

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN
ESPECIALIDADES MÉDICAS

PROTOCOLO “VER Y ESPERAR” EN CÁNCER DE
RECTO. ¿ES POSIBLE SU APLICACIÓN EN LA CCSS?

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité
de la Especialidad en Cirugías General para optar por el grado y
título de Especialista en Cirugía General

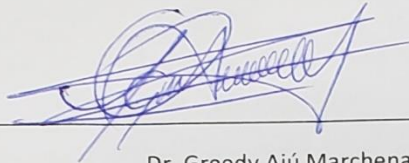
JORGE LUIS RAMÍREZ CHACÓN

2023

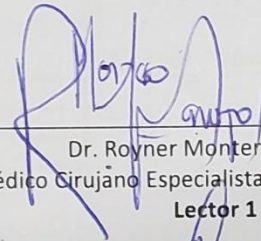


Aprobación del Comité Asesor

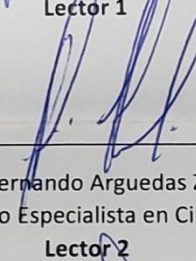
"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en **CIRUGIA GENERAL** de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado **CIRUGIA GENERAL**"



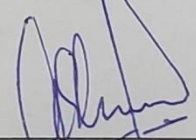
Dr. Greedy Ajú Marchena
Médico Cirujano Especialista en Cirugía General
Tutor/Profesor Guía



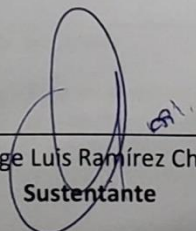
Dr. Royner Montero Carvajal
Médico Cirujano Especialista en Cirugía General
Lector 1



Dr. Luis Fernando Arguedas Zamora
Médico Cirujano Especialista en Cirugía General
Lector 2



Dr. Alexander Sánchez Cabo
Médico Cirujano Especialista en Cirugía General
Coordinador (a) Programa de Posgrado en la Especialidad en Cirugía General



Dr. Jorge Luis Ramírez Chacón
Sustentante

17 de octubre de 2023

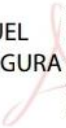
Señores Universidad de Costa Rica,

Estimados señores:

El suscrito da fe de que el Trabajo Final de Graduación titulado *Protocolo "ver y esperar" en cáncer de recto. ¿es posible su aplicación en la CCSS?*, escrito por el señor Jorge Luis Ramírez Chacón, cédula 2-0607-0533, fue sometido a revisión filológica.

Se han realizado las modificaciones pertinentes en los distintos niveles textuales, a saber, coherencia y cohesión, puntuación y ortografía. Además, se ha realizado una revisión de las citas y las referencias de dicho documento para ajustarlas a las normas APA de séptima edición y se le brindaron las recomendaciones al señor Ramírez.

JOSE MIGUEL
LIZANO SEGURA
(FIRMA)



Firmado digitalmente
por JOSE MIGUEL
LIZANO SEGURA
(FIRMA)
Fecha: 2023.10.17
21:55:49 -06'00'

Bach. José Lizano
Filólogo
Número de colegiado 95107
Cédula 1-1228-0702

Índice

INTRODUCCIÓN.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	8
MARCO TEÓRICO	9
DIAGNÓSTICO Y REEVALUACIÓN: LA UTILIZACIÓN DEL MÉTODO DE ESTADIAJE ADECUADO	11
RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR Y SU APLICACIÓN EN WATCH y WAIT	13
SELECCIÓN DEL PACIENTE ADECUADO. ¿A QUIENES LE PUEDO OFRECER PRESERVAR EL RECTO?.....	14
DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA TERAPIA NEOADYUVANTE	15
TIEMPO DE LA EVALUACION.....	17
MANEJO NO QUIRURGICO	17
DEFINIENDO LA RESPUESTA POSTERIOR A LA QUIMIO RADIOTERAPIA: RESPUESTA CLÍNICA COMPLETA (cCR) VS RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA (pCR).....	19
EVALUACION DE LA RESPUESTA CLINICA.....	20
PROTOCOLO DE SEGUIMINETO	23
SOBREVIDA GENERAL.....	26
RESECCION LOCAL (TRANS-ANAL): ¿OFRECE UN BENEFICIO?.....	27
RECRECIMINETO TUMORAL METÁSTASIS A DISTANCIA	27
CALIDAD DE VIDA	30
METODOLOGIA	30
DISCUSIÓN DE LA INFORMACION.....	30
CONCLUSIONES.....	34

ABREVIATURAS

NOM	manejo no quirúrgico
cCR	respuesta clínica completa
pCR	Respuesta patológica completa
nCR	Respuesta clínica casi completa
TME	escisión total mesorectal
TNT	Terapia Neoadyuvante Total
LARC	Cáncer de recto localmente avanzado
NAT	Terapia neoadyuvante
LCRT	Radioterapia de curso largo
SCRT	Radioterapia de curso corto
WW	Watch & Wait

RESUMEN

En la última década, el manejo de cáncer de recto localmente avanzado ha incrementado su complejidad. La introducción de tratamiento neoadyuvante ha incrementado la tasa de respuesta completa tanto clínica como patológica, dando como resultado una excelente respuesta oncológica a largo plazo. Dado esto, el manejo no quirúrgico de los pacientes con cáncer rectal localmente avanzado con respuesta clínica total después de la terapia neoadyuvante ha ganado aceptación como tratamiento potencial en casos seleccionados. Estos pacientes podrían, potencialmente, evitar los riesgos de la cirugía y someterse a un protocolo de seguimiento conocido como *ver y esperar*. Sin embargo, la identificación de los candidatos ideales para esta estrategia continúa siendo retadora, debido a la falta de criterios objetivos para su selección. El manejo no quirúrgico debería ser parte de la discusión del tratamiento con los pacientes con cáncer de recto, considerando el incremento en la tasa de respuesta clínica completa, la preferencia del paciente, calidad de vida, expectativas, y el potencial de evitar la morbilidad asociada a la cirugía.

Palabras clave: terapia neoadyuvante; cáncer de recto; quimio radiación; manejo no quirúrgico; ver y esperar

ABSTRACT

Over the past decade, the management of locally advanced rectal cancer has become increasingly more complex. The introduction of neoadjuvant treatment has increased the rates of both clinical and pathological complete response, resulting in excellent long-term oncological outcomes. As a result, non-operative management (NOM) of rectal cancer patients with a clinical complete response (cCR) after neoadjuvant therapy has gained acceptance as a potential treatment option in

selected cases. These patients could potentially avoid the risks of surgery and undergo a close surveillance protocol, known as *Watch & Wait*. However, the identification of ideal candidates for this strategy remains challenging due to the lack of objective criteria. NOM should be part of the treatment plan discussion with rectal cancer patients, considering the increasing rates of cCR, patient preference, quality of life, expectations, and the potential avoidance of surgical morbidity.

Keywords: neoadjuvant therapy; rectal cancer; chemoradiation; nonoperative management; watch and wait

INTRODUCCIÓN

Históricamente, el manejo del cáncer de recto localmente avanzado (LARC) ha sido un ciclo largo de quimio radioterapia neoadyuvante, seguido de *escisión total mesorectal* (TME) y *quimioterapia adyuvante* (Nacional Comprehensive Cancer Network [NCCN], 2023). Sin embargo, en 2018, las guías de la National Comprehensive Cancer Network incluyeron en sus recomendaciones la opción de optar por la Terapia Neoadyuvante Total (TNT) con la administración de quimioterapia sistémica de manera neoadyuvante (NCCN, 2023). Este cambio refleja el incremento en complejidad en el manejo del LARC observado en la pasada década, balanceando la meta de lograr mejores resultados con mejorar la calidad de vida de los pacientes (Smith et al, 2015).

Existe un porcentaje de pacientes con LARC que, posterior a la terapia neoadyuvante, experimentan una respuesta patológica completa, definida como la ausencia de células tumorales residuales en el sitio del tumor primario y en los ganglios linfáticos mesorectales (Maas et al., 2010). Aproximadamente el 20 % de los pacientes con LARC, que recibieron un ciclo largo de quimio radioterapia, tienen una respuesta patológica completa, esta respuesta se incrementa a 40-60 % con la implementación de los regímenes de TNT (García-Aguilar et al., 2015). Aquellos pacientes que han alcanzado una respuesta patológica completa han demostrado una excelente sobrevida, con menos de un 5 % de recurrencia sistémica y 1 % de recurrencia local (Maas et al, 2010).

La TME impacta la calidad de vida de los pacientes, con rangos reportados de disfunción intestinal, genitourinaria y sexual de entre el 30-80 % (Goffredo et al., 2022). Debido a la alta proporción de respuesta tumoral asociada a esta modalidad, el beneficio de la TME en pacientes que han alcanzado una respuesta completa es cuestionable, resultando en múltiples investigaciones de manejo no-quirúrgico en pacientes con respuesta clínica completa (Dossa et al., 2017).

Sin embargo, uno de los mayores desafíos involucra la apropiada identificación de pacientes con respuesta clínica completa. Dado esto, el manejo no-quirúrgico ha ganado aceptación como una potencial opción de tratamiento en pacientes seleccionados con LARC dado los beneficios potenciales al evitar una cirugía radical (Rega et al., 2021).

JUSTIFICACIÓN

El manejo de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (LARC) en la Institución continúa centrado en la resección quirúrgica del tumor después de la terapia neoadyuvante. Sin embargo, con los avances en el manejo y los estudios realizados a la fecha, este enfoque estándar podría cambiar con la finalidad de brindar a los pacientes una mejor calidad de vida sin comprometer los resultados oncológicos.

El interés por este trabajo surge del deseo mejorar la calidad de vida del paciente. Se busca modificar el estandarte actualmente utilizado en la CCSS mediante la presentación de una actualización integral sobre las novedades en el tema y los principios del manejo no quirúrgico en el LARC. Además, se pretende exponer la perspectiva e información aportada por el sustentante y su comité asesor en lo relacionado con la aplicación del protocolo *Watch & Wait* en las instalaciones de la CCSS.

HIPOTESIS

Considerando la evidencia actual y aprovechando la infraestructura de la CCSS como punto de partida, ¿sería posible implementar el protocolo *Watch & Wait* para el tratamiento del cáncer de recto en la institución?

OBJETIVO GENERAL

- Describir los principios del manejo No Quirúrgico en cáncer de recto localmente avanzado.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Revisar la capacidad instalada institucional para implementar un protocolo Watch and Wait.
- Explorar la posibilidad de aplicación del protocolo “Ver y Esperar” en la CCSS.
- Enlistar las debilidades Institucionales para la aplicación de este.
- Elaborar recomendaciones para utilizar este protocolo.

MARCO TEÓRICO

El estándar para el manejo del cáncer de recto localmente avanzado (LARC) ha sido quimiorradioterapia de largo curso neoadyuvante (LCRT), seguido de excisión mesorectal (TME) y quimioterapia adyuvante postoperatoria (Benson et al., 2018). Sin embargo, desde el 2018, las guías de la National Comprehensive Cancer Network incluyeron entre sus recomendaciones la opción de *Terapia Total Neoadyuvante* (TNT) con la administración de quimioterapia sistémica en el ámbito neoadyuvante (Benson et al., 2018). Este cambio refleja el incremento en la complejidad del tratamiento para el LARC, balanceando la meta de obtener mejores resultados con optimización en la calidad de vida del paciente (Glynn-Jones et al., 2017).

La proctectomía ha sido la piedra angular en la terapia del LARC para alcanzar resultados a largo plazo, ya sea vía resección anterior baja o resección abdominoperineal. La técnica quirúrgica estándar involucra la escisión total de mesorecto (TME) para lograr las tasas más bajas de recurrencia local, con

morbilidad y mortalidad reportados del 35 % y 2-5 %, respectivamente (Park IJ et al., 2012). A pesar de que la técnica quirúrgica continúa mejorando, las secuelas de una proctectomía llevan a la necesidad de una colostomía permanente, incontinencia fecal, disfunción sexual y urinaria e inclusive la muerte (Fazio, V.W et al., 2007). La mortalidad perioperatoria, se incrementa con la edad, la fragilidad y las comorbilidades del paciente (Tot-Babberich et al., 2018).

Aproximadamente un 20 % de los pacientes que recibieron terapia neoadyuvante (NAT) experimentan una respuesta patológica completa (pCR), definida como la ausencia de células tumorales residuales en el sitio del tumor primario y en los nódulos linfáticos mesorectales (Spatola et al., 2019). Estos pacientes demuestran una excelente sobrevida con menos del 5 % de recurrencia sistémica y 1 % de recurrencia local (Spatola et al., 2019). Mientras que alrededor del 20 % de los pacientes que recibieron únicamente LCRT tienen una pCR, esta tasa puede elevarse hasta el 40–60 % con la implementación del régimen de TNT (Tot-Babberich et al., 2018).

Un enfoque diagnóstico multimodal para el estadiaje óptimo es crucial para determinar la estrategia apropiada posterior al tratamiento neoadyuvante. El papel y la precisión de las imágenes en la detección del tumor primario, tumor rectal residual o recurrencia local son crucial.

La TME tiene un impacto significativo en la calidad de vida (QoL) de los pacientes, con tasas reportadas de disfunción intestinal, genitourinaria y sexual que van del 30 al 80 % (Fazio et al., 2007). Por lo tanto, debido a la alta proporción de respuesta tumoral asociada con las modalidades de NAT, se ha cuestionado el beneficio de TME en paciente con respuesta completa, lo que ha llevado a diversas investigaciones sobre estrategias de manejo no quirúrgico para pacientes con respuesta clínica completa (cCR). A pesar de esto, el mayor desafío involucra la apropiada identificación de paciente con cCR.

El Manejo No Quirúrgico (NOM), también llamado *Ver y Esperar* (WW) para LARC, continúa ganando aceptación como una opción de tratamiento para pacientes seleccionados debido al potencial beneficio de evitar una cirugía radical. Con la implementación de esta modalidad, el riesgo de recidiva local a 3 años después de obtener respuesta clínica completa oscila entre el 7 % y el 33 % (Fokas et al., 2014); por lo tanto, se ha recomendado un seguimiento intensivo y a largo plazo como parte de la estrategia para estos pacientes (Bahadoer et al., 2020).

DIAGNÓSTICO Y REEVALUACIÓN: LA UTILIZACIÓN DEL MÉTODO DE ESTADIAJE ADECUADO

Los estudios de imagen en los pacientes con el diagnóstico de cáncer de recto se realizan para determinar el estadiaje TNM y seleccionar la estrategia terapéutica óptima. De acuerdo con la American Joint Committee on Cancer, para la evaluación del TNM en cáncer, la profundidad del tumor está denotada por T, N es metástasis nodales, y M es metástasis a distancia.

Por otro lado, el propósito del reestadiaje posterior a una terapia neoadyuvante es evaluar la respuesta al tratamiento e identificar las áreas de infiltración tumoral para la planificación quirúrgica. Estas mismas imágenes se utilizan para determinar la elegibilidad de los pacientes para el WW; nódulos positivos o tumores $\geq T3$ (estadio II y III) califican al paciente para la quimiorradioterapia neoadyuvante previa a la resección quirúrgica (Brown et al., 2003).

La examinación rectal digital (DRE) combinado con modalidades de imagen como el ultrasonido endorectal (ERUS), la resonancia magnética nuclear (MRI) y la tomografía computarizada (CT) se utilizan para determinar el estadio TNM. El estadiaje determina pronóstico y guía la terapia (Smith et al., 2008).

La profundidad de invasión tumoral puede ser determinada con tasas de precisiones superiores al 90 % mediante el ERUS o la MRI, mientras que la afectación nodal (N) es mucho menos confiable con estas modalidades de imágenes. La tasa de precisión ha sido determinada entre el 60 % y el 80 %, con más del 25 % de casos en los que no se pueden identificar nódulos linfáticos malignos debido a que su tamaño es menor a 3 mm. En otras palabras, los métodos de diagnósticos actuales infraestiman el estadio N (Park et al., 2013).

Diversas modalidades de imágenes están disponibles para el estadiaje locorregional, pero la técnica estándar es la resonancia magnética (RMN), que proporciona una visualización completa de la pelvis y ofrece la mejor evaluación del margen circunferencial de resección, la diferenciación entre focos de persistencia tumoral (enfermedad residual) y cambios secundarios al tratamiento, lo que la convierte en una ventaja importante sobre otras técnicas de imagen (Burdan et al., 2015).

El ERUS también proporciona buenos resultados, pero su eficacia se ve limitada por la pérdida de resolución con la profundidad y dificultades asociadas con tumores estenóticos o que generen efecto compresivo de masa (Kennedy et al., 2015). A pesar de estas desventajas, el ERUS continúa siendo la técnica de elección para diferenciar entre tumores en estadios tempranos (T1 vs T2), donde su capacidad diagnóstica es superior que la RMN (Burdan et al., 2015). En casos donde la RMN está contraindicada (debido a marcapaso o implantes metálicos no compatibles con RMN), el ERUS es la técnica de elección (Benson et al., 2018).

Otras modalidades de imágenes, como la tomografía con emisión de positrones (PET), han demostrado buenos resultados; sin embargo, no están recomendadas debido a la falta de disponibilidad para uso rutinario o la ausencia de agentes contrastados específicos comercialmente, como es el caso de agentes de contraste específicos para RMN, como las partículas de óxido de hierro ultra-pequeñas superparamagnéticas (USPIO) o el *gadofosveset* (Kim et al., 2011).

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR Y SU APLICACIÓN EN WATCH &

WAIT

El mayor desafío en el estadiaje rectal basado en RMN es la evaluación de nódulos regionales. En general, la RMN es considerada la modalidad más eficaz para el estadiaje de seguimiento posterior a la terapia neoadyuvante (Lambregts et al., 2019).

En un metaanálisis llevado a cabo por van der Paardt et al. (2013), las tasas de sensibilidad y especificidad para la determinación del estadio nodal son del 91.7 % y del 73 % respectivamente. Únicamente los pacientes con ausencia de compromiso nodal deberían ser considerados candidatos para WW (Maas et al., 2011). En relación con esto, se ha descrito un valor predictivo negativo del 95 % en pacientes con enfermedad ypN0 (Lahaye et al., 2009).

Basado en la información publicada por Maas et al. (2015), hasta un 16 % de los nódulos linfáticos permanecen positivos posterior a la terapia neoadyuvante, incluso en casos en los que el tumor primario demuestra una respuesta clínica completa. Se ha utilizado una amplia variedad de criterios para definir nódulos linfáticos malignos, incluyendo tamaño, morfología, intensidad de la señal, entre otros factores. Sin embargo, debido a la gran variabilidad de los resultados, el criterio óptimo sigue sin estar definido (Tudyka et al., 2014).

La utilidad de los criterios morfológicos posterior a la terapia neoadyuvante es limitada, debido a que los nódulos negativos pueden mostrar bordes irregulares o heterogeneidad secundaria a fibrosis residual o degeneración mucinosa. Sin embargo, en paciente tratados con radioterapia, el tamaño de los nódulos disminuye hasta en un 84 % de los casos. Es crucial destacar que los nódulos que

permanecen aumentados de tamaño tienen mayor probabilidad de ser malignos (De Nardi et al., 2013). El consenso actual para considerar un nódulo como benigno es un diámetro en su eje corto de < 5 mm (Beets-Tan, 2018).

SELECCIÓN DEL PACIENTE ADECUADO. ¿A QUIENES LE PUEDO OFRECER PRESERVAR EL RECTO?

La evaluación inicial debe seguir el standard de manejo según las guías de NCCN (Benson et al., 2018). Las imágenes endoscópicas del tumor y la RMN rectal al ingreso, representan elementos clave para la evaluación subsecuente de la respuesta al tratamiento (Maas et al., 2015).

Después de completar la terapia neoadyuvante, los pacientes con respuesta clínica completa pueden adoptar el WW, con el entendimiento de que este enfoque no representa el abordaje estándar y que el cumplimiento de un protocolo de vigilancia intensiva es obligatorio para permitir el control quirúrgico adecuado en caso de recurrencia local.

La localización del tumor es un factor importante en la selección del paciente, debido a que los tumores localizados en el recto medio o inferior (cercanos al margen anal) requerirán un ostoma definitivo. Hasta un 90 % de los pacientes que se someten a TME desarrollan el síndrome de resección anterior baja (LARS), y el 50 % y el 33 % de los pacientes desarrollan disfunción sexual y urinaria, respectivamente (Paun et al., 2010). Como era de esperar, estos pacientes generalmente experimentan un deterioro significativo en su calidad de vida (QoL). Debido a estos efectos secundarios, los principales candidatos para un WW son pacientes con tumores en estas áreas del recto (en quienes una RAP está indicada) que han alcanzado una respuesta clínica completa (cCR) posterior a la terapia neoadyuvante.

Un punto a considerar son aquellos pacientes con múltiples comorbilidades, para quienes la toxicidad relacionada a la terapia neoadyuvante genera una limitación significativa cuando se evalúa la posibilidad de ofrecer una estrategia WW.

Por lo anterior, los candidatos apropiados para WW son comúnmente pacientes con adenocarcinoma rectal medio-bajo. En su caso, la alternativa sería una resección abdomino-perineal o una resección anterior ultrabaja con una anastomosis coloanal mecánica o suturada a mano, lo que tendría un impacto negativo en la calidad de vida del paciente debido a la posibilidad de un ostoma permanente/temporal o un potencial síndrome de resección anterior baja (Emmertsen y Laurberg, 2013).

A pesar de todavía formar parte de las guías de la NCCN, la preservación rectal es una opción válida en el contexto del manejo oncológico adecuado del LARC, especialmente cuando se integra con los deseos del paciente.

Pacientes con tumores en recto superior han sido excluidos de la mayoría de los ensayos clínicos debido a la dificultad de llevar a cabo una adecuada examinación digital rectal (DRE), la cual es importante para evaluar la respuesta al tratamiento y monitorear el curso de la enfermedad. Esto limita la posibilidad de generalizar el uso de esta estrategia en este ámbito.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA TERAPIA NEOADYUVANTE

Numerosos esfuerzos se han realizado para mejorar las tasas de cCR y reducir el riesgo de recurrencia local mediante la modificación de los esquemas de terapia neoadyuvante. Sin embargo, es difícil establecer un acercamiento estándar debido a la diversidad de enfoques utilizados.

Habr-Gama et al. (2004) reportaron los primeros resultados de su estrategia WW en pacientes con LARC quienes alcanzaron cCR posterior a terapia neoadyuvante estándar (50 Gy a pelvis + quimioterapia basada en fluoropirimidinas: 5FU) con tasas de recurrencia local del 5 % al 60 %.

En 2019, Habr-Gama et al., encontraron que escalando la dosis a 54 Gy + 5FU-LE (leucovorin), resultaron en mejores tasas de cCR (57 %). No obstante, la tasa de recurrencia local era del 27 %.

Una amplia gama de terapia neoadyuvantes ha sido descrita en distintos estudios que evalúan la estrategia del WW. En general, las tasas reportadas de cCR son altas, al igual que la toxicidad relacionada al tratamiento.

El paradigma clásico para el tratamiento de LARC, consiste en quimio-radiación, TME y terapia adyuvante; dos modalidades de radioterapia han sido utilizadas: curso largo (LCRT) y curso corto (SCRT) (Guren et al., 2005).

El LCRT implica la administración de 45–56 Gy durante un periodo de 5–6 semanas, junto con un quimioterapéutico sensibilizador. Luego, hay un período de espera de 6–12 semanas antes de la TME para permitir la regresión del tumor. Se han asociado varias ventajas a esta estrategia, incluyendo altas tasas de anastomosis colorrectales en tumores de recto inferior (Sauer, R et al., 2004), reducción de la recurrencia local (Roh, M.S et al., 2009), y la posibilidad de identificar “buenos respondedores” (Rödel, C et al., 2005). En cambio, durante el SCRT, un total de 25 Gy es administrado en 5 fracciones, seguido de TME dentro de 7 días.

Ambas estrategias neoadyuvantes han demostrado resultados oncológicos similares en términos de supervivencia en general, recurrencia local y complicaciones quirúrgicas. Sin embargo, debido al corto intervalo de tiempo entre

la radioterapia y la cirugía, la SCRT ha estado asociada con menores tasas de respuesta tumoral (Ngan et al., 2012).

La optimización de los esquemas de quimioterapia y los agentes utilizados puede mejorar las tasas de cCR. Varios esquemas de quimioterapia están disponibles, como la quimioterapia de inducción (ICT) y la quimioterapia de consolidación (CCT). Dada la evidencia actual, no es posible establecer una conclusión definitiva acerca de cuál de las dos opciones de tratamiento (ICT vs CCT) tiene mejor adherencia ni cuál enfoque tiene mayor regresión del tumor primario (García-Aguilar et al., 2015).

TIEMPO DE LA EVALUACION

Varias estrategias han demostrado mejorar las tasas de cCR. La más simple, pero no menos importante, es extender el tiempo entre la finalización de la neoadyuvante y la reevaluación.

Varios estudios retrospectivos en pacientes con LARC han demostrado que extender el intervalo de tiempo en la quimiorradioterapia y la cirugía incrementa la tasa de regresión tumoral y mejora la pCR (Moore et al., 2004). El intervalo de tiempo óptimo son 8 semanas, como los estudios demuestran, esto produce los mejores resultados en pCR (Erlandsson et al., 2017). La reevaluación antes de las 8 semanas no es recomendado, dado que el resultado puede ser interpretado como una respuesta incompleta falsa.

MANEJO NO QUIRURGICO

A pesar de los excelentes resultados oncológicos con la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de una cirugía radical, la evidencia contemporánea está

cambiando el paradigma actual del manejo del cáncer de recto hacia una terapia “no quirúrgico”.

Múltiples estudios han demostrado la ausencia de células malignas en los especímenes resecados después de la quimiorradioterapia con respuesta patológica completa. Estos hallazgos plantean preguntas como: ¿realmente se benefician los pacientes de una cirugía radical posterior a una “adecuada” respuesta a la quimio radioterapia?, ¿cómo podría definirse una “adecuada” respuesta a la terapia neoadyuvante?, ¿acaso estos pacientes alcanzan resultados equivalentes a largo plazo con reducida morbilidad y mortalidad?

La estrategia de preservación de órgano conocida como WW, inicialmente propuesta por la Dra. Angelita Habr-Gama en Brasil en 2009, es una estrategia de preservación del órgano para pacientes que experimentan respuesta clínica completa. Esta respuesta clínica completa se definió como la ausencia de tumor macroscópico detectable por medios clínicos después de la terapia neoadyuvante. Este término se utiliza de manera intercambiable con “Manejo No quirúrgico” (Habr-Gama, 2009). A pesar de los potenciales beneficios de la estrategia WW, varios proveedores de atención médica dudan en adoptarlo (Caycedo-Marulanda et al., 2020) debido a la falta de estandarización en los criterios para evaluar la respuesta y la limitada información de estudios aleatorizados antes de la integración del WW.

Además, existe un grupo de pacientes con respuesta casi completa (nCR) que experimente una regresión significativa del tumor sin alcanzar una respuesta clínica completa (Lynn et al., 2017). Hasta un 15 % de los pacientes con respuesta clínica casi completa terminan teniendo una respuesta patológica completa (Habr-Gama et al., 2004).

Por ende, es fundamental contar con una definición clara de respuesta clínica completa para incrementar la adopción del WW, al mismo tiempo que se

mantiene la seguridad oncológica para el paciente. Esto implicaría seleccionar a los pacientes en función de la evaluación clínica para identificar a aquellos que lograrían una respuesta patológica completa si se sometieran a la resección quirúrgica.

DEFINIENDO LA RESPUESTA POSTERIOR A LA QUIMIO RADIOTERAPIA: RESPUESTA CLÍNICA COMPLETA (cCR) VS RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA (pCR)

La respuesta patológica completa se define como la ausencia de células neoplásicas en el espécimen quirúrgico posterior a la terapia neoadyuvante con quimiorradioterapia. De acuerdo con la evidencia actual, entre el 15 % y 25 % de los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante alcanzan una pCR (Maas et al., 2010). Asimismo, se observa que las tasas de respuesta son más altas en aquellos pacientes que recibieron dosis mayores de radioterapia (Appelt et al., 2015).

La respuesta tumoral se considera un marcador de la biología tumoral. Los pacientes que experimentan una respuesta tumoral completa después de la terapia neoadyuvante tienen una mejor supervivencia libre de enfermedad y una menor probabilidad de metástasis a distancia, con tasas de alrededor del 89 % y 7-10 % respectivamente. En comparación, los pacientes con una respuesta deficiente a la terapia neoadyuvante tienen tasas de supervivencia más bajas, alrededor del 65 % y tasas de metástasis más altas, en el rango del 26-31 % (Fokas et al., 2014).

Variables como el sexo, la edad, y la localización del tumor no son predictores de la respuesta del tumor, pero el estado de compromiso nodal (N) está significativamente asociado al riesgo de recurrencia loco-regional y

metástasis a distancia. Actualmente, no existen factores predictivos que permitan determinar qué paciente van a responder a la quimiorradioterapia basándose en la evaluación preoperatoria. Sin embargo, la pCR no es un punto de referencia definitivo para tomar las decisiones clínicas, ya que en los hallazgos patológico posterior a la cirugía radical.

Habr-Gama et al. (2004) desarrollaron WW, creando un nuevo punto determinante: cCR, definida como la ausencia de tumor residual detectable clínicamente posterior a la terapia neoadyuvante. Basado en un protocolo de vigilancia estricta, los pacientes son catalogados como “respondedores” una vez que han alcanzado ausencia del tumor en estos tres aspectos: (1) la examinación digital rectal, (2) la evaluación endoscópica y (3) las imágenes.

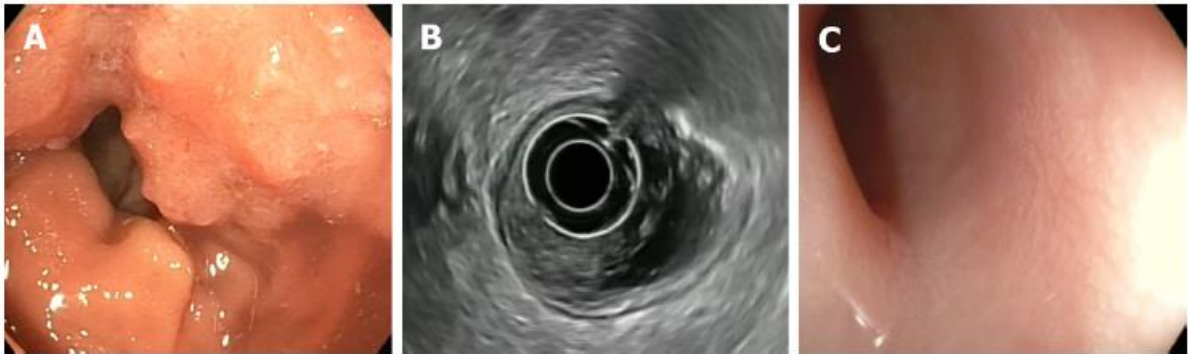
EVALUACION DE LA RESPUESTA CLINICA

La evaluación local de la respuesta tumoral después de la terapia neoadyuvante se basa en la examinación rectal digital (DRE), la endoscopia y la RMN. La combinación de estas tres modalidades predice ausencia de tumor con una exactitud del 98 % (Maas et al., 2015).

En la DRE, se espera encontrar una mucosa suave y normal, a pesar de que algunas irregularidades menores o cicatrices suaves pueden palpase. En la endoscopia, la respuesta clínica completa (cCR) se caracteriza por una cicatriz plana y blanquecina, la presencia de telangiectasias y la ausencia de úlceras o nodularidades (de Rosa et al., 2016), para ejemplificar esto, véase la Imagen 1 y la Imagen 2. Finalmente, en la RMN, los hallazgos de cCR incluyen una cicatriz que no excede el grosor de la pared rectal, una señal T2 oscura únicamente y la ausencia de nódulos linfáticos visibles.

Imagen 1.

Respuesta clínica completa.



Nota: A: endoscopia de tumor rectal previo a quimio radiación neoadyuvante, B: US-E demuestra que el tumor (T) invade la mucosa, submucosa y capas musculares (T2N0), C: cicatriz plana 10 semanas posterior a completar el tratamiento.

Fuente: Adaptado de López-Campos et al. (2020).

Imagen 2.

Respuesta clínica incompleta.



Nota: A: evaluación endoscópica 9 semanas después de completar quimio radioterapia, detectando una pequeña pero irregular ulcera residual, B: 12 semanas después, el recrecimiento es más evidente, así como la profundidad e irregularidad de la ulcera necrótica.

Fuente: adaptado de López-Campos et al. (2020).

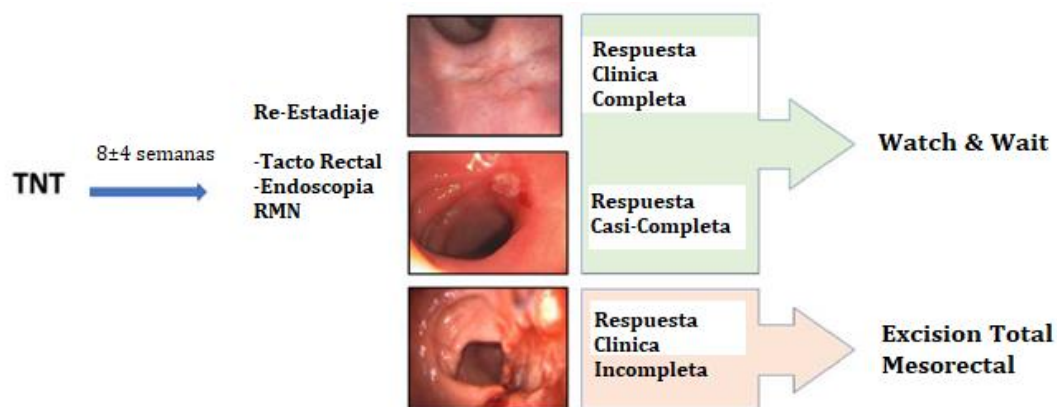
Uno de los mayores desafíos en la adopción del WW es la falta de criterios uniformes y reproducibles para evaluar la respuesta tumoral, particularmente en pacientes con respuesta clínica casi-completa (nCR).

Los siguientes hallazgos endoscópicos, inicialmente descritos por Harb-Gama et al. (2004), se han identificado como predictores de respuesta completa: la eliminación del tumor rectal, su reemplazo por una cicatriz plana regular y blanquecina con telangiectasias en su superficie. Estos hallazgos han demostrado tener un alto valor predictivo negativo. Por otro lado, la presencia de ulceraciones, irregularidades de la mucosa, nódulos, estenosis o la persistencia de la masa rectal indican respuesta incompleta (van der Sande et al., 2019).

En el intento de estandarizar la definición de la respuesta clínica, se ha desarrollado el *Esquema de Respuesta/Regresión de Tres Niveles del Memorial Sloan Kettering Cancer Center* y ha sido probado prospectivamente en el ensayo OPRA (García-Aguilar et al., 2021) (véase Figura 1). Este esquema clasifica la respuesta a la neoadjuvancia en tres niveles, basándose en la exploración digital rectal, la endoscopia y la RMN, y clasifican la respuesta clínica como respuesta clínica completa, casi completa e incompleta.

Figura 1.

Esquema de respuesta/Regresión de Tres Niveles Sloan Kettering Cancer Center



Fuente: Goffredo et al. (2022).

Es importante tener en cuenta en que el diagnóstico de respuesta clínica completa basado en los resultados de la examinación digital rectal, la endoscopia y la resonancia magnética nuclear no siempre se correlaciona de manera perfecta con una respuesta patológica real.

La utilidad de realizar biopsias adicionales es altamente controversial, dado que las biopsias no parecen ser superiores al diagnóstico óptico del endoscopista (van der Sande et al., 2019). Además, las biopsias tienen tal alta tasa de falsos negativos, lo que hace imposible descartar la presencia de enfermedad residual o determinar el grado de invasión. Por lo tanto, a pesar de su uso generalizado, no se puede recomendar su uso (Beets et al., 2015). Del mismo modo, el ultrasonido endorectal (US-E) no ha demostrado suficiente exactitud diagnóstica para proveer alguna utilidad real en el seguimiento de estos pacientes, a pesar del hecho de ser rutinariamente utilizado en centros experimentados (Radovanovic et al., 2008).

PROTOCOLO DE SEGUIMINETO

El protocolo descrito originalmente por Habr-Gama et al (2004), incluye radioterapia 54 Gy con quimioterapia (una combinación de 5-fluorouracilo y leucovorin), durante un período de 9 semanas. En la semana 10, el paciente se somete a una reevaluación con examen digital rectal (DRE), endoscopia flexible e imágenes para obtener una respuesta clínica. Posteriormente a esta evaluación, el paciente se incorpora a un programa estricto de vigilancia: DRE, CEA, y endoscopia cada 1-2 meses en el primer año, cada 3 meses en el segundo año, y cada 6 meses en el tercer año y posterior. Si la evaluación inicial demuestra una respuesta clínica completa (cCR), las imágenes posteriores pueden realizarse cada 6 meses (Habr-Gama A et al., 2006) (véase tabla 1).

Tabla 1.

Protocolo Watch and Wait horario de seguimiento

Método evaluación	Evaluación inicial	1er año	2do año	3er año y posterior
DRE	Semana 10	c/1-2 meses	c/3 meses	c/6 meses
CEA	Semana 10	c/1-2 meses	c/3 meses	c/6 meses
Endoscopia	Semana 10	c/1-2 meses	c/3 meses	c/6 meses
RMN	Semana 10	Si la 1ra evaluación dentro de cCR, c/6 meses	c/3 meses	c/6 meses

Nota: DRE: examinación digital rectal; CEA: antígeno carcino-embriionario; RMN: resonancia magnética nuclear; cCR: respuesta clínica completa

Fuente: Habr-Gama A et al. (2006)

Estos pacientes son manejados con un protocolo específico de seguimiento para asegurar el adecuado control oncológico, incluyendo la identificación temprana de enfermedad recurrente. Sin embargo, existen varias preguntas abiertas acerca de esta estrategia, incluyendo la selección del paciente, el criterio clínico y radiológico para determinar con exactitud una cCR, la duración del tratamiento neoadyuvante, el protocolo de seguimiento más óptimo y las futuras perspectivas de este enfoque.

Otra modalidad para el seguimiento de estos pacientes, descrita por Rega D et al. (2021), incluye: DRE, endoscopia y antígeno carcino-embriionario (CEA) cada 3-4 meses durante los primeros 2 años, y luego cada 6 meses durante los siguientes 3 años; RMN pélvica cada 6 meses durante dos años y de manera anual posteriormente, tomografía computarizada (CT) de tórax-abdomen y pelvis de manera anual (véase tabla 2).

Tabla 2.

Protocolo de seguimiento

Método evaluación	1er año	2do año	3 año y posterior
DRE	c/3-4 meses	c/3-4 meses	c/6 meses
Endoscopia	c/3-4 meses	c/3-4 meses	c/6 meses
CEA	c/3-4 meses	c/3-4 meses	c/6 meses
RMN	c/6 meses	c/6 meses	Anual
CT	Anual	Anual	Anual

Fuente: Rega et al. (2021).

La principal recomendación dada por centros especializados para pacientes en WW es el monitoreo cercano a través de frecuentes visitas de seguimiento. Sin embargo, esta recomendación es probablemente impráctica en la práctica clínica rutinaria en la mayoría de los centros hospitalarios (Rupinski et al., 2016).

En general, la evaluación inicial de la respuesta al tratamiento puede realizarse 8-10 semanas después de completar la terapia neoadyuvante, con un seguimiento intensivo durante los primeros dos años y más espaciado posteriormente.

Dada la ausencia de estudios prospectivos controlados, actualmente no es posible proporcionar una guía bien definida y basada en la evidencia con el protocolo óptimo de seguimiento que mejore el pronóstico (Dossa et al., 2017). Mientras que la endoscopia es la principal herramienta para la evaluación de seguimiento, el uso de la RMN se está incrementando. Los hallazgos de la RMN deben correlacionarse con los hallazgos del DRE y la endoscopia; esta combinación ofrece la mayor exactitud diagnóstica para la evaluación de la respuesta clínica y el reestadiaje inicial de la enfermedad (Beets-Tan, 2018).

La mayoría de los protocolos también recomiendan la determinación de los niveles de CEA después de la terapia neoadyuvante, dado que la normalización (<

5 ng/dL) de este biomarcador en pacientes con niveles elevados previo al tratamiento parece predecir respuesta al tratamiento (Suppiah et al., 2009).

SOBREVIDA GENERAL

En paciente con cáncer de recto localmente avanzado (LARC), el tratamiento más efectivo en términos de eficacia y toxicidad es quimiorradioterapia neoadyuvante de curso largo seguido de escisión total mesorectal (TME) (Sauer et al., 2004). Una importante desventaja de esta modalidad es el alto riesgo de complicaciones quirúrgicas, con una tasa de mortalidad a los 6 meses entre 6 y 8 %, y que se eleva al 30 % en adultos mayores de 85 años (Paun et al., 2010).

Dado esto, en años recientes ha habido un creciente interés en encontrar un equilibrio entre un tratamiento curativo y calidad de vida del paciente. Como resultado, se está cuestionando la aplicación de cirugía radical en todos los pacientes diagnosticados con LARC. El creciente interés en las estrategias de preservación del órgano refleja la necesidad para prevenir, cuando sea posible, la significativa morbilidad postoperatoria, que incluye disfunción intestinal, urinaria y sexual, asociada a la TME. El riesgo de disfunción postoperatoria es particularmente evidente en procedimientos quirúrgicos como la resección abdomino-perineal (RAP), que conlleva la creación de un ostoma permanente y tiene un impacto negativo de gran relevancia en la calidad de vida (QoL) del paciente.

Los hallazgos de los estudios conducidos por Habr-Gama A et al. (2004), sugieren que las tasas de supervivencia general en pacientes seleccionados que se someten a observación con seguimiento regular después del tratamiento neoadyuvante son comparables a las obtenidas en pacientes que alcanzan una respuesta patológica completa (pCR) después de una cirugía radical. La principal

ventaja del WW radica en evitar todo el riesgo de morbilidad y mortalidad asociado a una RAP.

Como han demostrado Dossa et al. (2017) en una reciente revisión sistemática que evaluó un total de 23 estudios con 867 pacientes, no hay una diferencia significativa en la supervivencia general y la recurrencia local entre pacientes tratados quirúrgicamente y aquellos manejados con WW.

RESECCION LOCAL (TRANS-ANAL): ¿OFRECE UN BENEFICIO?

Diversos autores han investigado estrategias alternativas para reducir la morbilidad y mortalidad asociada al tratamiento convencional (terapia neoadyuvante seguida de TME), especialmente en tumores de recto inferior. Una de estas estrategias es la resección transanal, principalmente en tumores cT2 (Lezoche et al., 2012).

El tratamiento convencional ha sido comparado con la resección local en varios estudios aleatorizados: Lezoche et al. (2012); Rullier et al. (2017) y Stijns et al. (2019); ninguno de estos estudios encontró una diferencia significativa en la Sobrevida Libre de Enfermedad (DFS), que fue de un 89 % vs. 94 % respectivamente por resección local vs. TME. Cabe mencionar que, de los pacientes sometidos a resección local, un 36 % requirió TME posteriormente, lo que incrementó la morbilidad relacionada al tratamiento. Como resultado, no existe un beneficio claro para la resección local comparado con el tratamiento estándar.

RECRESCIMIENTO TUMORAL METÁSTASIS A DISTANCIA

Una de las mayores incertidumbres con respecto al WW es el resultado oncológico a largo plazo en términos de recurrencia tumoral local y enfermedad metastásica a distancia (Park et al., 2012).

Aproximadamente un 30 % de los pacientes que alcanzan una respuesta clínica completa (cCR) después de la terapia neoadyuvante experimentan recrecimiento tumoral, especialmente durante los primeros dos años de seguimiento (van der Valk et al., 2018) (ver Tabla 3).

En algún punto durante el seguimiento, la mayoría de estos pacientes serán candidatos para cirugía de salvamento, que puede realizarse mediante excisión local, resección anterior baja o TME. Aunque algunos autores favorecen la excisión local, la TME es el tratamiento de elección para paciente con recrecimiento tumoral (Habr-Gama et al., 2013). Sin embargo, en un 2-3 % de estos pacientes, la cirugía de salvamento no será posible debido a invasión local irreseccable, una recurrencia sistémica concomitante no curativa o la presencia de comorbilidades médicas significativas (Habr-Gama et al., 2014). La cirugía para el recrecimiento tumoral se conoce como “cirugía de salvamento”.

Se podría argumentar que esta cirugía de salvamento podría ser potencialmente más desafiante, con una mayor dificultad técnica debido a la incrementada fibrosis en la pelvis secundaria a la quimio-radioterapia, lo que conllevaría un mayor riesgo de complicaciones. No obstante, más del 90 % de los pacientes sometidos a WW que experimentan un recrecimiento tumoral puede ofrecérseles cirugía de salvamento mediante TME, teniendo siempre presente que estos factores juegan un papel limitante en la selección del tratamiento (Dossa et al., 2017).

La aparición de recrecimiento tumoral en pacientes sometidos al enfoque de WW no debe considerarse equivalente a la recurrencia local en pacientes tratados con cirugía radical o excisión transanal (Smith et al., 2014). La recurrencia local

después de la cirugía indica fallo de la terapia definitiva y, por tanto, las posibilidades de salvamento exitoso son bajas. Sol alrededor del 20-30 % de los pacientes con cáncer de recto localmente recurrente experimentaran una resección R0 potencialmente curativa (Nielsen et al., 2011).

Con respecto a las metástasis a distancia, el riesgo se encuentra incrementado en pacientes con recurrencia local comparado con aquellos con recrescimiento tumoral (18 % vs 5 % respectivamente). Sin embargo, el riesgo real de metástasis a distancia continua sin definir y esto necesita ser evaluado a través de estudios controlados aleatorizados (Sebag-Montefiore, et al., 2009).

Tabla 3.

Recrescimiento tumoral y cirugía de salvamento en estudios clínicos de WW

Estudio	Paciente (n)	Recrescimiento	Salvamento	Metástasis	Sobrevida
Habr-Gama et al	90	31 %	93 %	14 %	3yr 88 %
Renehan et al	129	34 %	84 %	4 %	3yr 96 %
Kong et al	370	28.4 %	83 %	-	-
Van der Valk et al., (2018)	1000	25 %	86 %	8 %	5yr 85 %
Chadi et al.,	602	28 %	89 %	10 %	5yr 87 %
Dattani et al	692	21.6 %	88 %	8.2 %	3yr 93.5 %
On et al	248	15.3 %	68.4 %	21 %	92.3 %
Nasir et al	78	29 %	100 %	4 %	3yr 96 %

Fuente: López-Campos F et al. (2020).

CALIDAD DE VIDA

Calidad de vida (QoL) es un aspecto crucial cuando se considera la estrategia de tratamiento en pacientes con LARC. La QoL es particularmente relevante en la preservación del recto. Varios estudios han demostrado una clara mejoría en la QoL de los pacientes manejados con WW en comparación con pacientes quirúrgicos con una respuesta patológica completa (pCR), con bajas puntuaciones en la escala de incontinencia de Wexner (Maas et al., 2011)

Hupkens et al. (2017), en su estudio comparativo entre la QoL de pacientes con LARC sometidos a WW vs. resección estándar, demostraron mejores resultados en lo que respecta a la función física, emocional, la capacidad cognitiva y funcional en los pacientes sometidos a WW.

METODOLOGIA

Mediante la recopilación y lectura de artículos referentes al tema del trabajo actual, con un margen de tiempo de los últimos cinco a diez años, se ha extraído la información de una manera concisa, teniendo en cuenta los aspectos más relevantes del tema, donde previamente existieron aristas en el quehacer adecuado dado la ausencia de evidencia clínica para esa fecha.

DISCUSIÓN DE LA INFORMACION

Para enfatiza los resultados de esta investigación, se destacarán los puntos que se consideran más relevantes. Parafraseando a Goffredo et al. (2022), lecciones aprendidas:

1. La estrategia WW (preservación del órgano) se está empleando cada vez con mayor frecuencia como una alternativa de tratamiento para pacientes que han alcanzado una respuesta clínica completa o casi-completa después de recibir terapia neoadyuvante total para el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado.
2. La TME impacta la calidad de vida (QoL) del paciente, con tasas de disfunción intestinal, genitourinaria y sexual entre el 30-80 %.
3. Un enfoque diagnóstico multimodal es fundamental para la correcta estadificación y para determinar la estrategia apropiada después del tratamiento neoadyuvante. La precisión de las imágenes desempeña un papel crucial en la detección del tumor primario, tumor rectal residual y en la identificación de recurrencias local.
4. La resonancia magnética nuclear es el estudio de imagen más certero para definir el estadio clínico loco regional.
5. El ultrasonido endo-rectal (ERUS) proporciona resultados satisfactorios, aunque su eficacia se ve limitada por distintos factores. Por lo tanto, el ERUS se considera la técnica de elección para diferenciar entre tumores en estadios tempranos (T1 vs T2), ya que su capacidad diagnóstica es superior que la RMN.
6. El propósito del reestadiaje después de la terapia neoadyuvante es evaluar la respuesta al tratamiento para determinar si los pacientes son candidatos para la estrategia de preservación del órgano (WW).
7. Los pacientes con nódulos positivos o tumores \geq T3 (estadio II y III) son candidatos para recibir quimiorradioterapia neoadyuvante previo a la resección quirúrgica.

8. El uso óptimo de WW para LARC recae en el contexto de una evaluación prospectiva con un protocolo estricto y estándares objetivos de evaluación.
9. La estrategia del WW debería ser parte de la discusión multidisciplinaria, equilibrando las preocupaciones médicas relacionadas con recurrencia tumoral y las preferencias del paciente, a veces a expensas de un cierto grado de supervivencia en favor de la preservación del órgano.
10. La posibilidad de considerar el WW sin comprometer el resultado oncológico radica en la adecuada selección del paciente, basándose en tres parámetros sencillos y claros: ausencia de una masa palpable en la exploración digital rectal, ausencia de tumor residual en la endoscopia y la ausencia de nódulos o tumor en la RMN.
11. Después de completar la terapia neoadyuvante, los pacientes con respuesta clínica completa pueden adoptar el WW con el entendimiento que este manejo no representa el abordaje estándar, y el cumplimiento de un protocolo de vigilancia intensivo es obligatorio para permitir el control quirúrgico adecuado en caso de recurrencia local.
12. Los principales candidatos para WW son pacientes con tumores en recto medio y recto inferior (en quienes una RAP está indicada) que han alcanzado una respuesta clínica completa (cCR) después de la neoadyuvante.
13. Los pacientes con tumores en recto superior no son candidatos ideales para la WW debido a la imposibilidad para realizar una adecuada examinación digital rectal (DRE), la cual es importante para evaluar la respuesta al tratamiento y monitorizar el curso de la enfermedad.

14. La reevaluación posterior a la terapia neoadyuvante no debe llevarse a cabo antes de las 8 semanas, puesto que se ha demostrado que extender el intervalo de tiempo en la quimio radioterapia y la cirugía incrementa la tasa de regresión tumoral y mejora la pCR.
15. La evaluación local de la respuesta tumoral posterior a la terapia neoadyuvante está basada en la examinación rectal digital (DRE), la endoscopia y la RMN. La combinación de estas tres modalidades predice ausencia de tumor con una exactitud del 98 %.
16. El uso de biopsia en el seguimiento no se recomienda, dado que no supera al diagnóstico óptico del endoscopista, presenta una tasa alta de falsos negativos y no permiten determinar el grado de invasión.
17. La principal ventaja del WW radica en evitar todo el riesgo de morbilidad y mortalidad asociado a una RAP.
18. No existe un beneficio en la supervivencia libre de tumor cuando se compara la resección local transanal con el TME después de la terapia neoadyuvante.
19. Un 30 % de los pacientes que alcanzan una respuesta clínica completa (cCR) posterior a la terapia neoadyuvante experimenta recurrencia tumoral en los primeros dos años de seguimiento.
20. A pesar de que algunos autores favorezcan la excisión local, la TME es el tratamiento de elección para paciente con recurrencia tumoral
21. El recurrencia tumoral es una indicación absoluta para ofrecerle al paciente cirugía de salvamento vía excisión total mesorectal (TME).

22. Aproximadamente, un 90 % de los pacientes que experimentan un recrecimiento tumoral durante el seguimiento del WW, puede ofrecérseles cirugía de salvamento mediante TME.

23. El riesgo de metástasis a distancia se encuentra incrementado en pacientes con recurrencia local, si es comparado con aquellos con recrecimiento tumoral, un 18 % vs. un 5 %, respectivamente. Sin embargo, el riesgo real continua sin definir y necesita ser evaluado a través de estudios controlados aleatorizados

24. La calidad de vida de los pacientes WW es mayor comparada con los pacientes sometidos a TME.

CONCLUSIONES

Actualmente, el sistema de salud de la CCSS cuenta con Centro Nacional de RM, múltiples tomógrafos en los distintos hospitales y personal capacitado para el tratamiento y seguimiento de pacientes con LARC sometidos a WW.

La posibilidad de aplicar el protocolo WW en la CCSS es factible si se toma como referencia las modalidades utilizadas por otros centros hospitalarios con mayor experiencia en la utilización de este protocolo y si son adecuadas la realidad institucional de la CCSS.

Sin embargo, para poder llevar a cabo esto, deberá vencerse algunas limitantes debilidades que la institución brinda, por ejemplo:

1. Los tiempos de espera para la realización de la RMN.
2. Normar los tiempos de las citas de seguimiento para estos pacientes.
3. Facilitar el seguimiento endoscópico con el equipo y personal necesario.
4. El paciente debe entender esta modalidad de tratamiento y poner de su parte con el apego estricto al seguimiento.

Dado lo anterior, es posible establecer algunos criterios recomendados para la aplicación de un WW mediante normas de inclusión y exclusión de pacientes en esta modalidad de tratamiento.

Criterios de inclusión:

- Edad > 18 años.
- Diagnóstico patológico comprobado de cáncer de recto medio / recto inferior.
- Estadio clínico II (T3-4, N0) o III (cualquier T, N1-2) por RMN.
- Colonoscopia completa previo al tratamiento.
- Tomografía tórax-abdomen-pelvis previo al tratamiento.
- Respuesta clínica completa o casi-completa posterior a la terapia neoadyuvante.
- Estado funcional (ECOG > 1).
- Rechazo a la cirugía/decisión del paciente de preservar el recto.

Criterios de exclusión:

- Imposibilidad de RMN y endoscopia pre- y post- tratamiento.
- Evidencia de tumor residual al momento del reestadiaje.
- Cáncer rectal recurrente.
- Evidencia de metástasis distantes al momento del diagnóstico.
- Historia previa de irradiación pélvica.
- Imposibilidad de seguimiento estricto.
- Tumores ulcerados y circunferenciales (debido al riesgo de cicatrización severa y estenosis del lumen rectal, previniendo un seguimiento endoscópico adecuado).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Appelt, A. L., Pløen, J., Harling, H., Jensen, F. S., Jensen, L. H., Jørgensen, J. C. R., Lindebjerg, J., Rafaelsen, S. R., y Jakobsen, A. (2015). High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol*, 16(18), 919-927. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00120-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00120-5)
- Bahadoer, R. R., Dijkstra, E. A., Van Etten, B., Marijnen, C. A., Putter, H., Kranenbarg, E. M., Roodvoets, A. G., Nagtegaal, I. D., Beets-Tan, R. G. H., Blomqvist, L., Fokstuen, T., Tije, A. J. T., Capdevila, J., Hendriks, M. P., Edhemović, I., Cervantes, A., Nilsson, P. J., Glimelius, B., Van De Velde, C. J., . . . Silveira, M. L. (2020). Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Lancet Oncol*, 22(1), 29-42. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30555-6)
- Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Cederquist, L., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., Cohen, S. A., Cooper, H. S., Deming, D. A., Engstrom, P. F., Grem, J. L., Grothey, A., Hochster, H. S., Hoffe, S. E., Hunt, S. R., Kamel, A. H., Kirilcuk, N., Krishnamurthi, S., Messersmith, W. A., . . . Gurski, L. A. (2018). Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of The National Comprehensive Cancer Network*, 16(7), 874-901. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0061>
- Beets-Tan, R. G. H., Lambregts, D. M. J., Maas, M., Bipat, S., Barbaro, B., Curvo-Semedo, L., Fenlon, H. M., Gollub, M. J., Gourtsoyianni, S., Halligan, S., Hoeffel, C., Kim, S. H., Laghi, A., Maier, A., Rafaelsen, S. R., Stoker, J., Taylor, S. A., Torkzad, M. R., y Blomqvist, L. (2017). Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and

Abdominal Radiology (ESGAR) Consensus Meeting. *European Radiology*, 28(4), 1465-1475. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5026-2>

Beets, G. L., Figueiredo, N., Habr-Gama, A., y Van De Velde, C. J. (2015). A new paradigm for rectal cancer: organ preservation. *European Journal of Surgical Oncology*, 41(12), 1562-1564. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.09.008>

Burdan, F., Sudol-Szopińska, I., Starosławska, E., Kołodziejczak, M., Klepacz, R., Mocarska, A., Caban, M. A., Żelazowska-Cieślińska, I., y Szumiło, J. (2015). Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. *European Journal of Medical Research*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s40001-014-0078-0>

Brown, G., Radcliffe, A. G., Newcombe, R. G., Dallimore, N. S., Bourne, M. W., y Williams, G. T. (2003). Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *British Journal of Surgery*, 90(3), 355-364. <https://doi.org/10.1002/bjs.4034>

Caycedo-Marulanda -Marulanda, A., Patel, S. V., Verschoor, C. P., Uscategui, J. P., Chadi, S. A., Möeslein, G., Chand, M., Maeda, Y., Monson, J. R. T., Wexner, S. D., y Mayol, J. (2020). A snapshot of the international views of the treatment of rectal cancer patients, A multi-regional survey: International Tendencies in Rectal Cancer. *World Journal of Surgery*, 45(1), 302-312. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05795-6>

Dossa, F., Chesney, T. R., Acuña, S. A., y Baxter, N. N. (2017). A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: A systematic review and

meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(7), 501-513.
[https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(17\)30074-2](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30074-2)

De Nardi, P. (2013). How reliable is current imaging in restaging rectal cancer after neoadjuvant therapy? *World Journal of Gastroenterology*, 19(36), 5964.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i36.5964>

Dindo, D., Demartines, N., y Clavien, P. A. (2004). Classification of surgical complications. *Annals of Surgery*, 240(2), 205-213.
<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>

De Rosa, N., Rodríguez-Bigas, M. A., Chang, G. J., Veerapong, J., Borràs, E., Krishnan, S., Bednarski, B. K., Messick, C. A., Skibber, J. M., Feig, B. W., Lynch, P. M., Vilar, E., y You, Y. N. (2016). DNA mismatch repair deficiency in rectal cancer: benchmarking its impact on prognosis, neoadjuvant response prediction, and clinical cancer genetics. *Journal of Clinical Oncology*, 34(25), 3039-3046. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.66.6826>

Emmertsen, K. J., y Laurberg, S. (2013). Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *British Journal of Surgery*, 100(10), 1377-1387. <https://doi.org/10.1002/bjs.9223>

Erlandsson, J., Holm, T., Pettersson, D., Berglund, Å., Cedermark, B., Radu, C., Johansson, H., Machado, M., Hjern, F., Hallböök, O., Syk, I., Glimelius, B., y Martling, A. (2017). Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncology*, 18(3), 336-346. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30086-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30086-4)

Fazio, V. W., Zutshi, M., Remzi, F. H., Parc, Y., Ruppert, R., Fürst, A., Celebrezze, J., Galandui, S., Orangio, G. R., Hyman, N., Bokey, L., Tiret, E., Kirchdorfer, B., Medich, D. S., Tietze, M., Hull, T. L., y Hammel, J. (2007). A randomized multicenter trial to compare Long-Term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Annals of Surgery*, 246(3), 481-490. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181485617>

Fokas, E., Liersch, T., Fietkau, R., Hohenberger, W., Beißbarth, T., Hess, C. F., Becker, H., Ghadimi, M., Mrak, K., Merkel, S., Raab, H., Sauer, R., Wittekind, C., y Rödel, C. (2014). Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: Updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 32(15), 1554-1562. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.54.3769>

García-Aguilar, J., Patil, S., Gollub, M. J., Kim, J. K., Yuval, J. B., Thompson, H., Verheij, F. S., Omer, D. M., Lee, M., Dunne, R. F., Marcet, J., Cataldo, P. A., Polite, B. N., Herzig, D. O., Líška, D., Oommen, S., Friel, C. M., Ternent, C. A., Coveler, A. L., . . . Saltz, L. B. (2022). Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 40(23), 2546-2556. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00032>

García-Aguilar, J., Patil, S., Gollub, M. J., Kim, J. K., Yuval, J. B., Thompson, H., Verheij, F. S., Omer, D. M., Lee, M., Dunne, R. F., Marcet, J., Cataldo, P. A., Polite, B. N., Herzig, D. O., Líška, D., Oommen, S., Friel, C. M., Ternent, C. A., Coveler, A. L., . . . Saltz, L. B. (2022). Organ preservation in patients

with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 40(23), 2546-2556.
<https://doi.org/10.1200/jco.22.00032>

Glynne -Jones, R., Wyrwicz, L., Tiret, E., Brown, G., Rödel, C., Cervantes, A., y Arnold, D. (2017). Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28, iv22-iv40.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224>

Goffredo, P., Quezada-Díaz, F., García-Aguilar, J., y Smith, J. J. (2022). Non-Operative management of patients with rectal Cancer: lessons learnt from the OPRA Trial. *Cancers*, 14(13), 3204.
<https://doi.org/10.3390/cancers14133204>

Guren, M. G., Eriksen, M., Wiig, J. N., Carlsen, E., Nesbakken, A., Sigurdsson, H., Wibe, A., y Tveit, K. M. (2005). Quality of life and functional outcome following anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, 31(7), 735-742.
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2005.05.004>

Habr-Gama, A., Pérez, R. O., Nadalin, W., Nahas, S. C., Ribeiro, U., Sousa, A. H. S. E., Campos, F. G., Kiss, D. R., y Gama-Rodríguez, J. (2005). Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 9(1), 90-101. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2004.10.010>

Habr-Gama, A., Perez, R. O., Proscurshim, I., Campos, F. A. D., Nadalin, W., Kiss, D. R., y Gama-Rodríguez, J. (2006). Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage C0 distal rectal cancer following

neoadjuvant chemoradiation therapy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 10(10), 1319-1329. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2006.09.005>

Habr-Gama, A., Perez, R. O., Sabbaga, J., Nadalin, W., Julião, G. P. S., y Gama-Rodríguez, J. (2009). Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: Results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Diseases of The Colon y Rectum*, 52(12), 1927-1934. <https://doi.org/10.1007/dcr.0b013e3181ba14ed>

Habr-Gama, A., Perez, R. O., Nadalin, W., Sabbaga, J., Ribeiro, U., Sousa, A. H. S. E., Campos, F. A. D., Kiss, D. R., y Gama-Rodríguez, J. (2004). Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy. *Annals of Surgery*, 240(4), 711-718. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141194.27992.32>

Habr-Gama, A., Sabbaga, J., Gama-Rodríguez, J., Julião, G. P. S., Proscurshim, I., Aguilar, P. B., Nadalin, W., y Perez, R. O. (2013). Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer. *Diseases of The Colon y Rectum*, 56(10), 1109-1117. <https://doi.org/10.1097/dcr.0b013e3182a25c4e>

Habr-Gama, A., Gama-Rodríguez, J., Julião, G. P. S., Proscurshim, I., Sabbagh, C., Lynn, P. B., y Perez, R. O. (2014). Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: Impact of salvage therapy on local disease control.

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 88(4), 822-828. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.012>

Habr-Gama, A., Julião, G. P. S., y Perez, R. O. (2015). Nonoperative management of rectal cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 29(1), 135-151. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.09.004>

Hupkens, B., Martens, M. H., Stoot, J. H., Berbée, M., Melenhorst, J., Beets-Tan, R. G. H., Beets, G. L., y Breukink, S. O. (2017). Quality of life in rectal cancer patients after chemoradiation: Watch-and-Wait Policy versus standard Resection – A Matched-Controlled Study. *Diseases of The Colon y Rectum*, 60(10), 1032-1040. <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000000862>

Kennedy, E., Vella, E. T., Macdonald, D. B., Wong, C. S., y McLeod, R. S. (2015). Optimisation of preoperative assessment in patients diagnosed with rectal cancer. *Clinical Oncology*, 27(4), 225-245. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.01.001>

Kim, D. J., Kim, J. H., Ryu, Y. H., Jeon, T. J., Yu, J., y Chung, J. J. (2011). Nodal staging of rectal cancer. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 35(5), 531-534. <https://doi.org/10.1097/rct.0b013e318225720f>

Lezoche, E., Baldarelli, M., Lezoche, G., Paganini, A. M., Gesuita, R., y Guerrieri, M. (2012). Randomized Clinical Trial of Endoluminal locoregional resection Versus Laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *British Journal of Surgery*, 99(9), 1211-1218. <https://doi.org/10.1002/bjs.8821>

Lahaye, M. J., Beets, G. L., Engelen, S., Kessels, A. G., De Bruïne, A. P., Kwee, H. W. S., Van Engelshoven, J. M. A., Van De Velde, C. J., y Beets-Tan, R.

- G. H. (2009). Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy part II. What are the criteria to predict involved lymph nodes? *Radiology*, 252(1), 81-91. <https://doi.org/10.1148/radiol.2521081364>
- López-Campos, F., Martín, M., Pérez, R. F., Pérez, J. C. G., Die-Trill, J., Fuentes-Mateos, R., López-Durán, S., Domínguez-Rullán, J. A., Ferreiro, R., Riquelme-Oliveira, A., Hervás-Morón, A., y Couñago, F. (2020). Watch and wait approach in rectal cancer: current controversies and future directions. *World Journal of Gastroenterology*, 26(29), 4218-4239. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i29.4218>
- Lynn, P. B., Strombom, P., y García-Aguilar, J. (2017). Organ-Preserving strategies for the management of Near-Complete responses in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 30(05), 395-403. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1606117>
- Lambregts, D. M. J., Boellaard, T. N., y Beets-Tan, R. G. H. (2019). Response evaluation after neoadjuvant treatment for rectal cancer using modern MR imaging: A pictorial review. *Insights Into Imaging*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0706-x>
- Maas, M., Nelemans, P. J., Valentini, V., Das, P., Rödel, C., Kuo, L. J., Calvo, F. A., García-Aguilar, J., Glynne-Jones, R., Haustermans, K., Mohiuddin, M., Pucciarelli, S., Small, W., Suárez, J., Theodoropoulos, G., Biondo, S., Beets-Tan, R. G. H., y Beets, G. L. (2010). Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal

cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncology*, 11(9), 835-844. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70172-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70172-8)

Maas, M., Beets-Tan, R. G. H., Lambregts, D. M. J., Lammering, G., Nelemans, P. J., Engelen, S., Van Dam, R. M., Jansen, R. L. H., Sosef, M. N., Leijtens, J. W. A., Hulsewé, K. W. E., Buijsen, J., y Beets, G. L. (2011). Wait-and-See policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(35), 4633-4640. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.7176>

Maas, M., Lambregts, D. M. J., Nelemans, P. J., Heijnen, L. A., Martens, M. H., Leijtens, J. W. A., Sosef, M. N., Hulsewé, K. W. E., Hoff, C., Breukink, S. O., Stassen, L. P. S., Beets-Tan, R. G. H., y Beets, G. L. (2015). Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: selection for Organ-Saving treatment. *Annals of Surgical Oncology*, 22(12), 3873-3880. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4687-9>

Ma, B., Gao, P., Song, Y., Huang, X., Wang, H., Xu, Q., Zhao, S., y Wang, Z. (2018). Short-Course radiotherapy in neoadjuvant Treatment for rectal Cancer: A Systematic review and Meta-analysis. *Clinical Colorectal Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.07.014>

Moore, H. G., Gittleman, A., Minsky, B. D., Wong, D., Paty, P. B., Weiser, M. R., Temple, L. K., Saltz, L. B., Shia, J., y Guillem, J. G. (2004). Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Diseases of The Colon y Rectum*, 47(3), 279-286. <https://doi.org/10.1007/s10350-003-0062-1>

- Ngan, S. Y., Burmeister, B., Fisher, R., Solomon, M. J., Goldstein, D., Joseph, D., Ackland, S. P., Schache, D., McClure, B., McLachlan, S., McKendrick, J., Leong, T., Hartopecanu, C., Zalcborg, J., y Mackay, J. (2012). Randomized trial of Short-Course radiotherapy versus Long-Course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *Journal of Clinical Oncology*, 30(31), 3827-3833. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.42.9597>
- Nacional Comprehensive Cancer Network. (2023). *Rectal Cancer* [Archivo de PDF]. <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>
- Nielsen, M. B., Laurberg, S., y Holm, T. (2009). Current management of locally recurrent rectal cancer. *Colorectal Disease*, 13(7), 732-742. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02167.x>
- Paun, B. C., Cassie, S., MacLean, A. R., Dixon, E., y Buie, W. D. (2010). Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Annals of Surgery*, 251(5), 807-818. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181dae4ed>
- Park, I. J., You, Y., Agarwal, A., Skibber, J. M., Rodríguez-Bigas, M. A., Eng, C., Feig, B. W., Das, P., Krishnan, S., Crane, C. H., Hu, C. Y., y Chang, G. J. (2012). Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30(15), 1770-1776. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.7901>
- Park, I. J., You, Y. N., Skibber, J. M., Rodríguez-Bigas, M. A., Feig, B. W., Nguyen, S., Hu, C. Y., y Chang, G. J. (2013). Comparative analysis of lymph node metastases in patients with YPT0-2 rectal cancers after neoadjuvant

chemoradiotherapy. *Diseases of The Colon y Rectum*, 56(2), 135-141.

<https://doi.org/10.1097/dcr.0b013e318278ff8a>

Pozo, M. E., y Fang, S. H. (2015). Watch and Wait approach to Rectal Cancer: a review. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 7(11), 306.

<https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i11.306>

Rega, D., Granata, V., Romano, C., D'Angelo, V., Pace, U., Fusco, R., Cervone, C., Ravo, V., Tatangelo, F., Avallone, A., Petrillo, A., y Delrio, P. (2021).

Watch and wait approach for rectal cancer following neoadjuvant treatment: The experience of a High volume Cancer Center. *Diagnostics*, 11(8), 1507.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics11081507>

Roh, M. S., Colangelo, L. H., O'Connell, M. J., Yothers, G., Deutsch, M., Allegra, C. J., Kahlenberg, M. S., Báez-Díaz, L., Ursiny, C. S., Petrelli, N. J., y

Wolmark, N. (2009). Preoperative multimodality therapy improves Disease-Free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03.

Journal of Clinical Oncology, 27(31), 5124-5130.

<https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.0467>

Rödel, C., Martus, P., Papadopoulos, T., Füzesi, L., Klimpfinger, M., Fietkau, R., Liersch, T., Hohenberger, W., Raab, R., Sauer, R., y Wittekind, C. (2005).

Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(34),

8688-8696. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.1329>

Rullier, É., Rouanet, P., Tuech, J., Valverde, A., Lelong, B., Rivoire, M., Faucheron, J., Jafari, M., Portier, G., Meunier, B., Sileznieff, I., Prudhomme,

M., Marchal, F., Pocard, M., Pezet, D., Rullier, A., Vendrely, V., Denost, Q.,

- Asselineau, J., y Doussau, A. (2017). Organ Preservation for Rectal Cancer (GRECCAR 2): A prospective, randomised, open-label, multicentre, Phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10093), 469-479. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31056-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31056-5)
- Rupiński, M., Szczepkowski, M., Malinowska, M., Mróz, A., Pietrzak, L., Wyrwicz, L., Rutkowski, A., y Bujko, K. (2016). Watch and wait policy after preoperative radiotherapy for rectal cancer; Management of residual lesions that appear clinically benign. *European Journal of Surgical Oncology*, 42(2), 288-296. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.09.022>
- Radovanović, Z., Breberina, M., Petrović, T., Golubovic, A., y Radovanović, D. (2008). Accuracy of endorectal ultrasonography in staging locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 22(11), 2412-2415. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0037-3>
- Stijns, R. C., De Graaf, E. J. R., Punt, C. J., Nagtegaal, I. D., Nuyttens, J., Van Meerten, E., Tanis, P. J., De Hingh, I. H. J. T., Van Der Schelling, G. P., Acherman, Y. I. Z., Leijtens, J. W. A., Bremers, A. J. A., Beets, G. L., Hoff, C., Verhoef, C., Marijnen, C. A., y De Wilt, J. H. W. (2019). Long-term oncological and functional outcomes of chemoradiotherapy followed by Organ-Sparing transanal endoscopic microsurgery for distal rectal cancer. *JAMA Surgery*, 154(1), 47. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.3752>
- Smith, N., y Brown, G. (2008). Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncologica*, 47(1), 20-31. <https://doi.org/10.1080/02841860701697720>

- Smith, F. H., Wiland, H. O., Mace, A. G., Pai, R. K., y Kalady, M. F. (2014). Clinical criteria underestimate complete pathological response in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Diseases of The Colon y Rectum*, 57(3), 311-315. <https://doi.org/10.1097/dcr.0b013e3182a84eba>
- Smith, J. J., Chow, O., Gollub, M. J., Nash, G. M., Temple, L. K., Weiser, M. R., Guillem, J. G., Paty, P. B., Avila, K., y García-Aguilar, J. (2015). Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1632-z>
- Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rödel, C., Wittekind, C., Fietkau, R., Martus, P., Tschmelitsch, J., Hager, E., Hess, C. F., Liersch, T., Schmidberger, H., y Raab, R. (2004). Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 351(17), 1731-1740. <https://doi.org/10.1056/nejmoa040694>
- Suppiah, A., Hunter, I. A., Cowley, J. B., Garimella, V., Cast, J., Hartley, J. E., y Monson, J. R. T. (2009). Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Disease*, 11(3), 249-253. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01593.x>
- Spatola, C., Privitera, G., Milazzotto, R., Tocco, A., Acquaviva, G., Marletta, F., Marino, L., Di Grazia, A., Salvo, R., Cartia, G., Platania, A., Molino, L., Santacaterina, A., Raso, M. M., Frosina, P., Ianni, R., Bono, M., Liardo, L.,

- Bonanno, S., . . . Pergolizzi, S. (2019). Trends in combined radio-chemotherapy for locally advanced rectal cancer: A survey among radiation Oncology Centers of Sicily Region on behalf of AIRO. *Radiologia Medica*, 124(7), 671-681. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01007-x>
- Sebag-Montefiore, D., Stephens, R., Steele, R., Monson, J. Grieve, R. y Khanna, S. (2009). Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: A multicentre, randomised trial. *The Lancet*, 373, 811-820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60484-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60484-0)
- Tejedor, P., Ortega-López, M., León-Arellano, M. Guadalajara, H. García-Olmo, D. y Pastor C. (2018). Detalles técnicos en el TaTME laparoscópico para el cáncer de recto medio-bajo. *Cirugía Andaluza*, 29(4), 552-555. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9030831.pdf>
- Tudyka, V., Blomqvist, L., Beets-Tan, R. G. H., Boelens, P. G., Valentini, V., Van De Velde, C. J., Dieguez, A., y Brown, G. (2014). EURECCA Consensus Conference Highlights About Colon y Rectal Cancer Multidisciplinary Management: The Radiology Experts Review. *European Journal of Surgical Oncology*, 40(4), 469-475. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.10.029>
- De Neree Tot Babberich, M. P., Van Groningen, J. T., Dekker, E., Wiggers, T., Wouters, M. W. J. M., Bemelman, W. A., y Tanis, P. J. (2018). Laparoscopic conversion in colorectal cancer surgery; Is there any improvement over time at a population level? *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 32(7), 3234-3246. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6042-2>
- Van Der Valk, M. J. M., Hilling, D. E., Bastiaannet, E., Kranenbarg, E. M., Beets, G. L., Figueiredo, N., Habr-Gama, A., Perez, R. O., Renehan, A. G., Van De

Velde, C. J., Ahlberg, M., Appelt, A. L., Asoğlu, O., Bär, M., Barroca, R., Beets-Tan, R. G. H., Belgers, E., Bosker, R. J. I., Breukink, S. O., . . . Zimmerman, D. D. E. (2018). Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch y Wait Database (IWWD): an International multicentre registry study. *The Lancet*, 391(10139), 2537-2545. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31078-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31078-x)

Van Der Sande, M. E., Maas, M., Melenhorst, J., Breukink, S. O., Van Leerdam, M. E., y Beets, G. L. (2019). Predictive value of endoscopic features for a complete response after chemoradiotherapy for rectal cancer. *Annals of Surgery*, 274(6), e541-e547. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003718>

Van Der Paardt, M. P., Zagers, M. B., Beets-Tan, R. G. H., Stoker, J., y Bipat, S. (2013). Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 269(1), 101-112. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122833>