. Los profundos son el elevador del ano y el coccígeo, que junto con la fascia endopélvica forman el diafragma pélvico. El elevador del ano está compuesto por 3 músculos: puborrectal, pubococcígeo e ileococcígeo. El pubococcígeo está localizado más anterior hacia el hueso púbico y la porción anterior del arco tendinoso y se inserta en el ligamento coccígeo y en el coxis. El iliococcígeo es la parte posterior del elevador del ano, se origina en la porción posterior del arco tendinoso y la espina isquiática y se adhiere al rafe anoccígeo y al coxis. Por último, el puborrectal se encuentra bajo el pubococcígeo y forma una U alrededor del recto y actúa como un esfínter traccionando la unión anorrectal hacia delante, contribuyendo con la continencia (9).

El músculo coccígeo tiene forma triangular, refuerza la pared posterior del piso pélvico, se extiende desde la espina isquiática y se inserta en los huesos sacrococcígeos inferiores, se encuentra a la par del ligamento sacroespinoso. El cuerpo perineal o el tendón perineal central se localiza entre la vagina y el ano y es el sitio donde los músculos pélvicos y esfínteres convergen para darle estabilidad a la pelvis, el daño a esta estructura, por ejemplo durante el nacimiento, puede resultar en algún prolapso (9).

El piso pélvico recibe inervación a través de fibras somáticas, viscerales y centrales. La piel del tronco inferior, el periné y las caderas proximal, se inervan por los nervios iliohipogástricos, ilioinguinales y genitofemorales (L1-L3) (9). El nervio pudendo (S2-S4) tiene 3 ramas principales el nervio rectal inferior, el perineal y el dorsal del pene/clítoris, este inerva el pene o el clítoris, los músculos: bulboesponjoso, isquicavernoso, el periné, el ano, el esfínter anal externo, el esfínter uretral. Este nervio contribuye con la sensibilidad genital, la continencia, el orgasmo y la eyaculación (9).

2.2.4 Anatomía del mesorrecto

El mesenterio del intestino posterior embriológico es el mesorrecto, el tejido conectivo y la grasa que contiene los vasos y linfáticos y que se encuentran envueltos por fascia. Estas estructuras de la pelvis definen la anatomía y los planos de disección quirúrgicos, también proveen soporte, además dirigen y limitan la diseminación de la enfermedad maligna (10).

La fascia que envuelve al mesorrecto (fascia mesorrectal) se crea mediante la separación embriológica del recto y el mesorrecto, que tienen un mismo origen embriológico, pero distintas entidades linfovascuales (10).

Un plano de tejido areolar, avascular yace entre la fascia mesorrectal y la fascia parietal pélvica, por lo que una tracción apropiada mesorrectal durante la cirugía expondrá este potencial espacio conocido como *plano immaculado*. Una disección cortante meticulosa a lo largo de este plano embriológico permite la remoción

completa y oncológicamente segura del recto con mínimos daños neurovasculares o impacto en la función sexual o urinaria (10).

La parte más voluminosa del mesorrecto es la posterior y se ven como dos protuberancias, conocidas como las *nalgas del mesorrecto*. Posteriormente, se tiende a enconar hacia la unión anorrectal y extiende su plano de disección hacia abajo cuando la fascia mesorrectal alrededor del músculo puborrectal y después entre los esfínteres anales. Anteriormente, el mesorrecto es delgado y se rodea de la fascia de Denovillier que separa el recto de las vesículas seminales y la próstata en el hombre y de la pared posterior de la vagina en la mujer. La obtención completa del mesorrecto también funciona como parámetro de calidad quirúrgica (10).

2.3 Fisiología del recto

2.3.1 Continencia

La continencia es un mecanismo complejo que todavía se estudia. Se basa en la habilidad del anorrecto en discriminar entre los estados del material fecal, ya sea sólido, líquido o gas y que, además, depende de mecanismos, tanto voluntarios como involuntarios y otra multitud de factores que le agregan complejidad (7).

El recto actúa como un reservorio donde se acumula el material fecal (continencia de reservorio). Este reservorio tiene mecanismos adaptativos a los cambios y diferentes patrones de presión, además de las angulaciones entre el recto y el canal anal y dependen del tono del músculo puborrectal (7).

El esfínter anal interno es el mayor contribuidor a la zona de alta presión. Cuando existe una parálisis del esfínter anal externo, la presión de reposo cambia mínimamente, lo que sugiere que el esfínter interno es el principal responsable de la continencia en reposo. El control del esfínter interno se debe a mecanismos complejos de interacción de sistemas neuronales, tanto extrínsecos como intrínsecos y neuronas miogénicas. El esfínter externo también tiene una actividad de tono continuo en reposo incluso durante el sueño, por lo que se considera único, ya que los músculos estriados son eléctricamente inactivos en reposo (7).

Los cambios posturales y otros que aumenten la presión intraabdominal como estornudar, toser y la maniobra de Valsalva incrementan la presión del esfínter anal externo por medio del reflejo anal. El segundo segmento espinal sacro modula el esfínter externo que puede ser contraído, de forma voluntaria, por periodos de entre 40-60 segundos (7).

Tradicionalmente, se creía que las terminaciones nerviosas del elevador del ano eran las que discriminaban el contenido del material fecal. Sin embargo, se ha visto que las raíces dorsales sacras contienen mecanorreceptores aferentes localizados en la pared del recto y monitorean el llenado del ámpula rectal y el nivel de contracción del recto. La sensibilidad del canal anal se lleva a cabo por varios tipos de receptores sensitivos: terminaciones nerviosas intraepiteliales libres (dolor), corpúsculos de Meissner (tacto), bulbos de Krause (frío), corpúsculos de Pacinini y Golgi-Mazzoni (presión y tensión) y los corpúsculos genitales (fricción) (7).

2.3.2 Defecación

En reposo, los mecanismos mencionados previamente mantienen la materia fecal en el recto. Una vez que el ámpula se distiende, se presenta el estímulo para iniciar la defecación. Por lo tanto, el proceso hace iniciar ondas peristálticas que resultan en la propulsión del material hacia afuera, esto puede ocurrir una o varias veces al día. Una vez que el recto se encuentra distendido, el esfínter anal interno se relaja (reflejo inhibitorio rectoanal) y el externo se contrae manteniendo la continencia. El colocarse en posición de sentadilla endereza el ángulo entre el recto y el canal anal. Adicionar presión en forma de una maniobra de Valsalva mediante el pujo sobrepasa la resistencia del esfínter anal externo y el piso pélvico desciende. Si el esfínter externo recibe señales inhibitorias se relaja y el bolo fecal pasa (7).

2.4 Fisiología del piso pélvico

Los músculos del piso pélvico funcional como soporte para los órganos pélvicos mediante estímulos coordinados de contracción y relajación. Con el aumento de la presión intraabdominal el piso pélvico se contrae, de forma refleja, hacia arriba, cerrando la vagina, la uretra y los esfínteres anales, esta acción es sumamente importante para mantener la continencia. El piso pélvico se relaja intermitente y brevemente durante los procesos de micción y defecación (9).

Micción: ocurre cuando el detrusor de la vejiga se contrae y el esfínter uretral se relaja, mediante el control nervioso involuntario autonómico, principalmente bajo estímulos parasimpáticos. Al mismo tiempo, los músculos del piso pélvico se relajan, principalmente el pubococcígeo. La coordinación adecuada de estos mecanismos es vital para mantener la continencia urinaria (9).

Defecación: ocurre cuando el esfínter anal y el músculo puborrectal se relajan simultáneamente, lo que abre el ángulo rectoanal y permite el paso de las heces. Adicionalmente, los músculos de la pared abdominal se contraen durante un Valsalva, lo que aumenta la presión intraabdominal. Tanto los músculos del piso pélvico como los de la pared abdominal se contraen voluntariamente, lo que permite que la defecación pueda darse en un tiempo y lugar aceptables al igual que la micción (9).

La función sexual normal la coordina el piso pélvico, genitales y el sistema nervioso autónomo. Para las mujeres, el proceso de excitación sexual se debe a estímulos psicológicos y físicos, que producen una vasocongestión generalizada y una lubricación del introito por parte de las glándulas de Bartolino. Durante el orgasmo, el piso pélvico, el esfínter anal y el útero presentan contracciones musculares repetidas que ocurren en intervalos de 0,8 segundos, esta acción la coordina la médula espinal, mediante el nervio pudendo (S2-S4) hacia el periné y los genitales externos. En los hombres, la erección la controla el sistema parasimpático, lo que permite una relajación del músculo liso de cuerpo cavernoso y hace que se llene de sangre, mientras que el músculo estriado del piso pélvico perineal se contrae, lo que promueve la rigidez. La eyaculación es principalmente un reflejo espinal que fuerza la expulsión de semen hacia la uretra (9).

Capítulo III: Generalidades del cáncer de recto

3.1 Epidemiología del cáncer de recto

Según los datos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, el cáncer colorrectal es el tercero más diagnosticado en el ámbito mundial.

Aproximadamente 1.880.725 se diagnosticaron durante el 2020, de estos 1.148.515 fueron cáncer de colon y 732.210 de recto (1). En el ámbito mundial, el cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por cáncer, 576.858 por cáncer de colon y 339.022 por cáncer de recto (1).

En Costa Rica, se toma como fuente de incidencia al Registro Nacional de Tumores y de mortalidad los datos del INEC. Según el último estudio del año 2013 y revisado hasta 2019, sin embargo, este estudio no separa las cifras entre cáncer colon y recto:

Hombres: el cáncer colorrectal es el cuarto en incidencia (por detrás de piel, próstata y estómago) con una tasa de 8.36 por cada 100.000 hombres. En cuanto a mortalidad, es el quinto (próstata, estómago, pulmón e hígado) tasa de mortalidad de 6.64 por cada 100000 hombre (11). No obstante, las cifras del INEC para mortalidad se encuentran actualizadas hasta 2021 y, si separan las defunciones por tipo de cáncer, el caso del rectal en hombres fue el sexto para ese año con 94 muertes por esta causa (12).

Mujeres: según la incidencia, el cáncer colorrectal se ubica en la sexta posición (detrás de piel, mama, cérvix, tiroides y estómago) con una tasa de 9 por cada 100.000 mujeres, en cuanto a mortalidad se ubica en el tercer lugar (mama y estómago), con una tasa de 6,17 por cada 100.000 mujeres. De acuerdo con las cifras del INEC para el 2021, el cáncer de recto fue la onceava causa de muerte para ese año con 64 defunciones (13).

3.2 Factores de riesgo del cáncer de recto

La mayoría de los factores de riesgo para padecer cáncer de recto se comparten con el cáncer de colon por lo que generalmente se agrupan entre los mismos. Algunos factores que predisponen pueden ser hábitos o comportamientos del paciente y, por lo tanto, son potencialmente modificables, mientras que otros son genéticos o hereditarios, por lo tanto, no son modificables.

3.2.1 Factores de riesgo modificables

Alrededor de un 55 % de los tumores colorrectales son atribuibles a causas modificables, entre estos se encuentra la obesidad, el fumado, la dieta y el consumo del alcohol. La obesidad se asocia con un incremento en el riesgo para padecer cáncer colorrectal, tanto en hombres como en mujeres. La obesidad abdominal (medida de la circunferencia abdominal) más que el exceso de peso particularmente en hombres se ha visto que confiere un mayor riesgo. Tener sobrepeso confiere un mayor riesgo independientemente de la actividad física.

El consumo de carnes rojas o alimentos procesados también se ha visto que aumenta el riesgo. El consumo de alcohol en grandes cantidades (> de 3 tragos al día) aumenta el riesgo y es dosis dependiente, sobre todo en hombres (14). El fumado aumenta el riesgo y la mortalidad en cáncer colorrectal, sobre todo en tumores de recto (14).

3.2.2 Factores de riesgo no modificables

Tres cuartas partes de los tumores colorrectales ocurren en personas que no tienen ningún factor predisponente, el 25 % restante tiene algún factor hereditario. De los hereditarios, un 5 % tiene algún síndrome hereditario o el otro 20 % algún pariente cercano diagnosticado con la enfermedad (14).

Pacientes con un familiar de primer grado con cáncer colorrectal tienen un riesgo relativo entre 1.9-4.4 con respecto al promedio. El riesgo es mayor cuando se diagnosticaron a edades tempranas (<40 años) o fue más de uno (14).

Sobrevivientes de cáncer colorrectal tienen un riesgo de vida 4 veces mayor, de padecer un nuevo tumor (metacrónico), con un riesgo anual de 0.3 %. Además, la historia personal de pólipos adenomatosos también tiene un riesgo mayor, sobre todo si eran grandes o múltiples o si se diagnosticaron en edades tempranas (14).

Las personas pacientes que padezcan de enfermedad inflamatoria intestinal, tanto Crohn como CUCI, tienen un riesgo aumentado y este aumenta con la duración de la enfermedad, se estima que después de 10 años de padecerla, el riesgo aumenta en 1 % anual. El riesgo es mayor en los que se diagnosticaron a edades tempranas y en quienes tengan enfermedad proximal a la flexura esplénica, también se ha visto que la intensidad y la duración de los periodos de inflamación tienden a aumentar el riesgo (14).

Las personas pacientes diabéticas tipo II, tienen un mayor riesgo que en no diabéticos, incluso cuando tengan otros riesgos como obesidad o sedentarismo. Además, las tasas de supervivencia en diabéticos que llegan a padecer cáncer de recto son menores que en los no diabéticos (14).

3.2.3 Factores protectores

Las personas pacientes que realizan actividad física se ha visto que tienen hasta un 25 % menos probabilidad de padecer de estos tumores con respecto a quienes no realizan ejercicio y quienes eran sedentarios y realizan actividad física en algún punto de su vida tienden a bajar el riesgo (14). Quienes consumen alimentos ricos en fibra, granos, frutas, vegetales, lácteos y alimentos ricos en calcio, vitamina D y folatos, tienen un riesgo inversamente proporcional de padecer cáncer colorrectal (14).

Capítulo IV: Abordaje del cáncer de recto

4.1 Diagnóstico

4.1.1 Historia clínica y examen físico

Muchos síntomas se han asociado con el cáncer de recto, los principales son el sangrado, el cambio en el patrón defecatorio (diarrea o estreñimiento), tenesmo, pérdida de peso, dolor abdominal y la anemia. Por lo general estos síntomas se suelen asociar (en primera instancia) a patología benigna, por lo tanto, se deben identificar las personas pacientes que presenten riesgos altos para padecer de tumores de recto (15).

Entre estos factores riesgo están: edad > 50 años, historia personal o familiar de pólipos colorrectales o cáncer colorrectal, también la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otros que se mencionaron previamente. En casos de enfermedades familiares comprobadas o sospechosas es necesario considerar la necesidad de referirlos a consejo genético (15).

El examen físico debe ser completo en estos pacientes, algún signo que de la sospecha de malignidad como palidez, sarcopenia, trombosis venosas, una masa abdominal palpable, la hepatomegalia puede indicar una enfermedad metastásica y empobrecer el diagnóstico del paciente (14).

El estado funcional del paciente es importante, ya que habla de la posible tolerancia a las diversas propuestas de tratamiento, debe evaluarse el probable riesgo quirúrgico. En casos de adultos mayores de 70 años, deben valorarse previamente en sesiones conjuntas con oncogeriatría (16).

Además, sospechar de síntomas indicativos de fístulas malignas (descarga rectal, abscesos, ulceraciones, neumatúria o fecaluria) o algún dolor severo que alerte al médico sobre que se trate de alguna enfermedad avanzada localmente que

involucre otros órganos pélvicos (17). Una masa pétreo en el fondo de saco de Douglas al tacto rectal puede ser indicativo de carcinomatosis peritoneal (14).

Siempre se debe evaluar la función sexual, urinaria e intestinal del paciente antes de cualquier tratamiento. La examinación digital mediante el tacto rectal tal vez sea la herramienta más básica e informativa en pacientes de cáncer de recto (sobre todo inferior), ya que da gran cantidad de información. La examinación digital puede evaluar: la distancia del tumor con respecto al margen anal, valorar su ubicación (anterior, posterior o lateral), el grado de compromiso circunferencial, la adherencia del tumor a la pared o al esfínter (15).

4.2 Estudios complementarios

Después de un examen físico completo y valorar el estado de funcional del paciente. Deben hacerse una serie de pruebas, con el fin de definir la extensión de la enfermedad en el paciente y así su manejo. Todo paciente se debe valorar con laboratorios generales completos, aquí mismo se incluye el ACE (antígeno carcinoembrionario) que debe obtenerse uno basal antes del inicio de cualquier tratamiento, ya que nos habla de pronóstico y sirve para seguimiento (17,18).

4.2.1 Endoscopia

Todo paciente con un tumor de recto debe hacerse una colonoscopia completa, además de valorar la lesión y poder tomarle biopsia, es vital realizarla completa, ya que de 4 %-15 % de las personas pacientes puede tener otras lesiones malignas sincrónicas y hasta un 30 % puede tener otros pólipos. En caso de una lesión obstructiva, puede hacerse una colonografía por TAC (17). De no poder hacerse de inicio, debe hacerse entre los primeros 3-6 meses posteriores al tratamiento y una vez aliviada la obstrucción (19,18).

Endoscopia rígida: junto con el tacto rectal, da una medición mucho más acertada de la altura de la lesión (2). Es muy útil, ya que puede hacerse en el consultorio, sin

necesidad de sedación, mucho menos costosa que una colonoscopia y es útil en el seguimiento para ciertos manejos como el Watch & Wait.

4.2.2 Tomografía

Es útil en la valoración del tumor rectal, sobre todo altos, sin embargo, se prefiere como método de estudio para enfermedad metastásica. Se recomienda el estudio de tórax, abdomen y pelvis, sin embargo, si existe sintomatología o indicios por otros estudios, enfocarse en este órgano (hígado, cerebro, huesos, suprarrenal, etc.) (17). Se debe tomar en cuenta que para realizar el estudio se debe utilizar medio de contraste (en caso de pacientes alérgicos). Además, se exponen a grandes cantidades de radiación como en la colonografía.

Se ha visto que es inferior, tanto con respecto a la resonancia como al ultrasonido endoscópico, ya que no es capaz de diferenciar las capas de la pared rectal, así como de los tejidos blandos circundantes. Su sensibilidad para el estadiaje local es de un 79 % (15).

4.2.3 Resonancia magnética

Considerado actualmente como *estándar de oro*, permite valorar con excelente precisión la profundidad del tumor, la presencia de enfermedad ganglionar y la relación entre el tumor con el mesorrecto y la fascia mesorrectal, lo cual es muy útil para definir el tratamiento que se realiza (17). Además, se utiliza para valorar el compromiso del margen circunferencial, la invasión extramural y la invasión venosa extramural, incluso llega a predecir con hasta un 92 % de especificidad el margen de resección circunferencial, la invasión más allá de la muscular propia (determinación del T3) (20).

El grupo europeo MERCURY, entre el 2008-2012 realizaron un estudio multicéntrico con 279 pacientes con cáncer de recto a <6 cm del margen anal y tomaron en cuenta varios aspectos: plano de disección quirúrgica, invasión venosa, profundidad

de diseminación, la presencia de ganglios y la altura tumoral y los compararon con las piezas quirúrgicas. Observaron que en las personas pacientes donde las resonancias habían descrito un plano seguro de disección el compromiso de margen circunferencial patológico fue de apenas un 5 %, mientras que en donde se había catalogado como inseguro fue significativamente más alto 15 % ($p=0,003$) (21).

Además, observaron que resulta de utilidad el reestadiaje en pacientes que recibieron neoadyuvancia, ya que en muchos (22 %-29 %) se observaron respuestas favorables que pueden cambiar el manejo quirúrgico favorablemente para el paciente. Asimismo, identificaron otros factores de riesgo que predijeron un compromiso del margen circunferencial: tumores de <4 cm del margen anal tienen un riesgo 3-4 veces mayor, tumores con invasión al cuadrante anterior mostraron un riesgo 2-8 veces mayor y la invasión venosa extramural también mostró un mayor riesgo (3-8 veces) (21).

Concluyeron que el uso de resonancia magnética mejora el planeamiento quirúrgico (evita sobre tratar pacientes con cirugías radicales innecesarias), lo que ocasiona una reducción patológica de compromiso del margen circunferencial (21).

4.2.4 Ultrasonido endoanal

Previamente, se utilizaba para valorar el estadiaje local (22), en la actualidad, se considera complementario a la resonancia magnética para motivos de estadiaje y es muy útil en la diferencian entre tumores tempranos (T1 vs. T2), lo que puede ayudar a planificar una resección. Además, valora el compromiso de los esfínteres y de poder utilizarse en personas con contraindicación para resonancia, por ejemplo, pacientes con marcapasos (17).

4.3 Estadiaje

Se utiliza mundialmente el sistema de clasificación TNM (tumor, nódulos y metástasis), de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) octava edición.

T	Tumor primario
Tx	Tumor no puede evaluarse
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	In situ, carcinoma intramucoso
T1	Invade la submucosa, sin invadir la muscular propia
T2	Invade la muscular propia
T3	Penetra la muscular hacia tejidos pericorrectales
T4a	Invade el peritoneo visceral
T4b	Invade o se adhiere a órganos p estructuras adyacentes

Tabla 1. Estadiaje tumoral Clasificación TNM (modificada de guías ESMO) (23)

Existe una subclasificación para tumores T3 basada en hallazgos de resonancia magnética, según la profundidad de invasión más allá de la muscular propia.

	Profundidad de invasión más allá de la muscular propia (en mm)
T3a	<1
T3b	1-5
T3c	6-15
T3d	>15

Tabla 2. Subclasificación de tumores T3 en cáncer de recto (modificadas de guías ESMO) (19)

N	Nódulos linfáticos regionales
Nx	Ganglios no pueden evaluarse
N0	Sin evidencia de ganglios regionales metastásicos
N1	1-3 ganglios regionales positivos (tumor que mide >0.2 mm o cualquier cantidad de depósitos tumorales positivos, pero ganglios negativos)
N1a	1 ganglio regional positivo
N1b	2-3 ganglios regionales positivos
N1c	Sin ganglios positivos, pero con depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio o tejidos, mesorrectales, perirectales, pericólicos o no peritonizados
N2	4 o más ganglios regionales positivos
N2a	4-6 ganglios regionales positivos
N2b	7 o más ganglios regionales positivos

Tabla 3. Estadiaje ganglionar Clasificación TNM (modificada de guías ESMO) (23)

M	Metástasis a distancia
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	1 o más metástasis a distancia (órganos o peritoneo)
M1a	Metástasis a un solo sitio, sin metástasis a peritoneo
M1b	Metástasis a dos o más sitios sin metástasis a peritoneo

M1c	Metástasis a peritoneo con o sin metástasis a otros sitios
-----	------------------------------------------------------------

Tabla 4. Estadaje de las metástasis Clasificación TNM (modificada de guías ESMO) (23)

	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1, T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
Estadio IIC	T4b	N0	M0
Estadio IIIA	T1, T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Estadio IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Estadio IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Tabla 5. Estadaje del cáncer de recto (modificadas de guías ESMO) (23)

Además de la clasificación TNM, otras escuelas como la europea clasifican el cáncer de recto según el riesgo de recurrencia:

Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> T1-T3 	Cualquiera de los siguientes:	Cualquiera de los siguientes:

<ul style="list-style-type: none"> • Sin invasión vascular extramural • Margen circunferencial negativo • N0 • M0 	<ul style="list-style-type: none"> • T2-T3 en tumores bajos • T3c-T4a • N1-N2 • Sin invasión vascular extramural • Margen circunferencial negativo • M0 	<ul style="list-style-type: none"> • T4 (otro más que la pared vaginal posterior) • Margen circunferencial positivo • Ganglios linfáticos laterales • M0
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 6. Clasificación de riesgo del cáncer de recto (modificado de guías ESMO) (24)

Existen otros aspectos aparte del TNM para estudiar a los tumores de recto y se han visto son igual de importantes y pueden valorarse por imágenes, sobre todo, por resonancia magnética.

Margen circunferencial de resección

Se define como la distancia más cercana entre el margen radial de resección y el tejido tumoral, ya sea por diseminación tumoral directa, áreas de invasión vascular o neural o de algún ganglio linfático involucrado (25). Este quizás es el más importante no incluido dentro del TNM. Se ha visto que el compromiso de tan solo 1 mm ya tiene efectos negativos en el pronóstico del paciente. Un estudio estadounidense de 3432 pacientes en pacientes de cáncer de recto que fueron tratados solo con cirugía observó que pacientes con margen circunferencial comprometido tuvieron una tasa de recidiva local de un 30 % vs. 10 % en el margen libre. La tasa de enfermedad metastásica llegó hasta un 60 % a 4 años vs. 20 % en margen libre. La sobrevida a 5 años fue de un 35 % vs. 70 % (26).

Un estudio español de pacientes que fueron tratados únicamente con cirugía mostró que en pacientes con margen circunferencial libre la tasa de recidiva local a 5 años

fue de apenas un 5.4 % vs. 19.4 % (26). El margen circunferencial puede estimarse con buena precisión mediante resonancia magnética en hasta un 95 % (26)

Invasión venosa extramural

Inicialmente identificada en las piezas patológicas, ya desde los años 30 se asocia con un mal pronóstico. Sin embargo, ahora puede identificarse con gran precisión mediante la resonancia magnética, se ha visto que la invasión venosa extramural observada por resonancia tiende a tener peores pronósticos en cuanto a sobrevida, periodo libre de enfermedad y recidiva local, ya sea durante el estadiaje o en controles. Esto puede utilizarse como un biomarcador de la enfermedad, ya que también se ha visto que cuando hay regresión de grandes vasos el riesgo de recurrencia es menor. Su importancia ha cobrado relevancia en estratificar tumores T2 que se beneficiarían de quimioterapia neoadyuvante *versus* regímenes de neoadyuvancia intensificada en tumores resistentes (27).

Capítulo V: Manejo del cáncer de recto

5.1 Manejo del cáncer de recto a través de la historia

Las documentaciones antiguas del cáncer de recto lo describían como una enfermedad terrible, incurable, donde había muy poco que ofrecerle al paciente y su desenlace era la muerte pronta (28).

En 1739 se documenta la primera resección rectal por parte de Faget, que se llevó a cabo en un comienzo por un absceso perineal que resultó ser un tumor perforado, aunque el paciente no sobrevivió (28).

Fue hasta muchos años después cuando en 1826 LisFranc llevó a cabo las primeras resecciones perianales de forma segura, sin embargo, estas cirugías seguían viéndose afectadas por sepsis y hemorragias, además de que no se realizaban con ostomías (28).

A inicios del siglo XX Miles un cirujano y anatomista observó que el flujo linfático del recto seguía una dirección proximal y después distal y que la diseminación tumoral sigue esta misma, por lo que propuso remover los ganglios linfáticos locales. En 1908, Miles publica los primeros resultados de una resección radical de recto, una variante de lo que en la actualidad se conoce como resección abdominoperineal que combinaba el abordaje perineal con la transabdominal, sin embargo, el procedimiento tenía una morbimortalidad muy grande, con una mortalidad inicial del 31 % que, además, dejaba al paciente con una colostomía permanente, una herida perianal y con una sobre vida a largo plazo limitada que, sin embargo, fue el estándar de tratamiento por muchos años para los tumores de recto (2).

Más adelante, al examinar especímenes patológicos, se vio que en tumores donde hubiese un margen de al menos 5 cm, no era necesario realizar la disección perianal. Por lo tanto, se adoptó el procedimiento de Hartmann, con una menor morbimortalidad, posteriormente se demostró que un margen distal de al menos 1 cm era más que suficiente (2).

En 1954, Dixon adaptó la técnica de Miles para tumores de la unión rectosigmoides, pero distinta a la anterior se llevó a cabo de forma abdominal, realizando la resección del recto y una anastomosis. En aquel entonces se conoció como cirugía de la Clínica Mayo, pero en la actualidad se refiere como resección anterior baja (29).

A finales de 1980, se observó que añadir radioterapia, de forma preoperatoria, disminuía la recurrencia local y aumentaba la sobrevida (30). Esto actualmente se utiliza en dos modalidades (ciclo largo y ciclo corto) que son equivalentes en cuanto a resultados (30).

En 1998, Heald reportó un estudio de 20 años utilizando la técnica de escisión total de mesorrecto, que propuso que el plano embriológico que separa al recto de las fascias contenía los linfáticos y vasos y demostró que esta técnica tenía un efecto dramático en la recurrencia local de hasta un 40 %, además de una mejora en la sobrevida de 50 % a 80 % para los estudios de ese momento (2). Debido a esto, se considera la escisión total de mesorrecto como la terapia quirúrgica estándar para el cáncer de recto localmente avanzado (31).

Es así como la quimio y radioterapia preoperatoria, seguido de cirugía con escisión total de mesorrecto y, posteriormente, quimioterapia adyuvante, se convirtió en el manejo estándar para paciente con cáncer de recto localmente avanzado (32).

Sin embargo, habiendo mejorado el control local y la sobrevida de estos pacientes, el tratamiento quirúrgico y, sobre todo de tumores bajos, seguían y tiene muy alta morbilidad y complicaciones, desde un 2.4 % de mortalidad y un 22.8 % de morbilidad (32). Más de un tercio de las personas pacientes persisten con algún grado de disfunción sexual o de incontinencia urinaria o fecal. Además de la posibilidad de una ostomía permanente (10 %-30 %) y en aquellos que se les llevó a cabo una escisión total de mesorrecto hasta un 90 % desarrollan el síndrome de resección anterior baja (32,33,34).

5.2 Manejo quirúrgico del cáncer de recto

Todo paciente con cáncer de recto debe discutirse en una sesión multidisciplinaria (cirugía, oncología, radioterapia, psicología, medicina paliativa) (18). Se debe realizar un estadiaje completo, con todos los valores y exámenes mencionados previamente, para dar un manejo óptimo.

5.2.1 Resección local

La escisión total de mesorrecto es la cirugía de elección para la mayoría de los tumores de recto, completa por diversas técnicas, pero (como se ha mencionado previamente) con importantes comorbilidades para el paciente.

La resección local es una herramienta más compleja, ocasiona márgenes de resección mucho más cercanos y no es posible tomar biopsias de tejido linfático. No obstante, se ha visto que los tumores pequeños, localizados en la pared del recto y que no posean ningún tipo de diseminación, pueden utilizarse como una terapia con resultados oncológicos similares a la cirugía radical, sin embargo, se debe tomar en cuenta el riesgo de recidiva local, que es de 6 %-11 % en tumores T1 y de un 26 %-47 % para tumores T2, en estos últimos el riesgo es inaceptable, por lo que las guías aconsejan dar neoadyuvancia en estos casos (17).

Indicaciones para resección local (18):

- Tumores T1
- De bajo riesgo (bajo grado, sin invasión perineural, sin invasión linfovascular)
- <3 cm
- <30 % de la circunferencia rectal

Existen varias técnicas, las cuales son las más aceptadas y su elección depende principalmente de la comodidad y la experiencia del cirujano (23).

5.2.1.1 Escisión transanal

Puede hacerse con anestesia regional, se utilizan separadores para observar la lesión y se utiliza el electrocauterio para realizar un margen circunferencial de 1 cm alrededor de la lesión, se debe obtener la pieza completa y orientarla para enviarse a patología, posteriormente, se cierra el defecto mediante suturas. Aunque es seguro y con mínima comorbilidad se han visto complicaciones como sepsis, incontinencia, fístulas y estenosis (35).

En cuanto a resultados, son variables, la recurrencia local para tumores T1 varía entre 5 %-28 % y de un 13 %-37 % para los T2. En estos estudios no se utilizaron terapias de neoadyuvancia. Sin embargo, otros estudios han comparado que la resección local para los T1 no es inferior a la cirugía radical (36).

5.2.1.2 Microcirugía endoscópica transanal (TEM)

Introducida en 1984 por Buess en Alemania, ahora se utiliza en todo el mundo. Se utiliza un rectoscopio de 40 mm de diámetro y de 12-20 cm de longitud, con una cámara similar a las de laparoscopia y se insufla con CO₂ para generar espacio, utilizando herramientas especiales a través del endoscopio se siguen los mismos criterios que para la escisión transanal. Esta técnica provee una excelente visualización y acceso a tumores más proximales, en cambio, para tumores más distales puede ser difícil, ya que el sello del endoscopio debe acoplarse en el canal anal (35,36).

5.2.1.3 Cirugía transanal mínimamente invasiva (TAMIS)

Se introdujo en el 2009 como una alternativa al TEM y se ofrece una visión y versatilidad similares, sin la necesidad de un equipo tan especializado. Utiliza un sistema de laparoscopia de puerto único donde se introducen los instrumentos y

después se insufla el recto con CO₂. Se utilizan los mismos parámetros de resección (36).

5.2.2 Cirugía transabdominal

5.2.2.1 Escisión total de mesorrecto (ETM)

Quizá el descubrimiento más importante para la cirugía colorrectal haya sido la escisión total de mesorrecto. Como se mencionó, fueron los estudios del Dr. Heald, donde se vio que la disección al seguir los planos embriológicos que dividen el mesorrecto de las otras fascias que permiten una disección adecuada que minimiza los daños y tiene resultados oncológicos no mostrados por ninguna técnica previamente descrita. Por esto, en la actualidad, se sigue considerando el estándar de oro para la resección de los tumores del recto (10).

La indicación para una ETM es la de realizar una resección curativa en tumores de recto medio o bajo, como parte de una resección anterior baja o una resección abdominoperineal. Para tumores de recto alto o tumores a más de 10 cm del margen anal, donde se puede alcanzar un margen distal de por lo menos 5 cm, puede hacerse una resección parcial del mesorrecto, específica para el tumor, sin que esto afecte los resultados oncológicos (10).

Una escisión total de mesorrecto se define como la remoción completa del tejido linfático del mesorrecto junto con su fascia intacta. Los principios básicos descritos por Heald son: movilizar los tejidos reconociendo los tejidos de distintos orígenes embriológicos, la disección cortante bajo visión directa y buena iluminación y separación adecuada mediante la tracción continua sin causar desgarros. La disección a través de este plano avascular permite la remoción en bloque del tumor, el mesorrecto con su fascia intacta y preservación de los nervios autonómicos. Esta disección se lleva a cabo, de forma circunferencial, hasta los elevadores produciendo una forma globosa y bilobular. La prueba de una escisión total de

mesorrecto realizada de una manera adecuada es su apariencia macroscópica y es predictor de una resección adecuada quirúrgica (10).

Antes de la disección del mesorrecto, se debe realizar una ligadura alta de la arteria y vena mesentérica inferior, movilización de la flexura esplénica y división del colon en el ámbito de la unión descendente sigmoides. Esto para llevar a cabo posteriormente la disección del mesorrecto y prolongarla al menos 2 cm por debajo del tumor (1 cm para tumores a nivel o por debajo del margen mesorrectal) (10).

Una vez removida, la pieza se debe examinar en fresco, preferiblemente fijada. Debe tener una superficie lisa, sin incisiones, sin defectos como una indicación de que se removió todo el tejido en bloque. La aconación muestra la tendencia del cirujano de cortar hacia adentro durante la disección distal, en lugar de mantenerse afuera de la fascia mesorrectal visceral, por lo que el espécimen patológico tiene una apariencia más delgada y aconada, lo que sugiere una calidad quirúrgica subóptima (19).

Las guías europeas ESMO han descrito grados de calidad para la disección del mesorrecto (19):

- Plano mesorrectal (buen plano quirúrgico alcanzado): Mesorrecto intacto, con solo algunas irregularidades menores en la superficie lisa del mesorrecto, defectos no mayores que 5 mm, sin aconamiento y un margen de resección circunferencial liso al corte.
- Plano intramesorrectal (regular plano quirúrgico alcanzado): Moderada cantidad de la masa del mesorrecto, con irregularidades en su superficie, aconamiento distal moderado, capa muscular propia no visible a excepción de la inserción del elevador, moderadas irregularidades el margen circunferencial de resección.
- Plano de la muscular propia (pobre plano quirúrgico alcanzado): Poca cantidad de la masa del mesorrecto, con defectos que alcanzan hasta la muscular propia, margen de resección circunferencial muy irregular.

5.2.2.2 Linfadenectomía lateral pélvica

Se basa en la premisa de que las cadenas ganglionares de las arterias iliaca común, interna y obturadoras (adenopatías extramesorrectales) son positivas entre un 10 %-20 % de los cánceres de recto (sobre todo inferior) y, actualmente, la tendencia oriental es realizar la linfadenectomía lateral de forma sistemática, ya que en sus estudios describen un mejor control local y una mejor supervivencia (37).

Descrita en Japón desde los años 50, realizada inicialmente como parte de una linfadenectomía extendida para tumores de recto avanzados localmente o por debajo de la reflexión peritoneal. Esta linfadenectomía incluye una disección de los ganglios paraaórticos y pericavos hasta el nivel de la vena renal izquierda, disección lateral de los ganglios pélvicos laterales, así como del recto y el mesorrecto y cuando alguna estructura vascular o nerviosa impresionaba comprometida se realizaba una resección en bloque. En los ochenta, se le brindó una mayor importancia a la preservación de estructuras nerviosas por las comorbilidades que estas lesiones mostraban (38).

Los límites de la resección: la arteria iliaca externa como límite lateral, el nervio hipogástrico inferior y el plexo pélvico como límite medial, la bifurcación de las iliacas cranealmente, mientras que el obturador interno y el piso pélvico como límite caudal (38).

Esta disección puede hacerse mediante técnica abierta o por cirugía mínimamente invasiva, con esta última teóricamente se obtiene una mejor visión de las estructuras pélvicas. Sin embargo, es una cirugía compleja, de mayor duración y se necesita una curva de aprendizaje. Tampoco se han observado diferencias de superioridad en ninguna técnica (38).

Se encuentran realizando estudios en ganglio centinela con radioisótopos o con verde indocianina para detectar micrometástasis y evitar la linfadenectomía innecesaria. Sin embargo, apenas son reportes de casos con resultados variados (38).

La evidencia disponible sugiere que la linfadenectomía lateral tiene una tasa de recidiva local alrededor de un 7 % vs. 13 % donde no se llevó a cabo, no obstante,

no se demuestra un aumento en la sobrevida ni en periodo libre de enfermedad. Tampoco se ha visto que confiera ventajas en pacientes que ya tenían ganglios pélvicos positivos en el momento del diagnóstico (38).

Se ha visto que esta técnica tiene una mayor cantidad de pérdida sanguínea en comparación con la ETM y cuanto mayor pérdida mayor el riesgo de producir alguna lesión nerviosa urinaria. Estudios previos presentaban las lesiones nerviosas urinarias y sexuales como los principales temores para realizar estas cirugías. Sin embargo, datos del estudio japonés JCOG0212 que comparó linfadenectomía lateral con preservación nerviosa contra ETM indican una diferencia no significativa (aunque más alta) en la linfadenectomía (65 % vs. 53 %) (38).

Ni las guías europeas ni las americanas recomiendan esta linfadenectomía de rutina, ya que se ha visto que no tiene un impacto significativo en la sobrevida, pero aumenta el riesgo de disfunción sexual e incontinencia urinaria en hombres. No obstante, al ser una zona de difícil acceso, en caso de que se observen ganglios sospechosos de malignidad, se recomienda realizarla (17,19,23).

5.2.3 Cirugía mínimamente invasiva

Los avances tecnológicos en cirugía permitieron el desarrollo de técnicas mínimamente invasivas que, a la vez, los grupos quirúrgicos alrededor del mundo utilizan, de manera rutinaria. Esto genera una gran experiencia, son múltiples los estudios que han comparado estas técnicas.

El estudio inglés MRC-CLASSIC que comparó la cirugía abierta vs. la asistida por laparoscopia concluyó que no existían diferencias significativas en cuanto al margen de resección circunferencial. Sin embargo, el estudio se cuestiona, ya que también involucraba pacientes con tumores de colon y porque en un subgrupo de pacientes que se les llevó a cabo una resección anterior baja laparoscópica tuvieron una tasa mayor de margen circunferencial positivo 12 % vs. 6 % en la técnica abierta ($p=0.19$), señalando un potencial mejor resultado para la técnica abierta (39).

De los 14 estudios comparando la cirugía laparoscópica vs. la abierta para la cirugía de cáncer de recto, solo 4 investigaron directamente los resultados oncológicos.

En el estudio surcoreano COREAN, compararon la cirugía abierta vs. laparoscópica por tumores de recto medio y bajo después de quimiorradioterapia neoadyuvante, también el grupo del Colegio Americano de Cirugía ACOSOG Z6051 con los mismos criterios, el europeo COLOR II con tumores a <15 cm del margen anal, y el ALaCaRT australiano, no mostraron diferencias significativas en cuanto a la calidad de resección oncológica (resección de margen circunferencial, calidad de la ETM, obtención de ganglios linfáticos, complicaciones, recidivas locales, periodo libre de enfermedad y sobre vida global) durante un seguimiento de 3 años (39). No obstante, muchos de estos estudios tienen limitaciones importantes.

El COREAN mostró tasas de conversión muy bajas (1.5 %) y de margen circunferencial positivo también muy bajas (3 %). Sin embargo, la obtención macroscópica completa del mesorrecto fue de apenas un 73 %, si se compara con un 77 % del ACOSOG Z6051 o de 87 % en el ALaCaRT. Además, los resultados patológicos en el COREAN demostraron resultados desproporcionados de mejores respuestas patológicas después de la neoadyuvancia y de tumores mucho más tempranos (pT0-pT1) incluidos en el grupo laparoscópico que posiblemente ayudó en el resultado para menores tasas de margen circunferencial positivo (39).

En el COLOR II, los resultados oncológicos fueron similares en ambos grupos, excepto en las personas pacientes con enfermedades estadio III en donde el periodo libre de enfermedad favoreció al grupo laparoscópico (65 % vs. 52 %). En las personas pacientes con tumores de recto medio una diferencia notable se encontró en cuanto a la obtención de márgenes circunferenciales positivos favoreciendo a la cirugía abierta (10 % vs. 3 %), sin embargo, en tumores distales la laparoscopia se favoreció (margen circunferencial positivo: 22 % vs. 9 %). Estas discrepancias entre los subgrupos anatómicos pueden explicarse debido a un rendimiento quirúrgico laparoscópico menor para los tumores de recto medio y, por otra parte, los resultados inferiores en la técnica abierta en recto inferior pueden ser el resultado de la resección abdominoperineal más que de la escisión total de mesorrecto, como se observó históricamente (39).

En el 2015 se publicaron el ACOSOG Z6051 y el ALaCaRT, donde su objetivo principal era demostrar la no inferioridad de la laparoscopia en la ETM y, aunque en

ambos estudios una buena cantidad de pacientes obtuvieron una escisión completa, ambos estudios fallaron en demostrarla y no solo eso, sino que evaluando el resto de los datos se vio que más bien podían favorecer la cirugía abierta (39).

ACOSOG Z6051: Margen circunferencial positivo (L:12.1 % vs. A: 8 %), ETM completo (L: 81.7 % vs. A: 86.9 %) (39).

ALaCaRT: Margen circunferencial positivo (L: 7 % vs. A: 3 %), ETM completo (L:82 % vs. A: 89 %) (39).

Por todo lo anterior, deben hacerse más estudios para determinar si la cirugía laparoscópica debe realizarse de forma rutinaria en estos pacientes. En la actualidad, solo se recomienda en centros experimentados, con programas con buenos resultados (39).

Las guías de la NCCN recomiendan la cirugía mínimamente invasiva con los siguientes criterios (23):

- Experiencia quirúrgica del cirujano en cirugía de recto mínimamente invasiva especial la ETM
- No indicada en tumores avanzados localmente con margen circunferencial comprometido o amenazado.
- No indicada en oclusión intestinal o perforaciones producidas por el tumor

5.2.3.1 Escisión total de mesorrecto transanal (TaTME)

La evolución de la microcirugía endoscópica sumado a la experiencia en la cirugía transanal para la resección local de lesiones ha dado la pauta para el concepto de la escisión total de mesorrecto vía transanal.

Este abordaje permite al cirujano observar con precisión el margen distal de la lesión desde el principio, lo que permite una cirugía con un margen de resección definido. Además, permite la disección en la pelvis profunda, sin necesidad de una tracción excesiva del recto, lo que hace posible una mejor identificación del plano de disección. Se ha visto que puede ser de utilidad de pacientes quirúrgicamente más complejos, por ejemplo, obesos, hombres con pelvis estrechas y tumores grandes a <10 cm del margen anal (39).

Los primeros reportes de experiencias institucionales han sugerido que la escisión transanal puede obtener un espécimen de mejor calidad y resultados patológicos mejores (compromiso de margen circunferencial) con tasas de recidiva y sobrevida comparables con la vía transabdominal.

En el 2017 Marks *et al.* se publicaron el primer reporte con resultados oncológicos a largo plazo, con una población de 373 casos de un solo hospital. Obtuvieron una escisión total de mesorrecto completa o casi completa en un 96 %, además un margen circunferencial negativo en un 94 %. Oncológicamente, una recidiva local a 5 años de 7.4 % y una sobrevida global de 96 % (40).

En 2014 Denost *et al.* publicaron un estudio en pacientes con tumores de recto bajos (<6 cm del margen anal), pero que eran candidatos a cirugía de preservación de esfínteres y compararon la disección perineal de la escisión perineal y la laparoscópica, en ambos grupos se llevó a cabo una anastomosis coloanal. Los resultados mostraron que la escisión perianal tuvo un margen circunferencial positivo mucho menor (4 % vs. 18 % $p=0.03$), sin diferencias significativas en cuando al grado de calidad del mesorrecto ni morbilidad ni a tasas de conversión (41).

Estos resultados posteriormente se corroboraron en una revisión sistemática y metanálisis de 36 estudios con una población total de 510 pacientes, donde comparando contra la técnica laparoscópica obtuvo mucho mejores resultados locales (compromiso del margen circunferencial) (42).

No obstante, un estudio noruego que comparó la escisión transanal contra la ETM transabdominal mostró resultados preocupantes de recidiva local un 11.6 % vs. 2.4 %, por lo que muchos centros decidieron no volverlo a realizar, se vio que la mayoría de estos centros realizaban <10 casos anuales (39).

Por esto, expertos en esta técnica han propuesto que quienes quieran realizar esta técnica, de forma rutinaria, tengan un volumen de al menos 20 casos al año. Por esto, esta técnica, aunque prometedora, incluso se considera como investigativa y debe hacerse por cirujanos experimentados en centros de alto volumen, ya que también se han visto complicaciones serias como daño a estructuras neurovasculares y lesiones iatrogénicas uretrales (43).

5.2.3.2 Cirugía robótica

Desde hace años la cirugía robótica se ha comenzado a utilizar en diversos campos de la cirugía oncológica demostrando buenos resultados en cuanto a complicaciones e incluso en algunos campos (como en urología) y con mejores resultados en cuanto a complicaciones y calidad de vida del paciente (44).

Técnicamente, la robótica ejerce ciertas ventajas sobre la laparoscopia como visión tridimensional, movimientos de los instrumentos en casi todas direcciones, mejoramiento en el eje mano- vista, control del movimiento para disminuir el temblor, etc. Sin embargo, aumenta los tiempos quirúrgicos, los costos y existen pocos centros con acceso a estos sistemas (39).

Ya existen varios estudios donde se compara la cirugía rectal robótica.

En 2021, Jiménez-Rodríguez *et al.*, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, publicaron un estudio retrospectivo de 1048 pacientes de escisión total de mesorrecto, donde 638 fueron asistidos por robot y 380 mediante cirugía abierta. De esta forma, valoraron que la cirugía robótica tenía una media de duración quirúrgica mayor (283,5 min vs. 249 min), no obstante, la tasa de complicaciones fue menor (29 % vs. 45 %), también los días de hospitalizaciones fueron menores (5 días vs. 7 días), eso sí, no hubo diferencias significativas con respecto a margen circunferencial positivo (5.3 % vs. 7.2 % $p=0,299$). No obstante, oncológicamente no mostró superioridad, en cuanto a la recidiva local a 3 años (3.7 % vs. 2.8 % $p=0,400$), ni en cuanto a la recurrencia sistémica a 3 años (11.7 % vs. 13 % $p=0,300$). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a periodo libre de enfermedad a 3 años (84.7 % vs. 83.9 % $p=0,300$). Concluyeron que, a pesar de existir buenos resultados en cuanto a complicaciones y días de hospitalización, no se encuentran diferencias importantes en cuanto a resultados oncológicos (45).

En el estudio ROLARR compararon la cirugía robótica con laparoscópica y demostraron que tampoco era superior, sin diferencias significativas en cuanto a conversión ni a margen circunferencial positivo (17).

El estudio se llevó a cabo en 466 con cáncer de recto y cirugía con intención curativa. La robótica no mostró ser superior en cuanto a tasas de conversión (8 %

vs. 12 %), pero mostró un aumento en los tiempos operatorios (media 38 minutos más que la laparoscópica) y un costo superior con una diferencia media de \$1,132 USD (39).

Las guías recomiendan el uso de cirugía robótica únicamente donde existan programas establecidos con experiencia y resultados apropiados. En cambio, mostró menores tasas de conversión en ciertas poblaciones: obesos (28 % vs. 19 % $p=$ no significativa), hombres (16 % vs. 8.7 % $p=0,4$) y en resección anterior baja: (13 % vs. 7 % $p=0,09$) (46). Aunque es una buena herramienta en algunos pacientes, la evidencia no es suficiente para recomendarla de rutina y más bien solo en centros con programas establecidos y con experiencia.

5.3 Radioterapia

Desde los años 80 se planteó la posibilidad de ofrecer radioterapia de forma preoperatoria, con el fin de disminuir el tamaño tumoral y obtener mejores resultados quirúrgicos. Múltiples estudios han comparado el uso de radioterapia antes de la ETM con la cirugía sola. Estudios de la época encontraron un beneficio en cuanto a menor recidiva en el grupo con radioterapia de un 11 % *versus* un 27 %, $p<0.001$, siendo muy favorable hacia el control local. Las altas tasas de recidiva pueden explicarse debido a que en ese entonces todavía no se encontraba estandarizada la ETM como cirugía predilecta (39). El grupo holandés de cáncer colorrectal observó que la tasa de recidiva local fue de un 6 % con radioterapia *versus* un 11 % en el grupo quirúrgico $p=0.001$) sin diferencias en cuanto a la sobrevida global (39).

5.3.1 Ciclo corto versus ciclo largo

Existen dos modalidades más comunes para dar radioterapia neoadyuvante, el ciclo corto (5 fracciones de 5Gy) y el ciclo largo (45-50Gy en fracciones de 1.8-2Gy + quimioterapia sensibilizante). Además, existen varios estudios que han comparado sus resultados.

Un estudio polaco encontró mejores tasas de respuesta patológica completa (16 % vs. 1 %) y de menos incidencia de margen circunferencial positivo (4 % vs. 13 % $p=0.2$) en pacientes que recibieron el ciclo largo, con resultados similares en cuanto complicaciones posoperatorias y preservación de esfínteres. Eso sí, las personas pacientes en el ciclo largo experimentaron grados mayores de toxicidad por radiación (18 % vs. 3 % $p<0.001$). No se mostraron diferencias significativas en cuanto a recidiva local, periodo libre de enfermedad y sobrevida global (39).

En el estudio T-TROG (Trans-Tasman Radiation Oncology Group), la tasa de respuesta patológica completa fue significativamente mejor en el largo (15 % vs. 1 %) sin diferencias con respecto a margen circunferencial positivo, preservación de esfínteres, calidad de vida, recidiva local, periodo libre de enfermedad ni sobrevida global (39).

En el estudio RAPIDO, investigaron el uso del ciclo corto seguido de quimioterapia de consolidación y cirugía con el objetivo de optimizar prequirúrgicamente a las personas pacientes con cáncer de recto de alto riesgo (cT4a/b, invasión vascular extramural, cN2, compromiso de la fascia mesorrectal, nódulos laterales aumentados de tamaño) y lo compararon contra la quimiorradioterapia estándar. Observaron que la toxicidad fue mayor en el ciclo corto 48 % *versus* 35 %. No obstante, en cuanto a resultados oncológicos en grupo del ciclo corto obtuvo una respuesta patológica completa mayor 27.7 % vs. 13.8 % $p<0.001$. Además, se observó una menor tasa en enfermedad metastásica a 3 años en el corto (19.8 % vs. 26.6 % $p=0.004$). El riesgo de recidiva local a 3 años fue ligeramente mayor en el corto 8.7 % vs. 6 % $p=0.9$ (47).

Ambas terapias resultan equivalentes y seguras, con resultados similares en cuanto a sobrevida global, periodo libre de enfermedad y recidiva local, con mejores resultados en el ciclo largo en cuanto a la disminución del tamaño tumoral (39).

5.3.2 Braquiterapia

El interés actual por los manejos de conservación de órgano requiere de terapias que optimicen la reducción tumoral, tratando de obtener respuestas clínicas

completas. La evidencia sugiere que un reforzamiento con radioterapia sobre el volumen del tumor puede ayudar a alcanzar esa respuesta completa.

El estudio fase III, Lyon R 96-02 demostró que adición braquiterapia a la radioterapia estándar, ocasionó una respuesta clínica mejor (24 % vs. 2 %), a una tasa de respuesta patológica completa más alta (21 % vs. 7 %), con mejores resultados a largo plazo en cuanto a preservación de órgano y esfínteres (71 % vs. 37 %). No hubo diferencias significativas en cuanto a recidiva local ni a periodo libre de enfermedad ni sobrevida global. Como este estudio se llevó a cabo en 1990, es difícil compararlo debido al desarrollo y diferencias de las técnicas actuales (39).

La braquiterapia funciona dando una dosis muy alta sobre una superficie con caída rápida de los niveles de radiación, por lo que se limita a tumores mucho más tempranos. En cambio, la braquiterapia de altas dosis resulta más adecuada para tumores más grandes (cT3-T4) (39).

En un estudio danés se valoró la respuesta de tumores avanzados localmente (cT3-T4N0-N2), adicionándoles braquiterapia de altas dosis, a la quimiorradioterapia estándar antes de la cirugía. El uso de este tipo de braquiterapia mostró un aumento en resecciones R0 y reducción del tamaño tumoral en tumores T3 sin aumentar la toxicidad o las complicaciones posoperatorias, sin embargo, no hubo diferencias a 5 años en cuanto a recidiva local ni sobrevida global (39).

5.4 Quimioterapia

La quimioterapia en el cáncer de recto tiene dos objetivos principales: como potenciador de los efectos de la radioterapia, como radiosensibilizador, lo que disminuye el tamaño tumoral y promoviendo un mejor control local y, la segunda, eliminar las micrometástasis circundantes, impidiendo la progresión de la enfermedad, la enfermedad metastásica y mejorando la sobrevida (39).

5.4.1 Quimiorradioterapia

Se basa en la premisa de que agregar quimioterapia a la radioterapia preoperatoria mejora los resultados oncológicos en los tumores avanzados localmente. La quimiorradioterapia estándar por lo general se compone de ciclo largo de radioterapia + 5-FU o capecitabina.

El estudio EORTC (European Organization for Research and Treatment Cancer) 22921, randomizaron 1011 pacientes con tumores cT3-T4 y compararon el tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia *versus* radioterapia sola. Observaron que la respuesta patológica completa fue significativamente mejor (14 % vs. 5 % $p < 0.001$). Con una recidiva local a 10 años para la radioterapia sola de 22 % vs. 11 %-15 % $p = 0.002$. Eso sí, sin diferencia en cuanto a periodo libre de enfermedad o sobrevida global a 10 años (48).

Inicialmente, los beneficios de la quimioterapia se demostraron en la adyuvancia, después de la cirugía, donde se vieron mejores resultados en cuanto a mejor control local.

El estudio del grupo alemán, CAO/ARO/AIO-94, publicado en 2012, randomizó 823 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado y fueron tratados con quimiorradioterapia estándar ya fuera de forma neoadyuvante o adyuvante. Los resultados mostraron que en el grupo de neoadyuvancia la tasa de recidiva local a 5 años fue significativamente menos (6 % vs. 13 % $p = 0.006$) con una incidencia menor de toxicidad a corto plazo (27 % vs. 40 % $p = 0.001$) y a largo plazo (14 % vs. 24 % $p = 0.01$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a sobrevida global (49).

Hace poco se reportaron los resultados a 10 años de este estudio con resultados muy similares, con una tasa de recidiva local menos de la quimiorradioterapia (7 % vs. 10 % $p = 0.048$), sin diferencias en cuanto a sobrevida global, debido a esto se sigue utilizando como tratamiento estándar de quimiorradioterapia neoadyuvante (39).

5.4.2 Agentes radiosensibilizantes

El uso de fluoropirimidinas especialmente 5-FU en infusión o capecitabina oral, ya se considera como estándar para el tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia. Además, se ha visto que el uso de capecitabina oral en lugar de 5-FU demuestra ser equivalente y tener resultados similares con respecto a toxicidad y resultados oncológicos, por lo que se considera una opción aceptable (39). Se ha intentado agregar el oxaliplatino como tratamiento neoadyuvante, sin embargo, ha tenido resultados variables con algunas mejoras en cuanto a control local, pero con un aumento importante de toxicidad.

En 2019 Huttner *et al.* publicaron una revisión sistemática y metanálisis, con una población de 5599 paciente con cáncer de recto localmente avanzado y fueron tratados con quimiorradioterapia estándar + oxaliplatino. Los resultados mostraron que, aunque el grupo del oxaliplatino tuvo mejores resultados en cuanto a respuestas patológicas (OR, 1,31; 95 % CI, 1,10-1,55; $p=0.002$) y de recurrencia a distancia (OR, 0,78; 95 % CI, 0,066-0,92; $p=0.004$), no tuvo impacto en cuanto a periodo libre de enfermedad ni de sobrevida global. Eso sí, el grupo tuvo un aumento importante en cuanto a toxicidad (grado 3-4) las quejas principales fueron diarrea, náusea, neuropatía periférica y fatiga). Debido a esto, no puede recomendarse de rutina (50).

5.4.3 Terapia neoadyuvante total

Se basa en la teoría que al recibir dosis sistémicas completas de quimioterapia, tratando las micrometástasis tempranas no visibles, en tumores avanzados localmente (T3-T4, N0-N+), además de aumentar la posibilidad de respuesta clínica completa y, en casos más avanzados, disminuir el compromiso tumoral y obtener resultados quirúrgicos más favorables (18).

Múltiples estudios han demostrado viabilidad de utilizar TNT administrando quimioterapia preoperatoria ya antes (inducción) o después (consolidación) de la quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado. Los

potenciales beneficios de esta modalidad de neoadyuvancia intensificada incluyen: mejora la reducción tumoral patológica, mejor probabilidad de R0, maximiza los beneficios de la quimioterapia sistémica al eliminar potenciales micrometástasis y mantener el control locorregional y mejorar la supervivencia global. Además, el dar toda la quimioterapia planeada de forma prequirúrgica, por lo general evita el tener que dar terapia adyuvante, lo que permite realizar los cierres de ileostomía más rápidamente y mejora la calidad de vida de las personas pacientes con ostomías (al no recibir quimioterapia con la misma) (39).

El estudio alemán CAO/ARO/AIO-12 comparó la quimioterapia de inducción contra la de consolidación. Se observaron 311 pacientes a los cuales se les dio, ya sea una terapia de inducción con FOLFOX antes de quimiorradioterapia estándar + oxaliplatino o consolidación después de la quimiorradioterapia. El estudio demostró que el grupo de la consolidación tuvo una mejor respuesta clínica y fue mejor tolerado, con una toxicidad grado 3-4 menos (27 % vs. 37 %). En este mismo grupo se mostraron mejores tasas de respuesta patológica completa (25 % vs. 17 % $p < 0.001$) (51).

Un estudio de 2021, el PRODIGE 23, estudio el rol de la inducción con FOLFIRINOX (oxaliplatino, leucovorina, irinotecan y 5-FU) antes de la quimiorradioterapia estándar con capecitabina, en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (cT3-T4, <15 cm del MA), con una población de 461 pacientes examinados, fueron aleatorios en dos grupos: quimiorradioterapia estándar + cirugía + adyuvancia por 6 meses *versus* inducción con FOLFIRINOX seguido de cirugía y adyuvancia con mFOLFOX6 o capecitabina de 3-6 meses. Los resultados mostraron una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años mayor en el grupo experimental (76 % vs. 69 % $p = 0.034$) La respuesta patológica completa también fue mejor en el experimental 28 % vs. 12 % $p < 0.0001$. Los eventos adversos serios durante el tratamiento preoperatorio fueron mayores en el grupo experimental 27 % vs. 22 % $p = 0.167$, aunque no fue significativo. Sin embargo, durante la adyuvancia los efectos adversos serios fueron menores en el grupo experimental 11 % vs. 23 % $p = 0.0049$ (52). Este es uno de los pocos estudios que tiene impacto en la supervivencia libre de enfermedad del paciente, se muestra como una buena opción de manejo.

Como se mencionó, el estudio RAPIDO también incluye una modalidad de TNT utilizando quimioterapia de consolidación después de un ciclo rápido de radioterapia, lo que demuestra una mayor respuesta patológica completa y menores tasas de enfermedad metastásica *versus* la quimiorradioterapia convencional.

Radioterapia selectiva: en pacientes con tumores pequeños, potencialmente resecables, se ha propuesto permitir la eliminación de la radioterapia de la neoadyuvancia estándar.

Un estudio valoró en 32 pacientes con cáncer de recto fase II/III el uso de FOLFOX + bevacizumab como tratamiento neoadyuvante y utilizar la quimiorradioterapia según la respuesta del paciente a la neoadyuvancia. Los hallazgos mostraron que ninguna de las personas pacientes tuvo que tratarse con quimiorradiación, además, la respuesta patológica completa fue de un 25 %, un 65 % tuvo una reducción de tamaño tumoral de >80 %. A un seguimiento de 54 meses, ningún paciente tuvo una recidiva local, el periodo libre de enfermedad a 4 años fue de un 84 % (39).

En un estudio chino de 2019 (FOWARC) que utilizó quimioterapia preoperatoria con mFOLFOX6 con o sin radioterapia, se valoraron los potenciales beneficios del oxaliplatino en 495 pacientes con cáncer de recto estadio II/III. El estudio mostró que la quimioterapia sola tuvo menor respuesta patológica completa 7 % *versus* 28 % al grupo de mFOLFOX6 y radioterapia, *versus* 14 % del grupo con quimiorradioterapia estándar. No se mostraron diferencias significativas, en cuanto a sobrevida ni a periodo libre de enfermedad a 3 años (53).

Capítulo 6: Watch & Wait

6.1 Antecedentes del Watch & Wait

Un ejemplo del uso del manejo expectante después de tratamiento médico es el cáncer anal de células escamosas, antes de 1974 el tratamiento de elección fue la resección abdominoperineal, fue entonces cuando Nigro publicó una serie de casos donde pacientes que habían sido tratados con radioterapia y quimioterapia preoperatoria, patológicamente no mostraban datos de tumor residual. Después de estos estudios, se inició una serie de investigaciones y, en la actualidad, se considera tratamiento de primera elección para esta patología (54).

En el 2002, Nakagawa *et al.* publicaron un estudio de 52 pacientes, a quienes se les dio quimio y radioterapia preoperatoria, de estos, 10 obtuvieron una respuesta clínica completa. A los 8.8 meses 8 de estos habían desarrollado una recidiva y se les dio manejo quirúrgico, concluyendo que esta modalidad de tratamiento no era segura (54).

Sin embargo, en el 2004, Habr-Gama *et al.* publicaron una serie de casos de 265 pacientes con cáncer de recto bajo a los cuales se les dio quimio y radioterapia preoperatoria y se vio que el 26.8 % (71) obtuvo una respuesta clínica completa. A estos se les ofreció el manejo expectante y solo 2 tuvieron recurrencia local (54). Además, la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad a 5 años, terminó siendo mayor en el grupo observado que en operado (54).

Han pasado 18 años desde la publicación de la Dra. Habr-Gama y se realizan múltiples estudios nuevos, sin embargo, todavía no se considera un tratamiento estándar para el cáncer de recto. Incluso así, se muestra como una muy buena opción de tratamiento con mucho menores comorbilidades que el manejo usual (54).

6.2 Definición

No existe un concepto oficial, pero puede definirse como el manejo conservador del cáncer de recto localmente avanzado que ha recibido terapia neoadyuvante y ha obtenido una respuesta clínica completa y se mantiene en observación minuciosa. La citorreducción prequirúrgica puede ofrecerle una oportunidad única al paciente para evitar una cirugía radical y evitar sus complicaciones, comorbilidades y la posibilidad de una ostomía. El mejoramiento de las terapias neoadyuvantes y sus regímenes intensificados como el TNT han comprobado que se pueden alcanzar buenas tasas de respuestas clínicas completas y que es posible que estas sean curativas, siempre manteniendo una vigilancia adecuada y advirtiéndole al paciente de sus riesgos (39).

6.3 Indicaciones para Watch & Wait

Uno de los mayores retos para este manejo es la selección del paciente que se beneficiará de este. La evidencia disponible proviene de estudios retrospectivos en su mayoría, sumamente heterogéneos, por lo que es difícil identificar exactamente quienes se beneficiarían de este manejo (55).

Tumores tempranos de alto riesgo

Lesiones T1, con margen positivo, grado 3, invasión linfovascular, brotes tumorales o el subtipo mucinoso. Además de los T2, se ha visto que la resección local no es suficiente, con recurrencias locales o regionales de hasta un 20 %, en estos casos lo usual es completar la resección quirúrgica con una ETM, que en las personas pacientes con tumores bajos probablemente los condene a una ostomía permanente. El grupo de Habr-gama llevó a cabo un estudio con tumores T2 a menos de 7 cm del margen anal, con un ciclo de quimiorradioterapia extendida (54Gy + 6 ciclos de 5FU) y obtuvo una respuesta clínica completa en un 26 % de las personas pacientes. Asimismo, en otros estudios han propuesto un manejo local después de una respuesta clínica casi completa donde se puedan obtener

márgenes de resección adecuados, sin necesidad de una cirugía radical y con un seguimiento cuidadoso (55,57).

Tumores del tercio inferior de alto riesgo

Una resección incompleta está asociada con un alto riesgo de recurrencia local. Para tumores del tercio inferior se han reportado cifras de R1 de hasta un 20 %-40 %, esto explicado por la complejidad de la cirugía, sobre todo, debido al espacio anatómico confinado y estrecho (55). Pacientes que alcancen una respuesta clínica completa pueden ser candidatos a manejos no quirúrgicos, ya que como se mencionaba previamente, la cirugía, en muchas ocasiones, no les garantiza una resección completa curativa (55).

Tumores localmente avanzados

Está comprobado que las personas pacientes con tumores localmente avanzados se benefician de la quimiorradioterapia neoadyuvante, con un beneficio en el control locorregional. Por esto, aquellos que alcancen una respuesta completa pueden verse beneficiados del manejo expectante y así evitar la morbilidad de la cirugía (55).

No aptos para cirugía

Se trata de pacientes muy deteriorados o con comorbilidades que sean de muy alto riesgo quirúrgico, a quienes se les puede ofrecer quimiorradioterapia o radioterapia y, en caso de obtener una respuesta clínica completa, dar un seguimiento cuidadoso, lo que evita el manejo paliativo al menos en principio (55).

Los pacientes adultos mayores muchas veces son poco aptos para la cirugía, sin embargo, algunos estudios con población adulta mayor han observado que este manejo puede ser beneficioso para estos. En un estudio del 2020, 304 pacientes mayores de 75 años, que recibieron neoadyuvancia con CRT de los cuales 43 obtuvieron una respuesta clínica completa y se les dio un seguimiento por al menos 2 años, de estos solo 5 obtuvieron algún tipo de recidiva y se les dio algún tipo de tratamiento quirúrgico con diferentes desenlaces, así concluyeron que en estas

poblaciones este tipo de manejo es una buena opción, ya que les evita muchas de las complicaciones de la cirugía y sus comorbilidades (56).

Incluso en las guías de 2020 de la Universidad de Roma para el tratamiento del cáncer rectal avanzado localmente, ya colocan al manejo W&W como parte de su algoritmo de tratamiento, sobre todo en adultos mayores vulnerables (múltiples comorbilidades, malnutridos y con alteraciones cognitivas tempranas) (16).

Quienes deseen evitar la resección abdomino perineal a cualquier costo

Pacientes que no deseen optar por el tratamiento quirúrgico, sobre todo en lesiones bajas que requieran el manejo radical perineal, en ocasiones, se someten a regímenes de quimioterapia y radioterapia, que logran la respuesta completa o casi completa, ingresan a un programa de vigilancia (55).

6.3.1 Indicaciones para Watch & Wait según las principales guías

- ASCO (American Society of Clinical Oncology): No lo menciona (58).
- ACRS (American Society of Colon and Rectal Surgeons): Pacientes con respuesta completa a la neoadyuvancia, en pacientes seleccionados y a quienes se les informe sobre los riesgos de este manejo, además de que se le pueda dar un seguimiento adecuado protocolizado (17).
- ASTRO (American Society of Radiation Oncology): Menciona el manejo no quirúrgico, en pacientes que hayan obtenido una respuesta clínica corroborada por RMN, TAC, endoscopía y realizar examen digital cada 2-3 meses después de completado el tratamiento, además de un seguimiento de por lo menos 5 años (59).
- ESMO (European Society of Medical Oncology): cT1-T2, T3a/b medio o alto, N0 (N1 si alto), fascia mesorrectal libre ni invasión vascular extramural. Valorar W&W en pacientes frágiles o que rechazan la cirugía si obtienen respuesta completa con neoadyuvancia (19) cT3a/b muy bajos, elevadores libres, fascia mesorrectal libre o cT3a/b en medios o altos, N1-2 (no

extranodal) sin invasión vascular extramural (19). Considerar W&W en pacientes de alto riesgo quirúrgico y que obtuvieron respuesta clínica completa después de la neoadyuvancia (19) cT3c/d o muy bajos que amenacen los elevadores, fascia mesorrectal libre, cT3c/d recto medio, N1-2 (extranodal), invasión vascular extramular +, cT4aN0: Si se alcanza respuesta clínica completa preoperatoria, valorar W&W en pacientes de alto riesgo.

- NCCN (National Comprehensive Cancer Network): T3N+, margen circunferencial libre por RMN o T1-2N1-2. T3N+ con compromiso del margen circunferencial por RMN, T4N+ o localmente irreseccable o medicamento inoperable. En aquellos pacientes que obtengan respuesta clínica completa, sin evidencia de enfermedad residual a la examinación manual, por RMN y endoscopía, se puede considerar el manejo W&W en centros con equipos multidisciplinarios experimentados, las decisiones del manejo no quirúrgico se deben discutir cuidadosamente con el paciente, sobre todo de su tolerancia al riesgo. Se recomienda vigilancia que incluya examinación manual y rectoscopía cada 3-4 meses por 2 años, después cada 6 meses hasta por 5 años, RMN cada 6 meses por un total de 5 años (23).
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence): No lo menciona (46)
- SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica): Refiere que no puede ofrecerse formalmente a falta de estudios, que debe reservarse para ensayos clínicos, pacientes seleccionados que se evaluaron en una sesión multidisciplinaria (18).

6.4 Propuestas de tratamiento

6.4.1 Quimioradioterapia estándar

El uso del ciclo largo de quimioterapia (50.4Gy) + una infusión de 5FU o capecitabina (como sensibilizante) (54). El adicionar quimioterapia mejora los efectos de la radiación, lo que aumenta el control local, se ha visto que en pacientes con tumores localmente avanzados las respuestas patológicas completas fueron de 9 %-31 % vs. 4 %-13 % donde se utilizó la radioterapia sola, además, se ha visto que son menos propensos a desarrollar recidiva local (8.1 % vs. 16.5 %, $p < 0.05$), no obstante, no se observaron diferencias significativas en cuanto a sobrevida global ni en el periodo libre de enfermedad (60).

Posteriormente, el grupo brasileño encabezado por la Dra. Habr-Gama, protocolizó aumentar la dosis de radioterapia a 54Gy (45Gy a la pelvis y 9 sobre el tumor primario), además de la quimioterapia concomitante con 5FU y leucovorina en 6 ciclos (61).

En un estudio de 2017 realizado por este mismo grupo, de 211 pacientes 66 recibieron CRT extendida y 155 CRT estándar, de los cuales el grupo extendido obtuvo una respuesta clínica completa en 54.5 % vs. 54.2 % en el tratamiento estándar, por lo que no hubo una diferenciado significativa en este caso ($p = 0.99$) (61).

A las personas pacientes que obtuvieron una respuesta completa se les dio manejo expectante, de estos el grupo estándar obtuvo un periodo libre de cirugía del 37.9 % a 1 año y de un 27.1 % a 5 años, en el extendido de un 42 % a 1 años y de un 33.4 % a 5 años ($p = 0.37$). El estudio tampoco mostró diferencias significativas con respecto a sobrevida ni periodo libre de enfermedad (61).

6.4.2 Quimioterapia de consolidación

Aumentar el intervalo entre la quimiorradioterapia y la cirugía puede aumentar la probabilidad de obtener respuestas patológicas completas. No obstante, esta estrategia puede aumentar el riesgo de progresión a distancia de la enfermedad. Adicionar quimioterapia durante este periodo puede prevenir la progresión a distancia y ayudar a reducir el tumor (34).

García-Aguilar *et al.* realizaron un estudio de 256 pacientes comparando el uso de quimiorradioterapia estándar vs. quimioterapia de consolidación y observaron que en el primero que fue llevado a cirugía 6-8 semanas posterior, un 18 % de las personas pacientes obtuvo una respuesta patológica completa, mientras que en el grupo de consolidación que se llevó a cirugía a las 12 semanas hubo respuesta patológica completa en el 25 % y en otro que, además, se le agregó FOLFOX y se llevó a las 16 semanas una respuesta del 30 % (34).

6.4.3 Terapia neoadyuvante total

El TNT se mostró inicialmente como un tratamiento para mejorar el control local y la posibilidad de enfermedad a distancia en el cáncer de recto localmente avanzado (62,63).

En el estudio realizado por Cercek *et al.* en el 2018, se utilizó una quimioterapia de inducción (8 ciclos de FOLFOX y 5 ciclos de CAPOX o FLOX semanal), de 2-3 semanas terminada la quimioterapia, se iniciaba con radioterapia 45Gy (en fracciones de 1.8Gy) más infusión de 5FU o capecitabina oral. Posteriormente, se realizaba un reestadiaje y según la respuesta se planeaba la cirugía o si hubo respuesta completa se planteaba la posibilidad de un manejo expectante con el paciente (62).

De los 811 pacientes del estudio, 410 fueron tratados con TNT de estos 320 fueron llevados a cirugía en los primeros 12 meses, 49 obtuvieron una respuesta patológica completa, los otros 24 obtuvieron una respuesta clínica completa y se decidió un

manejo conservador, 19 (79 %) de estos mantuvieron la respuesta completa durante la observación (62).

En el 2019, Smith *et al.* publicaron un estudio retrospectivo utilizando el manejo W&W utilizando TNT (RT: 45-54Gy +5FU y, posteriormente, QT de inducción o de consolidación con FOLFOX 8 ciclos) seguidamente se valoraba la respuesta clínica mediante examinación digital y rectoscopia y seguimiento con RMN (64). De 1070 pacientes que se les dio neoadyuvancia completa, a 957 se les practicó cirugía (136 con respuesta patológica completa) 113 obtuvieron una respuesta clínica completa y, de estos, 91 la sostuvieron mientras que 22 sufrieron una recidiva y se les dio algún tipo de manejo quirúrgico. El estudio concluyó que es posible y seguro dar manejo conservador en pacientes seleccionados sin diferencias significativas en cuanto a sobrevida y periodo libre de enfermedad.

6.4.4 Ciclo corto de radioterapia

Ciclo corto: 25Gy divididos en 5 fracciones

Existe muy poca evidencia en el uso de ciclo corto con el manejo W&W, se conoce de un estudio de 30 adultos mayores (>70años) tumores cT1-T4N0-3M0, a los cuales se les dio un ciclo corto, 6 de ellos obtuvieron una respuesta completa con un seguimiento promedio de 21 meses y solo uno tuvo datos de recidiva. Sin embargo, en otros estudios, como el Stockholm III donde se observaron resultados patológicos, se obtuvieron respuestas completas en 11.8 % (55).

No obstante, en algunos estudios como el RAPIDO, se asoció quimioterapia de consolidación (6 ciclos de capecitabina y oxaliplatino) seguido de la cirugía y se vio que en las personas pacientes que se dio este régimen, se obtuvo una respuesta patológica completa hasta en un 28 % vs. un 14 % en donde solo se dio radioterapia (57).

Con el uso del W&W surgen otras preocupaciones, anteriormente, la radioterapia se utilizaba casi exclusivamente de forma preoperatoria, ahora con el manejo expectante, queda por ver los efectos a largo plazo de estas terapias. En el 2018,

van der Sande *et al.* publicaron un estudio donde le dieron seguimiento a 33 pacientes con cáncer de recto que se les dio un manejo W&W (quimiorradioterapia) y se observaron por al menos 2 años y se les aplicaron 3 pruebas: el cuestionario de incontinencia de Vaizey, el puntaje de síndrome de resección anterior baja y manometría. El estudio concluyó que hasta un tercio de las personas pacientes sufrían del síndrome de resección anterior baja, las quejas más frecuentes fueron las evacuaciones múltiples veces al día y la urgencia. Sin embargo, en la manometría no encontraron anomalías en estos pacientes (65). Queda por ver el impacto de estas terapias a largo plazo y con un volumen mayor de pacientes, ya que en otras patologías con campos de irradiación donde se ven comprometidos los esfínteres (próstata y canal anal) se ha visto un compromiso de estos, con altos porcentajes de incontinencia asociados (65).

6.4.5 Braquiterapia

En Francia el grupo del doctor Gerard, experimentados en el uso de la braquiterapia CXB conocida como técnica de Papillon, han tenido buenos resultados en casos seleccionados, con altos índices en cuanto a preservación de órgano y bajas tasas de recidiva local (55). En los estudios realizados por estos, recibieron quimiorradioterapia o radioterapia sola y fueron revalorados a las 6-8 semanas posterior al tratamiento, a aquellos con enfermedad residual se les dio braquiterapia 90Gy en 3 fracciones. Un total de 144 pacientes obtuvieron una respuesta completa mientras que solo 16 sufrieron una recidiva local, actualmente, distintos autores lo sugieren como un refuerzo directo sobre el tumor, que puede mejorar la posibilidad de obtener una respuesta completa (55).

6.5 Evaluación de la respuesta al tratamiento

6.5.1 Predictores de la respuesta al tratamiento

Existen múltiples factores, tanto del paciente como de la biología tumoral, que se han asociado con la respuesta al tratamiento. Una revisión sistemática de 18 estudios por Huang *et al.*, abarcando un total de 1186 pacientes con una respuesta patológica completa, mostró que los factores que más favorables para esta respuesta fue: edad avanzada, tumores pequeños y a poca distancia al margen anal, nódulos linfáticos negativos, intervalo de cirugía >8 semanas después de la neoadyuvancia (66).

En otro estudio retrospectivo, Das *et al.*, en un periodo entre 1989 y 2004, 562 pacientes con adenocarcinoma de recto no metastásico recibieron quimiorradioterapia preoperatoria y se sometieron a ETM. La mediana de la dosis de radiación fue de 45 Gray (Gy) (rango, 19,8-58,6 Gy), el 77 % de las personas pacientes recibió 5-fluorouracilo en infusión, el 20 % de las personas pacientes recibió capecitabina y el 3 % de las personas pacientes recibió otros regímenes. Observaron que el 19 % de las personas pacientes lograron una respuesta patológica completa, mientras que el 20 % de las personas pacientes solo tenían enfermedad residual microscópica en la cirugía y el 61 % de las personas pacientes tenía enfermedad residual macroscópica en la cirugía. La reducción del estadio del tumor se produjo en el 57 % de las personas pacientes. Los resultados analizados indicaron que la extensión circunferencial del tumor > 60 % ($P = 0,033$) y el nivel de antígeno carcinoembrionario (CEA) antes del tratamiento > 2,5 ng/ml ($P = 0,015$) se asociaron significativamente con tasas de respuestas patológicas completas más bajas. Los resultados indicaron que una mayor extensión circunferencial del tumor (*odds ratio* [OR], 0,43; $p = 0,033$) predijo, de forma independiente, una tasa de respuesta patológica más baja (67).

A nivel molecular, se ha visto que algunas alteraciones genéticas se han asociado con pobre respuesta al tratamiento neoadyuvante, por ejemplo, las mutaciones en el p53 y KRAS que se encuentran en un 70 % y 40 % respectivamente en los

tumores de recto. En contraste, la inestabilidad microsatelital y la deficiencia *mismatch repair*, que son mucho menos comunes en los tumores de recto (alrededor de un 20 % (68), están asociados con mejores respuestas a estos tratamientos (63).

Además, el microambiente inmune tumoral provee información con respecto a la posible respuesta a estos manejos, por ejemplo, la presencia de altos niveles de células T reguladoras FoxP3+ en el estroma del tumor se asocia con una pobre respuesta. No obstante, la presencia de linfocitos CD8+ se asocia con una buena respuesta (63).

Esto abre la puerta a que en el futuro se puedan dar terapias dirigidas según la biología tumoral, como los estudios del uso del Dostarlimab, un anticuerpo monoclonal anti PD-1 usado específicamente para tratar tumores con deficiencia de *mismatch repair* y que ha mostrado buenos resultados con respuestas completas en un estudio pequeño (69).

6.5.2 Al evaluar la respuesta clínica completa

Uno de los puntos críticos para dar un manejo W&W satisfactorio es saber cuáles pacientes obtuvieron una respuesta clínica completa, lo cual, en ocasiones, es difícil por lo mencionado previamente. En estudios de W&W se ha visto que de un 8 %-15 % que tuvieron una respuesta clínica incompleta y que fueron llevados a cirugía, tuvieron una respuesta patológica completa, pero por otra parte, de un 15 %-25 % de las personas pacientes durante el seguimiento mostraron datos de recidiva (63). Esto hace que los criterios de respuesta son muy estrictos, algunos pacientes que tengan una respuesta completa terminarán con una cirugía innecesaria, pero por otro lado, si se es muy permisivo, algunos pacientes con tumores residuales se pueden pasar por alto (63). La examinación digital por medio del tacto rectal es una herramienta irremplazable para valorar la respuesta. Entre los criterios por considerar para una respuesta completa están: ausencia de cualquier masa, irregularidad o estenosis, además de que la superficie debe ser suave y regular (70).

La endoscopia también debe hacerse de forma estricta, es importante notar cualquier irregularidad o ulceraciones no valoradas durante la examinación digital, es posible ver una cicatriz blanquecina o telangiectasia en las personas pacientes con una respuesta completa. Puede hacerse con un endoscopio flexible y así tener imágenes para documentarse, sin embargo, con el rectoscopio rígido es suficiente para dar un seguimiento adecuado, la biopsia de rutina no está recomendada (70). La resonancia magnética de alta resolución se utiliza de forma rutinaria, para valorar la respuesta al tratamiento, Su habilidad para diferenciar entre fibrosis y enfermedad residual ha mejorado con los avances tecnológicos poniéndola junto con el examen físico y la endoscopia como esenciales en el momento de confirmar la respuesta clínica completa. La resonancia puede obtener el grado de regresión tumoral por resonancia magnética (mrTRG) que es un estimado del grado de regresión patológico. El uso del mrTRG puede identificar a las personas pacientes que responden y a los que no, con un impacto significativo en el periodo libre de enfermedad y sobrevida global.

Aunque la evaluación clínica y endoscópica mediante criterios estrictos daría lugar a altas tasas de especificidad para la detección de una respuesta patológica completa, una cantidad significativa de pacientes con respuesta incompleta lograría una respuesta patológica completa. Parece que la mayoría de las personas pacientes con respuestas patológicas completas después de la neoadyuvancia con quimiorradioterapia tuvieron una respuesta incompleta después de 8 a 12 semanas del tratamiento. Por lo tanto, hay un papel potencial para la resonancia en identificar pacientes con una respuesta incompleta que puedan llegar a tenerla y evitar una cirugía potencialmente innecesaria (70).

Recientemente, un estudio comparó el mrTRG y las anomalías residuales de la mucosa después de quimiorradioterapia neoadyuvante, sugirieron que la estadificación del mrTRG puede identificar casi 10 veces más respuestas patológicas completas comparadas con los hallazgos clínicos y endoscópicos. Estos hallazgos mejorarían la selección de pacientes que a pesar de una respuesta clínica incompleta pueden llegar a lograrla (70).

La resonancia magnética potenciada en difusión puede agregar información importante a la estándar. El hecho de que las propiedades de difusión de las moléculas de agua pueden verse en las áreas de necrosis, alta celularidad (observados con frecuencia en tejidos tumorales) o la fibrosis puede usarse para valorar la respuesta tumoral a la neoadyuvancia. La ausencia de restricción a la difusión de las moléculas de agua se ha asociado con una ausencia de cáncer residual (respuesta completa). Por otro lado, si se observa restricción a la difusión de moléculas de agua (visto como una señal de alta intensidad en el área donde se encontraba el tumor) puede indicar presencia de cáncer residual (respuesta incompleta) (70).

Existen varias definiciones que se desarrollaron por expertos, por ejemplo:

Respuesta clínica completa

Según consensos internacionales se define como (18):

- Ausencia de tumor palpable a la examinación digital y rectoscopía (puede haber una úlcera eritematosa pequeña o una cicatriz residual).
- Tumor residual no observable sin ganglios sospechosos (puede haber fibrosis residual)
- Biopsia endoscópica negativa (se recomienda solo si la examinación digital o la rectoscopía son inconclusas).

Respuesta clínica casi completa

Incluye los siguientes (71):

- Examen digital manual y rectoscopía: presencia de irregularidades pequeñas y lisas que incluyan: una úlcera o nódulos mucosos pequeños o anomalías mucosas menores, con leve persistencia del eritema de la cicatriz.
- RMN: disminución tumoral obvia con fibrosis residual, pero heterogénea, regresión de los nódulos linfáticos sin hallazgos sospechosos de malignidad, pero que sean > de 5 mm.

- Biopsia endoscópica: no es necesaria para definir respuesta casi completa

En el estudio de Maas *et al.* donde se valoró el uso de examinación digital, endoscopia y resonancia (los que más se utilizan para W&W), vieron que en las tres había una ausencia de tumor residual, existe una exactitud de hasta un 98 % de predecir una respuesta completa (63). Por otra parte, en pacientes con datos que sugieran una disminución casi completa del tumor (respuesta casi completa) sugieren que se les puede dar una vigilancia todavía más minuciosa (en cuanto el tumor continúa con datos de regresión), ya que se ha visto que las respuestas pueden durar hasta más de un año en obtenerse (63).

En el 2019 Habr-Gama *et al.* publicaron un estudio donde cuestionaron el intervalo para valorar la respuesta completa, de un total de 49 pacientes solo el 38 % obtuvieron una respuesta completa entre las 10-16 semanas. La mayoría de ellos, tumores más tempranos (T2-T3a) y que en tumores más avanzados (T3b-T4) tardaba mucho más valorándolos incluso hasta las 26 semanas de iniciado el tratamiento (19 vs. 26 semanas; $p = 0,03$). Esto sugiere que en tumores más avanzados se debía esperar más tiempo para obtener una respuesta completa (72).

6.5.3 Intervalo para valorar la respuesta clínica completa

El intervalo óptimo para determinar el haber alcanzado una respuesta clínica completa constituye uno de los retos más grandes para el manejo de preservación de órgano. Esto en vista de que la respuesta tumoral al tratamiento es dinámica y es afectado por el tamaño, la histología, el tratamiento y el intervalo para la revaloración.

Conocimientos sobre las mecánicas de respuesta tumoral, aprendidos mayoritariamente después de cirugía. En un análisis de 4431 pacientes, se vio que la tasa de respuesta patológica completa se incrementaba en intervalos >6-7 semanas después de la quimiorradioterapia neoadyuvante, mientras que un estudio holandés de 1593 pacientes reveló un pico de respuestas patológicas completas a las 10 semanas de haber concluido la quimiorradioterapia o a las 16 de

haberla iniciado (71). El consenso de expertos ha concluido que es imposible definir un tiempo específico para valorar la respuesta clínica completa, considerando los diferentes esquemas de tratamiento y, a la vez, estadiaje del tumor y los factores de riesgo de este (71).

Los estudios de TNT RAPIDO y PRODIGE 23 (como ya se mencionaron previamente) demostraron mejor control local con mejores respuestas clínicas y periodo libre de enfermedad utilizando esta modalidad. Sin embargo, al utilizar regímenes completos de quimioterapia y radioterapia, los expertos recomiendan realizar el seguimiento entre las 20-38 semanas de haber iniciado el tratamiento, este mismo seguimiento se utiliza en los ensayos (que actualmente se encuentran en desarrollo) OPERA, ACO/ARO/AIO 18, GRECCAR 12 y TRIGGER (71).

El tiempo adecuado para determinar una respuesta clínica desde el inicio del tratamiento y que sea oncológicamente seguro y clínicamente efectivo es incierto. En algunos estudios donde se llevan a cabo protocolos donde el tiempo de espera se prolonga (por ejemplo, donde se utiliza TNT), el identificar a las personas pacientes poco respondedoras al tratamiento puede resultar vital, sin embargo, es difícil protocolizar esto, ya que (como se mencionó antes) muchos pacientes con respuestas incompletas logran respuestas patológicas completas, pudiendo haber evitado esa cirugía.

Por todo lo anterior, de momento no hay estudios realizados sobre el tiempo a esperar para valorar la respuesta completa, sino que se protocolizan según la terapia por realizar extrapolando resultados de estudios previos.

El panel de expertos de Fokas *et al.* se dio a la tarea de analizar la mayoría de los estudios de preservación de órgano que existen o se está protocolizando en la actualidad y en un consenso de expertos recomendaron los tiempos ideales para valorar la respuesta clínica completa:

- Ciclo corto de radioterapia (5 días de duración)
- Ciclo largo de radioterapia + quimioterapia estándar (6 semanas de duración)

Se recomienda un abordaje en dos etapas: el primero a las 12 semanas del inicio del tratamiento, pero si hay una respuesta casi completa volver a evaluar a las 16-20 semanas (71).

- Ciclo largo seguido de braquiterapia (12 semanas de duración)

Evaluar a las 14 semanas de inicio del tratamiento y repetir en caso de respuesta casi completa a las 20-24 semanas (71).

- TNT con CRT y quimioterapia de inducción o consolidación (12 semanas de duración)

Se evalúa a las 24 semanas del inicio del tratamiento

- TNT + SCRT o CRT seguido de un ciclo prolongado de quimioterapia de consolidación (duración 26-34 semanas).

Evaluar a las 34-38 semanas de iniciado el tratamiento

6.5.4 Metodología de seguimiento

El panel de expertos internacionales recomienda un seguimiento con antígeno carcinoembrionario, examinación digital, rectoscopia, RMN de pelvis y TAC de abdomen y tórax, de la siguiente manera:

Año	ACE	TR	Endoscopía	RMN	TAC
1	3 meses	3-4 meses	3-4 meses	3-4 meses	6-12 meses
2	3 meses	3-4 meses	3-4 meses	3-4 meses	12 meses
3	3 meses	6 meses	6 meses	6 meses	12 meses
4	6 meses	6 meses	6 meses	6 meses	12 meses
5	6 meses	6 meses	6 meses	6 meses	12 meses

Tabla 7. Recomendaciones seguimiento (71)

6.6 Tratamiento de la respuesta incompleta o recidiva local

Algunos autores han propuesto que en casos de recidiva local o donde se obtenga una respuesta casi completa es posible realizar una resección local y no tener que completar una cirugía radical.

En 2021 Al-Najami *et al.* publicaron un estudio donde comparaban pacientes a los que se les trató con quimiorradioterapia estándar vs. quimiorradioterapia estándar y resección local con TEM, todas las personas pacientes fueron observadas por al menos 3 años. De 231 pacientes que recibieron neoadyuvancia, 42 obtuvieron una respuesta completa y se les ofreció W&W, mientras que 22 tuvieron una respuesta parcial y se les llevó a cabo resección local. Del grupo de W&W, 86 % completó un año sin datos de recidiva, mientras que un 14 % sufrió de esta antes del año. De los 11 pacientes con recidiva 2 fueron tratados con cirugía radical mientras 6 la rechazaron y en otros tres no fueron candidatos a esta, de las personas pacientes que fueron llevados a resección local (n=16) 31 % obtuvo una respuesta patológica completa, en este grupo la preservación de órgano fue de un 95 %, la supervivencia global fue de un 94.5 % al primer año y de un 75.5 % a los 3 años, el periodo libre de enfermedad fue de un 94.5 % durante el primer año y de un 74.9 % a los 3 años (73).

Del grupo con resección local después de la neoadyuvancia (n=22) fueron observados durante una media de 53 meses, 6 de estos obtuvieron una respuesta patológica incompleta (ypT1), mientras que 16 (ypT2), de los primeros 6, 5 se mantuvieron libres de enfermedad durante el primer año, mientras que uno tuvo una recidiva local y fue tratado con radioterapia de contacto y cirugía. De los otros 16, 3 fueron llevados a cirugía radical, 7 rechazaron la cirugía y las otras no eran candidatas a cirugía por el riesgo quirúrgico. En este grupo hubo un 45 % de recidiva local en una media de 10 meses (2 en el grupo ypT1 y 8 en el ypT2). La preservación de recto fue de un 73 %. La supervivencia global a 1 año fue de 96.2 % y de un 82.4 % a los 3 años. Por otro lado, el periodo libre de enfermedad a 1 año fue de 74 % y de un 66.2 % a los 3 años (73).

En un estudio polaco de 89 pacientes, a los cuales se les dio neoadyuvancia con radioterapia y resección local a los que obtuvieron una respuesta aceptable, de estos hasta un 37 % cursó con una recidiva local, por lo tanto, concluyeron que en pacientes poco respondedores al tratamiento, el manejo local no era adecuado y debía valorarse únicamente en aquellos que rechazaban la cirugía o con un alto riesgo quirúrgico (73).

Fernández *et al.* publicaron un estudio en 2020 donde de 257 que obtuvieron una respuesta completa después de la quimiorradioterapia estándar, 73 pacientes sufrieron una recidiva y a 22 se les pudo realizar una resección local, de este grupo 3 (13.6 %) recidivaron localmente y 2 (9.1 %) lo hicieron de forma sistémica. En su análisis no hubo diferencias significativas en cuanto a nuevas recidivas locales ni en cuanto a recurrencias sistémicas (74).

Un estudio holandés de 2022 se compuso de 597 pacientes, los cuales fueron manejados mediante W&W y seguidos por al menos 2 años. De estos 166 sufrieron algún tipo de recidiva y se les ofreció cirugía, a 77 se les llevó a cabo una resección local. De estos 28 obtuvieron un ypT0, 11 un ypT1, 32 un ypT3 y 6 un ypT4, 15 pacientes tuvieron una recidiva local después de la resección local y se les completó la cirugía radical con ETM (75).

Después de la resección local, un 8 % tuvo algún grado de complicación (Clavien-Dindo >2): 1 insuficiencia cardíaca descompensada, 2 sangrados posoperatorios, 2 dehiscencias de herida y 1 absceso (75).

Este grupo tuvo una supervivencia global de 99 % a 5 años y de un 96 % a los 5 años. El periodo libre de recurrencia local después de la resección local fue de un 85 % a los 2 años y de un 71 % a los 5 años. Concluyeron que la opción de cirugía de rescate es posible en algunos pacientes seleccionados, sobre todo en aquellos que no son aptos para cirugía o que deseen evitar una ostomía a toda costa (75).

En un estudio francés de 2021, a cargo de Teste *et al.*, compararon las complicaciones tempranas y a largo plazo de pacientes a los cuales se les llevó a cabo una resección local durante el manejo W&W debido a una recidiva local. La cirugía se realizó 8 semanas después de la neoadyuvancia usando TEM y los compararon contra ETM con una ileostomía de protección. El estudio contó con una

población de 145 pacientes con tumores de recto bajo y tumores T2-T3, a 74 se les llevó a cabo una resección local y a 71 una ETM. Ambos grupos se compararon utilizando la escala de complicaciones Clavien-Dindo a los 30 días para las complicaciones tempranas y del mes hasta los 2 años posteriores a la cirugía para las complicaciones tardías. Durante las tempranas se vio una menor tasa de complicaciones después de la resección local 20 % vs. un 36 % después de la cirugía de ETM, las locales fueron más leves (sangrado rectal y proctalgia las más frecuentes) *versus* la cirugía radical más severa (complicaciones de la anastomosis 20 % y obstrucción intestinal 9 %). En cuanto a las complicaciones tardías, igualmente fueron menores después de la resección local con un 4 % comparándola con la ETM que fue de un 33 %-57 %, las más frecuentes fueron la estenosis de la anastomosis 15 %, la fuga de anastomosis 12 % y la hernia abdominal 12 % (76). Aunque este estudio abogue sobre la superioridad de la cirugía local en cuanto a complicaciones no compara los resultados oncológicos de los tratamientos.

Aunque la escisión local se muestra como una opción para la preservación de órganos, debe valorarse muy cuidadosamente y en pacientes seleccionados, ya que puede retrasar el tratamiento definitivo en pacientes no respondedores o incluso convertirse en una enfermedad sistémica (35).

EL GRECCAR 2, un estudio francés de preservación de órgano en cáncer de recto, aunque no contempla el manejo W&W, utilizó la resección local según la respuesta al tratamiento. De 186 pacientes con cáncer de recto (cT2-T3, <4 cm) y que fueron tratados con quimiorradioterapia estándar, fueron 145 los que obtuvieron una respuesta clínica (tumor <2 cm) y fueron randomizados a diferentes centros, ya sea para resección local o ETM. La cirugía se llevó a cabo 8 semanas después de la neoadyuvancia y la resección local, de forma transanal, con los criterios usuales (margen circunferencial 1 cm). A las personas pacientes que obtuvieron una respuesta incompleta (R1) se les ofreció una ETM en un segundo tiempo. Los resultados del estudio mostraron que las personas pacientes que se llevó a cabo una resección local y presentaron recurrencia, tuvieron más morbilidad en cuanto a incontinencia y disfunción sexual y asociadas con la ostomía en un 56 % comparado

con un 48 % del grupo de la ETM. Los resultados oncológicos no tuvieron diferencias significativas entre los grupos (77).

EN 2021 se publicó el estudio TREC, que reclutó pacientes con cáncer de recto tempranos cT2 (o más bajos) N0, de un máximo de 3 cm. Un total de 55 pacientes se trató con un ciclo corto de radioterapia y, posteriormente, a las 8-10 semanas con cirugía, ya sea resección local por TEM o cirugía radical con ETM. El estudio mostró que un 30 % de las personas pacientes con resección local tuvo que llevarse a cirugía nuevamente para ETM. El grupo de resección local tuvo menos eventos adversos a la cirugía (15 % vs. 39 %). Las personas pacientes a las que se les ofreció resección local mostraron menos datos de toxicidad intestinal y mejor calidad de vida. En la actualidad, se encuentra en desarrollo un estudio similar, pero con más pacientes y que contempla el manejo W&W en casos de respuestas completas (78).

6.7 Resultados del manejo Watch & Wait

Dossa *et al.* realizaron una revisión sistemática y metanálisis donde compararon los índices de recidiva, la necesidad de cirugía de salvamento y la sobrevida en las personas pacientes a las que se les dio manejo expectante contra las personas pacientes donde se llevó a cabo cirugía primaria con ETM. Se valoraron 23 estudios con un total de 867 pacientes, de estos 15 % tuvo algún tipo de recidiva y de estos hasta un 95 % fue candidato a cirugía de rescate. De los que fueron a cirugía a un 49.8 % se le pudo realizar un procedimiento con preservación de esfínteres. Al compararlos con las personas pacientes que fueron a cirugía, no se observó una diferencia significativa en cuanto a recurrencias no locales ni a mortalidad ni a sobrevida global (55).

Kong *et al.* compararon en otra revisión sistemática los resultados del manejo W&W donde tomaron en cuenta la recidiva local, la posibilidad de cirugía de rescate, el periodo libre de enfermedad y la sobre vida global contra pacientes a los que se les ofreció cirugía. En 9 estudios de 370 pacientes en total, observaron que la recidiva local fue de un 28.4 %, a los cuales en un 83.8 % se les pudo realizar una cirugía

de rescate. Asimismo, el riesgo de recidiva a distancia, el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global no tuvieron diferencias significativas (55).

Un estudio prospectivo danés (el único de esta modalidad en la actualidad) donde se investigaron 40 pacientes con manejo W&W, observó una tasa de recidiva de 25 % entre 2 y 3 años y de 31 % a los 5 años, después de neoadyuvancia con TNT. En las personas pacientes con recidiva solo 1 no pudo hacerse una cirugía de rescate. La sobrevida global fue de un 100 % a los 2 años, 95 % a los 3 años y un 85 % a los 5 años y la sobrevida libre de enfermedad metastática fue de un 83 % a 5 años.

En un análisis de la base de datos internacional de Watch & Wait de 880 pacientes con respuesta clínica completa, los cuales se manejaron con W&W en 47 centros en diversas partes del mundo, se observaron tasas de recidiva de hasta 25 % a los 2 años. A un 77 % se le pudo ofrecer cirugía con ETM, metástasis a distancia se observó en un 8 % y la sobrevida global a 5 años fue de un 85 % (57).

En 2018, Chadi *et al.*, realizaron una revisión sistemática de 11 estudios, con una población de 602 pacientes, entre el 11 de marzo de 1990 y el 13 de febrero de 2017, con una mediana de seguimiento de 37,6 meses. Se consideró que diez de los 11 conjuntos de datos tenían bajo riesgo de sesgo. La incidencia acumulada de recidiva local a los 2 años fue del 21.4 % con altos niveles de heterogeneidad entre estudios. Se observó una amplia variabilidad entre los estudios en cuanto a las características del paciente, el tumor y el tratamiento. Se observó que el aumento del estadiaje cT se asoció con un mayor riesgo de recidiva local. En un subgrupo de 459 pacientes tratados después de 2008 (cuando la estadificación previa al tratamiento mediante resonancia magnética se convirtió en estándar), la incidencia acumulada de crecimiento local a los 2 años fue del 19 % para los tumores en estadio cT1 y cT2, del 31 % para cT3, % y 37 % para cT4 (79).

Un estudio en Reino Unido de 2020, realizado por Simpson *et al.*, analizó una base de datos de cáncer de recto del 2010 a 2018 con un total de 563 pacientes, de estos 155 recibieron algún tipo de neoadyuvancia y 49 tuvieron una respuesta clínica completa o casi completa, valorada a las 10 semanas de haber concluido la neoadyuvancia. De las personas pacientes que respondieron parcialmente un 63 %

se continuó observado y obtuvieron respuesta completa, el resto fue llevado a cirugía para ETM (todos con R0). Del grupo con respuesta completa o casi completa que progresó a completa, un 15.4 % sufrió una recidiva local con una mediana en tiempo de 29 meses. De las personas pacientes con W&W, 100 % tuvo una sobrevida global a 2 años y 90 % a los 5 años. Además, el periodo libre de enfermedad a los 2 años fue de un 90.47 % y de 74.8 % a los 5 años (80).

Un estudio holandés de 2018, encabezado por van den Valk, analizó 1009 pacientes de la base de datos internacional de Watch & Wait desde 2015 a 2017, de 47 centros en 15 países. De estos pacientes 880 obtuvieron una respuesta clínica completa y se analizaron en el estudio y se les dio un seguimiento en promedio de 3,3 años. Los datos mostraron una tasa de recidiva local de 25.2 %, El 88 % de esa recidiva se diagnosticó durante los primeros 2 años. Las metástasis a distancia se diagnosticaron en un 8 %, la sobrevida global a 5 años fue de un 85 % (81).

En un estudio chino de 2021, por Yu *et al.*, realizaron un metanálisis donde se analizaron pacientes con cáncer de recto con respuesta clínica completa después de quimiorradioterapia neoadyuvante hasta julio de 2021 mediante búsquedas en las bases de datos de la Biblioteca Cochrane, PubMed, Wanfang y la Infraestructura Nacional de Conocimiento de China (CNKI). Se recopilaron datos clínicos de los resultados primarios (recurrencia local, muerte relacionada con el cáncer y metástasis a distancia) y resultados secundarios (periodo libre de enfermedad y sobrevida global). Se incluyeron 9 estudios con 818 pacientes, un total de 339 pacientes estaban en el grupo W&W y 479 pacientes estaban en el grupo de ETM. La tasa de recurrencia local en el grupo W&W fue mayor que la del grupo quirúrgico (OR 8,54; IC del 95 %: 3,52 a 20,71; P < 0,001). El resto de los resultados no tuvo diferencias significativas (82).

6.8 Calidad de vida en el manejo Watch & Wait

En cuanto al manejo W&W existen pocos estudios sobre la calidad de vida de las personas pacientes después de este. Appelt *et al.* realizaron un estudio prospectivo observacional de 40 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado que fueron

tratados con TNT y se les dio manejo expectante e investigaron la toxicidad, la funcionalidad y la calidad de vida. Estos parámetros se valoraron antes del tratamiento, a los 6 y a los 12 meses, posteriormente cada año. De estos, 18 pacientes reportaron no tener incontinencia durante el primer año y 11 a los 2 años. La calidad de vida se mantuvo en su nivel basal durante todo el estudio para la media y la toxicidad más frecuente fue el sangrado rectal leve en hasta un 78 % (55).

Martens *et al.* analizaron pacientes a quienes se les dio quimiorradioterapia estándar, a los que consiguieron una respuesta completa (61) se les ofreció manejo expectante y quienes tuvieron recidiva local se les ofreció TEM, a quienes completaron al menos 3 años de vigilancia se les evaluó el grado de continencia fecal utilizando la escala Vaizey. Observaron que el grupo de manejo expectante obtuvo mejor grado de continencia que en el grupo que se le llevó a cabo TEM (55). En otro estudio del mismo grupo del 2011, valoraron 21 pacientes a los que se les dio un manejo W&W y se les evaluó la función intestinal utilizando el cuestionario MSKCC y la continencia utilizando la escala Wexner y compararon contra un grupo que obtuvo una respuesta casi completa y se les llevó a cabo cirugía local (TEM). Este estudio evidenció que el grupo de W&W obtuvo mejores puntajes en cuanto a función intestinal y continencia, además, eran menos propensos a utilizar almohadillas protectoras, tenían un mejor control de los flatos y reportaron menos cambios de sus hábitos intestinales (55).

Habr-Gama *et al.* también evaluaron la función anorrectal de las personas pacientes con respuesta completa que les ofreció W&W contra los que obtuvieron una respuesta casi completa y se les llevó a cabo TEM. Utilizaron la escala de incontinencia de la Cleveland Clinic, manometría rectal y evaluaron la calidad de vida con el Índice de calidad de vida con incontinencia fecal, el grupo de W&W se evaluó al menos a las 8 semanas posterior al tratamiento y el grupo quirúrgico a los 6 meses después del procedimiento, el grupo de W&W mostró mejores resultados en todos los aspectos (55).

Un estudio mexicano del 2020 a cargo de Pascual-Russo *et al.*, con una población de 30 pacientes que fueron tratados con quimiorradioterapia estándar, de los cuales

a 20 se les dio manejo W&W y a 10 cirugía con ETM, a todos se les evaluó 12 meses después de finalizado el tratamiento, utilizando varios parámetros: continencia (diario de continencia, escala de incontinencia de Wexner y manometría anorrectal). El estudio observó un grado de incontinencia de un 40 % y de urgencia defecatoria de un 45 % en el grupo de manejo expectante vs. un 60 % de incontinencia y un 30 % de urgencia en el grupo control (sin diferencias significativas) con una escala de incontinencia de Wexner significativamente menor en el grupo W&W mediana 6,5 puntos vs. 13 puntos en el quirúrgico ($p=0.0142$), la manometría no tuvo diferencias entre los grupos (83).

En otro estudio de 2020, Quezada-Díaz *et al.* compararon retrospectivamente una función intestinal entre pacientes a los que se les ofreció W&W *versus* pacientes que fueron llevados a cirugía con escisión total de mesorrecto con preservación de esfínteres y se les dio un seguimiento por 5 meses. Las personas pacientes a las que se les dio manejo expectante mostraron mejores resultados en cuanto a dieta, urgencia fecal, incontinencia y función intestinal en general (57,84).

En un estudio comparativo de calidad de vida realizado por Hupkens *et al.*, mostraron mejores resultados en el grupo de W&W en cuanto a un mejor estado físico y emocional según el cuestionario de calidad de vida de la European Organization for the Cancer Research and Treatment (34).

6.9 Costos del manejo Watch & Wait

Existen pocas referencias en cuanto al costo del tratamiento W&W, no obstante, varios estudios lo han empezado a analizar. Un estudio holandés de 2020, a cargo de Hupkens *et al.*, con una población de 291 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado y que se siguieron hasta los 2 años, de estos a 105 pacientes se les ofreció W&W y a 187 manejo quirúrgico con ETM. Compararon cinco aspectos: costo de la cirugía primaria, la quimioterapia adyuvante, los exámenes de seguimiento, los costos en caso de una nueva cirugía y el tratamiento en casos de recidiva o metástasis. Obtuvieron que en el caso del grupo con manejo expectante el costo promedio fue de €6,713 y en el grupo quirúrgico fue de €17,108.

Concluyeron que un paciente que responde completamente tiene por lo general un costo mucho menor, sin embargo, queda por ver en aquellos que recidivan (85).

Capítulo VII: Conclusiones

Es sumamente difícil encontrar el candidato ideal para proponer el manejo Watch & Wait y esto se ha visto en la mayoría de los estudios, donde inician con una población muy grande y los que logran concluir el manejo son pocos. Esto se debe a que son muchos los factores que se deben tomar en cuenta (estadiaje, el tamaño, la distancia al MA, la biología del tumor, entre otros) solo para proponer el manejo e incluso así, eso no garantiza ni la respuesta del tumor a la neoadyuvancia ni que tenga una respuesta completa (ni que la mantenga), por lo que es sumamente complejo decidir a quién se le da este manejo. Existen pacientes en los que su estado de fragilidad y su riesgo quirúrgico no permiten una cirugía radical por lo que proponer un manejo expectante es más sencillo, ya que prácticamente es su única opción, no es así en pacientes más jóvenes y sanos. En ocasiones, los riesgos de recidiva o de atrasar una terapia definitiva para ver los resultados de un manejo conservador en pacientes no respondedores pueden convertir la enfermedad en avanzada con un peor panorama para el paciente.

La respuesta completa es un concepto que ha evolucionado con los años, que ahora, aunque se haya llegado a un consenso depende de varios factores que son dependientes como el tacto rectal y la endoscopia y, principalmente, la resonancia magnética que, hoy más que nunca, se necesita de la especialización radiológica, no solo para un estadiaje preciso, sino para la valoración de la respuesta al tratamiento y definir no solo la respuesta clínica completa, sino predecir las personas pacientes que no responderán o quienes con una respuesta incompleta progresarán favorablemente.

Quizás uno de los mayores retos que se afrontan al manejar un paciente con Watch & Wait, sea cuándo valorar la respuesta clínica. Incluso los expertos refieren que no existen intervalos definidos y la mayoría se extrapolan de resultados patológicos posquirúrgicos, por lo que todavía queda mucho por hacer en cuanto a esto.

El manejo Watch & Wait se muestra como una buena opción para el manejo del cáncer de recto en pacientes seleccionados. Sin embargo, los nuevos estudios

deben tratar de definir: el paciente adecuado, el tratamiento neoadyuvante ideal y el intervalo de revaloración para una respuesta clínica.

Referencias bibliográficas

1. American Cancer Society (ACS). Facts & Figures 2022, Facts & Figures 2020: Special Section – Cancer in Adolescents and Young Adults. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER).
2. Wilkinson N. Management of Rectal Cancer. Surg Clin North Am. 2020; 100(3): 615-28.
3. Tulin A, Nitipir C, Slavu I, Braga V, Mihaila D, Alecu L. Watch and Wait Strategy for Rectal Cancer: 15 Years After the First Published Study. Are We any Closer to the Non-operative Management of Rectal Cancer? Chirurgia (Bucur). 2019; 114(2): 174.
4. On behalf of the Consortium for Optimizing Surgical Treatment of Rectal Cancer (OSTRiCh), Dietz DW. Multidisciplinary Management of Rectal Cancer: the OSTRICH. J Gastrointest Surg. 2013; 17(10): 1863-8.
5. Thavaneswaran S, Price TJ. Optimal therapy for resectable rectal cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2016; 16(3): 285-302.
6. Godlewski G, Prudhomme M. Embryology and anatomy of the anorectum. Basis of surgery. Surg Clin North Am. 2000; 80(1): 319-43.
7. Barleben A, Mills S. Anorectal anatomy and physiology. Surg Clin North Am. 2010; 90(1): 1-15.
8. Oronsky B, Reid T, Larson C, Knox SJ. Locally advanced rectal cancer: The past, present, and future. Semin Oncol. 2020; 47(1): 85-92.
9. Eickmeyer SM. Anatomy and Physiology of the Pelvic Floor. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2017; 28(3): 455-60.
10. Knol J, Keller DS. Total Mesorectal Excision Technique-Past, Present, and Future. Clin Colon Rectal Surg. 33(3): 134-43.
11. Ministerio de Salud de Costa Rica. Situación epidemiológica del cáncer.
12. INEC CR. Estadísticas vitales 2020-2021.
13. INEC CR. Estadísticas vitales 2020-2021.
14. Dimick JB. Mulholland and Greenfield's Surgery: Scientific Principles & Practice. New York: Wolters Kluwer Medical; 2021.

15. Gaertner WB, Kwaan MR, Madoff RD, Melton GB. Rectal cancer: An evidence-based update for primary care providers. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(25): 7659-71.
16. De Felice F, Crocetti D, Maiuri V, Parisi M, Marampon F, Izzo L *et al.* Locally Advanced Rectal Cancer: Treatment Approach in Elderly Patients. *Curr Treat Options Oncol.* 2020; 21(1): 1.
17. You YN, Hardiman KM, Bafford A, Poylin V, Francone TD, Davis K *et al.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2020; 63(9): 1191-222.
18. Capdevila J, Gómez MA, Guillot M, Páez D, Pericay C, Safont MJ *et al.* SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for localized rectal cancer (2021). *Clin Transl Oncol.* 2022; 24(4): 646-57.
19. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A *et al.* Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28:iv22-40.
20. Department of Radiology, Koc University School of Medicine, Istanbul, Turkey, Gurses B, Boge M, Department of Radiology, Koc University School of Medicine, Istanbul, Turkey, Altinmakas E, Department of Radiology, Koc University School of Medicine, Istanbul, Turkey *et al.* Multiparametric MRI in rectal cancer. *Diagn Interv Radiol.* 2019; 25(3): 175-82.
21. Battersby NJ, How P, Moran B, Stelzner S, West NP, Branagan G *et al.* Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. *Ann Surg.* 2016; 263(4): 751-60.
22. Stringfield SB, Fleshman JW. Specialization improves outcomes in rectal cancer surgery. *Surg Oncol.* 2021; 37: 101568.
23. AJCC. NCCN: guías de cáncer de recto versión 1.2022. Springer International publishing.
24. Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *RadioGraphics.* 2019; 39(2): 367-87.

25. Liu Q, Luo D, Cai S, Li Q, Li X. Circumferential resection margin as a prognostic factor after rectal cancer surgery: A large population-based retrospective study. *Cancer Med.* 2018; 7(8): 3673-81.
26. Wibe A, Law WL, Fazio V, Delaney CP. Tailored rectal cancer treatment--a time for implementing contemporary prognostic factors? *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* 2013; 15(11): 1333-42.
27. Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17(7): 414-29.
28. Menéndez P, Padilla D, Villarejo P, Menéndez JM, Rodríguez Montes JA, Martín J. Aspectos históricos de las enfermedades neoplásicas: El cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol.* 2010; 33(7): 541-6.
29. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic *review* of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg.* 2012; 99(5): 603-12.
30. Häfner MF, Debus J. Radiotherapy for Colorectal Cancer: Current Standards and Future Perspectives. *Visc Med.* 2016; 32(3): 172-7.
31. Kim E, Hwang JM, Garcia-Aguilar J. Local Excision for Rectal Carcinoma. *Clin Colorectal Cancer.* 2008; 7(6): 376-85.
32. Pinto JC, Pereira AD, Pimenta A, Pedro C, Fernandez G, Marques I *et al.* Low rectal cancer treatment strategies: a cohort study assessing watch and wait. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020; 146(10): 2631-8.
33. Glynne-Jones R, Hughes R. Complete Response after Chemoradiotherapy in Rectal Cancer (Watch-and-Wait): Have we Cracked the Code? *Clin Oncol.* 2016; 28(2): 152-60.
34. López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R, García-Pérez JC, Die-Trill J, Fuentes-Mateos R *et al.* Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(29): 4218-39.
35. Kim E, Hwang JM, Garcia-Aguilar J. Local excision for rectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer.* 2008; 7(6): 376-85.
36. Young DO, Kumar AS. Local Excision of Rectal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2017; 97(3): 573-85.
37. Torrecilla NO, Romeu NG, Coll RF. Linfadenectomía lateral pélvica en

neoplasia de recto inferior. Arch Coloproctol. 2020; 3(2). Disponible en https://papiro.unizar.es/ojs/index.php/arch_colo/article/view/4568

38. Elhusseini M, Aly EH. Lateral pelvic lymph node dissection in the management of locally advanced low rectal cancer: Summary of the current evidence. Surg Oncol. 2020; 35: 418-25.
39. Franke AJ, Skelton WP, George TJ, Iqbal A. A Comprehensive Review of Randomized Clinical Trials Shaping the Landscape of Rectal Cancer Therapy. Clin Colorectal Cancer. 2021; 20(1): 1-19.
40. Marks JH, Myers EA, Zeger EL, Denittis AS, Gummadi M, Marks GJ. Long-term outcomes by a transanal approach to total mesorectal excision for rectal cancer. Surg Endosc. 2017; 31(12): 5248-57.
41. Denost Q, Adam JP, Rullier A, Buscail E, Laurent C, Rullier E. Perineal transanal approach: a new standard for laparoscopic sphincter-saving resection in low rectal cancer, a randomized trial. Ann Surg. 2014; 260(6): 993-9.
42. Simillis C, Lal N, Thoukididou SN, Kontovounisios C, Smith JJ, Hompes R *et al*. Open Versus Laparoscopic Versus Robotic Versus Transanal Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Surg. 2019; 270(1): 59-68.
43. Bjørn MX, Perdawood SK. Transanal total mesorectal excision--a systematic review. Dan Med J. 2015; 62(7):A5105.
44. Davis M, Egan J, Marhamati S, Galfano A, Kowalczyk KJ. Retzius-Sparing Robot-Assisted Robotic Prostatectomy: Past, Present, and Future. Urol Clin North Am. 2021; 48(1): 11-23.
45. Jimenez-Rodriguez RM, Flynn J, Patil S, Widmar M, Quezada-Diaz F, Lynn P *et al*. Comparing outcomes of robotic versus open mesorectal excision for rectal cancer. BJS Open. 2021; 5(6):zrab135.
46. Davies J, Chew C, Bromham N, Hoskin P. NICE 2020 guideline for the management of colorectal cancer. Lancet Oncol. 2022; 23(6):e247.
47. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EMK *et al*. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and

optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(1): 29-42.

48. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radošević-Jelić L *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(11): 1114-23.

49. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012; 30(16): 1926-33.

50. Hüttner FJ, Probst P, Kalkum E, Hackbusch M, Jensen K, Ulrich A *et al.* Addition of Platinum Derivatives to Fluoropyrimidine-Based Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Stage II/III Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2019; 111(9): 887-902.

51. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R *et al.* Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022; 8(1):e215445.

52. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5): 702-15.

53. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L *et al.* Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2019; 37(34): 3223-33.

54. Mullaney TG, Lightner AL, Johnston M, Keck J, Wattchow D. 'Watch and wait' after chemoradiotherapy for rectal cancer: 'Watch and wait' for rectal cancer. *ANZ J Surg.* 2018; 88(9): 836-41.

55. Bernier L, Balyasnikova S, Tait D, Brown G. Watch-and-Wait as a Therapeutic Strategy in Rectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2018; 14(2): 37-55.
56. Yuval JB, Garcia-Aguilar J. Watch-and-wait Management for Rectal Cancer After Clinical Complete Response to Neoadjuvant Therapy. *Adv Surg.* 2021; 55: 89-107.
57. Haak HE, Maas M, Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH, Beets GL, Melenhorst J *et al.* Is watch and wait a safe and effective way to treat rectal cancer in older patients? *Eur J Surg Oncol.* 2020; 46(3): 358-62.
58. Costas-Chavarri A, Nandakumar G, Temin S, Lopes G, Cervantes A, Cruz Correa M *et al.* Treatment of Patients With Early-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *J Glob Oncol.* 2019;(5): 1-19.
59. Wo JY, Anker CJ, Ashman JB, Bhadkamkar NA, Bradfield L, Chang DT *et al.* Radiation Therapy for Rectal Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2021; 11(1): 13-25.
60. Wei IH, Garcia-Aguilar J. Non-operative management of rectal cancer: understanding tumor biology. *Minerva Chir.* 2022; 73(6). Disponible en <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R06Y2018N06A0601>
61. São Julião GP, Habr-Gama A, Vailati BB, Aguilar PB, Sabbaga J, Araújo SEA *et al.* Is neoadjuvant chemoradiation with dose-escalation and consolidation chemotherapy sufficient to increase surgery-free and distant metastases-free survival in baseline cT3 rectal cancer? *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(1): 93-9.
62. Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, Smith JJ, Temple LKF, Nash GM *et al.* Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2018; 4(6):e180071.
63. Yuval JB, Thompson HM, Garcia-Aguilar J. Organ Preservation in Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2020; 24(8): 1880-8.
64. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, Roxburgh CS, Lynn P, Eaton A *et al.* Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol.* 2019; 5(4):e185896.
65. van der Sande ME, Hupkens BJP, Berbée M, van Kuijk SMJ, Maas M, Melenhorst J *et al.* Impact of radiotherapy on anorectal function in patients with rectal

- cancer following a watch and wait programme. *Radiother Oncol.* 2019; 132: 79-84.
66. Huang Y, Lee D, Young C. Predictors for complete pathological response for stage II and III rectal cancer following neoadjuvant therapy - A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2020; 220(2): 300-8.
67. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA *et al.* Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer.* 2007; 109(9): 1750-5.
68. Mondaca S, Yaeger R. Genetics of rectal cancer and novel therapies: primer for radiologists. *Abdom Radiol.* 2019; 44(11): 3743-50.
69. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M *et al.* PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(25): 2363-76.
70. Habr-Gama A, São Julião G, Vailati B, Castro I, Raffaele D. Management of the Complete Clinical Response. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017; 30(05): 387-94.
71. Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R, Beets G, Perez R, Garcia-Aguilar J *et al.* International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(12): 805-16.
72. Habr-Gama A, São Julião GP, Fernandez LM, Vailati BB, Andrade A, Araújo SEA *et al.* Achieving a Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiation That Does Not Require Surgical Resection: It May Take Longer Than You Think! *Dis Colon Rectum.* 2019; 62(7): 802-8.
73. Al-Najami I, Jones HJ, Dickson EA, Muirhead R, Deding U, James DR *et al.* Rectal cancer: Watch-and-wait and continuing the rectal-preserving strategy with local excision for incomplete response or limited regrowth. *Surg Oncol.* 2021; 37: 101574.
74. Fernandez LM, Figueiredo NL, Habr-Gama A, São Julião GP, Vieira P, Vailati BB *et al.* Salvage Surgery With Organ Preservation for Patients With Local Regrowth After Watch and Wait: Is It Still Possible? *Dis Colon Rectum.* 2020; 63(8): 1053-62.
75. Geubels BM, Meyer VM, van Westreenen HL, Beets GL, Grotenhuis BA, On Behalf Of The Dutch Watch And Wait Consortium null. Role of Local Excision for

Suspected Regrowth in a Watch and Wait Strategy for Rectal Cancer. *Cancers*. 2022; 14(13): 3071.

76. Teste B, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M *et al*. Early and late morbidity of local excision after chemoradiotherapy for rectal cancer. *BJS Open*. 2021; 5(3):zrab043.

77. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M *et al*. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2017; 390(10093): 469-79.

78. Bach SP, Gilbert A, Brock K, Korsgen S, Geh I, Hill J *et al*. Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6(2): 92-105.

79. Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, Riley RD, Vaccaro CA, Rossi GL *et al*. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3(12): 825-36.

80. Simpson G, Hopley P, Wilson J, Day N, Haworth A, Montazeri A *et al*. Long-term outcomes of real world «watch and wait» data for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2020; 22(11): 1568-76.

81. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL *et al*. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet Lond Engl*. 2018; 391(10139): 2537-45.

82. Yu G, Lu W, Jiao Z, Qiao J, Ma S, Liu X. A meta-analysis of the watch-and-wait strategy versus total mesorectal excision for rectal cancer exhibiting complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy. *World J Surg Oncol*. 2021; 19(1): 305.

83. Pascual-Russo A, Milito D, Facio L, Furia M, Forestier V, Iseas S *et al*. Mejor

calidad de vida y menor incontinencia fecal en pacientes con cáncer de recto con la estrategia de seguimiento watch and wait. *Rev Gastroenterol México*. 2021; 86(4): 340-7.

84. Quezada-Diaz FF, Smith JJ, Jimenez-Rodriguez RM, Wasserman I, Pappou EP, Patil S *et al*. Patient-Reported Bowel Function in Patients With Rectal Cancer Managed by a Watch-and-Wait Strategy After Neoadjuvant Therapy: A Case-Control Study. *Dis Colon Rectum*. 2020; 63(7): 897-902.

85. Hupkens BJP, Breukink SO, Stoot JHMB, Toebes RE, van der Sande ME, Melenhorst J *et al*. Oncological Outcomes and Hospital Costs of the Treatment in Patients With Rectal Cancer: Watch-and-Wait Policy and Standard Surgical Treatment. *Dis Colon Rectum*. 2020; 63(5): 598-605.