

# Estrategias para implementar el manejo no operatorio en cáncer de recto

Iván Ruiz-Figueroa<sup>①</sup>, Eloy Espín-Basany<sup>②</sup>, Andrés Iglesias-Bettini<sup>①</sup>, Benjamín Israel- Navón<sup>①</sup>, Hernán Ureta-Díaz<sup>③</sup>, Milton García-Castro<sup>①</sup>

## Strategies for implementing non-operative management in rectal cancer

The main challenge for the various coloproctology teams adopting nonoperative management of rectal cancer, or Watch and Wait (WW), for the first time is the rigor of long-term follow-up and its ability to respond to regrowth. The evidence demonstrates that the inclusion of patients in a nonoperative management protocol is conditioned not only by size, stage, and risk factors, but also by tumor height for improved follow-up. An updated review was conducted with a literature search using MEDLINE, Google Scholar, and Embase without time or language restrictions. Studies of rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy (RQT) and managed with WW were included. Further studies and longer follow-up are required to establish better outcomes and therapies for implementing the WW strategy. The objective of this study is to establish strict selection strategies for the management of WW in patients with rectal cancer treated with RQT who have shown a complete clinical response. It also discusses the evidence from the main neoadjuvant studies with total neoadjuvant therapy(TNT).

**Keywords:** full neoadjuvant therapy; locally advanced rectal cancer; remission induction; watchful waiting.

<sup>①</sup>Universidad de Chile,  
Hospital Barros Luco Trudeau,  
Santiago, Chile.

<sup>②</sup>Hospital Vall d'Hebrón,  
Barcelona, España.

Recibido el 2025-05-01 y  
aceptado para publicación el  
2025-07-02

**Correspondencia a:**  
Dr. Iván Ruiz Figueroa  
ivanfelipe40@gmail.com

E-ISSN 2452-4549



## Resumen

El principal reto para los distintos equipos de coloproctología que están adoptando por primera vez el manejo no operatorio de cáncer de recto o *Watch and Wait* (WW) es la rigurosidad en el seguimiento a largo plazo y su capacidad de respuesta frente al recrecimiento. La evidencia demuestra que la incorporación de pacientes a un protocolo de manejo no operatorio está condicionada no sólo al tamaño, estadío y factores de riesgo, sino que también a la altura del tumor para un mejor seguimiento. Se realizó una revisión actualizada con búsqueda bibliográfica a través de *MEDLINE*, *Google Scholar* y *Embase* sin restricción de tiempo o idioma. Se incluyó estudios de cáncer de recto tratado con radioquimioterapia (RQT) neoadyuvante y manejados con WW. Se requieren más estudios y seguimientos prolongados para establecer mejores resultados y terapias para implementar la estrategia WW. El objetivo de este trabajo es establecer estrategias de selección estrictas para el manejo de WW en pacientes con cáncer de recto tratados con (RQT) neoadyuvante que han presentado respuesta clínica completa. Además, discutir la evidencia de los principales estudios de neoadyuvancia con terapia neoadyuvante total (TNT).

**Palabras clave:** terapia neoadyuvante total; cáncer de recto localmente avanzado; inducción de remisión; espera vigilante.

## Introducción

El principal reto para los distintos equipos de coloproctología que están adoptando por primera vez el manejo no operatorio de cáncer de recto o *Watch and Wait* (WW) es la su capacidad de respuesta frente al recrecimiento.

El motivo para implementar este protocolo es debido al síndrome de resección anterior baja considerado una secuela post quirúrgica prácticamente inevitable que generalmente se asocia a disfunción sexual, urinaria y dolor crónico con altos costos en rehabilitación y control sintomático, además de una alteración importante en la calidad de vida<sup>1,2</sup>.

El concepto de preservación de órgano es un tema muy importante que considerar si tenemos en cuenta las consecuencias psicológicas, sociales y la morbilidad que genera la cirugía.

A mediados del siglo pasado las tasas de recurrencias locales en cáncer de recto sin tratamiento neoadyuvante y sin escisión mesorrectal a través del “*Holy plane*” podían llegar hasta el 31% en T3-T4 y hasta 49% con N2<sup>3</sup>.

Con la introducción de la escisión total mesorrectal (TEM) a través de planos anatómicos descritos por Heald, las recurrencias disminuyeron a 8% a 10 años de la cirugía. El concepto de neoadyuvancia en cáncer de recto fue introducido por Janeway y Quick en 1917<sup>3</sup>.

En 1997 los resultados del *Swedish Rectal Cancer Trial*, aleatorizaron dos grupos; uno solo con cirugía y el otro con radioterapia (RT) neoadyuvante de ciclo corto. Esto demostró que los pacientes que recibieron RT presentaron mejores tasas de supervivencia<sup>3</sup>.

El EORTC 22921 fue un trabajo aleatorizado en 2014. Se aprecia cómo los grupos con RQT preoperatoria presentan mejores resultados en cuanto a supervivencia y disminución del estadio en todos los grupos. Este trabajo supone el aval definitivo al uso de RQT en el tratamiento del cáncer de recto<sup>3</sup>.

Los primeros en desarrollar la idea de manejo no operatorio post neoadyuvancia fueron el grupo brasileño de Habr-Gama en 2004. Concluyen que estos pacientes presentaban resultados a largo plazo similares a los resultados de los pacientes tratados con cirugía. A partir de esta publicación numerosos grupos han realizado sus investigaciones al respecto<sup>4</sup>.

## Objetivos

El objetivo de este trabajo es establecer estrategias de selección estrictas para el manejo de WW en pacientes con cáncer de recto tratados con RQT neoadyuvante que han presentado respuesta clínica completa (rCC) considerando un equipo de coloproctología con una experiencia inicial en la aplicación del protocolo y en un hospital determinado. Y de esta forma poder disminuir la tasa de recidimiento en los pacientes incluidos lo que permitiría un mejor manejo en las reoperaciones y en los recursos empleados para exámenes adicionales.

Revisión de la evidencia de los principales estudios de neoadyuvancia con TNT (total neoadjuvant therapy).

Otros objetivos serán establecer criterios de inclusión y exclusión al protocolo y discutir cuál es

la altura del tumor más adecuada para el ingreso al protocolo según la evidencia disponible.

## Método de búsqueda

Se efectúa una revisión bibliográfica del tema con búsqueda a través de *MEDLINE*, *Google Scholar* y *Embase* sin restricción de tiempo o idioma.

Se incluyó estudios de cáncer de recto tratado con RQT neoadyuvante y manejados con WW.

## Resultados

### *Radioterapia corta vs larga*

El *German Rectal Cancer Group Study* (2011) en su trabajo multicéntrico, aleatorizado, controlado con 12 años de seguimiento, demostró que la RT debe administrarse preoperatoriamente. Por otra parte, en 2 estudios prospectivos aleatorizados: Uno de Bujko y otro de Ngan, han analizado RT de ciclo corto y ciclo largo identificando tasas de respuesta completa de 0,7% en el ciclo corto frente a 16% en pacientes que recibieron ciclo largo<sup>3</sup>.

Al analizar el esquema largo, se conseguía un mejor control local de la enfermedad y aumento de la tasa de conservación de esfínteres en la cirugía. (Tabla 1).

### *Quimioterapia de inducción vs consolidación*

En el estudio fase II OPRA aleatorizó a pacientes con cáncer de recto estadios II y III a recibir quimioterapia (QT) de inducción o consolidación y RQT,

Tabla 1. Tipos de Radioterapia

Radioterapia de ciclo largo	Radioterapia de ciclo corto
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 50,4 Gy en 5 semanas.</li> <li>- Preservación de esfínteres</li> <li>- Margen circunferencial amenazado o positivo</li> <li>- Disminuir volumen tumoral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 25 Gy en 5 días</li> <li>- No busca preservación de esfínteres.</li> <li>- Margen circunferencial libre.</li> <li>- Pacientes frágiles o contraindicación de quimioterapia.</li> <li>- Evita retrasos en tratamiento sistémico.</li> </ul>

estos esquemas son los que llamamos TNT. A las 8-12 semanas de completar el tratamiento neoadyuvante los pacientes eran reetapificados y a aquellos con una cCR o casi completa (nCR) se les ofrecía la estrategia WW para preservación del recto, mientras que el resto era operado (Tabla 2). La tasa de preservación de órgano en OPRA Fase II, año 2023, fue mayor con la QT de consolidación 54% que con la QT de inducción 39% con un p estadísticamente significativo (0,012)<sup>5-7</sup>.

Uno de los principales motivos de realizar RQT neoadyuvante es que los pacientes que presentan respuesta patológica completa tienen tasas de supervivencia hasta del 95% a los 5 años<sup>3</sup>. Esto puede ser una opción de preservación de órgano en aquellos pacientes con respuesta favorable en los que, de otra forma, estaría indicada una amputación abdominoperineal.

#### **Pacientes respondedores y seguimiento**

Con los actuales esquemas de RQT preoperatorias tenemos tasas aproximadas entre el 10 al 40% de respuesta patológica completa o casi completa.

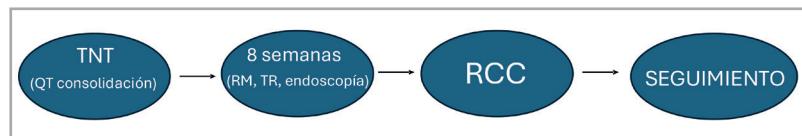
La regresión tumoral es un importante indicador pronóstico de los resultados a largo plazo. Puede evitar en los casos de remisión completa la necesidad de cirugía<sup>3</sup>. (Figuras 1 al 3).

En el consenso de ncCR 2024, los expertos coincidieron en que las biopsias no se recomiendan por posibles falsos negativos, y que la respuesta debería ser considerada incompleta si existen múltiples linfonodos mesorectales sospechosos o un linfonodo residual lateral<sup>1</sup>.

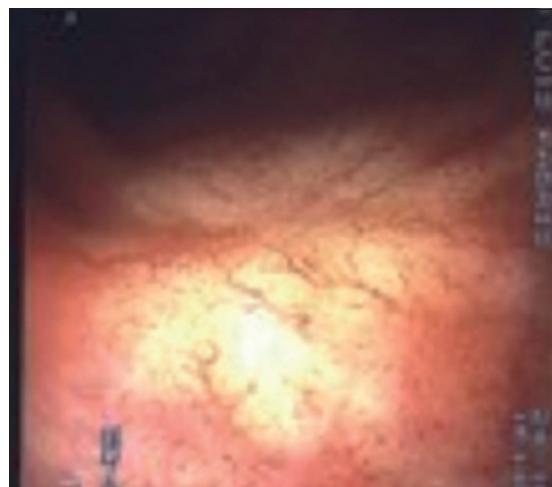


**Figura 2.** Imágenes endoscópicas donde se evidencia respuesta clínica completa en un paciente sometido a neoadyuvancia. El área demarcada en negro muestra mucosa blanquecina en comparación con pared rectal circundante.

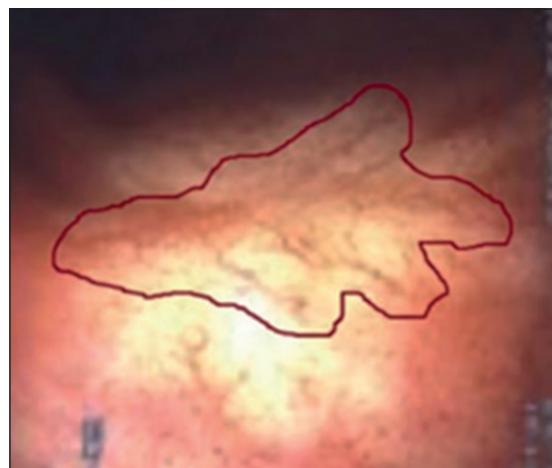
**Tabla 2. Evaluación de la respuesta tumoral**



Recomendación de evaluación de la respuesta tumoral de respuesta clínica completa en WW. Si el objetivo que se está buscando es la preservación de órgano, se recomienda ofrecer TNT con quimioterapia de consolidación.



**Figura 1.** Imágenes endoscópicas donde se evidencia respuesta clínica completa en un paciente sometido a neoadyuvancia. Visión endoscópica de pared rectal 8 semanas después de completar RQT neoadyuvante.



**Figura 3.** Imágenes endoscópicas donde se evidencia respuesta clínica completa en un paciente sometido a neoadyuvancia. El área demarcada evidencia telangiectasia significativa.

**Tabla 3. Seguimiento según ensayo OPRA. 8-12 semanas post neoadyuvancia y reestadificación**

Meses tras tratamiento	3-6	9-12	15-18	21-24	30	36	42	48	54	60
Examen Físico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Endoscopia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Resonancia magnética	X	X		X		X		X		X
TC TAP (Tomografía de tórax abdomen y pelvis con contraste)		X		X		X		X		X
CEA (antígeno carcinoembrionario)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

**Tabla 4. Criterios de Respuesta según OPRA**

Respuesta completa		Respuesta casi completa	Respuesta incompleta
Endoscopía	Cicatriz plana, blanca. Telangiectasia Ausencia de ulceración Sin nódulos	Mucosa irregular Pequeños nódulos en la mucosa o mínimas rugosidades. Úlcera superficial Leve y persistente eritema de la cicatriz	Tumor visible
Examen Rectal digital	Normal	Suave induración o mucosa con leves alteraciones	Nódulos tumorales palpables
RNM T2W	Señal oscura en T2 no señal intermedia No ganglios visibles	Señal oscura en T2 y en parte señal intermedia y/o Regresión parcial de los ganglios	Más intermedio que una señal oscura en T2, no cicatriz en T2 y/o No regresión de las adenopatías
RNM DW	Tumor no visible con señal B800-B1000. y/o Señal baja o ausente en el Mapeo Señal lineal y uniforme en la pared sobre el tumor es ok	Regresión significativa de la señal en B800-B1000 y/o Señal mínima o residual en ADC map	Regresión insignificante de la señal en B800-B1000 y/o Obvia señal baja en ADC map.

El diagnóstico de los pacientes respondedores debe hacerse con endoscopia, resonancia magnética y tacto rectal como se describe en la realización del estudio OPRA 2023<sup>7,8</sup>. En las Tablas 3 y 4 se muestra el seguimiento a largo plazo con OPRA y los distintos criterios de respuesta.

#### Grados de regresión tumoral

Los principios del grado de regresión tumoral por resonancia magnética (mrTRG) son definidos originalmente por Dworak<sup>9</sup>.

Es una herramienta útil para definir la respuesta a la neoadyuvancia. En los estudios se ha definido como TRG 1 respuesta completa y TRG 2 respuesta casi completa en contraste con TRG 3-5<sup>10</sup>. Por lo que una buena recomendación sería ofrecer manejo no operatorio a los pacientes con mrTRG 1 (Tabla 5).

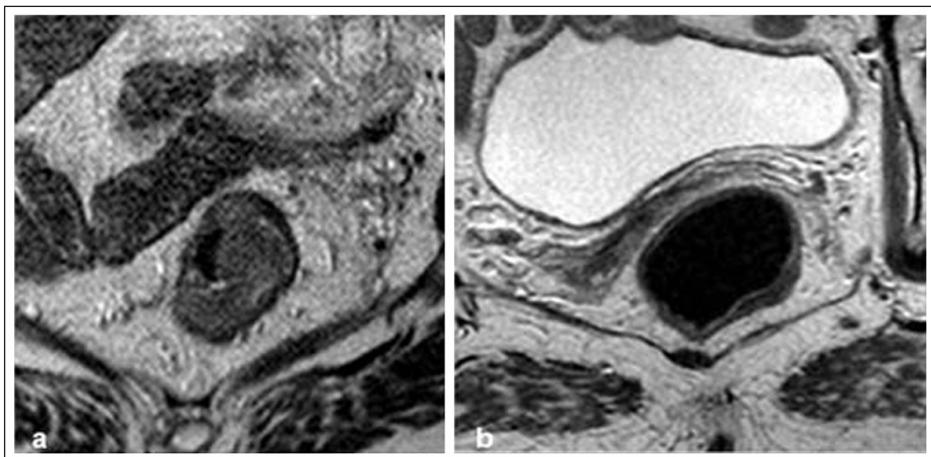
En las Figuras 4 a y b se puede apreciar una rCC en la resonancia<sup>11</sup>.

**Tabla 5. Grados de regresión tumoral por resonancia magnética**

mrTRG1	Respuesta radiológica completa (sólo cicatriz lineal)
mrTRG2	Buena respuesta (fibrosis densa, sin señal de tumor evidente)
mrTRG3	Respuesta moderada (> 50% de fibrosis y señal intermedia visible)
mrTRG4	Respuesta leve (principalmente tumor)
mrTRG5	Sin respuesta (recidiva del tumor)

#### Selección de pacientes según Guía ESMO

Por otro lado, Las guías ESMO 2017, han clasificado el cáncer de recto según grupos de riesgo en: Muy temprano, temprano (bueno), intermedio y, malo o avanzado. Estos esquemas se asemejan a la clasificación de mal pronóstico vs buen pronóstico del estudio europeo Mercury (Tabla 6)<sup>12</sup>. Los tumores muy tempranos no son objeto de este estudio. (Tablas 7, 8 y 9)

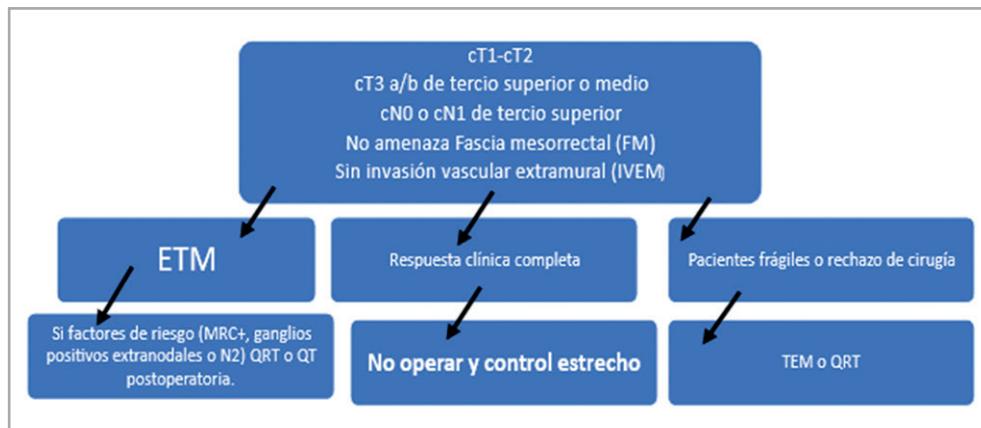


**Figura 4 a y b.** Resonancia magnética. Respuesta clínica completa. **a)** Imagen axial pretratamiento en RM de estadificación muestra un tumor de intensidad de señal intermedia con extensión en prácticamente la totalidad de la circunferencia. **b)** Imagen postratamiento en un plano axial equivalente muestra una pared rectal de características normales, sin evidenciar tumor visible mrTRG 1 (respuesta completa)

**Tabla 6. Clasificación de mal pronóstico vs buen pronóstico del estudio europeo Mercury**

MRI feature	Good prognosis	Poor prognosis
CRM	> 1 mm clear	< 1 mm involved
Low rectal < 5 cm	Intersphincteric plane clear of tumor	Intersphincteric plane involved by tumor
T stage	T1/T2, T3a < 1 mm, T3b, 1-5 mm extramural spread	T3c > 5 mm extramural spread, T4
EMVI	negative	positive
N stage	any	any

**Tabla 7. Temprano**



En pacientes con tumores tempranos, sin factores de riesgo con tumores muy bajos y con poca probabilidad de preservación de esfínter la respuesta clínica completa ofrece una excelente oportunidad para el manejo no operatorio y control estricto con bajo porcentaje de recrecimiento. De esta misma forma, los pacientes con T2N0 que normalmente tienen indicación de cirugía radical, se les puede ofrecer neoadyuvancia cuando existe amenaza de esfínter con excelentes resultados.

### **Indicaciones generales de neoadyuvancia**

Las indicaciones de neoadyuvancia en el cáncer de recto son para estadios clínicos cT3-cT4 y/o N+ (ganglios locales afectados) M0. Y en aquellos con margen de riesgo por el tumor<sup>3</sup>.

En trabajos como Mercury, OCUM y QuickSilver no se considera como criterio de neoadyuvancia el margen amenazado por las adenopatías<sup>13-15</sup>.

En el ensayo ACOSOG Z6041, los tumores rectales T2N0 recibieron RQT seguida de resección local. Tras un seguimiento de 56 meses la tasa de recurrencia local fue del 4%<sup>16</sup>. En estos pacientes la neoadyuvancia estaría indicada cuando hay intención de preservación de órgano, pacientes que se niegan a la cirugía o pacientes que por su condición clínica no son candidatos para resección transabdominal.

### **Watch and Wait y recidiva**

En el trabajo de Guilherme São Julião, los pacientes sometidos a estrategia de WW que desarrollan recrecimiento local tienen más probabilidad de desarrollar metástasis a distancia comparados con los pacientes con respuesta patológica casi completa (< 10% de células cancerígenas residuales) manejados con cirugía inicial después de la RQT. Los pacientes con WW tienen prácticamente el doble de metástasis a 5 años: 26,6% vs 13,5% (p = 0,04). El tiempo medio a recurrencia sistémica es de 22 meses para WW vs 10 meses<sup>17</sup>.

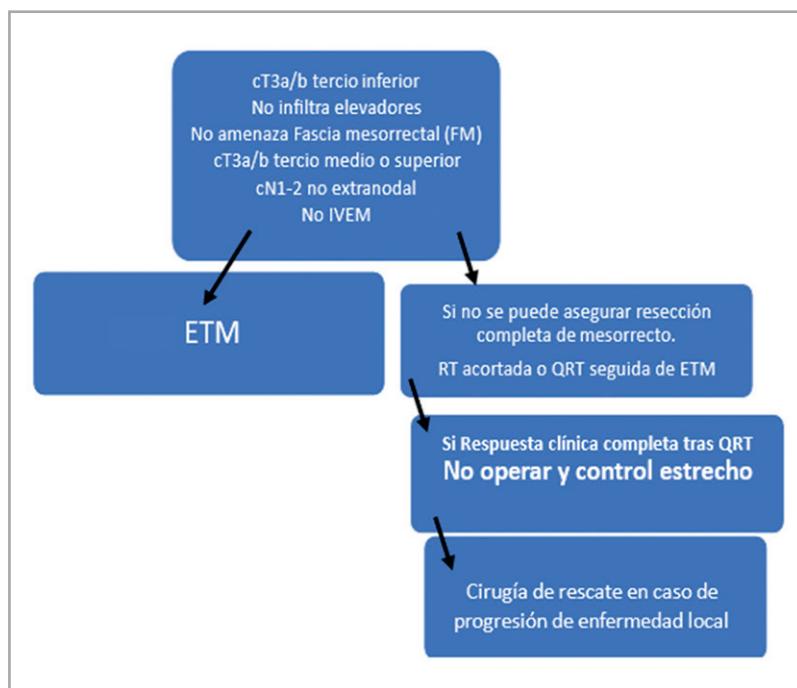
El recrecimiento local y la patología final (ypT3-4) fueron los únicos factores de riesgo independientes asociados con la metástasis a distancia. La tasa de supervivencia sin metástasis a distancia fue significativamente inferior para los pacientes con recrecimiento local (70 frente a 86%; p = 0,01)<sup>17</sup>.

Limitantes de este trabajo fueron el número de pacientes, muchas terapias neoadyuvantes y el sesgo de selección.

Por otra parte, en el trabajo de Boubaddi et al, se estudiaron los casos de cáncer de recto localmente avanzados, cT2-3NxM0 con RQT neoadyuvante.

Se concluye que existe una variación significativa en la respuesta del tumor según el estadio y el tamaño del tumor. La respuesta tumoral parece inversamente proporcional al aumento del estadio TNM y del tamaño del tumor. La tasa de respuesta completa (cCR) o casi completa (nCR) varió del 77% en cT2N0≤3 cm al 20% en cT3N+>4 cm. La preservación del órgano sin recurrencia a los 2 años se logró en el 86% de los pacientes con cT2N0, el 50% en cT2N+, el 39% en cT3N0 y el 12% en cT3N+<sup>18</sup>.

**Tabla 8. Intermedio**



En los tumores de riesgo intermedio se puede realizar una cirugía de entrada en estos pacientes siempre y cuando N no sea extranodal, EMVI y MRF negativo, pero si hay respuesta clínica completa tras RQT también es posible el manejo no operatorio evitando así en los tumores de recto bajo una resección radical.

**Tabla 9. Malo**



Los tumores malos tienen varios factores de riesgo que podrían implicar una mayor tasa de recrecimiento con el manejo no operatorio por lo que la cirugía estaría indicada post neoadyuvancia aunque también se menciona como una opción en pacientes respondedores.

De estos estudios se desprende en primer lugar que el control con los pacientes con estrategia WW debe ser muy estricto, ya que se debe rescatar a tiempo un recrincimiento. En segundo lugar, y dado que hay una importante cifra de recrincimientos, debemos ser selectivos con los pacientes que han tenido respuesta clínica completa y deseamos preservación de órgano con el protocolo WW ya que a un T mayor tendremos más pacientes con recrincimiento que debemos rescatar, eso implica más cirugía y más controles y por ende más recursos a utilizar.

### **Principales ensayos con TNT en cáncer de recto avanzado**

Se revisó en la literatura algunos de los principales trabajos publicados de esquemas TNT en cáncer de recto (Tabla 10).

El ensayo RAPIDO<sup>19</sup>, con 5 años de seguimiento aleatorizó 920 pacientes en un grupo experimental (EXP: RT acortada, QT y cirugía) y un grupo estándar (STD: RQT, cirugía y QT opcional adyuvante). Incluyó a pacientes con adenocarcinoma a menos de 16 cm del margen anal. Con características de alto riesgo en Resonancia Magnética (RM): cT4a/b, cN2, ganglios linfáticos laterales aumentados de tamaño, EMVI+ (Invasión venosa extramural), MRF+ (Compromiso de la fascia mesorrectal).

Introduce una serie de conceptos como LRR (Recurrencia locoregional), LRF (Falla locoregional), eLRF (Falla locoregional temprana), ruptura del

mesorrecto, DrTf (Enfermedad relacionada con falla de tratamiento) que incluye LRF, metástasis, nuevo primario y muerte por tratamiento.

LRF incluye los conceptos LRR y eLRF. La LRF puede ocurrir en diferentes tiempos del manejo durante TNT. En pobres o nulos respondedores de la terapia neoadyuvante donde el tumor puede ser irresecable o R2, nos encontramos con una LRF temprana o eLRF. El eLRF es un subgrupo de pacientes que tienen pobre pronóstico independiente del tratamiento. Estos pacientes tienen en su mayoría cN2 y compromiso de la fascia mesorrectal.

Una LRR se define como una recurrencia locoregional después de una resección R0 o R1. Cuando un paciente con WW presenta recrincimiento tumoral y se somete a cirugía curativa no es un LRR. Sin embargo, cualquier recurrencia local posterior a una a una resección radical en WW se consideró LRR.

Con respecto a los resultados: a 5 años la probabilidad acumulada de DrTf fue mejor para el grupo EXP (27,8% vs 34,0% en el grupo estándar; P = 0,0480).

LRF se da más en el grupo experimental que en STD (10% vs 6%; P = 0,027), y está relacionado con la mayor tasa de ruptura del mesorrecto en este grupo. Esto podría explicarse por la gran cantidad de tiempo de exposición de la quimioterapia preoperatoria dado que se generan tejidos más fibrosos.

Hubo más reducción de tamaño tumoral en el grupo experimental, a pesar de que la LRR fue más

**Tabla 10.**

Ensayo/años de seguimiento	Selección	Brazos de tratamiento	Objetivo primario	Resultados	RPC
RAPIDO 2023. (5 años de seguimiento)	Adenocarcinoma rectal a menos de 16 cm del margen anal. Asociado a características de alto riesgo en RM: - cT4a/b - cN2 - Ganglios linfáticos laterales aumentados de tamaño. (ELLNs) - EMVI+ - MRF+	<b>Experimental (EXP):</b> - TNT: 5 Gy x 5f RT - 6 ciclos de CAPOX o 9 ciclos de FOLFOX4. - Cirugía dentro de las 2-4 semanas después del tratamiento  <b>Estándar (STD):</b> - RQT (50 Gy/25f) +capecitabina concurrente. - Cirugía después de 8 ± 2 semanas. - 8 ciclos de CAPOX o 12 ciclos de FOLFOX4.	LRF eLRF LRR DrTF	<b>LRF global:</b> EXP 54/460 (11,7%)      p = 0,07 STD 36/446 (8,1%)  <b>LRR luego R0 o R1:</b> EXP 44/431 (10,2%)      p = 0,027 STD 26/428 (6,1%)  <b>Ruptura mesorrecto:</b> EXP 43/378 11%      p = 0,022 STD 25/389 6%  <b>DrTF:</b> EXP 27.8%      p = 0,048 STD 34%  <b>DM a 5 años.</b> EXP: 23%      p = 0,011 STD: 30.4%	El doble de RPC para experimental. EXP vs STD 28%vs 14%; p < 0,0001

PRODIGE Fase III. 2023 (7 años de seguimiento)	Adenocarcinoma rectal a menos de 15 cm del margen anal. cT3 o cT4	<b>RQT:</b>	DFS MFS OS	<b>DFS</b>	<b>p = 0,048</b>
		- Preop RQT (50 Gy/25f) + capecitabina. - Cirugía. - Luego QT por 6 meses. (mFOLFOX o capecitabina)		Brazo A 62.5% Brazo B 67.6%	
		<b>TNT:</b> - 6 ciclos de mFOLFIRINOX. - Preop RQT (50 Gy/25f). - Cirugía - Posteriormente 3 meses de QT (mFOLFOX6 o Capecitabina).		<b>MFS</b> Brazo A 65.4 % Brazo B 73.6%	
STELLAR Fase III. 2022 (35 meses de seguimiento mediano)	Adenocarcinoma de recto medio e inferior. cT3 o cT4 y/o linfonodos regionales positivos	<b>TNT:</b> - 5 Gy x 5f RT - 4 ciclos de CAPOX. - Cirugía 6-8 semanas posteriores. - 2 ciclos de CAPOX.	DFS OS	<b>Sobrevida libre de enfermedad a 3 años.</b>	<b>RPC</b> TNT 21.8% RQT 12.3% <b>p = 0,002</b>
		<b>RQT:</b> - (50 Gy/25f) + capecitabina concurrente. - Cirugía 6-8 semanas después. - 6 ciclos de CAPOX.		<b>OS</b> TNT 86,5% RQT 75,1%	
				<b>Toxicidad grado III-V</b> TNT 26,5% RQT 12,6%	
POLISH Fase II. 2019 (8 años de seguimiento)	Adenocarcinoma de recto medio e inferior. cT3 cT4	<b>TNT:</b> - 5x5 Gy + 3 ciclos de FOLFOX	OS DFS LRF DM	<b>OS, DFS, LRF y DM sin diferencias estadísticamente significativa</b>	<b>RPC</b> (ypT0N0) 16% versus 12%, <b>p = 0,17</b>
FOWARC 2019. Fase III. (45 meses de seguimiento mediano)	Estadio II/III Adenocarcinoma de recto a menos de 12 cm del margen anal.	<b>A:</b> - 5 ciclos Fluoracilo + RT. - Cirugía - 7 ciclos Fluoracilo	DFS a 3 años OS	<b>DFS</b> A: 72,9% B: 77,2% C: 73,5	<b>p = 0,7</b>
		<b>B:</b> - mFOLFOX6 + RT - Cirugía	Recurrencia local R0/R1	<b>Recurrencia después de R0/R1.</b> A: 8% B: 7 % C: 8,3 %	
		<b>C:</b> - 4 a 6 ciclos de mFOLFOX6. - Cirugía - 6 a 8 ciclos de mFOLFOX6. - Cirugía - RT según criterio.		<b>OS</b> A: 91,3% B: 89,1% C: 90,7%	
OPRA Fase II. 2023. (5 años de seguimiento)	Estadio II/III	RT: 46-50,4 Gy			
		<b>A:</b> QT luego RQT <b>B:</b> RQT luego QT	DFS Supervivencia libre de TME	<b>Sin diferencia estadística</b>	<b>Supervivencia libre de TME</b>
		QT: 8 ciclos FOLFOX o 5 ciclos CAPOX RQT: 45 Gy+ 5-5,6 Gy Boost. Capecitabina o Fluoracilo concurrente.		DFS: A: 71% B: 69% SG: A: 88 B: 85% RL A: 94% B: 90% Sobrevida libre de MTT: A: 80% B: 78%	A: 39% B: 54% <b>p = 0,012</b>

ELLNs: ganglios linfáticos laterales aumentados de tamaño lo suficiente para ser considerados metastásicos. EMVI: invasión extramural vascular. MRF: fascia mesorrectal comprometida. LRF: falla locoregional. eLRF: LRF temprana o early. LRR: Recurrencia locoregional. EXP: grupo experimental. STD: grupo estándar. DrTF: Enfermedad relacionada con falla del tratamiento. DM: metástasis a distancia. RQT: radioquimioterapia. Qt: quimioterapia. RT: radioterapia. DFS: sobrevida libre de enfermedad. MFS: sobrevida libre de metástasis. OS: sobrevida global.

alta en este grupo. Esto se podría explicar porque se realizaron más resecciones anteriores bajas y menos resecciones abdominoperineales en el grupo experimental. Es posible que la reducción del tamaño llevó a los cirujanos a realizar resecciones más acotadas y probablemente aún existían depósitos tumorales microscópicos. Por lo tanto, debemos entender que hay una diferencia entre disminución de tamaño e infraestadificación (*downstaging*). Por esta razón, se recomienda mantener el plan quirúrgico relacionado con la RM previo a la neoadyuvancia.

Este trabajo incluye hasta tumores de recto alto dado que no es el enfoque principal la preservación de órgano por lo que enfoque de WW sólo se ofrece a pacientes que rechazan la cirugía y han alcanzado una respuesta clínica completa.

Existe un mayor control sistémico con el manejo TNT (experimental) y doble posibilidad de obtener una respuesta patológica completa y a su vez una menor incidencia de metástasis a distancia, aunque la sobrevida local es similar en ambos grupos ( $P = 0,5$ ).

Sería interesante enfocar este trabajo al subgrupo de recto bajo con intención de preservación de órgano dado que en muchos países se ha establecido mayormente el uso de esquemas con RT acortada como terapia estándar.

En PRODIGE 23 fase III<sup>20</sup>, con 7 años de seguimiento, se aleatorizó 461 pacientes. Incluyó a adenocarcinomas a menos de 15 cm del margen anal. (cT3 o cT4). Con un brazo estándar a base de RQT y un brazo B (TNT a base de FOLFIRINOX previo a RQT y cirugía). El brazo B logra mejor sobrevida libre de enfermedad (67 vs 62%), mejor sobrevida libre de metástasis (73 vs 65%), mejor sobrevida global (82 vs 76%).

Este trabajo nos muestra mejores resultados con respecto a seguimiento de su antecesor, siendo todos estos estadísticamente significativos sin compromiso del control local.

Un aspecto positivo es que no se realiza una preselección de un subgrupo con cáncer de recto. Por otra parte, quedan preguntas sin resolver como qué proporción o qué elemento de este régimen triple se atribuye a las diferencias observadas en sobrevida global.

Una debilidad del trabajo es que la condición física es clave para tolerar este tratamiento (18-75 años y *performance status* o estado funcional menor o igual a 1) por lo que no se puede ofrecer este régimen triple a todos los pacientes.

En este trabajo el resultado principal tampoco fue la preservación de órgano y siendo más radical que en RAPIDO, el manejo no operatorio fue considerado una violación del protocolo.

En STELLAR fase III<sup>21</sup>, con 35 meses de seguimiento mediano, se aleatorizó 599 pacientes. Incluyó adenocarcinomas de recto medio e inferior (cT3 - cT4 y/o linfonodos regionales positivos). Su principal objetivo es demostrar la equivalencia de un esquema TNT con RT acortada vs RT larga con QT concurrente en términos de resultados con respecto a sobrevida libre de enfermedad (DFS) y sobrevida global (OS), lo cual es demostrado estadísticamente TNT 64,5% vs RQT 62,3%;  $p < 0,001$  (no inferioridad). Este trabajo nos da más evidencia sobre el uso de TNT como terapia estándar. Lamentablemente la toxicidad se presentó mayormente en el grupo TNT con mayor leucopenia y trombocitopenia. A pesar de esto, es un esquema factible y alternativo a RQT.

La respuesta patológica completa se evidenció casi en el doble de los pacientes del grupo TNT. (TNT 21,8% vs RQT 12,3%  $P = 0,002$ ).

La debilidad de este trabajo fue el escaso tiempo de seguimiento. Habría sido interesante haber incorporado otro brazo terapéutico donde se analizará TNT con RT larga y haber comparado ambos brazos de TNT.

En Polish Fase II<sup>22</sup>, con 8 años de seguimiento, 515 pacientes fueron aleatorizados. Incluyó adenocarcinomas de recto medio a inferior (cT3 - cT4). Los principales resultados fueron OS/DFS, falla local y metástasis a distancia. Se analizó un brazo A con TNT y un brazo B con RQT.

No se logró demostrar la superioridad de un curso corto sobre RQT.

En general se ha reportado una tasa de respuesta clínica completa entre el 16-31% después de un ciclo corto de RT y luego QT que con RT de ciclo corto y luego cirugía diferida (10%) o RQT (15%). Una tercera rama podría haber sido sólo RT acortada y luego cirugía, pero estas comparaciones pueden ser erróneas debido a que el tiempo de cirugía diferida es más corto en esta última.

Tanto en Polish II como STELLAR se demuestra que tanto TNT como RQT tienen tasas similares DFS y LRR a 3 años. RAPIDO y PRODIGE-23 reportan disminución de metástasis a distancia con TNT, en cambio POLISH II Y STELLAR no lo demuestra<sup>22</sup>.

Similar a Polish, se observa una mejora en la OS a 3 años con TNT vs RQT pero esto desaparece en Polish II después de un seguimiento de 8 años. Sin diferencias estadísticas para OS, DFS, LRF y metástasis a distancia.

Esto demuestra que es necesario un seguimiento prolongado para poder sacar conclusiones fehacientes con respecto a distintos resultados. Concordamos

con los autores que habría sido interesante agregar una tercera rama donde se compare RT corta y luego cirugía diferida.

Las toxicidades evidenciadas tanto en RAPIDO, PRODIGE 23, Polish II ponen en evidencia que estos esquemas no son definitivos y en un futuro serán necesarias nuevas drogas o combinaciones de estas para lograr el objetivo que muchos ensayos tratan de encontrar: el mejor esquema para lograr una mayor sobrevida global, mayor tiempo sobrevivencia libre de enfermedad, menor recurrencia locorregional, mejor control de enfermedad metastásica y menores toxicidades de estas drogas.

En FOWARC Fase 3<sup>23</sup>, con 45 meses de seguimiento mediano, 495 pacientes fueron randomizados. Los resultados principales fueron DFS, OS y recurrencia local R0/R1. Se analizó 3 ramas de neoadyuvancia: RT/Fluoracilo, RT/FOLFOX6 y FOLFOX6. No hay diferencias estadísticas en ninguno de los resultados con o sin RT. Se seleccionó a pacientes con estadio II/III. Incluyó adenocarcinomas a menos de 12 cm del margen anal.

Existe un subgrupo en el análisis multivariado que demostró que el compromiso de la fascia mesorrectal y la presencia de invasión perineural está asociados significativamente a peor sobrevida libre de enfermedad.

La estrategia (WW) se adoptó en pacientes que presentaron respuesta patológica completa (pCR) y fueron monitoreados cuidadosamente, aunque consideraron que no existe suficiente evidencia para estandarizar esta práctica según los autores.

Este estudio a 3 años presenta una muestra pequeña, una cohorte mixta y un tiempo de seguimiento muy acotado por lo que se requiere ampliar los tiempos de investigación y sumar más investigaciones para dilucidar el rol de la RT.

En OPRA, Fase II<sup>7</sup>, los principales resultados fueron el DFS y supervivencia libre TME, el rango de la distancia desde el margen anal fue de 3 a 6,5 cm. Incluyó estadio II/III. A los pacientes que presentaban respuesta completa o casi completa se les ofrecía WW.

En esta actualización de OPRA a 5 años de seguimiento podemos apreciar que la tasa de preservación de órgano es mayor en los pacientes que fueron sometidos a QT de consolidación lo cual está relacionado con el menor crecimiento en este esquema comparado a los pacientes que recibieron QT de inducción.

Cabe destacar que no hay esquemas que comparen RT de curso corto con cirugía posterior sin QT de consolidación versus RT de curso corto con QT de consolidación<sup>24</sup>.

### ***Inclusión según altura del tumor ¿A quiénes se les debe ofrecer WW?***

Con el nacimiento del manejo no operatorio se comenzó a evitar grandes cirugías en pacientes con respuesta clínica completa o casi completa. Pero en ocasiones, este objetivo se alcanzó también en pacientes en quienes no se buscaba este resultado desde un principio. Es por esto por lo que nace el concepto de WW intencional vs el WW accidental.

Nuestro objetivo debiese ser el WW intencional ya que buscamos una serie de criterios establecidos para obtener la mejor respuesta posible con el fin de preservar órgano.

Existen casos especiales en que los pacientes debido a edad avanzada, alto riesgo de morbilidad o rechazo de un estoma permanente optan por este manejo no operatorio.

Una de las preguntas que surgen a continuación es: ¿La altura del tumor es importante? ¿Hasta qué altura es recomendable incluir en el manejo no operatorio?

En la Tabla 11, analizamos el metaanálisis de Dossa<sup>19</sup>, donde se pueden ver los principales estudios enfocados al WW. En la mayoría de estos trabajos los criterios de inclusión fueron tumores ubicados en recto inferior.

La razón para realizar cirugía y no WW en los tumores fuera del alcance del dedo es que estos presentan menores complicaciones a largo plazo, como el síndrome de resección anterior baja. Estos tumores están rodeados de grasa mesorrectal y es menos probable el compromiso del margen circunferencial radial y recurrencia local. La excepción a la regla es un paciente obeso con un canal anal largo en el que el tumor está ubicado inmediatamente arriba del anillo anorrectal, un poco más arriba del alcance del tacto rectal<sup>25</sup>. Va a depender del criterio de cada equipo si se ofrece o no el manejo con WW.

La descripción original de WW (Habr-Gama 2004) estaba restringida a tumores accesibles al dedo durante el tacto rectal, generalmente a un promedio de 7 cm del margen anal medido por rectoscopía rígida, la razón es el riesgo-beneficio. Como ya se mencionó, los tumores más allá del alcance del dedo probablemente tengan mejores resultados siendo tratados con escisión mesorrectal con muchas menos consecuencias funcionales, menos morbilidad y menor probabilidad de estomas definitivos. En cambio, los tumores distales tienen mayor riesgo de malos resultados funcionales, requerimientos de una anastomosis ultrabaja o colo anal o necesidad de un estoma permanente<sup>11</sup>.

Del metaanálisis de Dossa se pude concluir que existen muchos trabajos en relación con cáncer de

**Tabla 11. Metanálisis de Dossa**

<b>Estudio</b>	<b>Razón de Watch and Wait</b>	<b>Distancia desde el margen anal</b>
Araujo et al	Paciente rechaza cirugía o toma la decisión después de discutirlo con el cirujano	Mediana 5 cm
Habr-Gama et al	Todos los pacientes con rCC	Mediana 3 cm
Kusters et al	Paciente toma la decisión después de discutirlo con el cirujano o alto riesgo para la cirugía.	Mediana 2 cm
Lai et al		Mediana 3,4 cm
Li et al	Razones religiosas, fistula, alto riesgo de la cirugía u opción del paciente luego de discutirlo con cirujano.	Mediana 3,5 cm
Loria et al	Decisión del paciente después de discutirlo con el cirujano.	Mediana 3 cm
Pérez et al	Elección del paciente	Mediana 3 cms.
Renehan et al	Decisión del paciente después de discutirlo con el cirujano.	Mediana (4 a 8 cm) 5 cm
Seshadri et al	Comorbilidades de los pacientes, rechazo a la cirugía o decisión del paciente después de discutirlo con el cirujano.	Mediana 3 cm (hasta 6 cm)
Smith et al (2015)	Comorbilidades de los pacientes, rechazo a la cirugía o decisión del paciente después de discutirlo con el cirujano.	Mediana 4,1 cm
Torres-Mesa et al	Comorbilidades de los pacientes, rechazo a la cirugía o decisión del paciente.	Mediana 4 cm
Vaccaro et al	Decisión del paciente después de discutirlo con el cirujano.	Mediana 4 cm

recto y no todos analizan la preservación de órgano por lo que cada estudio tendrá sus propios resultados primarios y secundarios. Esto explica que la inclusión de pacientes sea tan dispar con respecto a la distancia con el margen anal.

En OPRA el objetivo fue una supervivencia libre de TME en el contexto de preservación de órganos y se consideró una distancia del tumor al alcance del dedo.

#### ***Resección local post neoadyuvancia***

En cuanto a la RQT neoadyuvante asociada a la escisión local de la cicatriz tumoral, recientemente se han publicado los datos sobre el seguimiento a 5 años del ensayo clínico aleatorizado GRECCAR 2, que analizó pacientes con tumores T2-3/N0-1, localizados en los últimos 8 cm del recto, con un tamaño máximo de 4 cm, que presentaron una buena respuesta clínica (cicatriz tumoral residual  $\leq 2$  cm, sin ulceraciones ni componente vegetativo) tras la reevaluación clínica a las 6-8 semanas de finalizar el tratamiento neoadyuvante. De 186 pacientes que cumplían dichos criterios, 148 pacientes presentaron una buena respuesta clínica y se aleatorizaron en dos grupos: resección local en 81 pacientes frente a cirugía convencional con TEM en 61. A aquellos pacientes del grupo con resección local que presentaron una buena respuesta patológica (ypT0-1) se aplicó un protocolo de seguimiento mediante tacto

rectal, endoscopia con biopsia, tomografía computarizada y resonancia magnética; mientras que aquellos pacientes con mala respuesta patológica (ypT2-3 o R1) se completó el tratamiento con cirugía radical con TEM. En el grupo con escisión local, un 35% de los pacientes se completó la TEM por mala respuesta patológica, la tasa de recidiva local fue del 9% y se pudo rescatar un 70% de los pacientes mediante cirugía radical. No existieron diferencias significativas en los resultados oncológicos a los 5 años entre ambos grupos en aquellos pacientes con buena respuesta clínica tras RQT<sup>5</sup>.

Se han descrito dos opciones de preservación del recto tratados con RQT: WW y resección local de la cicatriz tumoral post finalización de tratamiento a las 6-8 semanas. Con respecto a esto, existen dos metaanálisis publicados sobre el WW:

El primero de Dossa et al, quienes identificaron 867 pacientes en 23 estudios, presentaron una tasa de recidiva local del 15,7% a los dos años y se pudieron rescatar quirúrgicamente en un 95,4 % de los casos; aunque la supervivencia global fue similar al grupo de cirugía convencional comparado con resección local, la supervivencia libre de enfermedad fue mayor en el grupo de cirugía convencional<sup>26</sup>.

El segundo de Dattani et al, analizó 17 estudios y un total de 692 pacientes sometidos a este tratamiento con un seguimiento de 3 años; la tasa de respuesta completa tras RQT fue del 22,4%; la

recidiva local fue del 22,1%, se consiguió rescatar quirúrgicamente en un 88% de los casos; la tasa de metástasis a distancia fue del 8,2% y la supervivencia global a los 3 años fue del 93,5%, con lo que se concluyó que es una opción factible y segura en pacientes con cáncer de recto bajo con respuesta completa a RQT<sup>27</sup>.

Podemos concluir que, en pacientes seleccionados, tanto el WW como la resección local tras RQT son actualmente dos opciones de tratamiento en el cáncer de recto en que permiten preservar el órgano y evitar la morbilidad asociada a la cirugía oncológica radical, lo que mejora la calidad de vida de los pacientes. El problema surge con el tiempo de respuesta de los rescates. Dado que estas conductas son tiempo dependiente, el retraso en las cirugías podría empeorar el pronóstico de los pacientes, por lo que cada equipo debiese tener protocolizado cada decisión a tomar según cada caso.

#### **Aplicabilidad**

El concepto de manejo no operatorio suena atractivo para todo el que lo lee, pero una mala selección de podría ser perjudicial en la evolución de un paciente.

Una alta selectividad disminuirá la probabilidad de recrincimiento en los pacientes que se seguirá con WW, lo que se traduce en una disminución del número de cirugías de rescate, exámenes complementarios y tiempo de atención en consulta médica, por ende, de recursos hospitalarios.

Lamentablemente en muchos establecimientos locales, los recursos hospitalarios no son suficientes para financiar todo el seguimiento que este requiere y la capacidad de ejecución quirúrgica precoz al identificar un recrincimiento puede no ser la óptima. No todos los hospitales pueden ofrecer el despliegue de todas las aristas del protocolo WW por lo que es necesario establecer criterios más finos de selección.

El seguimiento dependerá del trabajo multidisciplinario y compromiso de todas las partes involucradas (profesionales de la salud, gestores, comité multidisciplinario, pacientes).

Los pacientes que hayan tenido una respuesta clínica completa según los tiempos establecidos para reetapificación y según los criterios de selección entrarán al protocolo de manejo no operatorio previo acuerdo con estos.

En caso de que no fuera posible el seguimiento, el protocolo será cancelado.

#### **Estrategias de inclusión, exclusión y seguimiento**

En primer lugar, la búsqueda de una respuesta clínica completa se debe hacer de forma intencional

y no accidental basado en las siguientes estrategias:

- 1) Incluir sólo a pacientes que tengan respuesta clínica completa.  
Una respuesta clínica completa implica:
  - a) Un tacto rectal con mucosa lisa sin nodularidades.
  - b) En el estudio endoscópico una cicatriz plana blanca, telangiectasias sin ulceraciones.
  - c) En la resonancia magnética tumor no visible, sin señal intermedia, sin ganglios.
- 2) Incluir a los pacientes:
  - a) cT2N0, cT2N+, cT3N0.
  - b) Tumores menores o iguales a 3 cm, dado que presentan mayor respuesta con respecto a otros tumores.
- 3) Con respecto a los análisis imagenológicos, se deberían incluir en este protocolo WW sólo a los pacientes respondedores con un mrTRG 1 post neoadyuvancia.
- 4) La consideración del tratamiento no quirúrgico también está determinada por:
  - a) Edad avanzada.
  - b) Comorbilidades.
  - c) Preferencias personales (por ejemplo, que el paciente rechace cirugía radical como resección ultrabaja o Miles).
- 5) La reevaluación de la respuesta se realizará entre las 8 a 12 semanas post término de post neoadyuvancia.
- 6) Respecto al seguimiento los pacientes podrían ser evaluados:
  - a) En intervalos de 6 meses (tacto rectal, endoscopía, CEA).
  - b) TC TAP anual.
  - c) RM cada 6 meses el primer y segundo año y luego anual.
- 7) La biopsia durante el seguimiento puede tener falsos negativos por lo que no debería realizarse.
- 8) No incluir a los pacientes con:
  - a) T4/ T3 c y d (> 5 mm de invasión de grasa mesorrectal).
  - b) Tumores con respuesta clínica incompleta y casi completa dada una alta tasa de recrincimiento.
- 9) No incluir pacientes con tumores fuera del alcance del tacto rectal (polo superior e inferior).
- 10) No incluir pacientes con factores de mal pronóstico como:
  - a) Pacientes con margen de resección circunferencial < 1 mm
  - b) Plano interesfintérico comprometido
  - c) MRF y EMVI+.
  - d) Presencia de invasión perineural.

## Conclusiones

La selección de pacientes según la evidencia al protocolo WW dependerá no sólo del tamaño, estadio y factores de riesgo, sino que también a la altura del tumor.

Una alta selectividad disminuirá la probabilidad de recrecimiento y mejorará la evolución en los pacientes que se sigue.

La consideración del tratamiento no quirúrgico también está determinada por la edad avanzada, comorbilidades y preferencias personales.

El seguimiento debe ser estricto con el compromiso del equipo de salud y del mismo paciente.

Los esquemas TNT con QT de consolidación presentan ventajas por sobre los que tienen QT de inducción con respecto a la preservación de órgano. El esquema con RT alargada sería el esquema de elección.

Se requieren más estudios y seguimientos más prolongados para establecer mejores resultados y mejores terapias para implementar la estrategia *Watch and Wait*.

Los esfuerzos por llevar a cabo protocolos como el WW obedece al deseo de los profesionales de prevenir complicaciones propias de esta cirugía como el síndrome de resección anterior baja y por otro lado evitar las consecuencias de realizar una amputación abdominoperineal.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Financiación:** Ninguna.

**Conflictos de interés:** Ninguno.

## Rol

Iván Ruiz: Planificación, recopilación de datos, análisis y redacción del trabajo.

Eloy Espín: Planificación, recopilación de datos, análisis y redacción del trabajo.

Andrés Iglesias: Planificación, recopilación de datos, análisis y redacción del trabajo.

Benjamín Israel: Planificación, recopilación de datos, análisis y redacción del trabajo.

Hernán Ureta: Planificación, recopilación de datos, análisis y redacción del trabajo.

Milton García: Planificación, recopilación de datos, análisis y redacción del trabajo.

## Bibliografía

1. Custer PA, Beets GL, Bach SP, Blomqvist LK, Figueiredo N, Gollub MJ, et al. An International Expert-Based Consensus On The Definition Of A Clinical Near-Complete Response After Neoadjuvant (Chemo)Radiotherapy For Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2024 jun [citado 15 de enero. 2025]; 1;67(6):782-795. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/dcr.0000000000003209>
2. Abarca C, Fernández M. Síndrome de resección anterior baja en pacientes con cáncer de recto medio e inferior ¿Qué más podemos hacer?. *Rev Cir.* [Internet]. 2021 [citado 15 de enero. 2025];73(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35687/s2452-45492021001823>
3. De la Portilla F, García J, Espín E, Casal JE. Practicum en coloproctología de la AECP. Estrategias y técnicas para la práctica diaria. *España. Ergon* 2022. 541-551 p.
4. Álvarez M. "Watch & Wait" esperar y ver en el cáncer de recto. *Archivos de coloproctología* [Internet]. 2021 feb [citado 15 de enero. 2025]; 4(3): 7-44. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.26754/ojs\\_arcol/archcolo.202136330](http://dx.doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202136330)
5. Flor B, Sancho J. Diploma de especialización en bases de la cirugía coloproctológica. *España. Editorial médica panamericana*. 2024. p 1-13.
6. Roselló S, Cervantes A. Diploma de especialización en bases de la cirugía coloproctológica. *España. Editorial médica panamericana*. 2024. p 1-7.
7. Verheij FS, Omer DM, Williams H, Lin ST, Quin L, Buckley JT, et al. Long-Term Results Of Organ Preservation In Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. *J Clin Oncol* [Internet] 2024 feb 10 [citado 15 de enero. 2025];42(5):500-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.23.01208>
8. Habr-Gama A, Pérez RO, Wynn G, Wynn G, Marks J, Kessler H, et al. Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiation Therapy For Distal Rectal Cancer: Characterization Of Clinical And Endoscopic Findings For Standardization. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2010 Dec [citado 15 de enero 2025]; 53(12): 1692-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/dcr.0b013e3181f42b89>
9. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological Features Of Rectal Cancer After Preoperative Radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* [Internet] 1997 [citado 15 de enero 2025]; 12(1): 19-23. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1007/s003840050072>

10. Cerdan-Santacruz C, São Julião GP, Vailati BB, Corbi L, Habr-Gama A, Pérez RO. Review Watch And Wait Approach For Rectal Cancer. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Apr 14 [citado 15 de enero 2025];12(8):2873. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12082873>
11. Ayala G, Gallego MS, Martínez A, Rodríguez Y, Rueda V. Gradación de la respuesta del cáncer de recto tras neoadyuvancia: correlación radiopatológica. *Radiología* [Internet]. 2016 [citado 15 de enero 2025];58(Espec Cong):673. Disponible en: <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/2223/1103>
12. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. Preoperative High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Can Identify Good Prognosis Stage I, II, And III Rectal Cancer Best Managed By Surgery Alone A Prospective, Multicenter, European Study. *Ann Surg* [Internet]. 2011 apr [citado 15 de enero 2025]; 253:711–719. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/sla.0b013e31820b8d52>
13. Kennedy ED, Simunovic M, Jhaveri K, Kirsch R, Brierley J, Drolet S, et al. Safety And Feasibility Of Using Magnetic Resonance Imaging Criteria To Identify Patients With “Good Prognosis” Rectal Cancer Eligible For Primary Surgery The Phase 2 Nonrandomized Quicksilver Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019 Jul 1 [citado 15 de enero 2025];5(7):961-966. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0186>
14. Ruppert R, Junginger T, Kube R, Strassburg J, Lewin A, Baral J, et al. Risk-Adapted neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: Final report of the ocum study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 Aug 20 [citado 15 de enero 2025];41(24):4025-34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.02166>
15. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, et al. Preoperative Magnetic Resonance Imaging Assessment Of Circumferential Resection Margin Predicts Disease-Free Survival And Local Recurrence: 5-Year Follow-Up Results Of The MERCURY Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Jan 1 [citado 15 de enero 2025];32(1):34-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.45.3258>
16. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn PB, et al. 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* [Internet]. 2015 Nov [citado 15 de enero 2025];16(15):1537-46. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00215-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00215-6)
17. São Julião GP, Fernández LM, Vailati BB, Habr-Gama A, Azevedo JM, Santiago IA, et al. Local Regrowth And The Risk Of Distant Metastases Among Patients Undergoing Watch-And-Wait For Rectal Cancer: What Is The Best Control Group? Multicenter Retrospective Study. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2024 Jan 1 [citado 15 de enero 2025];67(1):73-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/dcr.0000000000002930>
18. Boubaddi M, Fleming C, Assenat V, François MO, Rullier E, Denost Q, et al. Tumor Response Rates Based On Initial TNM Stage And Tumor Size In Locally Advanced Rectal Cancer: A Useful Tool For Shared Decision-Making. *Tech Coloproctol* [Internet]. 2024 sep 10 [citado 15 de enero 2025];28(1):122. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1007/s10151-024-02993-5>
19. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, Bahadoer RR, Meershoek-Klein Kranenborg E, Roodvoets AGH, et al. Locoregional Failure During And After Short-Course Radiotherapy Followed By Chemotherapy And Surgery Compared With Long-Course Chemoradiotherapy And Surgery A 5-Year Follow-Up Of The RAPIDO Trial. *Ann Surg* [Internet]. 2023 Oct 1 [citado 6 de marzo 2025];278(4):e766-e772. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000005799>
20. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Folfrinox Preoperative Chemoradiotherapy For Patients With Locally Advanced Rectal Cancer (Unicancer-PRODIGE 23): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 May [citado 6 de marzo 2025];22(5):702-15. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00079-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6)
21. Jin J, Tang Y, Hu C, Jiang LM, Jiang J, Li N, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial Of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy In Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 May 20 [citado 6 de marzo 2025];40(15):1681-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.01667>
22. Cisel B, Pietrzak L, Michalski W, Wyrwicz L, Rutkowski A, Kosakowska E, et al. Long-Course Preoperative Chemoradiation Versus 5 × 5 Gy And Consolidation Chemotherapy For Clinical T4 And Fixed Clinical T3 Rectal Cancer: Long-Term Results Of The Randomized Polish II Study. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 Aug 1 [citado 6 de marzo 2025];30(8):1298-303. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz186>
23. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus Radiation for locally advanced rectal cancer: Final results of the chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Dec 1 [citado 6 de marzo 2025];37(34):3223-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.02309>
24. Bujko K, Partycki M, Pietrzak L. Neoadjuvant radiotherapy (5 x 5 Gy): immediate versus delayed surgery. *Recent Results Cancer Res* [Internet]. 2014 [citado 6 de marzo 2025]; 203:171-87. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-08060-4\\_12](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-08060-4_12)
25. Steele SR, Hull TL, Hyman N, Maykel JA, Read TE, Whitlow CB. 4th ed. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. [Internet]. Springer. Switzerland. 2022 [citado 6 de marzo 2025] 491-508 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-66049-9>
26. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al. A Watch-And-Wait Approach For Locally Advanced Rectal Cancer After A Clinical Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiation: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. [Internet]. 2017 Jul [citado 15 de marzo 2025];2(7):500-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lgh.2017.05.005>

- enero 2025];2(7):501-13. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30074-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30074-2)
27. Dattani M, Heald RJ, Goussous G, Jack Broadhurst J, São Julião GP, Habr-
- Gama A, et al. Oncological And Survival Outcomes In Watch And Wait Patients With A Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy For Rectal Cancer: A Systematic Review And Pooled Analysis. *Ann Surg* [Internet]. 2018 Dec [citado 6 de marzo 2025];268(6):955-967. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/Sla.0000000000002761>