

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO



REVISIÓN BIBLIOGRAFICA ACTUALIDAD EN EL CÁNCER COLORRECTAL  
CON ÉNFASIS EN LA TERAPIA NEOADYUVANTE TOTAL Y EL PROTOCOLO  
“WATCH AND WAIT” EN PACIENTES PORTADORES DE CÁNCER DE RECTO  
INFERIOR.

Tesis sometida a la consideración de la comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado en Especialidades Médicas para optar al grado y título de Especialista  
en Cirugía General

KEVIN ROMÁN AGUILAR

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2022



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**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, Kevin Rigoberto Román Aguilar, con cédula de identidad 113650521, en mi condición de autor del TFG titulado Revisión bibliográfica actualidad en el cáncer colorrectal con énfasis en la terapia neoadyuvante total y el protocolo "watch and wait" en pacientes portadores de cáncer de recto inferior.

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  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.

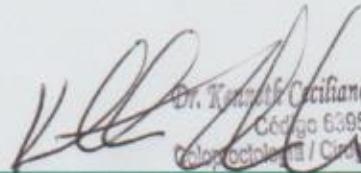
Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de 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.

  
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 declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

A Dios que me fortalece.  
A Stephanie, mi esposa por su apoyo incondicional.  
A mis padres que siempre han estado presentes.


"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidad Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Cirugía General"



Dr. Kenneth Ceciliano Moreira  
Código 6395  
Coloproctología / Cirugía General

---

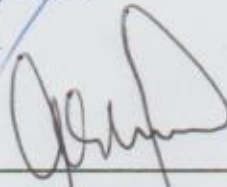
Dr. Kenneth Ceciliano Moreira  
**Profesor Guía**



Dr. Hernando Valverde Lozano  
Especialista Cirugía General  
Coloproctología Código: 3961

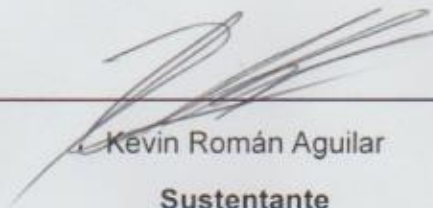
---

Dr. Hernando Francisco Valverde Lozano  
**Lector**



---

Dr. Alexander Sánchez Cabo  
**Coordinador Nacional Posgrado Cirugía General**



Kevin Román Aguilar  
**Sustentante**

## Tabla de Contenidos

Resumen .....	5
Introducción.....	6
Planteamiento de problema y propósito de esta revisión .....	7
Cáncer colorrectal .....	8
Incidencia y epidemiología.....	8
Factores de Riesgo .....	8
Características moleculares e Histopatología.....	10
Tamizaje y prevención del cáncer colorrectal.....	11
Diagnóstico.....	15
Signos y síntomas .....	15
Estadaje clínico.....	16
Tratamiento .....	19
Controversias relacionadas al manejo de cáncer de recto y la estrategia W&W.....	51
Análisis.....	53
Conclusiones.....	54
Bibliografía.....	56

## Resumen

El cáncer colorrectal es el segundo cáncer más común a nivel nacional, el mismo necesita de un manejo multidisciplinario para llevar a los mejores resultados. El propósito del presente trabajo es realizar una revisión sobre la bibliografía sobre la información más actualizada en el manejo del cáncer colorrectal, prestando énfasis en la recientes modalidad de manejo en el cáncer de recto inferior mediante tratamiento neoadyuvante total y observación en pacientes seleccionados que presentes respuesta clínica completa de su neoplasia.

## Introducción

El cáncer sigue siendo una de las patologías más complejas de tratar a nivel mundial, con continua evolución de su manejo asociado a los persistentes avances científicos que se desarrollan con el paso de los años. Durante la última década se han desarrollado diferentes protocolos de manejo a medida que se obtienen nuevos resultados de ensayos clínicos asociados al manejo quirúrgico y farmacológico.

En cuanto a la neoplasia colorrectal, en el 2020 se registró que correspondía al 10% del total de los diagnósticos de cáncer a nivel global, además, es responsable del 9,4% de las muertes por cáncer a nivel mundial y en Costa Rica tiene una incidencia estimada entre 17,3-22,8%<sup>1</sup>. En los Estados Unidos se diagnostican cada año unos 44.000 nuevos casos de cáncer de recto.<sup>2</sup>

En la última década se ha documentado que el uso de quimioterapia neoadyuvante en tumores de recto inferior puede contribuir al desescalar el estadiaje inicial, permitiendo un abordaje con cirugías conservadoras de esfínteres, además se ha documentado que con esquemas de quimioterapia asociado a radioterapia, denominado terapia neoadyuvante total (TNT), se puede llevar a una respuesta patológica completa entre un 15 a 19% de los casos,<sup>3</sup> lo que ha llevado a la hipótesis de realizar un manejo no quirúrgico de pacientes seleccionados y mantenerlos bajo estricta vigilancia, a lo que se ha llamado una estrategia de “watch and wait” (W&W). La finalidad de este trabajo de graduación es realizar de una revisión bibliográfica sobre el cáncer colorrectal y enfatizar sobre los últimos estudios internacionales sobre el uso de la TNT y W&W.

## Planteamiento de problema y propósito de esta revisión

El tratamiento quirúrgico del cáncer de recto se ha asociado a múltiples complicaciones y/o a la amputación del recto, llevando a los pacientes a estigmas sociales y disminución de su calidad de vida,<sup>4</sup>. De ahí la necesidad de buscar nuevas estrategias que logren disminuir dichas complicaciones mejorando la calidad de vida de los pacientes, sin comprometer los resultados oncológicos.

Desde el 2015 se ha propuesto el manejo no quirúrgico de pacientes seleccionados con neoplasia de recto inferior, con la utilización de esquemas de quimio radiación neoadyuvante, logrado así la disminución de necesidad de cirugía o realizar cirugías con menos morbimortalidad.<sup>5</sup>

Estos esquemas han logrado una respuesta patológica/clínica completa en hasta en un 25% de los casos y desarrollando nuevas estrategias en el manejo de estos pacientes.<sup>6</sup>

De los hechos anteriormente expuestos, nace la idea de realizar una revisión bibliográfica de los últimos hallazgos científicos en relación a la TNT, el protocolo W&W.



## Cáncer colorrectal

### Incidencia y epidemiología

El cáncer de recto continúa siendo un problema médico y social importante, con una incidencia de 135,000 nuevos casos de cáncer colorrectal diagnosticados anualmente en los Estados Unidos y siendo responsable de 50,000 muertes en dicho país<sup>7</sup>. Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, se estima que en Costa Rica el 22% de los nuevos diagnósticos de cáncer corresponden a cáncer de recto, siendo el tercer cáncer en incidencia entre la población costarricense.<sup>1</sup>

La edad promedio de diagnóstico en cáncer de recto es de 62 años en hombres y 63 años en mujeres. La incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal se estima que es 30% y 40% respectivamente, mayor en hombres que en mujeres. Tampoco se conoce bien la causa de este fenómeno, aunque se estima que se debe a interacciones entre los factores de riesgos y diferencias hormonales<sup>8</sup>.

### Factores de Riesgo

Se han identificados factores modificables y no modificables para el desarrollo de cáncer colorrectal, entre los factores modificables se encuentran: el fumado, la ingesta de alcohol, la dieta y la obesidad.

Más de la mitad (55%) de los cánceres colorrectales en los Estados Unidos presentan factores de riesgo modificables,<sup>9</sup> la actividad física y la ingesta de productos lácteos reducen el riesgo de cáncer colorrectal. La obesidad está asociada a un aumento en el riesgo de cáncer colorrectal, se ha identificado que el aumento en el tamaño de la cintura de los individuos es más importante que el exceso de peso, sobre todo en hombres. Asimismo, se ha observado que la actividad física, ocupacional o recreativa, reduce hasta en un 25% el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.<sup>10</sup>

En cuanto a la alimentación, se ha observado un aumento de riesgo asociado con el consumo de carnes rojas, con una disminución de riesgo con una dieta rica en fibra, frutas, vegetales y productos lácteos y calcio, vitamina D y folatos.<sup>11</sup> El consumo de bebidas alcohólicas (más de 3 al día) se ha asociado al desarrollo de

cáncer colorrectal, se ha observado que es dosis dependiente y no hay relación con el tipo de bebida alcohólica.<sup>12</sup> Es ampliamente conocida la relación entre el fumado y el cáncer, en cuanto al cáncer colorrectal no es la excepción.

En cuanto a los factores no modificables se ha observado que en países industrializados el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal es aproximadamente de un 6%, este riesgo se duplica en paciente con antecedentes heredofamiliares de familiares de primer grado con antecedentes de cáncer colorrectal. La enfermedad inflamatoria intestinal es otro importante factor de riesgo, se estima que los pacientes diagnosticados con colitis ulcerativa (CUCI) tienen un mayor riesgo de cáncer colorrectal en los primeros 10 años posteriores al diagnóstico, con un riesgo tan alto como 1% por cada año de enfermedad. Algunos estudios señalan un riesgo acumulativo de 2-7,5% a los 25-30 años de duración de la enfermedad y algunos tan alto como 13% a los 45 años de la enfermedad. En caso de los pacientes portadores de enfermedad de Crohn se estima que el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal es de 2,9% a los 10 años, 5,6% a los 20 años y 8,3% a los 30 años.<sup>7</sup>

Otro factor de riesgo no modificable son los síndromes familiares, se detectan mayormente en masculinos, y se considera que de un 20% a 30% de todos los cánceres colorrectales están asociados a uno de estos síndromes. La poliposis adenomatosa familiar corresponde a una mutación en la línea germinal del gen APC produciendo entre otros, múltiples adenomas en colon, con un riesgo de cáncer colorrectal de cerca del 100% a lo largo de la vida, con desarrollo de cáncer en promedio a los 39 años de vida. El síndrome de Peutz-Jeghers corresponde a un síndrome autosómico dominante, con riesgo de cáncer colorrectal en un 39% durante la vida, mientras que el síndrome de Lynch, anteriormente denominado cáncer de colon heredado no poliposo, también correspondiente a una mutación autosómica dominante conlleva un riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal para sus portadores hombres en un 70% durante toda su vida y en mujeres de un 40%.<sup>2</sup>

## Características moleculares e Histopatología

Tradicionalmente se habla de desarrollo del cáncer colorrectal como una secuencia progresiva que va del epitelio normal a un adenoma pequeño a un adenoma más grande, que se convierte en un carcinoma invasivo y posteriormente a enfermedad metastásica, esta secuencia se le denomina: adenoma-carcinoma, y es resultado de alteraciones en el genoma. Sin embargo, estas mutaciones genómicas varían según individuos, sin embargo, se han asociado genes específicos como los son KRA, TP53, SMAD4, BRAF entre otros.<sup>8</sup>

Si bien algunos de los cánceres colorrectales pueden desarrollarse de novo, la mayoría son el resultado de la mencionada secuencia adenoma carcinoma. Los pólipos neoplásicos son lo adenomas, los cuales tienen potencial maligno, se dividen en: adenomas tubulares los cuales presentan ramas de glándulas tubulares en su histología, los adenomas vellosos que tienen una apariencia de proyecciones largas similares a dedos en la superficie de su epitelio, mientras que los pólipos tubulovellosos que comparten características de ambos. Los adenomas tubulares son los más frecuentes y corresponde del 65%-80% de los pólipos removidos según la literatura internacional. Frecuentemente estos pólipos son pedunculados. Del 5% al 10% corresponden a pólipos vellosos los cuales en su mayoría son sésiles, y 10%-25% son tubulovellosos. El riesgo de malignidad dependerá del tamaño, grosor, histología y grado de displasia.<sup>2</sup>

## Tamizaje y prevención del cáncer colorrectal

La Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto recomienda que el tamizaje de cáncer colorrectal debe de ofrecerse de manera universal a todos los pacientes mayores de 45 a 50 años y terminarse entre los 75 y 86 años, basándose en la esperanza de vida y el estado de salud. Divide el tamizaje según el tipo de prueba y el riesgo de desarrollar cáncer.<sup>3</sup>

### *Muestreo de heces*

El método menos invasivo y de mayor habilidad en personas asintomáticas y de riesgo medio es el muestreo de heces para sangre oculta o ADN tumoral.

- Guayaco: Es el más antiguo de los métodos, detecta la presencia de grupo hemo de la porción no proteica de la hemoglobina. Puede verse afectado por la dieta, medicamentos, vitamina C, suplementos de hierro y la menstruación, y asociado a su baja especificidad lo ha llevado a su desuso.
- Test de inmunohistoquímica fecal, llamado FIT por sus siglas en inglés, es un método de detección de anticuerpos contra la proteína humana de la proteína globina de las células rojas sanguíneas, es mucho más específico que el guayaco, además de no necesitar modificaciones de la dieta y solo requerir una muestra de heces, es recomendado realizarlo anualmente.
- FIT-ADN: es un test de heces que combina FIT con detección de mutaciones de cáncer como KRAS, se recomienda cada 3 años, aunque es un estudio costoso, autores indican que puede rondar los \$650.<sup>3</sup>

### *Sigmoidoscopia flexible*

Permite la visualización de recto y los 25cm de colon, tiene la ventaja de poder realizarse en consultorio con mínima preparación y buena tolerancia por los pacientes, se utiliza generalmente en asociación con FIT, sin embargo, carece de posibilidad de detección de neoplasias localizadas más allá de los 25cm.<sup>3</sup>

### *Tomografía axial computarizada (TAC)*

Denominada colonoscopia virtual, se lleva a cabo realizando un TAC con el colon insuflado con dióxido de carbono, permite la reconstrucción en 3D de la mucosa colónica, tiene la ventaja de no necesitar sedación, se utiliza en pacientes con morbilidades asociadas y aquellos con colon tortuoso que no se puede realizar colonoscopia.<sup>3</sup>

### *Colonoscopia*

La colonoscopia es el estudio con mayor sensibilidad y especificidad para el cáncer colorrectal y pólipos, tiene la ventaja de ser diagnóstica y terapéutica (al poder remover pólipos), además de ser preventiva ya que elimina pólipos con potencial de malignidad. Asimismo, permite también la posibilidad de diagnosticar otras enfermedades como divertículos y enfermedad inflamatoria intestinal. Entre sus desventajas están que requiere preparación, debe sedarse al paciente, tiene riesgo como perforación del colon y sangrado, sus resultados pueden alterarse según la experiencia y técnica del operador.<sup>3</sup>

### *Tamizaje según riesgo*

En la siguiente tabla se muestran las recomendaciones de tamizaje según el riesgo del paciente y pruebas disponibles.

**Cuadro 1:** Tamizaje para cáncer colorrectal recomendado según el riesgo de los pacientes.

<b>Categoría de riesgo</b>	<b>Edad de inicio</b>	<b>Recomendaciones</b>	<b>Comentario</b>
Riesgo promedio	45-50	FIT anual o, FIT-ADN cada 3 años o, Sigmoidoscopia flexible cada 5 años o, Sigmoidoscopia flexible + FIT cada 10 años o, Colonoscopia cada 10 años o, Colonoscopia virtual cada 5 años	Si hay alteraciones debe realizarse una colonoscopia completa.
<b>Riesgo aumentado – Historia de pólipos en colonoscopia previa</b>			
Pólipo rectal pequeño	-	Colonoscopia cada 10 años	Excepto en pacientes con síndrome poliposo
Pacientes con 1-2 adenomas pequeños con displasia de bajo grado	5-10 años después de la polipectomía	Colonoscopia	El tiempo debe ser definido según los factores de riesgo de cada individuo.
Paciente con 3-10 adenomas, 1 adenoma mayor a 1 cm o adenomas vellosos con displasia de alto grado.	3 años posterior a la primera polipectomía	Colonoscopia	
Pacientes con más de 10 adenomas en un solo examen.	1 años posterior a la primera polipectomía	Colonoscopia	Descartar síndrome familiar
Paciente con adenomas mayores a 2cm	2-6 meses para verificar adecuada resección	Colonoscopia	
<b>Riesgo Aumentado – Pacientes con cáncer colorrectal</b>			
Paciente con cáncer colorrectal	3-6 meses posterior a cirugía si no se cuenta con colonoscopia previa completa y no se ha encontrado enfermedad irresecable o metastásica	Colonoscopia	

	durante la cirugía.  1 año En caso que se cuente con colonoscopia completa previo a la cirugía inicial.		
<b>Riesgo aumentado – Pacientes con antecedentes heredofamiliares</b>			
Cáncer colorrectal o enfermedad poliposa en familiares de primer grado antes de los 60 años o 2 o más familiares de primer grado.	Iniciar a los 40 años o a los 10 años antes del caso familiar más joven.	Colonoscopia	Cada 5 años
Cáncer colorrectal o enfermedad poliposa en familiares de primer grado después de los 60 años o 2 o más familiares de primer grado.	Iniciar a los 40 años según recomendaciones de pacientes con riesgo promedio .	Igual a los pacientes con riesgo promedio	
<b>Alto Riesgo</b>			
Portadores de Síndrome poliposo familiar.	Iniciar a los 10-12 años	Sigmoidoscopia anual	
Portador de síndrome cáncer de colon heredado no poliposo.	Iniciar a los 20-25 años o 10 años previo al caso familiar más joven.	Colonoscopia cada 1 o 2 años	
Enfermedad inflamatoria intestinal	El riesgo de cáncer inicia a los 8 años de inicio de pancolitis, o a los 12-15 años del inicio de colitis del lado izquierdo del colon.	Colonoscopia con biopsia	Cada 1 a 2 años

**Fuente:** Modificado de Dimick, J. (Ed.) (2021). Greenfield's Surgery: Scientific Principles and Practice. Lippincott Williams & Wilkins.

## Diagnóstico

Actualmente muchas de las neoplasias de colon y recto se diagnostican por medio de exámenes de tamizaje, sin embargo, múltiples casos se diagnostican posterior a que el paciente inicia con síntomas, es importante tener alta sospecha por lo inespecíficos que pueden ser estos síntomas.

## Signos y síntomas

Los síntomas se relacionan con el sitio del tumor en el colon y recto, sin embargo, los de mayor prevalencia son:

- Dolor abdominal inespecífico: generalmente es dolor difuso, tipo cólico, sin embargo, puede localizar en caso de invasión local o perforación.
- Cambios en patrón defecatorio: cambios en el patrón como constipación asociada a distensión abdominal sugieren lesiones obstructivas, mientras que algunos pacientes con tumores de recto pueden manifestar síntomas de diarrea, la literatura recomienda estudiar todo paciente con cambio en el patrón defecatorio que sea mayor de dos semanas.
- Sangrado: los tumores de sigmoides y recto pueden presentarse con sangrado, usualmente indoloro con sangra color oscuro y en mezcla con heces, asocian tenesmo.
- Anemia: pacientes con anemia inespecífica puede asociarse a tumores de colon proximal y deben estudiarse con colonoscopia.
- Anorexia y pérdida de peso: en casos avanzados, las enfermedades neoplásicas se asocian a anorexia y pérdida de peso, deben descartarse cáncer de colon entre el diagnóstico diferencial.<sup>2,3,8</sup>



Los signos más frecuentes en pacientes con cáncer de colon y recto son:

- Palidez.
- Masas abdominales palpable.
- Masa palpable al tacto rectal.
- Hepatomegalia en casos de enfermedad metastásica a hígado.
- Masa palpable en fondo de saco de Douglas en caso de carcinomatosis peritoneal.<sup>2,3,8</sup>

Es importante recordar que el cáncer de colon y recto también puede ser detectado de manera incidental mientras se estudia al paciente por otras patologías cuando se realizan estudios de imágenes.<sup>8</sup>

Entre los diagnósticos diferenciales del cáncer colorrectal se incluye, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatorio intestinal, colitis isquémica, enfermedades anorrectales benignas como las hemorroides y prolapsos rectales.<sup>2,3,8</sup>

## Estadaje clínico

Para el estadaje del cáncer de colon y recto es ampliamente utilizado el sistema TNM del Comité conjunto estadounidense sobre el cáncer (AJCC por sus siglas en inglés)

El mismo establece los criterios de T: Grado de invasión tumor, N: Invasión a nódulos linfáticos regionales y M: Metástasis a distancia.<sup>13</sup>

En los siguientes cuadros se muestra la clasificación más reciente de la AJCC.

**Cuadro 2:** Categoría T, grado de invasión tumoral

<b>Categoría T</b>	<b>Criterio</b>
TX	No se puede identificar un tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Tumor <i>is situ</i> , no sobrepasa la muscular de la mucosa
T1	Tumor invade la submucosa pero no a la muscular propia
T2	Tumor invade la muscular propia
T3	Tumor atraviesa la muscular propia hacia tejido pericorrecal
T4	Tumor invade el peritoneo visceral o órgano adyacente
T4a	Tumor invade el peritoneo visceral
T4b	Tumor invade órganos o estructuras adyacentes

**Fuente:** Modificado de Amin, M. Edge, S. Greene, F. Byrd, D. (Ed.) (2017) AJCC Cancer Staging Manual 8<sup>th</sup> ed. Springer.

**Cuadro 3:** Categoría N, respecto a la invasión nódulos linfáticos.

<b>Categoría N</b>	<b>Criterio</b>
NX	No se pueden establecer los nódulos linfáticos
N0	No se evidencian nódulos linfáticos metastásicos
N1	1-3 nódulos están positivos
N1a	1 nódulo positivo
N1b	2-3 nódulos positivos
N1c	No hay nódulos positivos, pero existen depósitos tumorales en subserosa, mesenterio o pericoron no peritonizado o tejido mesorrecal.
N2	4 o más nódulos regionales positivos
N2a	4-6 nódulos positivos
N2b	6 o más nódulos positivos

**Fuente:** Modificado de Amin, M. Edge, S. Greene, F. Byrd, D. (Ed.) (2017) AJCC Cancer Staging Manual 8<sup>th</sup> ed. Springer.

**Cuadro 4:** Categoría M, refiere la metástasis a distancia.

<b>Categoría M</b>	<b>Criterio</b>
M0	Sin evidencia de enfermedad metastásica.
M1	Metástasis a uno o más sitios u órganos o peritoneo.
M1a	Metástasis a un solo órgano o sitio (pulmón, hígado, ovario, nódulos no regionales) sin invasión a peritoneo.
M1b	Metástasis a dos órganos o sitios sin metástasis peritoneal.
M1c	Metástasis peritoneal con o sin metástasis a otros sitios u órgano.

**Fuente:** Modificado de Amin, M. Edge, S. Greene, F. Byrd, D. (Ed.) (2017) AJCC Cancer Staging Manual 8<sup>th</sup> ed. Springer.

Los grupos de pronóstico según el estadiaje son los siguiente:

**Cuadro 5:** Grupos pronostico según el estadiaje TNM

<b>Etapa</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4B	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1-N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1-N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4A	N2a	M0
	T3-T4A	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1c

**Fuente:** Modificado de Amin, M. Edge, S. Greene, F. Byrd, D. (Ed.) (2017) AJCC Cancer Staging Manual 8<sup>th</sup> ed. Springer.

Si el estadiaje se realiza de manera clínica se colocará el prefijo c (CTNM), si es posterior a cirugía y es el reporte patológico se colocará el prefijo p (pTNM), si el estadiaje patológico se realiza posterior a que el paciente halla recibido tratamiento con quimio o radioterapia se colocará el prefijo y (ypTNM).

## Tratamiento

El tratamiento quirúrgico es considerado como la terapia de elección para las neoplasias colorrectales, sin embargo, algunos pacientes se benefician de terapia médica inicial y algunos no se beneficiarán del todo de una cirugía, se debe tomar en cuenta el estadiaje del paciente, sus comorbilidades, sus antecedentes heredofamiliares, así como sus deseos y expectativas. Adicionalmente, el tratamiento difiere según la localidad anatómica.

### *Evaluación preoperatoria*

La evaluación preoperatoria tiene como objetivo mejorar las condiciones del paciente para optimizar su recuperación y evitar complicaciones post quirúrgicas.

En cuanto las infecciones de sitio quirúrgico es conocido que los pacientes sometidos a cirugía de colon y recto por cáncer pueden verse afectados de un 4% a 26% lo cual incide en un mayor tiempo de hospitalización y aumento de los costos.<sup>14</sup> Tradicionalmente se ha considerado que la preparación intestinal puede reducir la carga bacteriana en caso de salida de material fecal transoperatorio y se ha considerado un punto clave en la cirugía colorrectal, sin embargo los estudios prospectivos no han logrado demostrar un beneficio y reducción de las infecciones de sitio quirúrgico con la preparación intestinal prequirúrgica, sin embargo si se ha logrado demostrar una disminución en infecciones de sitio quirúrgico así como disminución en fuga de anastomosis con el uso de antibioticoterapia prequirúrgico asociado a la preparación intestinal, con riesgo de infección por *clostridium difficile*.<sup>15</sup>

Se ha logrado demostrar una reducción de infección de sitio quirúrgico de hasta un 66% cuando se utilizan antibióticos con cobertura anaerobia y aerobia previo a cirugía colorrectal, tanto vía oral como aplicación intravenosa.<sup>16</sup>

Los estudios recomiendan la aplicación de una cefalosporina de segunda generación por 30 minutos previo a la cirugía; en pacientes alérgicos a las penicilinas se recomiendan la aplicación de ciprofloxacina o gentamicina en combinación con metronidazol o claritromicina. Se ha utilizado en algunos sitios el

ertapenem, carbapenémico con actividad tanto aeróbica como anaeróbica, como alternativa a las cefalosporinas de segunda generación, el mismo tiene una vía media de mayor duración lo que reduce la necesidad de segundas dosis durante procedimientos prolongados, sin embargo, tienen mayor riesgo de infección por *clostridium difficile*.<sup>17</sup>

El control glicémico es otro punto importante en la prevención de infecciones de sitio quirúrgico, otros puntos a considerar son evitar fumado, uso de maquinilla en vez de rasuradoras y mantener adecuada temperatura y oxigenación durante la anestesia.<sup>2,8</sup>

El riesgo de trombosis venosa profunda puede reducirse con el uso de medias compresivas durante y posterior a la cirugía, así como también el uso profiláctico de heparina de bajo peso molecular, la Asociación Americana de Oncología recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular desde antes de la cirugía y continuarlo hasta 7 a 10 días en el post quirúrgico.<sup>8</sup>

Los pacientes con comorbilidades asociadas deben recibir valoración integral multidisciplinarias con el fin de optimizar sus patologías crónicas.

Los pacientes en que se planee la realización de una ostomía deben ser valorados previo a la cirugía por el equipo de atomizados con el fin de localizar el mejor sitio para la misma, además de información y capacitación en el cuidado de las ostomías al paciente y sus familiares y/o cuidadores.

El protocolo ERAS por sus siglas en inglés de Enhanced Recovery After Surgery, inicialmente publicadas en los noventas, tienen como finalidad acelerar la recuperación y mejorar los resultados de la cirugía disminuyendo la estancia hospitalaria y de esta manera los costos.

Entre los puntos claves de su cuarta y más reciente edición publicada en 2018 se destaca:

1. Preadmisión hospitalaria.
  - a. Información al paciente con información, educación y consentimiento informado adecuado.
2. Optimización prequirúrgica.
  - a. Estratificación del riesgo prequirúrgico.
  - b. Suspender el tabaquismo.
  - c. Evitar el abuso del alcohol.
3. Pre rehabilitación.
  - a. Mejorar el estado físico y mental previo a la cirugía.
4. Cuidado nutricional prequirúrgico.
  - a. Establecer el estado nutricional.
  - b. Suplementación oral al menos de 7-10 días previo a la cirugía.
5. Manejo de la anemia.
  - a. Evitar las transfusiones prequirúrgicas, se ha demostrado que aumentan el riesgo de infección de sitio quirúrgico, así como riesgo de sepsis y shock séptico post quirúrgico.
  - b. La suplementación con hierro oral o intra venoso ha demostrado mejorar la anemia de enfermedad crónica que presentan los pacientes portadores de cáncer colorrectal.
6. Prevención de náuseas y vómito.
  - a. Las náuseas y el vómito conllevan a deshidratación, retraso en el inicio de la dieta, prolongación de la estancia hospitalaria y los costos.
  - b. Se recomienda un manejo multimodal con participación activa del departamento de anestesia.
7. Profilaxis antibiótica.
  - a. Se recomienda la profilaxis antibiótica 60 minutos previo a la incisión en piel.
  - b. Terapia antibiótica oral en pacientes que se realice preparación intestinal mecánica.

- c. Preparación de la piel con preparaciones a base de clorhexidina sin alcohol.
8. Preparación intestinal mecánica.
- a. No se ha demostrado beneficio en la preparación intestinal mecánica sola, sin embargo, algunos estudios la aprueban con combinación de terapia antibiótica oral.
9. Fluidos y electrolitos prequirúrgicos.
- a. Los pacientes deben llegar a sala de operaciones lo más cerca posible de la euvolemia y con corrección de cualquier trastorno electrolítico que se halla presentado.
10. Ayuno y carga de carbohidratos prequirúrgico.
- a. Se recomienda ayuno de 6 horas prequirúrgicas para sólidos.
  - b. Se recomienda carga de carbohidratos hasta dos 2 horas previas de la cirugía.
11. Prevenir la hipotermia transoperatoria.
- a. Utilización de métodos de calentamiento activo durante la cirugía.
12. Abordaje quirúrgico.
- a. Se recomienda en lo posible la realización de cirugía con abordaje mínimamente invasivo.
13. Drenajes.
- a. No se ha demostrado beneficio en el uso rutinario de drenajes intraabdominales.
14. Sonda nasogástrica.
- a. No hay evidencia de beneficio en uso de sonda nasogástrica post quirúrgico y se recomienda su retiro antes de la reversión de la anestesia si se utiliza transoperatoria.
15. Analgesia postquirúrgica.
- a. Se recomienda evitar opioides y se recomienda un abordaje multidisciplinario con analgesia espinal/epidural o bloqueos cuando este indicado.

16. Tromboprofilaxis.

- a. Se recomienda el uso de profilaxis mecánica hasta recobrar la movilidad.
- b. Se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular al menos 7 días postquirúrgicos.

17. Balance hídrico y electrolítico postquirúrgico.

- a. Se recomienda mantener balances neutros.
- b. Se recomienda corrección de cualquier trastorno electrolítico.

18. Uso sonda Foley.

- a. Se recomienda minimizar el uso de sondas urinarias según las características del paciente, se sugiere suspenderlas en los primeros 3 días postquirúrgicos.

19. Prevención del íleo postquirúrgico.

- a. Se recomienda evitar opioides, utilizar analgesia multimodal.
- b. Se recomienda uso de bisacodilo, óxido magnesio, café y movilidad temprana para contrarrestar el íleo postquirúrgico.

20. Control glicémico postquirúrgico.

- a. Se recomienda mantener metas de glicemias en post quirúrgico.
- b. En pacientes con hiperglicemias severas se recomienda manejo en unidad de cuidados intensivos.

21. Cuidados nutricionales en el postquirúrgico.

- a. Se recomienda el reinicio de la dieta al siguiente día de la cirugía.
- b. Se recomienda mantener inmunonutrición posterior a la cirugía.

22. Movilización Temprana.

- a. Se recomienda iniciar la movilización al siguiente día de la cirugía.<sup>18</sup>



### *Tratamiento quirúrgico*

El objetivo de la cirugía con intento curativo en pacientes con cáncer colorrectal es lograr remover todo el tumor con el segmento de colon o recto afectado asegurando márgenes de resección libres de tumor y obtener una resección en bloque que contenga el mesenterio junto con los vasos sanguíneos y los nódulos linfáticos regionales.<sup>8</sup>

El sitio anatómico del tumor primario dictará el tipo de cirugía a realizar, es importante recordar que el drenaje linfático en el colon se encuentra localizado de manera primaria en submucosa y la serosa, y su flujo se extiende longitudinalmente hacia ambos lados aproximadamente por un centímetro, por ello, se recomienda un margen de resección de al menos cinco centímetros del tumor primario para evitar recurrencias en la anastomosis. En caso de la longitud de íleon terminal en pacientes con cáncer localizado en ciego no se ha observado afectación en recurrencia a nivel de la anastomosis independientemente del punto de resección. En caso de pacientes con cáncer en recto se ha observado que el flujo linfático corre hacia arriba y que las células tumorales rara vez se extienden hacia zona distal del tumor más allá de un centímetro, por lo que se considera un margen de resección de dos centímetros o incluso menor si se ha brindado terapia neoadyuvante como seguro.<sup>8</sup>

Es importante recordar que el drenaje linfático se llevará a cabo desde los nódulos localizados en la pared colónica denominados epicolicos, hacia los nódulos paracolicos localizados cerca de las apéndices epiploicas para luego dirigir su drenaje a los nódulos intermediarios en el centro del mesentérico y finalizar en los nódulos centrales o apicales que se encuentran en la raíz del mesenterio. Aunque los tumores de colon generalmente se esparcen siguiendo esta secuencia, no son raras las metástasis que saltan entre los grupos ganglionares, de ahí la importancia de realizar una adecuada disección ganglionar, removiendo la mayor cantidad de nódulos linfáticos y llevando la disección hasta los nódulos apicales.

En los casos de tumores que invaden otros órganos, se ha descrito que una resección en bloque tiene mejores resultados oncológicos que intentar disecar entre las estructuras invadidas.

Si bien se ha descrito la técnica de “no tocar” con control vascular y evitar la manipulación del tumor para evitar la teórica liberación de células tumorales al torrente sanguíneo, los estudios recientes no han logrado demostrar mejoría en los resultados.<sup>8</sup>

*Cirugía a realizar según localización del tumor*

### **Cáncer de colon**

Los pacientes con lesiones malignas con biopsia positiva y que no tengan contraindicación para una cirugía mayor y presenten ausencia de metástasis se les debe ofrecer una resección quirúrgica.<sup>8</sup>

Para los pacientes que presenten un cáncer localizado en colon ascendente y ciego se debe realizar una hemicolectomía derecha, lo cual implica la división vascular de la arteria ileocolica y los vasos cólicos derechos además de la rama derecha de la arteria cólica media. Se debe retirar en bloque el colon afectado junto con su mesenterio y el omento que esté unido al mismo.<sup>8</sup>

En cuanto a los pacientes con tumores que se localizan en el colon transversal y hacia la flexura hepática se les debe realizar una hemicolectomía derecha extendida en la cual se debe ligar adicionalmente los vasos cólicos medios.<sup>8</sup>

Para los pacientes con tumores en centro del colon transversal se puede optar por una colectomía del transversal, la cual requiere la ligadura de los vasos cólicos medios junto con la movilización del ángulo esplénico y hepático para reconstrucción. Mientras que para los pacientes que presenten un tumor localizado en colon transversal hacia la flexura esplénica, colon descendente o sigmoide, se debe realizar una hemicolectomía izquierda, que implica la división de los vasos la rama izquierda de la arteria cólica media y la arteria cólica izquierda.<sup>8</sup>

Hasta en el 5% de los pacientes puede presentarse con tumores sincrónicos los cuales pueden realizarse dos resecciones por separado o con una extensión de la resección de manera que abarque las dos lesiones.<sup>8</sup>

Pacientes con tumores de recto requieren abordaje según múltiples factores, influirá la localización, el estadio clínico, la relación con las estructuras genitourinarias y puede afectar la calidad de vida de los pacientes según el abordaje quirúrgico que se realice.<sup>8</sup>

El tacto rectal suele ser el primer contacto del cirujano con los tumores de recto, si bien la estratificación del estadiaje clínico suele diferir del patológico, una masa tumoral móvil al tacto sugiere una lesión confinada a las paredes del recto, mientras que si se encuentra fija sugiere penetración a planos profundos, el ultrasonido transrectal puede diferenciar entre las diferentes capas del recto en tumores tempranos, sin embargo, al tener un rango focal corto no se logra valorar adecuadamente las estructuras adyacentes; la tomografía axial computarizada brinda mejores imágenes en cuanto la relación de las estructuras pélvicas, sin embargo, tiene baja resolución en tejidos en comparación con la resonancia magnética nuclear (RMN) y se prefiere para descartar metástasis a otros órganos. La RMN se ha convertido en la herramienta más utilizada para el estadiaje locoregional brindando excelente visualización entre el tumor y las estructuras cercanas.

### **Cáncer de recto**

#### Resección transanal

Inicialmente descrita en el Hospital de San Mark en 1977 por Morson con baja recurrencia después de realizar escisión con márgenes negativos para tumores en estadio temprano, localizados en la pared intestinal y sin invasión linfática. El procedimiento consiste en la realización de una resección local de la pared del recto que presente el tumor, entre las técnicas descritas destacan la microcirugía endoscópica transanal (TEM por sus siglas en inglés) y la cirugía mínimamente invasiva transanal (TAMIS por sus siglas en inglés). Tiene el beneficio de evitar las

lesiones urogenitales y la disfunción sexual, sin embargo, al no poder realizarse una disección linfática debe reservarse solo para pacientes con bajo riesgo de metástasis ganglionar, se recomienda en tumores que:

- Menores de tres centímetros con afectación menor al 30%-40% de la circunferencia del recto.
- La lesión es móvil al tacto rectal.
- Localizadas a la submucosa en el ultrasonido transanal.
- Sin evidencia de invasión linfática por ultrasonido, TAC o RMN.
- Localización en recto inferior y medio no más de 8cm del margen anal.<sup>3,8</sup>

Es importante que los pacientes que sean sometidos a este tipo de procedimiento presenten una evaluación de la funcionalidad del esfínter anal previo a la cirugía, ya que, se ha relacionado a este tipo de tratamiento puede alterar la funcionalidad de la misma o requerir la resección parcial del esfínter anal interno.

Tradicionalmente se ha reservado la resección transanal para paciente con tumores T1 confinados a la submucosa. Sin embargo, si las características histológicas son desfavorables (tumores con invasión linfovascular o pobremente diferenciados) debe considerarse una resección formal dado el riesgo de metástasis linfática, incluso aquellos pacientes que son sometidos a resección transanal y el reporte patológico revela las mencionadas características de riesgo debe ser considerado para una resección formal o aplicación de quimio radiación adyuvante.<sup>3</sup>

Para definir la profundidad de la invasión en los tumores T1 Kikuchi dividió la submucosa en tercios, se ha documentado que la el riesgo de metástasis linfática en tumores localizados en 1/3 superficial de la mucosa (SM1) es de un 3% sin embargo, aumenta hasta un 23% en tumores con invasión profunda (SM3) y es comparable a la de tumores T2. Por lo tanto la resección transanal se recomienda en tumores T1 sin características histológicas de riesgo que conlleva un riesgo de metástasis linfática de un 6% y se ha visto que pueden ser tratadas con potencial curativo solo con este tipo de cirugía.<sup>3</sup>

## Resección transabdominal para cáncer de recto

El objetivo de la cirugía será la erradicación del tumor primario en bloque con el drenaje linfático y el mesorrecto, este procedimiento se ha denominado escisión

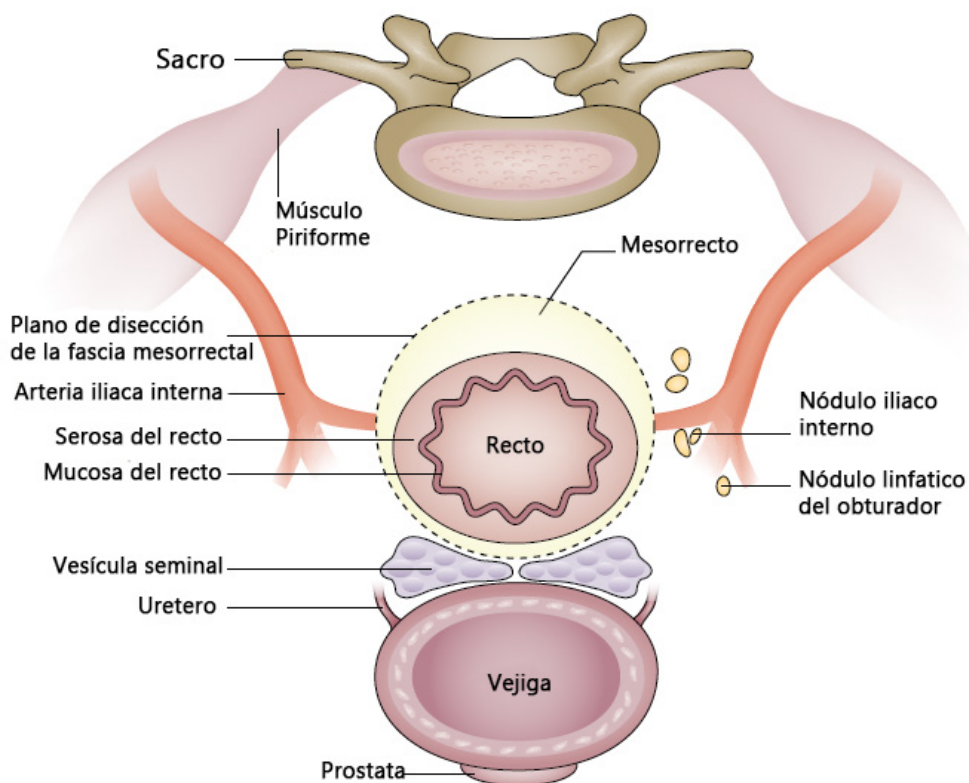


Figura 1: Escisión total del mesorrecto, visualización esquemática de la pelvis, la línea punteada muestra el plano de escisión donde el recto y su grasa mesorrectal son retirados en bloque. Modificado de Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;17(7):414-429.

total del mesorrecto, y debe llevarse a cabo por medio de los planos entre el mesorrecto y la fascia presacrales bajo visión directa (Figura 1). Su objetivo es lograr márgenes negativos que proporcionan resultados oncológicos óptimos con bajo riesgo de sangrado de las venas presacrales, disminuir el riesgo de lesión de los nervios hipogástricos. La sección del recto amerita un margen de 2 centímetros, mientras que se ha observado invasión linfática en mesorrecto hasta 3 a 4 centímetros distales al tumor, por lo que se recomienda un margen de 5 centímetros desde el tumor.<sup>8</sup>

### **Resección anterior baja**

En este procedimiento se procede a la división del recto distal al tumor con una grapadora dejando un muñón rectal corto el cual se anastomosa con el colon con una grapadora circular para crear una anastomosis colorrectal. El riesgo de fuga de esta anastomosis va de un 3% a un 34%, dependiendo de las características del paciente, la técnica quirúrgica empleada y la distancia de la anastomosis al margen anal, la fuga de anastomosis puede llevar a sepsis y comprometer la posibilidad de salvar los esfínteres, llevar a una ostomía permanente e incluso comprometer la vida del paciente. El uso de ileostomía de protección no disminuye el riesgo de fuga, sin embargo, si mitiga el grado de complicaciones en relación a una fuga, por otro lado, puede llevar a deshidratación, alteraciones electrolíticas, aumento de los días de hospitalización, además de que el paciente requiere educación por parte del servicio de ostomizados.<sup>8</sup>

### **Resección abdominoperineal**

Para los pacientes que presenten una lesión en recto inferior la cual se encuentre infiltrando los músculos elevadores, los músculos del esfínter anal, o que no se logren márgenes adecuados de resección, se ha abocado hacia una resección abdominoperineal, la cual conlleva a una resección en bloque del recto con mesorrecto con los músculos elevadores y la creación de una ostomía permanente.<sup>8</sup>

### *Complicaciones asociadas a cirugía de colon y recto*

- **Íleo:** Se define como la disfunción motora del intestino posterior a cirugía abdominal, usualmente ocurre por una excitación de los nervios del sistema parasimpático esplácnico por la manipulación intestinal, aunque puede asociarse a otras causas como trauma o cirugía a otros órganos. La recuperación usual es de horas en la motilidad gástrica, 1 a 2 días para

intestino delgado y de 2 a 3 días para el colon, la recuperación de la coordinación motora puede requerir hasta 5 días. En caso de prolongación debe distinguirse entre una oclusión mecánica.

- **Fuga de anastomosis:** falla en la cicatrización de la anastomosis que está relacionada a múltiples factores como lo son: técnica quirúrgica, la irrigación, la tensión de la anastomosis, la nutrición del paciente e inflamación crónica por cáncer. Se ha descrito un rango de 1-5% en caso de anastomosis intraabdominales y de un 5-30% para anastomosis pélvicas, entre más cerca al margen anal, mayor el riesgo de fuga.
- **Abscesos:** En la cirugía electiva colorrectal suele deberse al derramamiento del contenido colónico, especialmente sobre hematomas o tejido desvitalizado.
- **Fistulas:** Pueden presentarse como complicaciones secundarias a abscesos y fuga de anastomosis.
- **Hemorragia presacral:** Por lesión de las venas presacrales durante la disección del recto, un 15% de la población presenta unión entre la vena basivertebral con las venas presacras que pueden llevar a hemorragia masiva en caso de lesión.
- **Hemorragia de la anastomosis:** Puede presentarse ente un 0.5% a 1% y usualmente es autolimitado.
- **Lesión esplénica:** Se reporta en un 3% de los procedimientos secundario a la movilización de la flexura esplénica.
- **Lesión uretral:** La inflamación, la radiación, cirugías previas, alteración en la anatomía pueden llevar a una lesión ureteral que se ha reportado ente un 0.3% a un 10% en caso de cirugía colorrectal.
- **Disfunción vesical:** Secundario a lesión de la inervación parasimpática durante la disección del recto se ha reportado entere un 20% a 30% de los pacientes post operados, requiriendo mantener sonda Foley por días. La mayoría recupera con el tiempo sugiriendo que la posible lesión es secundaria a tracción o edema postquirúrgico.

- **Disfunción sexual:** Asociado a lesión nerviosa parasimpática postquirúrgica en la disección de recto, también se asocia a otros factores como la edad, el libido prequirúrgico, la presencia de pareja y la radiación, se reporta entre un 15% a 60%. Puede mejorar de manera espontánea entre los 6 a 12 meses, se ha observado una mejoría con el uso de sildenafil.
- **Incontinencia fecal:** En caso de cirugía conservadora de esfínter y con anastomosis bajas se ha reportado una incidencia de un 20-50%, de causa multifactorial asociado a lesión de esfínteres, denervación de los músculos pélvicos y la radiación.
- **Neuropatía femoral y peroneal:** asociado a retractores y mal posicionamiento durante la cirugía.
- **Infección sitio quirúrgico:** Si bien son comunes durante cirugía colorrectal es importante la profilaxis antibiótica y seguir las recomendaciones más adelantadas descritas.
- **Hernia postincisionales:** Toda cirugía abdominal tiene riesgo del desarrollo de una hernia postincisional, afecta sobre todo a pacientes obesos, tabaquistas, uso de esteroides y aquellos que presentan infección del sitio quirúrgico.



### Complicaciones propias de una ostomía

- ✓ **Dermatitis:** Hasta un 30% de pacientes reportan dermatitis, sobre todo durante el prime año, puede ser secundario a los fluidos o los adhesivos. (figura 2)
- ✓ **Retracción:** Por fallo en una adecuada movilización contribuye también en paciente obesos, se presenta en el 1-6% de las colostomías y entre 3% a



Figura 2: Dermatitis de ostomía. Modificado de: Bafford AC, Irani JL. Management and complications of stomas. Surg Clin North Am. 2013 Feb;93(1):145-66.

17% de las ileostomías.

- ✓ **Necrosis:** Causada por falla en la irrigación o por congestión venosa, secundaria a movilización inadecuada o fascia muy “cerrada”, se presenta en 1% a 10% de las colostomías y 1% a 5% de las ileostomías.
- ✓ **Estenosis:** Puede darse en un 2% a 10% de las ostomías sobre todo en pacientes portadores de enfermedad de Crohn.

**Prolapso:** Presente en un 11 a 12% de las ostomías, es más frecuente en las colostomías y en las ileostomías en asas, puede contribuir a su causa un defecto en la fascia mayor que el necesario. (Figura 3)



Figura 3: Prolapso ostomía. Modificado de: Bafford AC, Irani JL. Management and complications of stomas. Surg Clin North Am. 2013 Feb;93(1):145-66.

- ✓ **Hernias paraostomales:** Afecta hasta el 37% de las colostomías y 16% de las ileostomías, sobre todo en pacientes con obesidad, uso de esteroides, tabaquistas y malnutrición. Pueden complicarse con dolor, incarceration y estrangulación. Posterior a reparación pueden presentar recurrencia.<sup>4</sup> (Figura 4)



Es

Figura 4: Hernia paraostomal. Modificado de: Bafford AC, Irani JL. Management and complications of stomas. Surg Clin North Am. 2013 Feb;93(1):145-66.

Es evidente que la cirugía, aunque establecida como el tratamiento de elección en el cáncer colorrectal, no está exento de complicaciones que pueden afectar de manera directa la calidad de vida de los pacientes, incluso llevándolos a requerir de intervenciones quirúrgicas adicionales para lograr la corrección de algunas, sin dejar de lado los riesgos de complicaciones que pueden llevar a la muerte.

### **Radioterapia neoadyuvante y quimioterapia para los tumores localmente avanzados**

Se ha observado el beneficio de la radioterapia neoadyuvante en combinación con la cirugía en la disminución de la recurrencia local de tumores de recto. En 2001 Kapiteijn y colaboradores realizaron estudio en el cuales demostraron la disminución de recurrencia local con la aplicación de radioterapia (5 Gy por día durante 5 días) en conjunto a cirugía con escisión total de mesorrecto.<sup>19</sup> Además, Sauer y colaboradores en el 2004 reportaron que el uso de quimioterapia (5-fluoracilo en infusión continua durante 120 horas a dosis de 1g/m<sup>2</sup> de superficie corporal/día) pre y post quirúrgica en asociación con radioterapia (5040 Gy fraccionado a 180 Gy / día) mejoraban el control local con menor toxicidad, sin embargo, no aumentaba la sobrevida global.<sup>20</sup> Estos hallazgos de mejorar el control

local con menor toxicidad para los pacientes con el uso de quimio y radiación preoperatoria en comparación al uso de solo radiación fue confirmado por la Organización Europea para Estudio y Tratamiento del Cáncer (EORTC) con su estudio de protocolo EORTC 22921<sup>21</sup>

El brindar tratamiento con quimio radiación preoperatoria para los paciente con tumores de recto se ha denominado terapia neoadyuvante total (TNT), Se ha demostrado que este esquema en comparación con el uso de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía y quimio radiación adyuvante brinda mejores resultados en cuanto a tolerancia, menor toxicidad y mejora los resultados oncológicos, así como brindar disminución del tumor o una respuesta clínica/patológica completa en los pacientes sometidos a esta.<sup>22</sup> En una revisión y metaanálisis sobre los resultados obtenidos utilizando la TNT donde se revisaron 28 estudios con un total de 2579 pacientes se obtuvieron que la respuesta patológica completa fue de un 22,4%, además los pacientes presentaron una mejor sobrevida global y tiempo libre de enfermedad que aquellos que se les brindó solo quimio radiación. Se registró un descenso del estadiaje de nódulos linfático inicial a pN0 entre un 30-91.6% de los pacientes y el perfil de seguridad y toxicidad fue comparable con otros esquemas.<sup>23</sup> Adicional a estos hallazgos, Liu *et al.* Publicaron un metaanálisis en el que se incluían 2196 pacientes sometidos a TNT contra terapia quimio radiación prequirúrgica estándar y documentaron una mayor respuesta patológica completa y mayor tiempo libre de enfermedad en los pacientes que se les aplicó TNT, en cuanto la toxicidad, registraron mayor toxicidad en el grupo de terapia TNT (49% contra 29%) dada por diarrea, náuseas, neutropenia y fatiga principalmente.<sup>24</sup> De la misma manera Kasi y colaboradores reportaron en su metaanálisis publicado en el 2020 una superioridad de la TNT comparada con la terapia estándar reportando una respuesta patológica completa en un 29.9% contra un 14.9% en la terapia estándar, sin diferencia ente la posibilidad de realización de cirugía con preservación de esfínteres ni en la realización de ileostomías, sin embargo, con una mejora en la sobrevida libre de enfermedad para los pacientes que recibieron TNT.<sup>25</sup> Lo anterior expone las ventajas oncológicas de la utilización de un esquema TNT en comparación con al terapia tradicional, aumentando la

respuesta patológica completa en un porcentaje importante de pacientes sin aumento de los efectos adversos en relación a toxicidad de la quimio radiación, además teniendo rendimientos comparables en la realización de diversas técnicas quirúrgicas como en caso de cirugía de conservación de esfínteres.

En paciente con tumores de recto avanzados T3-4 en los que no es posible realizar una cirugía con márgenes de resección se comparó el uso de esquema corto de 5x5 Gy en 5 días más 4 ciclos de quimioterapia de 5-Fluoracilo, leucovorina y oxaliplatina (FOLFOX) contra un esquema largo de radiación de 50.4 Gy en 28 fracciones de 1,8 Gy junto con FOLFOX. Pese a que no hubo diferencia entre los resultados de sobrevida, se observó una menor toxicidad en el esquema corto de radioterapia.<sup>26</sup>

García y colaboradores brindaron un esquema de quimioterapia capecitabina + oxaliplatina (CAPOX) y radioterapia concomitante y realizaron resección transanal a paciente con tumores de recto inferior T2N0 y demostraron una respuesta patológica completa en un 49% de los pacientes.<sup>27</sup>

También, Fernández y colaboradores compararon la quimio radiación seguida de cirugía y quimioterapia contra la quimioterapia seguida de quimio radiación y cirugía en pacientes portadores de neoplasia de recto inferior T3-4 y/o N+ y compararon un grupo de paciente que recibieron CAPOX en combinación con radioterapia seguido de cirugía y 4 ciclos de CAPOX adyuvante (grupo A), con un grupo que recibió CAPOX más la misma terapia radiación seguido de cirugía (grupo B). Los resultados obtenidos posterior a un seguimiento de 69 meses fue de una recurrencia local de 2% para el grupo A y de 5% para en el grupo B. La sobrevida global a cinco años fue de 78% para el grupo A y 75% para el grupo B con un porcentaje libre de enfermedad a los 5 años de 64% en el grupo A y 62% grupo B., concluyendo que la alternativa de quimio radioterapia prequirúrgica sin tratamiento adyuvante puede ser una opción para los pacientes con neoplasia de recto.<sup>28</sup>

De la información recopilada en base de datos internacionales y tomando en cuenta los estudios en los que se realiza comparación de los esquemas de quimio terapia convencional en contra de terapia neoadyuvante total podemos observar cómo

existe una clara mejoría en la calidad de vida, sobrevida libre de enfermedad, resultados oncológicos con control local, con una seguridad comparada en su uso, sin embargo es importante recalcar que los esquemas de quimio y radio terapia no se han estandarizados y se han utilizado diferente tipos de esquemas.

Adicionalmente a la mejoría en el control local con el uso combinado de quimio radioterapia prequirúrgico, se ha observado que un porcentaje de pacientes pueden presentar una respuesta clínica importante con involución del tumor, cuando hay ausencia de tumor residual del tumor primario y no se logra detectar clínicamente se ha denominado como respuesta clínica completa o respuesta patológica completa cuando no se encuentran células patológicas posterior a una revisión patológica del espécimen quirúrgico (pT0N0M0).

La Dra. Habr-Gama observó en el 2004 que de un 10% a un 30% de los pacientes sometidos a neoadyuvancia con quimio y radioterapia presentaban una respuesta clínica completa, evitando a estos pacientes la necesidad de resecciones quirúrgicas con alta morbilidad y mortalidad. Estos pacientes usualmente requieren la creación de estomas permanentes o temporarios que conllevan a morbimortalidad y complicaciones postquirúrgicas y médicas antes expuestas, además de disminución en la calidad de vida asociada a estas complicaciones y realización de ostomías, adicionalmente demostró que los pacientes con esta respuesta patológica completa que fueron sometidos a cirugía, no se beneficiaron de un aumento en sobrevida ni el tiempo libre de enfermedad.

Los pacientes estudiados presentaban tumores de recto localmente avanzados T2 a T4 con evidencia de enfermedad linfática presente (N+), los pacientes fueron divididos entre un grupo al cual se observó y un grupo al cual se le realizó resección de recto, los resultados, una sobrevida a 10 años del 97% y libre de enfermedad del 85%.<sup>5</sup>

Además, realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con tumores de recto entre los 0-7cm del hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brasil, entre 1991 y 2005 que recibieron radioterapia (5040 cGy en tres campos durante 6 semanas) en combinación con quimioterapia (5-Fluoracilo y levucorina) se realizó evolución de

los pacientes con endoscopia, TAC, ultrasonido endoanal, antígeno carcinoembrionario y radiografía de tórax. Aquellos pacientes que presentaron ulceración o cambios clínicos se realizó toma biopsia y si había presencia tumoral fueron referidos a cirugía radical, para los pacientes que presentaron ausencia de datos clínicos de tumor se consideraron con respuesta clínica completa. Luego de ser informados, se les brindó seguimiento estricto cada 2, 3, 4 y 6 meses durante el primero, segundo y tercer años, a partir del 4 año se llevó seguimiento anual. A esta estrategia los autores lo denominaron como W&W.

De 361 pacientes que recibieron esquema de quimio radiación, 99 pacientes (27.4%) cumplieron los criterios de respuesta clínica completa, de estos se encontró recurrencia en un 13.1% durante el seguimiento un 80 % se mantuvo sin recurrencias. De los pacientes con recurrencia se manejaron con resección abdominoperineal, anterior baja y resección transanal, y ninguno desarrolló más recurrencias durante el seguimiento. La sobrevida a 5 años fue de un 93% y libre de enfermedad un 85%,<sup>29</sup> esto demostrando la posibilidad de observar a los pacientes con respuesta clínica completa como una práctica con seguridad oncológica similar a los llevados a cirugía

Se ha presentado la incertidumbre, en aquellos pacientes con nódulos positivos, ya que se cree que tienen un mayor riesgo de recurrencia, sin embargo Habr-Gama y colaboradores publicaron un artículo sobre los resultados observacionales de pacientes portadores de tumores de recto inferior que al momento del abordaje que presentaban enfermedad N positiva, definido como nódulos mayores o iguales a 10 milímetros con bordes irregulares, a estos pacientes se les ofreció TNT y se revaloraron posterior a la misma, los pacientes que presentaron respuesta clínica completa se les brindó la oportunidad de un abordaje W&W. Se documentó que los pacientes que inicialmente presentaban enfermedad linfática no presentaban un mayor riesgo para recurrencia y el porcentaje de recurrencia en estos pacientes fue similar al de los pacientes con N0.<sup>30</sup> Lo que abre la posibilidad para ofrecer a estos pacientes, si presentan una respuesta clínica completa, la posibilidad de un manejo observacional.

Dado los resultados de los estudios fue importante establecer lineamientos claros de cuales pacientes se podrían beneficiar de una quimio radiación prequirúrgica y posteriormente una resección local o incluso un manejo no quirúrgico. Las indicaciones iniciales para recibir neoadyuvancia iniciaron para pacientes portadores de tumores de recto inferior con T3-4N+M0, sin embargo, dado la demostración de que algunos pacientes desarrollan respuesta clínica completa (hasta un 24%) se ha ampliado a pacientes con tumores T2N0M0 que presentan incluso una tasa de respuesta clínica completa de hasta un 44%. Importante recordar que la radioterapia puede conllevar a complicaciones como el dolor abdominal crónico, obstrucciones de intestino delgado y sangrado rectal. Ahora bien, se ha demostrado que dado que la quimio radiación continua con un efecto activo el reestadiaje de estos pacientes debe realizarse entre la 8 y 12 semana post tratamiento.

La mejor manera demostrada de evaluar los hallazgos esperables en un paciente con respuesta clínica completa es por medio del examen físico con el examen rectal y debe ponerse en duda la respuesta clínica completa en aquellos pacientes que presenten irregularidades en la pared rectal, masas, ulceraciones o estenosis. La respuesta clínica completa debe ser, por lo tanto: una pared suave y regular al tacto.

La endoscopia es otra herramienta de importancia en la evaluación detectando ulceraciones e irregularidades pasadas por alto durante el examen físico, además de poder realizarse toma de biopsias.

Aquellos pacientes con lesiones residuales se les pueden ofrecer una resección transanal, para esto la lesión debe ser menor a 3cm, deben ser en recto inferior y debe haber ausencia de invasión en nódulos linfáticos.<sup>31</sup>

En cuanto a la disminución de los tumores de recto con el uso de la quimio y radiación prequirúrgica, en el 2009 Bujko y colaboradores tomaron pacientes con tumores de recto T1 a T3 N0 y los dividieron entre un grupo sometido a un curso corto de radioterapia (29 Gy 5 x 5 Gy + 4 Gy después de 1 semana en intervalos) y un grupo con radioterapia (55,8 Gy (50 Gy + carga de 5,4 Gy, a 1.8 Gy por fracción) junto quimioterapia simultánea (5-Fluoracilo más levucorina) ambos grupos se



brindó la terapia en intervalo de 6 semanas. Posteriormente se realizó una escisión local, los pacientes posteriormente se dividieron en aquellos con respuesta patológica completa sin factores de riesgo (márgenes positivos, fragmentación del tumor, malignidad grado 3, infiltración venosa, linfática o perineural) se observaron, mientras que los pacientes que permanecieron ypT2-3 o con factores de riesgo fueron sometidos a resección abdominoperineal o anterior baja. La respuesta patológica completa se presentó en 57% de los pacientes sometidos a quimio radiación mientras que solo en un 35% de los pacientes que recibieron el esquema corto de radiación. Durante el periodo de observación de 14 meses solo se observó recurrencia en un 7% de los pacientes que se controlaron y se logró realizar cirugía de rescate.<sup>32</sup> La información anterior nos evidencia como la TNT y W&W pueden representar un beneficio a aquellos pacientes que presentar respuesta clínica completa sin que aumente su riesgo oncológico en caso de recidiva local dado los resultados en cirugía de rescate.

En 2011 Maas y colaboradores realizaron un estudio sobre la posibilidad de realizar una estrategia observacional, difiriendo el manejo quirúrgico, en aquellos pacientes que presentaban adecuada respuesta a la quimio radiación prequirúrgica y tenían una respuesta clínica completa. Tomaron los pacientes con respuesta clínica completa y los observaron con realización de RMN, endoscopia y biopsia en intervalos de 3 a 6 meses. Tomaron como grupo control a los pacientes que fueron sometidos a cirugía y que habían presentado respuesta patológica completa. El esquema de quimio radiación utilizado fue de 28 fracciones de 1,8 Gy en combinación con capecitabina  $2 \times 825 \text{mg/m}^2$  y se realizó RMN de 6 a 8 semanas posteriores a finalizar el esquema para el reestadiaje, definieron la respuesta clínica completa como:

1. Disminución del tumor sin residuo o solo fibrosis residual en RMN.
2. Sin nódulos sospechosos en la RMN.
3. No tumor residual o solo eritema o cicatriz a la endoscopia.
4. Biopsia negativa de la cicatriz o eritema de la endoscopia.
5. No tumor palpable al examen digital rectal.

A los pacientes que cumplieron estos criterios se realizó observación sin llevar a cirugía. Durante un periodo de 6 años, 192 pacientes con cáncer de recto se sometieron al esquema de quimio radiación, 21 paciente clasificaron para observación, durante el seguimiento solo un paciente reportó recurrencia en un periodo de 22 meses, al mismo se le realizó una resección transanal con resección completa de la recurrencia, los 20 paciente restantes se mantuvieron con vida y sin recurrencia, el autor concluye que en paciente seleccionados se puede optar por vigilancia y evitar una cirugía con creación de una ostomía permanente.<sup>33</sup>

Adicionalmente, en el 2016 publicaron los resultados sobre los resultados en paciente portadores de neoplasia de recto inferior que recibieron tratamiento neoadyuvante entre el 2004 y 2014 que no presentaban metástasis a distancia, se les brindó un esquema de 28x1,8 Gy en combinación con capecitabina. De 100 pacientes estudiados 69% presentó una respuesta clínica completa y se les ofreció un protocolo de W&W, mientras que un 39% presentaron una respuesta “casi completa” definida por endoscopia o RMN equívoca, a los mismos se les ofreció una resección transanal de los cuales un 60% presentaron una respuesta patológica completa. La sobrevida global fue de un 97% a tres años, las recidivas locales fueron de un 15% y la realización de colostomía fue de solo un 8%.<sup>34</sup>

Appelt *et al.* En el 2015 publicaron su estudio sobre el cual entre el 2009 y 2013 ingresaron a 51 pacientes portadores de neoplasia de recto inferior T2-3N0-1M0 a no más de 6 centímetros del margen anal, brindándoles radioterapia y braquiterapia de 60 Gy en 30 fracciones al tumor y 50 Gy en 30 fracciones a los nódulos linfáticos por 6 semanas, concomitantemente recibieron quimioterapia con tegafururacilo (UFT) 300mg/m<sup>2</sup> por día durante los días de radioterapia, 40 presentaron una respuesta clínica completa la cual fue definida posterior a 6 semanas de terminar la quimio radiación prequirúrgica como:

- 1- Tumor no palpable.
- 2- Endoscopia con solo cicatriz blanca, erosión superficial o ulceración.
- 3- Biopsias negativas de los márgenes donde se encontraba el tumor.
- 4- Estatus negativos de nódulos linfáticos mediante RMN.

Los pacientes fueron observados en lo que los autores llamaron una “espera atenta”, los tumores fueron marcados endoscópicamente con tinta para su seguimiento y fueron revalorados cada 2 meses el primer año, cada 3 meses el segundo año y cada 6 meses en el 3 año, durante el cuarto y quinto año se revisaron una vez al año. Los pacientes se observaron por una media de 23.9 meses con recurrencia local a un año de un 15.5% referidos los mismos a cirugía de rescate. El tiempo promedio de recurrencia fueron 10.4 meses, las recurrencias fueron documentada por examen físico como tumor palpable o endoscopia como tumor visible, no se encontraron recurrencia solo por imágenes radiológicas, no se documento recurrencias posterior a los 24 meses de seguimiento, los autores concluyen que la quimio radiación puede utilizarse como una estrategia en pacientes con neoplasia recto distal con buenos resultados y evitando cirugía con alta morbimortalidad, incluso en paciente con tumores T3N1M0.<sup>35</sup>

El estudio OnCoRe realizado en Reino Unido, incluyó a pacientes portadores de cáncer de recto inferior no metastásico que recibieron un protocolo de radiación de 45 Gy en 25 días con quimioterapia a base de flupiridimina por 34 día y reexaminados 8 semanas posterior a terminar la neoadyuvancia. De los pacientes con respuesta clínica completa, un 34% presentaron recurrencia local a los 2 años, de los mismos la mayoría se logró cirugía de rescate con preservación de órgano en un 60% de los casos y un 25% se logro evitar una cirugía con creación de colostomía permanente sin comprometer un resultado oncológico óptimo.<sup>36</sup>

Para los pacientes que se han sometido a protocolos de quimio radiación prequirúrgica con posterior respuesta clínica completa y se han sometido a un protocolo de observación siempre existe el riesgo de recurrencia.

En el 2013 la Dra. Habr-Gama publicó junto con su equipo una investigación sobre sus pacientes sometidos en el Instituto Angelita y Joaquim Gama en consunto con la División de Cirugía de colon de la Universidad de São Pablo, Brasil, sobre los pacientes que habían sido sometidos a protocolos de W&W. Los pacientes seleccionados para el estudio fueron pacientes con tumores de recto T2-4N0-2M0 que fueron sometidos a un esquema de quimio radiación (50,4-54 Gy + 5-fluoracilo)

durante 1991 al 2011, los pacientes fueron revisados por el mismo cirujanos y estudiados con antígeno carcinoembrionario, TAC, RMN y/o ultrasonido endoanal, los pacientes que presentaron tumores localmente avanzados y a una distal entre 0-7 centímetros del margen anal se les ofreció quimio radiación prequirúrgico, a la semana 8 post quimio radiación se reexaminaron, todos aquellos que cumplían con criterios de respuesta clínica completa se les observó un protocolo de W&W, de 181 pacientes que recibieron quimio radiación prequirúrgica 90 pacientes (49%) cumplieron con criterios iniciales de respuesta clínica completa, durante el seguimiento 23 pacientes (31%) presentaron recurrencia, 17 durante los primero 12 meses y 11 posterior a los 12 meses de seguimiento, la recurrencia fueron detectadas de manera clínica y endoscópica y ninguno fue detectada únicamente por imágenes radiológicas. En 26 de los pacientes (93%) se logró la realización de una cirugía de salvamento, 25 pacientes se les logró una resección R0 (márgenes de resección negativos), a un paciente se le brindó braquiterapia y 2 pacientes no fueron candidatos para cirugía de salvamento. En cuanto a recurrencia sistémica, de los 62 pacientes sin recurrencia local, 8 pacientes presentaron recurrencia sistémica, de estos solo 1 fue sometido a cirugía con resección de metástasis hepática, de los 28 pacientes con recurrencia local, 5 (18%) presentaron recurrencia sistémica y ninguno pudo recibir cirugía de rescate. La sobrevida por cáncer a 5 años fue de 91% con un 68% de enfermedad libre.<sup>37</sup>

Debido a que la mayoría de los reportes de manejo de pacientes sometidos a la estrategia de W&W ha sido con base a estudios con pequeña a moderada cantidad de pacientes y con el fin de evaluar los resultados de esta estrategia en registros grandes, se estableció la iniciativa de “International Watch & Wait Database” (IWWD), la misma presentó los resultados analíticos de más de mil pacientes sometidos a esta estrategia en el 2018.

La IWWD inició con el registro de pacientes desde el 2014, analizaron los datos de 1009 pacientes registrados entre el 2015 y 2017 de 15 países diferentes, 50% de estos registros pertenecientes a centros pequeños que no se habían publicado sus

datos antes, de los mismos 880 habían presentado una respuesta clínica completa y se siguieron por una media de 3.3 años.

Los pacientes a los que se les identificó una respuesta clínica completa al 90% de los casos se les realizó endoscopia, 42% tenían biopsia y 71% tenían RMN. Un 64% tenían una combinación de endoscopia y RMN y un 45% tuvieron combinación de tacto rectal, endoscopia y RMN.

Un 5% de los pacientes se les realizó una resección local para la confirmación de respuesta clínica completa, de ellos un 89% no presentaban tumor residual.

La terapia neoadyuvante más empleada fue radioterapia 91% de los casos 45 Gy (173 casos), 50 GY (354 casos), 54 Gy (102 casos) y 60 Gy (40 casos) junto con capecitabina (396 casos) o 5-fluoracilo (188 casos). Con un cumplimiento de un 98% para la radioterapia y un 94% para la quimioterapia.

Recurrencia local a 2 años fue de un 25.2% de estos un 64% durante el primer año. El principal sitio de detección fue en la pared del recto en el 97% de los casos, 11 pacientes presentaron recurrencia a nivel de nódulos linfáticos, 4 presentaron enfermedad nodular y una recurrencia en la pared del intestino y solo 7 pacientes (3%) recurrencia nodular aislada.

En 69% de los pacientes con recurrencia se les realizó una cirugía de rescate, en 65 pacientes no se documentaron los datos dado que fueron contra referidos a sus hospitales primarios para cirugía de rescate. De los pacientes sometidos a terapia de rescate, al 99% se les realizó una cirugía con intención curativa, de estos 88% se logró una cirugía con márgenes negativos (R0) 6% presentaron márgenes comprometidos y en 6% se desconocen los datos.

Las metástasis a distancia se diagnosticaron en 71 pacientes (8%) durante el seguimiento de estos 11% fue diagnosticada durante el primer año, 54% a los 2 años, 75% a los 3 años, la mayor frecuencia de metástasis fue pulmón 62%, hígado 41% y 18% en pulmón e hígado de manera simultánea.

La sobrevida específica para la enfermedad fue de un 93.8% y la sobrevida global a 5 años fue de 84,7%, para los pacientes con respuesta clínica completa sostenida

la sobrevida específica para la enfermedad fue de un 97.3% a 5 años, a los que se les documentó recurrencia fue de un 84%. De los 880 pacientes 33 (4%) la causa de muerte fue cáncer de recto, de estos 10 murieron de metástasis con respuesta clínica completa, 14 presentaron metástasis y recurrencia local y 5 presentaron solo recurrencia local al momento de la muerte.

Entre las conclusiones de la IWWD destaca que los pacientes sometidos a protocolo de “watch and wait” que presentan respuesta clínica completa no presentan desventaja oncológica con los que son sometidos a cirugía, dado que la cirugía no presenta un 100% de control local y sí aumenta la morbimortalidad. Además de que los pacientes con respuesta clínica completa sostenida presentan la misma sobrevida global en comparación a los pacientes sometidos a cirugía, con una sobrevida igual a la reportada en pacientes con respuesta patológica completa. (87.9% contra un 87.6%). Adicionalmente los autores especulan que la causa de metástasis se debe a biología propia del tumor de estos pacientes y que no puede ser comparado con los pacientes con respuesta patológica completa dado que el presentar tumor residual siempre conlleva el riesgo de posibilidad de metástasis.<sup>38</sup>

¿Cuál es el mejor método para establecer una respuesta completa? Ryan y colaboradores realizaron una revisión sistemática de 94 artículos sobre parámetros para establecer respuesta patológica adecuada en pacientes con neoplasias de recto medio e inferior sometidos a quimio radiación prequirúrgica, histológicamente se documentó que realizar biopsias o escisión local en áreas sobre la que se encontraba tumor primario o cicatrices, pueden no ser representativas y pueden presentarse células malignas hasta 3 centímetros de distancia de la lesión primaria. En cuanto establecer la respuesta clínica por medio del examen físico por medio del examen digital rectal y endoscopia, pese que el grupo brasileño de Habr-Gama que cuenta con mayor experiencia en este campo han documentado buena correlación entre estos hallazgos clínicos y patológicos, estos resultados no pudieron ser replicados por otros autores, los cuales incluso refirieron que, aunque había adecuada especificidad presentaban baja sensibilidad. En cuanto a las imágenes médicas radiológica como TAC, RMN, ultrasonido endoanal y la tomografía con

emisión de positrones (PET), dado que los efectos de la quimio radiación tiene un efecto en el tiempo se ha sugerido que el tiempo para realizar las imágenes no debe ser menor de 8 semanas, aunque algunos autores recomiendan hasta 10 semanas para evitar falsos positivos. Varios autores han llegado a la conclusión que el PET no ha logrado demostrar adecuadamente el caso de persistencia tumoral y puede dar falsos positivos, en cuanto la RMN pese a ser superior de las otras modalidades en el estadiaje de pacientes con tumores de recto, posterior a quimio radiación, se ha observado que no es tan eficiente sobre todo, por la dificultad de distinguir entre fibrosis y tejido tumoral residual, el ultrasonido endoanal pierde sensibilidad en su uso post neoadyuvante dado la necrosis y edema que pueden presentar los tejidos, además que el TAC ha demostrado muy baja sensibilidad posterior a la quimio radiación.<sup>39</sup> Por tanto la evaluación de los paciente posterior a la quimio radiación debe ser multimodal y no con base en un solo parámetro, siendo el examen físico con el examen digital rectal como la modalidad más sensible para detectar la respuesta clínica completa.

Entre los criterios descritos para establecer esta respuesta Maas *et al.* Clasificaron los hallazgos del examen físico como:

- 1- Pared intestinal normal.
- 2- Anormalidades sutiles en la pared intestinal.
- 3- Tumor residual obvio.

En la endoscopia se describe la respuesta clínica completa como ausencia del tumor residual, solo una cicatriz plana y blanca con o sin telangiectasias. Úlcera plana con bordes suaves sin datos de tejido polipoide, cualquier otro hallazgo debe considerarse tumor residual. (Figura 5 y 6)

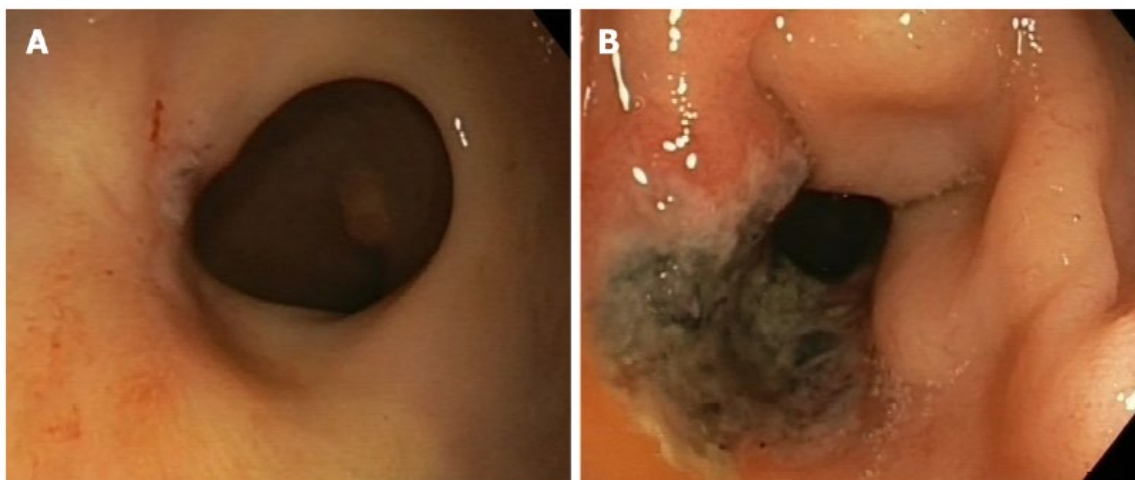


Figura 5: Respuesta clínica incompleta. A Evaluación endoscópica después de semana 9 de completar la quimio radiación, se observa una úlcera residual pequeña e irregular. B Crecimiento más evidente 12 semanas después como una úlcera irregular, necrótica y profunda. Modificado de López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R, García-Pérez JC, Die-Trill J, Fuentes-Mateos R, López-Durán S, Domínguez-Rullán J, Ferreiro R, Riquelme-Oliveira A, Hervás-Morón A, Couñago F. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. World J Gastroenterol. 2020 Aug

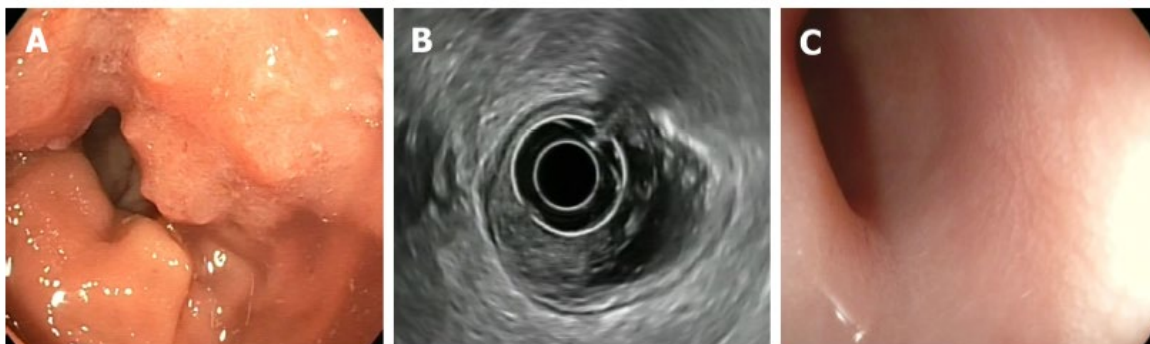


Figura 6: Respuesta clínica completa. A: visión endoscópica de un tumor rectal previo a terapia neoadyuvante. B: Ultrasonido endoanal mostrando que el tumor se encuentra localizado en mucosa, submucosa y muscular (T2N0). C: Evaluación endoscópica, cicatriz plana en la semana 10 posterior a tratamiento neoadyuvante característica de una respuesta clínica completa. Modificado de López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R, García-Pérez JC, Die-Trill J, Fuentes-Mateos R, López-Durán S, Domínguez-Rullán J, Ferreiro R, Riquelme-Oliveira A, Hervás-Morón A, Couñago F. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. World J Gastroenterol. 2020 Aug



En cuanto a la RMN los hallazgos correspondientes a una respuesta clínica completa son la de una pared del recto normal, un ligero engrosamiento hipointenso sin nódulos, un resultados equívocos es observar hipointensidad pronunciada sin señas isoíntensa y sin nódulos, o una pared irregular con engrosamiento con señal hipointensa e isoíntensa, mientras que la presencia de tejido residual tumoral descarta una respuesta clínica completa.<sup>40</sup> Adicionalmente se ha relacionado a la respuesta clínica completa la RMN que muestran fibrosis mínima o transmural con ausencia de nódulos linfáticos.<sup>31</sup> Lambregts y colegas caracterizaron las imágenes de más de 1500 RMN de pacientes sometidos a TNT y que presentaron respuesta clínica completa y clasificaron los hallazgos como (Figura 7):

- 1- No fibrosis, en caso de no detectar el tumor previamente reportado.
- 2- Mínima fibrosis, pequeña área hipointensa de fibrosis se podía detectar en el sitio del tumor previamente reportado.
- 3- Fibrosis de grosor completo, cuando se observaba un engrosamiento fibrótico tipo “masa” en el sitio del tumor previamente descrito.
- 4- Fibrosis irregular, en los casos que se observaba fibrosis con bordes especulados o irregulares en el sitio del tumor previo.

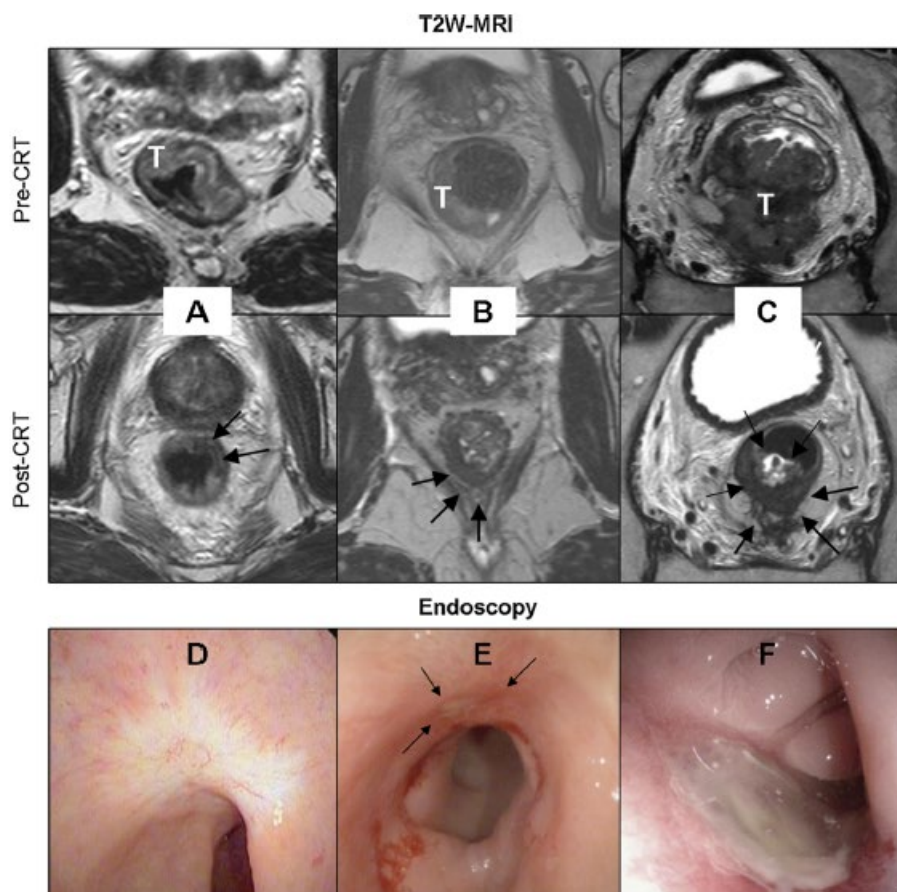


Figura 7. Imagen de respuesta clínica posterior tratamiento neoadyuvante. A y D hallazgos de RMN y endoscopia de un paciente con respuesta clínica completa, B y E hallazgos equívocos de la RMN sin embargo en la endoscopia solo se observa una pequeña úlcera de bordes suaves. C y F un paciente sin respuesta clínica completa en la endoscopia se observa lesión ulcerado con tumor residual. Tomado de Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JW, Sosef M, Hulsewé KW, Hoff C, Breukink SO, Stassen L, Beets-Tan RG, Beets GL. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment

Observaron que la respuesta inicial de los pacientes era la presencia de mínima fibrosis que a medida que pasa el tiempo y en la RMN control desaparece o disminuye hasta la normalización en un periodo de máximo de 10 meses.<sup>41</sup>

En cuanto el antígeno carcinoembrionario, se ha observado que niveles normales posterior a la quimio radiación predicen una respuesta clínica completa y que su elevación debe hacer sospechar de la respuesta incompleta, diseminación o metastasis.<sup>31</sup>

Smith *et al.* Compararon pacientes portadores de neoplasia de recto inferior que presentaron respuesta clínica completa con aquellos que fueron llevados a cirugía y presentaban una respuesta patológica completa posterior a TNT, observado que los pacientes con respuesta clínica completa presentan recurrencia local en los primeros 12 meses, de un 36% además el 86% de estas recurrencias son detectadas mediante el tacto rectal. Lograron una cirugía de rescate en un 91% de los pacientes con recurrencia y lograron la preservación de órgano en un 82%, sin embargo, notaron que los pacientes en la estrategia watch and wait un 8% desarrollo metástasis a distancia, en caso de los pacientes que fueron sometidos a cirugía y presentaron respuesta patológica completa un 4%, concluyendo que aunque la estrategia observacional puede llevarse a cabo, siempre existirá para estos pacientes un riesgo oncológico que no puede ser sufragado con evaluaciones periódicas.<sup>42</sup>

## Controversias relacionadas al manejo de cáncer de recto y la estrategia W&W

### *Diagnóstico y estadiaje.*

Ultrasonido endoanal: El ultrasonido endoanal a mostrado alta sensibilidad y especificidad para estudiar los tumores de recto, sobre todo en cuanto a diferenciar entre T1 a T3, sin embargo, persiste siendo operador dependiente además de no lograr visualizar toda la pelvis en sus planos profundos perdiendo resolución además de dificultarse la visualización en caso de estenosis.

Resonancia magnética nuclear: Puede utilizarse gel endorectal para facilitar la visualización de lesiones pequeñas o polipoides, sin embargo, esto puede presentar desplazamiento del mesorrecto llevando a falsos positivos o incluso dificultando la visualización de nódulos.<sup>42, 43</sup>

### Terapia TNT

Se tiene aún dificultades para establecer el tiempo idóneo de realización de RMN posterior a terapia neoadyuvante, aunque la mayoría de los autores apuntan a un periodo después de 8 semanas de finalizar la quimio radiación. Algunos autores refieren la dificultad de lograr diferenciar tumor residual de focos de mucina en los tumores productores de mucina. No se ha llegado a un consenso universal sobre los criterios a definir una respuesta clínica completa según los hallazgos en RMN. Adicionalmente se ha reportado dificultad para la determinación de la positividad de nódulos linfáticos posterior a la quimio radiación, (sensibilidad de 76,6% con especificidad de 59%).<sup>42, 43</sup>

Terapia neoadyuvante: No se ha establecido consenso entre el régimen de quimio y radiación a aplicar, los estudios reportan dosis variable de radiación (entre 45 a 60 Gy) además del régimen de quimioterapia entre los estudios varía entre FOLFOX y CAPOX.<sup>42, 43</sup>

### *Reestadiaje y seguimiento*

**Tiempo de reestadiaje:** Como se mencionó algunos autores reportan que el reestadiaje debe realizarse a las 8 semanas, sin embargo, algunos estudios abogan por esperar hasta las 16 semanas para una mejor manifestación de los efectos de la terapia neoadyuvante. <sup>42,43</sup>

**Seguimiento:** No se ha establecido guías internacionales sobre el intervalo de seguimiento, ni la periodicidad de realización de estudios de imágenes de los pacientes que presentan una respuesta clínica completa. Se ha propuesto la realización de citas cada 2 meses iniciando 10 semanas posterior a finalizar la neoadyuvancia con examen físico y tacto rectal, antígeno carcinoembrionario, endoscopía el primer año, pasando a cada 3 meses el segundo año y cada 6 meses el 3 año; realización de RMN a las 10 semanas y si es normal cada 6 meses, durante el seguimiento. <sup>44,45</sup>

**Calidad de vida:** Se ha documentado una mejor calidad de vida en pacientes que lograron una respuesta clínica completa en comparación con aquellos que necesitaron cirugía para tumores de recto inferior (74% vrs 47%)<sup>43</sup>.

## Análisis

Queda evidenciado que la terapia de quimio y radiación previo a cirugía denominada TNT tiene ventaja sobre los esquemas tradicionales, mejorando los resultados oncológicos y la sobrevida global y específica de la enfermedad sin aumentar los riesgos respecto a la toxicidad.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de colon y de recto continúa siendo el tratamiento de elección y único que puede lograr una curación de la enfermedad.

Con el uso de la TNT se ha evidenciado que un buen porcentaje de los pacientes puede desarrollar una respuesta clínica completa, la cual se ha confirmado a una respuesta patológica completa en múltiples estudios. Con esta respuesta clínica completa se ha llevado a una nueva tendencia en el manejo de estos pacientes con una actitud de manejo observacional con múltiples y estrictos controles que pueden evitar la realización de cirugía a estos pacientes, lo cual evitaría los potenciales riesgos de una intervención quirúrgica y mejorando la calidad de vida en relación a las complicaciones inherentes a una cirugía. Sin embargo, es importante rescatar que la quimio y radioterapia no están exentas de sus propios efectos adversos y se desconoce si habrá afectaciones a largo plazo por el uso de la misma en relación exclusiva a cáncer de recto. En los estudios tampoco se establecen una comparación sobre los alcances económicos que este manejo conlleva.

En relación a la realidad nacional, no se han realizado estudios en nuestros hospitales sobre la eficacia de la TNT en la población costarricense, si la aplicación de la misma lleva a los porcentajes de respuesta clínica o respuesta patológica completa en los pacientes costarricenses sometidos a la misma. Al mismo tiempo si se desea emplear una política de W&W a nivel nacional se debe considerar los retos institucionales del sistema de salud, como lo son y no limitados a: disponibilidad de personal, los recursos materiales, equipo de radioterapia, dispositivos de diagnósticos por imágenes, insumos de quimio terapia, la posibilidad de agenda para llevar control estricto de los pacientes.

## Conclusiones

El cáncer continúa siendo una de las patologías de mayor complejidad en su manejo, la prevalencia e incidencia de cáncer colorrectal persiste en gran cantidad en nuestro entorno. A medida que avanzan los hallazgos científicos su manejo ha evolucionado.

En caso propio del cáncer de colon y en especial de recto amerita un abordaje multidisciplinario e individualizado para lograr ofrecer a los pacientes la mejor alternativa terapéutica.

El cáncer de recto tradicionalmente se ha asociado a un tratamiento quirúrgico que puede tener múltiples complicaciones y muchas veces requiere la realización de una ostomía, temporaria o permanente, la misma con afectación de la calidad de vida de los pacientes.

Se ha demostrado que la terapia TNT brinda mejores resultados que la terapia estándar en el manejo de los pacientes con cáncer de recto inferior. Junto con la TNT hay evidencia que un grupo de pacientes presentaran una respuesta clínica completa y pueden ser manejados de una manera expectante sin necesidad de ser sometidos a cirugía radical y evitar complicaciones y ostomías. Sin embargo, no se ha establecido un régimen TNT universal y la cantidad de radiación y tipo de quimioterapia han sido variables en la literatura además de contar con sus propios efectos adversos.

La literatura apunta a que el mejor momento para determinar la efectividad de la TNT es reestadiando los pacientes entre la 8-10 semana posterior a terminar la terapia neoadyuvante.

La TNT favorece el control loco regional de los pacientes portadores de cáncer de recto y descalamiento de su estadiaje inicial permitiéndole a estos pacientes ofrecerles cirugía transanales, con conservación de esfínteres e incluso algunos beneficiarse de un manejo expectante.

El recurso más importante para determinar una respuesta clínica completa sigue siendo el recurso más barato y accesible, el examen digital rectal, el mismo junto con la endoscopia logran determinar la respuesta clínica completa y el seguimiento.

El periodo de seguimiento de los pacientes sometidos a W&W debe realizarse durante el primer año cada 2 meses, con un examen físico que incluya el tacto rectal, endoscopia y valores de antígeno carcinoembrionario. Complementariamente realizar RMN cada 6 meses.

Impresiona que el periodo de tiempo de mayor riesgo para desarrollar una recurrencia mientras se lleva una estrategia de W&W es en el primer año de seguimiento, la misma se ha documentado que se detecta mediante el tacto rectal y la endoscopia en la mayoría de los casos.

No se ha demostrado recurrencia en nódulo linfáticos regionales y/ metástasis a distancia sin la presencia de crecimiento tumoral en la pared rectal.

La información estudiada impresiona que los pacientes sometidos a TNT, que hallan presentado una respuesta clínica completa y son sometidos a un protocolo de W&W no presentan mayor riesgo oncológico que los pacientes operados que presentaron respuesta patológica completa, con la ventaja de evitar los riesgos y complicaciones inherentes a la cirugía.

La TNT y los protocolos W&W persisten con controversias y no se han aceptado universalmente.

En nuestro medio nos queda como reto, determinar la respuesta clínica y patológica que presentan nuestros pacientes, y con los mismo plantear un protocolo de W&W.



## Bibliografía

- 1- International Agency for Research on Cancer, (6 marzo 2020) World Health Organization, <https://gco.iarc.fr/>
- 2- Courtney, M. Townsend, Jr. (2021). Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. Elsevier Saunders.
- 3- Steele S, Hull T, Hyman N. (2022) The ASCRS Textbook of Colon and rectal surgery. SpringerLink. Springer International Publishing
- 4- Mulholland, M. Gerard, D. (2011) Complications in surgery. Lippincott Williams & Wilkins.
- 5- Habr-Gama A, São Julião GP, Perez RO. Nonoperative management of rectal cancer: identifying the ideal patients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015 Feb;29(1):135-51
- 6- Smith JJ, Strombom P, Chow OS, Roxburgh CS, Lynn P, Eaton A, Widmar M, Ganesh K, Yaeger R, Cercek A, Weiser MR, Nash GM, Guillem JG, Temple LKF, Chalasani SB, Fuqua JL, Petkovska I, Wu AJ, Reyngold M, Vakiani E, Shia J, Segal NH, Smith JD, Crane C, Gollub MJ, Gonen M, Saltz LB, Garcia-Aguilar J, Paty PB. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1;5(4): e185896.
- 7-Zinner, M. Stanley, A. Hines, O. (2018) Maingot's abdominal operations. McGraw Hill.
- 8- Dimick, J. (Ed.) (2021). Greenfield's Surgery: Scientific Principles and Practice. Lippincott Williams & Wilkins.
- 9-American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures. 4th Edition. Available at <https://www.cancer.org/>. 2018.
- 10- Boyle T, Keegel T, Bull F, et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(20):1548–1561.
- 11- Vieira AR, Abar L, Chan DSM, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol* 2017
- 12- McNabb S, Harrison TA, Albanes D, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2020
- 13- Amin, M. Edge, S. Greene, F. Byrd, D. (Ed.) (2017) AJCC Cancer Staging Manual 8<sup>th</sup> ed. Springer.

- 14- Eagey KJ, Nicolau DP. Deep and organ/space infections in patients undergoing elective colorectal surgery: incidence and impact on hospital length of stay and costs. *Am J Surg* 2009;198(3):359–367.
- 15- Contant CM, Hop WC, van't Sant HP, et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370(9605):2112–2117.
- 16- Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD001181.
- 17- Poggio JL. Perioperative strategies to prevent surgical-site infection. *Clin Colon Rectal Surg* 2013;26(3):168–173.
- 18- Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, de Boer HD, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg*. 2019 Mar;43(3):659-695.
- 19-Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638–646.
- 20-Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731-40.
- 21-Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15(2):184–190.
- 22-Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, Smith JJ, Temple LKF, Nash GM, Guillem JG, Paty PB, Yaeger R, Stadler ZK, Seier K, Gonen M, Segal NH, Reidy DL, Varghese A, Shia J, Vakiani E, Wu AJ, Crane CH, Gollub MJ, Garcia-Aguilar J, Saltz LB, Weiser MR. Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Jun 14;4(6):e180071.
- 23-Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, Sgroi G, Bruschi L, Rausa E, Ghidini M, Turati L. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Ann Surg*. 2020 Mar;271(3):440-448.
- 24-Liu S, Jiang T, Xiao L, Yang S, Liu Q, Gao Y, Chen G, Xiao W. Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for

Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021 Sep;26(9):e1555-e1566

25-Kasi A, Abbasi S, Handa S, Al-Rajabi R, Saeed A, Baranda J, Sun W. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2030097.

26-Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, Michalski W, Olędzki J, Kuśnierz J, Zając L, Bednarczyk M, Szczepkowski M, Tarnowski W, Kosakowska E, Zwoliński J, Winiarek M, Wiśniowska K, Partycki M, Bęczkowska K, Polkowski W, Styliński R, Wierzbiński R, Bury P, Jankiewicz M, Paprota K, Lewicka M, Ciseł B, Skórzewska M, Mielko J, Bębenek M, Maciejczyk A, Kapturkiewicz B, Dybko A, Hajac Ł, Wojnar A, Leśniak T, Zygułska J, Jantner D, Chudyba E, Zegarski W, Las-Jankowska M, Jankowski M, Kołodziejowski L, Radkowski A, Żelazowska-Omiotek U, Czeremszyńska B, Kępa L, Kolb-Sielecki J, Toczko Z, Fedorowicz Z, Dziki A, Danek A, Nawrocki G, Sopyło R, Markiewicz W, Kędzierawski P, Wydmański J; Polish Colorectal Study Group. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016 May;27(5):834-42.

27-Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn PB, Thomas CR Jr, Chan E, Cataldo PA, Marcet JE, Medich DS, Johnson CS, Oommen SC, Wolff BG, Pigazzi A, McNevin SM, Pons RK, Bleday R. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1537-1546.

28-Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, Safont MJ, Salud A, Vera R, Massuti B, Escudero P, Alonso V, Bosch C, Martin M, Minsky BD. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial†. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1722-8.

29-Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, Gama-Rodrigues J. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg*. 2006 Dec;10(10):1319-28; discussion 1328-9.

30-Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, Fernandez LM, Ortega CD, Figueiredo N, Gama-Rodrigues J, Perez RO. Organ Preservation Among Patients With Clinically Node-Positive Rectal Cancer: Is It Really More Dangerous? *Dis Colon Rectum*. 2019 Jun;62(6):675-683.

- 31-Habr-Gama A, São Julião GP, Perez RO. Nonoperative management of rectal cancer: identifying the ideal patients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015 Feb;29(1):135-51.
- 32-Bujko K, Richter P, Smith FM, Polkowski W, Szczepkowski M, Rutkowski A, Dziki A, Pietrzak L, Kołodziejczyk M, Kuśnierz J, Gach T, Kulig J, Nawrocki G, Radziszewski J, Wierzbicki R, Kowalska T, Meissner W, Radkowski A, Paprota K, Polkowski M, Rychter A. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders: a prospective multicentre study. *Radiother Oncol.* 2013 Feb;106(2):198-205.
- 33-Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, van Dam RM, Jansen RL, Sosef M, Leijtens JW, Hulsewé KW, Buijsen J, Beets GL. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 10;29(35):4633-40.
- 34-Martens MH, Maas M, Heijnen LA, Lambregts DM, Leijtens JW, Stassen LP, Breukink SO, Hoff C, Belgers EJ, Melenhorst J, Jansen R, Buijsen J, Hoofwijk TG, Beets-Tan RG, Beets GL. Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Aug 10;108(12)
- 35-Appelt AL, Pløen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jørgensen JC, Lindebjerg J, Rafaelsen SR, Jakobsen A. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):919-27.
- 36-Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, Rooney PS, Susnerwala S, Blower A, Saunders MP, Wilson MS, Scott N, O'Dwyer ST. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2016 Feb;17(2):174-183.
- 37-Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, Perez RO. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Mar 15;88(4):822-8.
- 38-Van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, Perez RO, Renehan AG, van de Velde CJH; IWWD Consortium. 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.* 2018 Jun 23;391(10139):2537-2545.

- 39-Ryan JE, Warriar SK, Lynch AC, Heriot AG. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2015 Oct;17(10):849-61.
- 40-Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JW, Sosef M, Hulsewé KW, Hoff C, Breukink SO, Stassen L, Beets-Tan RG, Beets GL. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2015 Nov;22(12):3873-80.
- 41-Lambregts DMJ, Maas M, Boellaard TN, Delli Pizzi A, van der Sande ME, Hupkens BJP, Lahaye MJ, Bakers FCH, Beets GL, Beets-Tan RGH. Long-term imaging characteristics of clinical complete responders during watch-and-wait for rectal cancer-an evaluation of over 1500 MRIs. *Eur Radiol.* 2020 Jan;30(1):272-280.
- 41-Smith JJ, Strombom P, Chow OS, Roxburgh CS, Lynn P, Eaton A, Widmar M, Ganesh K, Yaeger R, Cercek A, Weiser MR, Nash GM, Guillem JG, Temple LKF, Chalasani SB, Fuqua JL, Petkovska I, Wu AJ, Reyngold M, Vakiani E, Shia J, Segal NH, Smith JD, Crane C, Gollub MJ, Gonen M, Saltz LB, Garcia-Aguilar J, Paty PB. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1;5(4):e185896.
- 42-Sun W, Al-Rajabi R, Perez RO, Abbasi S, Ash R, Habr-Gama A. Controversies in Rectal Cancer Treatment and Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020 Mar; 40:1-11.
- 43-López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R, García-Pérez JC, Die-Trill J, Fuentes-Mateos R, López-Durán S, Domínguez-Rullán J, Ferreiro R, Riquelme-Oliveira A, Hervás-Morón A, Couñago F. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. *World J Gastroenterol.* 2020 Aug 7;26(29):4218-4239.
- 44-Pozo ME, Fang SH. Watch and wait approach to rectal cancer: A review. *World J Gastrointest Surg.* 2015 Nov 27;7(11):306-12.
- 45-D'Amata G, Manzi F, Florio G, Musmeci L, Antonellis F, Demoro M, Palmieri I, Falchetto MO, Del Papa M. The "Watch and wait" approach following chemoradiotherapy for rectal cancer: a case series and review of literature. *Ann Ital Chir.* 2021 Mar 2;10:S0003469X2103534X.
- 46-Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;17(7):414-429.

47-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.

48-Oronsky B, Reid T, Larson C, Knox SJ. Locally advanced rectal cancer: The past, present, and future. *Semin Oncol.* 2020 Feb;47(1):85-92

49-Wilkinson N. Management of Rectal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2020 Jun;100(3):615-628.

50- Bafford AC, Irani JL. Management and complications of stomas. *Surg Clin North Am.* 2013 Feb;93(1):145-66.