



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

FACULTAD DE MEDICINA. GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**WATCH & WAIT EN
CÁNCER DE RECTO**

Alumna: Amalia Sánchez Herrero

Tutor: Dr. Francisco Blanco Antona

CURSO 2023/2024



VNiVERSIDAD
D SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA. GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**WATCH & WAIT EN
CÁNCER DE RECTO**

En Salamanca, a 14 de mayo de 2024

Firmado: Amalia Sánchez Herrero

AGRADECIMIENTOS:

A mi tutor, el Dr. Francisco Blanco Antona, por guiarme y alentarme en esta aventura.

A mis padres, Manuel y Cati por enseñarme la capacidad de trabajo y sacrificio y su apoyo constante.

A mi hermano Albano por confiar siempre en mí y animarme a comerme el elefante.

A Jorge por ser el mejor amigo, compañero, confidente y pareja que jamás pude imaginar.

A mi hija Berta, por permitirme conocer el amor más puro y porque gracias a ti somos una familia.

Índice

Índice de abreviaturas	5
Índice de figuras	6
Índice de tablas	7
Resumen	8
Abstract.....	10
1. Introducción.....	12
1.1. Definiciones	13
2. Justificación.....	15
3. Objetivos.....	16
3.1. Objetivo general	16
3.2. Objetivos específicos	16
4. Material y método.....	17
4.1. Estrategia de búsqueda.....	17
4.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	17
5. Resultados.....	19
5.1. Ventajas potenciales de la estrategia W&W	19
5.2. Ensayos clínicos de cáncer de recto e investigaciones sobre la eficacia de la estrategia W&W	19
5.3. Criterios de selección de pacientes en la estrategia W&W.....	22
5.4. Esquemas de seguimiento clínico en W&W	28
5.5. Resultados derivados de la estrategia W&W	29
6. Discusión	31
7. Conclusiones.....	33
8. Bibliografía.....	34

Índice de abreviaturas

AAR: Anillo anorrectal

CEA: Antígeno carcinoembrionario

CDA: Coeficiente de difusión aparente

CRLA: Cáncer de recto localmente avanzado

DWI: Diffusion-weighted imaging (secuencia de difusión por resonancia magnética)

EPCNR: Ensayo prospectivo comparativo no randomizado

ERC: Ensayo randomizado controlado

ERCNR: Ensayo retrospectivo comparativo no randomizado

EMT: Escisión mesorrectal total

FMR: Fascia mesorrectal

IVEM: Invasión venosa extramural

NCCN: National Comprehensive Cancer Network (alianza no lucrativa de 21 centros líderes en oncología a nivel mundial)

QT: Quimioterapia

QRTN: Quimioradioterapia neoadyuvante

PET: Tomografía de emisión de positrones

RAP: Resección abdominoperineal

RCC: Respuesta clínica completa

RCcC: Respuesta clínica casi completa

RD: Recurrencia a distancia

RI: Respuesta incompleta

RL: Recurrencia local

RM: Resonancia magnética

RPC: Respuesta patológica completa

RQR: Resección quirúrgica radical

RR: Recurrencia regional

RT: Radioterapia

TC: Tomografía computarizada

TNT: Terapia neoadyuvante total

TR: Tacto rectal

SG: Supervivencia global

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

W&W: Estrategia Watch & Wait (vigilar y esperar)

Índice de figuras

Figura 1. Número de publicaciones referenciadas en la base de datos PubMed® con los criterios de búsqueda mencionados en el texto.....	17
Figura 2. Tipos de estudios en PubMed® relacionados con la estrategia W&W o de preservación de órgano en cáncer de recto.....	18
Figura 3. Evolución de las diferentes técnicas quirúrgicas y ensayos clínicos que han influido de forma determinante en el manejo de los pacientes con CRLA.....	19
Figura 4. Árbol de decisión basado en factores de riesgo relacionado con el objetivo de conseguir una RCC.....	22
Figura 5. Algoritmo para la evaluación de la respuesta.....	23
Figura 6. Caso 1: paciente de 46 años con CRLA.....	25
Figura 7. Caso 2: paciente de 68 años con CRLA.....	26

Índice de tablas

Tabla 1. Características generales de los estudios que evalúan la estrategia W&W.....	21
Tabla 2. Criterios para establecer RCC, RCcC y RI según la modalidad de imagen.....	24
Tabla 3. Estadiaje, tipo de tratamiento QRTN, número de colostomías y criterios RCC de los casos incluidos en los estudios que evalúan la estrategia W&W.....	27
Tabla 4. Planificación del seguimiento de un protocolo W&W.....	28
Tabla 5. Resultados oncológicos de los estudios que evalúan la estrategia W&W.....	30
Tabla 6. Áreas de mejora o aspectos desconocidos en la estrategia W&W en CRLA.....	32

Resumen

Introducción. El tratamiento estándar para el cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) en estadios II y III es la quimio-radioterapia neoadyuvante (QRTN) seguida de cirugía con intención curativa. En un número significativo de casos se ha observado una respuesta completa del tumor primario a la QRTN, por lo que se planteó la posibilidad de adoptar una estrategia de preservación de órgano en aquellos pacientes con evidencias de una regresión completa del tumor tanto clínica, como radiológica y endoscópica. Esta estrategia, conocida como Watch & Wait (W&W), representa actualmente el enfoque de vanguardia para el manejo de los pacientes de cáncer de recto que consiguen una respuesta clínica completa (RCC).

Objetivos. Realizar una revisión bibliográfica del estado del arte en el manejo del CRLA mediante la estrategia W&W o de preservación de órgano, analizando sus ventajas potenciales, criterios de inclusión de pacientes, esquemas de vigilancia clínica, resultados oncológicos y presentando sus controversias y dificultades asociadas.

Material y métodos. Se llevó a cabo una revisión sistemática crítica de las publicaciones científicas relacionadas con la estrategia W&W en la base de datos PubMed® incluyendo revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos y revisiones.

Resultados. Ensayos clínicos recientes como RAPIDO, GRECCAR2, OPRA o PRODIGE-23 han permitido consolidar un cambio de paradigma en el tratamiento del CRLA. Los algoritmos de decisión para la selección de pacientes en la estrategia W&W deben basarse en las características de riesgo del paciente y la localización de los tumores en el recto, establecer adecuadamente el tiempo desde la finalización de la QRTN hasta la evaluación de la respuesta clínica y fijar rigurosamente los criterios clínicos, radiológicos y endoscópicos para alcanzar una RCC. Los esquemas de seguimiento clínico en W&W deben realizar una vigilancia estrecha, especialmente durante los tres primeros años tras la RCC incluyendo la evaluación del CEA y la realización de endoscopias, TR y RM con periodicidad trimestral y TC anual. En la literatura se demuestra que la tasa de recurrencia local del grupo W&W es mayor que la del grupo tratado con escisión mesorrectal total (EMT), y se encuentra entre el 5% y el 30%, no observándose diferencias significativas en la supervivencia global, supervivencia libre de

enfermedad, metástasis a distancia o mortalidad asociada a la estrategia W&W en comparación con el manejo quirúrgico.

Conclusiones. La estrategia W&W permite evitar la morbilidad, mortalidad y consecuencias funcionales asociadas a la cirugía de cáncer de recto, mejorando por tanto la calidad de vida de los pacientes. La supervivencia y los resultados oncológicos de los pacientes manejados mediante una estrategia W&W es comparable a la de los esquemas tradicionales quirúrgicos, aunque tienen un mayor riesgo de recurrencia local que aquellos sometidos a una cirugía radical con EMT. Aunque actualmente la estrategia W&W no es un estándar universalmente aceptado para el manejo del CRLA, las más recientes investigaciones la muestran como una alternativa eficaz muy prometedora.

Palabras clave: cáncer de recto, preservación de órgano, *watch & wait*, quimiorradioterapia neoadyuvante, terapia neoadyuvante total, respuesta clínica completa, escisión mesorrectal total.

Abstract

Introduction. The standard treatment for stage II and III locally advanced rectal cancer (LARC) is neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) followed by surgery with curative intent. In a substantial number of cases, a complete response of the primary tumor to nCRT has been observed, so the possibility of adopting an organ preservation strategy in those patients with evidence of complete tumor regression both clinically, radiologically and endoscopically was raised. This strategy, known as Watch & Wait (W&W), currently represents the state of the art approach for the management of rectal cancer patients who achieve a clinical complete response (cCR).

Objetivos. To conduct review of the scientific literature of the state of the art in the management of LARC using the W&W or organ preservation strategy, analyzing its potential advantages, patient inclusion criteria, clinical surveillance schemes, oncologic outcomes and exposing its associated controversies and difficulties.

Materials and methods. A critical systematic review of scientific publications related to the W&W strategy was carried out in the PubMed® database including systematic reviews, meta-analyses, clinical trials and reviews.

Results. Recent clinical trials such as RAPIDO, GRECCAR2, OPRA or PRODIGE-23 have consolidated a paradigm shift in the treatment of LARC. Decision algorithms for patient selection in the W&W strategy should be based on patient's risk characteristics and the location of the tumors in the rectum, adequately establish the time from completion of nCRT to assessment of clinical response, and rigorously set clinical, radiological and endoscopic criteria for achieving a cCR. Clinical follow-up schemes in W&W should perform close surveillance, especially during the first three years after cCR, including carcinoembryonic antigen assessment and the performance of digital rectal exams, endoscopies, MRI scans on a quarterly basis, and annual CT scans. The literature shows that the local recurrence rate of the W&W group is higher than that of the group treated with total mesorectal excision (TME), and is between 5% and 30%, with no significant differences in overall survival, disease-free survival, distant metastasis or mortality associated with the W&W strategy compared to surgical management.

Conclusions. The W&W strategy avoids the morbidity, mortality and functional consequences associated with rectal cancer surgery, thereby improving patients' quality

of life. Survival and oncologic outcomes of patients managed by a W&W strategy are comparable to those of traditional surgical schemes, although they have a higher risk of local recurrence than those undergoing radical surgery with total mesorectal excision. Although the W&W strategy is not currently a universally accepted standard for the management of LARC, the most recent research shows it to be a very promising and effective alternative.

Keywords: rectal cancer, organ preservation, *Watch & Wait*, neoadjuvant chemoradiotherapy, total neoadjuvant therapy, clinical complete response, total mesorectal excision.

1. Introducción

El tratamiento del cáncer de recto ha evolucionado de forma muy importante durante las últimas décadas gracias a la introducción de la técnica quirúrgica conocida como escisión mesorrectal total (EMT) [1,2]. Esta técnica continúa siendo fundamental al reducir el número de recurrencias, pero la utilización de terapias adyuvantes como la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT) han permitido un mejor control de la enfermedad pudiendo desarrollar estrategias de preservación de órgano.

Actualmente, el tratamiento estándar para el cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) en estadios II y III es la quimio-radioterapia neoadyuvante (QRTN) seguida de cirugía con intención curativa [3]. En un número significativo de casos se ha observado una respuesta completa del tumor primario a la QRTN, por lo que se planteó la posibilidad de adoptar una estrategia de preservación de órgano en aquellos pacientes con evidencias de una regresión completa del tumor tanto clínica, como radiológica y endoscópica [4].

Esta estrategia, conocida como Watch & Wait (W&W), representa actualmente el enfoque de vanguardia para el manejo de los pacientes de cáncer de recto que consiguen una respuesta clínica completa (RCC). El W&W implica no realizar la cirugía de forma inmediata tras la finalización de la QRTN y en su lugar proceder a realizar una vigilancia exhaustiva utilizando diferentes modalidades diagnósticas (clínicas, radiológicas y endoscópicas), permitiendo así evitar la morbilidad asociada a la EMT, lo que mejora la calidad de vida de los pacientes.

Su origen proviene de las investigaciones de la Dra. A. Habr-Gama [4], que demostró que aquellos pacientes con RCC manejados de forma no quirúrgica tuvieron resultados oncológicos similares a los pacientes con respuesta patológica completa (RPC) manejados con cirugía radical. Investigaciones más recientes como las de Martens et al. [5] han demostrado resultados excelentes para una muestra de 100 pacientes con la estrategia W&W a los 3 años, con una supervivencia global del 97%, una supervivencia libre de metástasis del 97%, una supervivencia libre de recurrencia local (RL) del 85%, una supervivencia libre del enfermedad del 81% y una supervivencia libre de colostomía del 95%.

Gracias a resultados a largo plazo obtenidos de los grandes estudios de cohortes multicéntricos, se pueden extraer conclusiones importantes y aspectos a tener en cuenta para la aplicación de la estrategia W&W. Una implementación segura debe contemplar una selección adecuada de los casos, las mejores opciones de tratamiento, una estrategia de vigilancia y las actitudes a adoptar en relación a las respuestas completas o la recurrencia del tumor.

El proyecto *International Watch&Wait Database* [6] en el que participan hospitales y fundaciones de diversos países tiene el objetivo de recolectar tanto de forma prospectiva como retrospectiva datos que permitan comprender los riesgos y beneficios de las estrategias de preservación de órgano.

Existen sin embargo algunos aspectos abiertos y controversias relacionados con la estrategia W&W, que son objeto de debate, como los criterios de selección de pacientes, los criterios radiológicos y clínicos para establecer la RCC, la duración del tratamiento neoadyuvante y el tipo de QRTN, así como cuál es el protocolo óptimo de seguimiento tras RCC [7].

1.1. Definiciones

- EMT: técnica considerada como el estándar en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto consistente en la extirpación completa del mesorrecto, mediante la disección cortante en el plano avascular entre la fascia presacra y la fascia propia del mesorrecto.
- QRTN: régimen de tratamiento consistente en el uso de RT de larga duración, combinado con QT antes de la cirugía.
- RCC: ausencia de tumor rectal endoscópico y radiológico durante la re-evaluación de un paciente con cáncer localmente avanzado de recto, tras la finalización de cualquier tipo de terapia neoadyuvante.
- Respuesta clínica casi completa (RCcC): término de uso común para describir la presencia de enfermedad residual mínima tras la terapia neoadyuvante. Al no existir acuerdo en los hallazgos clínicos, radiológicos y endoscópicos que la caracterizan es subjetiva y dependiente del investigador.

- RL: demostración clínica, endoscópica y/o radiológica de tejido tumoral durante el seguimiento de un paciente incluido en un protocolo de preservación de órgano tras haber presentado previamente RCC. La presencia de RL tras una RCC en pacientes tratados de forma no quirúrgica se caracteriza por la existencia de lesiones en la pared rectal dentro del compartimento del mesorrecto o en los nódulos linfáticos laterales ilíacos internos u obturadores.
- RPC: ausencia de células cancerosas residuales en el estudio histológico del espécimen quirúrgico denominado ypT0N0 en la clasificación TNM resecaado mediante EMT. Aunque suele utilizarse también para especímenes obtenidos mediante resección local, es preferible utilizar en ese caso el término ypT0, al no haberse realizado resección completa del territorio ganglionar.
- Recurrencia regional (RR): presencia de enfermedad recurrente en la región pélvica, fuera de la zona del mesorrecto o de los nódulos linfáticos del obturador o ilíacos internos, tras cualquier tipo de resección quirúrgica.
- Terapia neoadyuvante total (TNT): régimen de tratamiento oncológico antes de la cirugía que utiliza QT de inducción (antes de la RT) o QT de consolidación (después de la RT) además de la QRTN, recibiendo el paciente todo el tratamiento oncológico previamente a la cirugía.
- W&W: estrategia no quirúrgica, de observación y seguimiento clínico, en casos de respuesta clínica completa posterior a la terapia neoadyuvante del CRLA.

2. Justificación

El cáncer de recto es el sexto con mayor incidencia en España, con 11,8 casos por cada 100.000 habitantes al año siendo el octavo con mayor mortalidad para hombres y el noveno para mujeres [8].

Las estrategias de tratamiento del cáncer de recto no basadas en procedimientos quirúrgicos resultan interesantes, ya que permiten evitar la significativa morbilidad y consecuencias funcionales (intestinales, urinarias y sexuales) asociadas a la cirugía EMT así como su mortalidad asociada [9]. La tasa de complicaciones postoperatorias de la EMT se encuentra entre el 30% y el 45%, mientras que la mortalidad se sitúa en un 1% y un 3% [10]. A ello hay que añadir el riesgo de estoma definitivo y la aparición de secuelas funcionales, que afectan a la calidad de vida.

Los pacientes que se ven beneficiados de una estrategia preservadora de órgano, son aquellos que muestren una RCC de acuerdo con criterios clínicos, endoscópicos y radiológicos tras haber completado la neoadyuvancia.

A la hora de adoptar una estrategia W&W se debe tener en cuenta que un porcentaje de estos pacientes desarrollará una recurrencia del tumor primario y necesitará una cirugía de rescate a pesar de haber presentado inicialmente una RCC. Las tasas de RL observadas durante los 3 años siguientes a la finalización del tratamiento son del 30% [11].

En cualquier caso, la cirugía de rescate es una alternativa segura para casos de RL y proporciona un buen control local de la enfermedad.

No debemos olvidar el riesgo de que el paciente desarrolle una recurrencia a distancia (RD), aunque es bajo para los pacientes según los datos observados en los múltiples estudios disponibles en la actualidad.

Actualmente la estrategia W&W no es un estándar universalmente aceptado para el manejo del CRLA, aunque las más recientes investigaciones la muestran como una alternativa eficaz muy prometedora.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica del estado del arte en el manejo del CRLA mediante la estrategia W&W.

3.2. Objetivos específicos

- Analizar las ventajas potenciales derivadas de la estrategia W&W.
- Estudiar la relación entre la RCC, la RPC, la RL y la RD en CRLA con la estrategia W&W.
- Revisar los ensayos clínicos recientes más relevantes que han permitido desarrollar la estrategia W&W.
- Describir los criterios de inclusión de pacientes en una estrategia W&W.
- Estudiar los esquemas de vigilancia clínica mediante exámenes médicos, pruebas radiológicas y endoscópicas implementadas en una estrategia W&W.
- Presentar las controversias y dificultades asociadas a la implementación de la estrategia W&W.
- Comparar los resultados derivados de la estrategia W&W con los esquemas basados en cirugía tras TNT en términos de supervivencia, calidad de vida...

4. Material y método

4.1. Estrategia de búsqueda

Se realiza una búsqueda realizada en la base de datos de libre acceso especializada en ciencias de la salud PubMed®, utilizando los términos unidos por operadores lógicos ((Rectal cancer) AND ("Watch and Wait") OR ("Organ preservation") OR ("Nonoperative treatment")) AND (Neoadyuvant) AND (Clinical complete response)) obteniendo 411 resultados, durante el periodo 2004-2024. Al restringir la búsqueda a los últimos 10 años (periodo 2014-2024), los resultados únicamente se reducen a 399, demostrando que el tema de este TFG es muy actual, con un número creciente de publicaciones en años recientes, como se observa en la Figura 1.

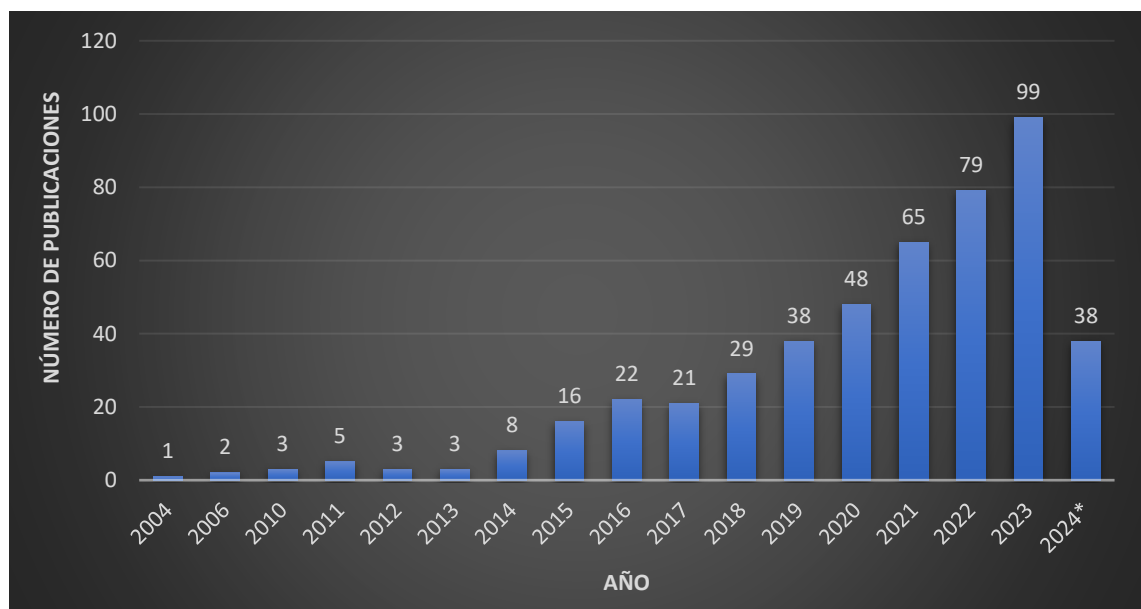


Figura 1. Número de publicaciones referenciadas en la base de datos PubMed® con los criterios de búsqueda mencionados en el texto.

* El año 2024 Incluye publicaciones hasta el mes de abril

4.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se ha realizado una revisión sistemática crítica de todas las publicaciones incluidas en este trabajo teniendo en cuenta los objetivos específicos descritos en el apartado 3.2 (ver Figura 2).

Se han descartado aquellas publicaciones de carácter muy específico que no abordan la revisión general de aspectos relacionados con la estrategia W&W o que no sean ensayos clínicos, metaanálisis o revisiones sistemáticas de W&W. Esto incluye numerosas publicaciones centradas en el estudio de la relación entre los distintos esquemas de tratamiento QRTN y TNT y los resultados en forma de RCC o RPC, otros dedicados a estudiar la influencia de los tipos de tratamiento de RT, o aquellos centrados en la descripción y el análisis de protocolos radiológicos y la radiómica asociada a imágenes de estadiaje y evaluación de respuesta al tratamiento en cáncer de recto.

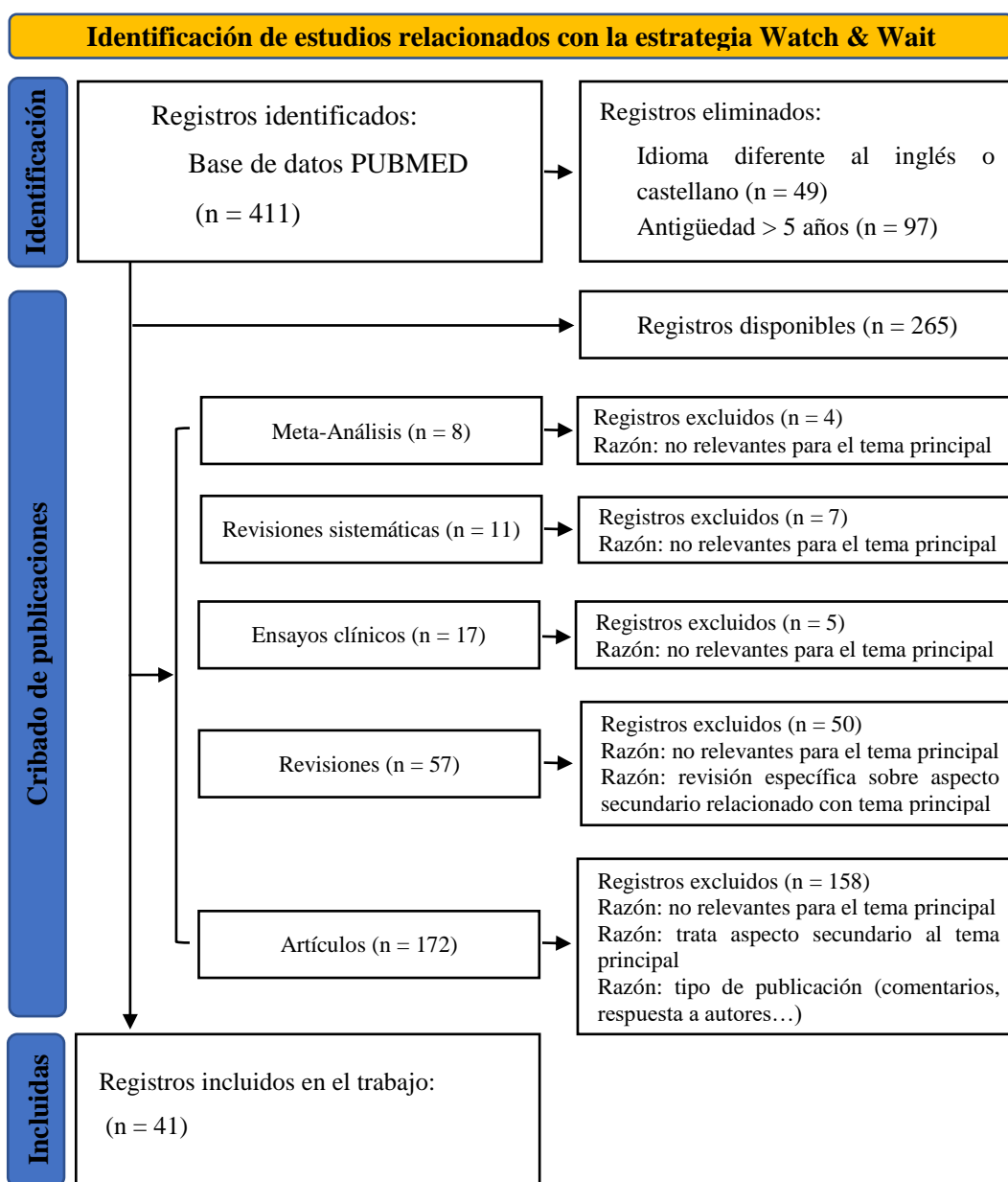


Figura 2. Tipos de estudios en PubMed® relacionados con la estrategia W&W o de preservación de órgano en cáncer de recto

5. Resultados

5.1. Ventajas potenciales de la estrategia W&W

El interés del enfoque no-quirúrgico para el tratamiento del cáncer de recto radica en evitar la morbilidad, mortalidad y consecuencias funcionales asociadas a la cirugía con EMT [10]. Las principales complicaciones funcionales afectan tanto a la función intestinal como a la urinaria y a la sexual. En función de la localización y extensión del tumor, la altura de la anastomosis respecto al margen anal y la necesidad o no de resección esfinteriana, el paciente experimentará una sintomatología variable atribuible al síndrome de resección anterior, añadido a la necesidad de un estoma permanente o temporal. Las dehiscencias de la anastomosis producen no solo un incremento del número de estomas permanentes sino un importante aumento de la morbimortalidad de forma general. La estrategia W&W permite evitar lo mencionado anteriormente, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

5.2. Ensayos clínicos de cáncer de recto e investigaciones sobre la eficacia de la estrategia W&W

El origen de la estrategia W&W se atribuye a la Dra. A. Habr-Gama [4], quien comparó en 2004 los resultados del manejo quirúrgico y no quirúrgico en pacientes de CRLA después de la QRTN. En la Figura 3 se muestra una línea temporal con los principales avances en el manejo quirúrgico y de preservación de órgano del CRLA.

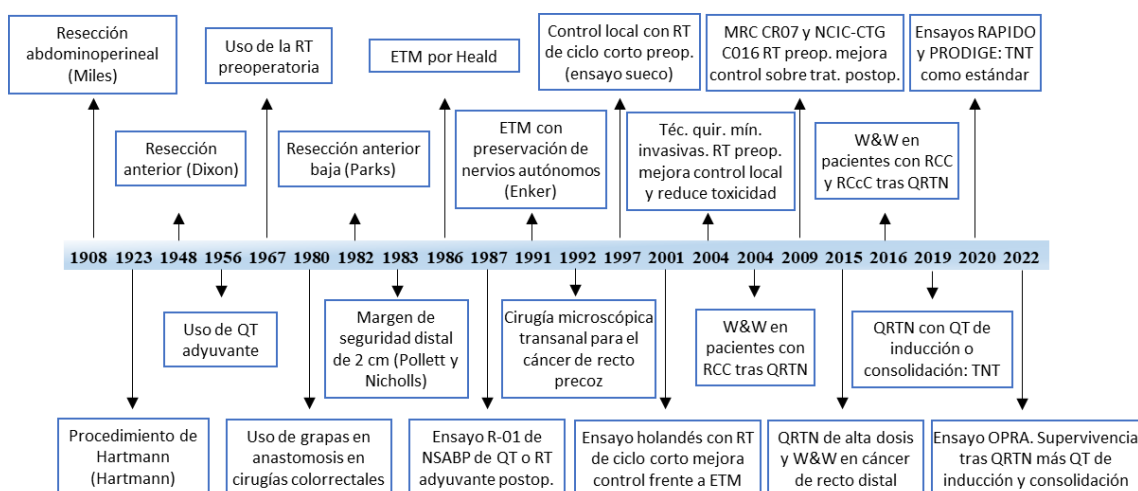


Figura 3. Evolución de las diferentes técnicas quirúrgicas y ensayos clínicos que han influido de forma determinante en el manejo de pacientes con CRLA. Tomado de [12]

En las primeras experiencias con la RCC y W&W en CRLA, el tratamiento utilizado fue QRTN con RT de larga duración (45Gy a dosis de 1,8Gy/sesión) y QT concomitante basada en 5FU. Estos estudios demostraron que un periodo de espera mayor entre el fin de la RT y la cirugía electiva se asociaba a unas mayores tasas de RPC. Al aumentar este intervalo temporal y administrar la QT adicional de forma neoadyuvante produjo tasas más altas de RCC y RPC.

Los ensayos clínicos de los últimos años (RAPIDO, PRODIGE y OPRA) han permitido consolidar un cambio de paradigma en el tratamiento del CRLA.

El ensayo RAPIDO, aleatorizado de fase III se realizó en pacientes con biopsia de CRLA (estadio cT4a/b) e incluía dos brazos, uno con RT de ciclo corto y 6 ciclos de QT con capecitabina y oxiplatino (CAPOX) o 9 ciclos de QT infusional con 5FU y oxiplatino (FOLFOX) frente a QRRT estándar de ciclo prolongado y 50,4Gy seguida de cirugía y QT adyuvante con 8 ciclos de CAPOX o 12 de FOLFOX. El porcentaje de fracaso al tratamiento fue menor en el grupo experimental, con un porcentaje de efectos adversos graves similar [13].

El ensayo PRODIGE-23 [14], aleatorizado de fase III incluyó pacientes de cáncer de recto en cT3 o T4 tratados con QRTN preoperatoria y QT adyuvante durante 6 meses o 6 ciclos de mFOLFIRINOX cada 14 días, seguida de la misma QRTN, cirugía y 3 meses de QT adyuvante. La tasa de RPC fue inferior en el grupo de tratamiento estándar frente al experimental, aumentado también la SLE del 69% al 76% ($p=0,034$), mejorando la supervivencia libre de metástasis y también la SG.

El OPRA es un ensayo clínico de fase II, randomizado, no ciego en el que participaron 18 instituciones estadounidenses, dirigido a comprobar la hipótesis de que los pacientes con adenocarcinoma rectal en estadios II y III tratados con TNT seguida por EMT o estrategia W&W tienen mejor SLE que los tratados con QRTN, EMT y QRT postoperatoria adyuvante [15]. En él se incluyeron pacientes en estadio II (T3-4, N0) y III (cualquier T, N1-2) con adenocarcinoma rectal demostrado mediante biopsia y estadiaje realizado mediante RM, colonoscopia completa y TC. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a uno de los brazos del estudio. Según sus resultados, es posible mantener la supervivencia en la mitad de los pacientes tratados con TNT mediante la estrategia W&W en comparación con las cohortes que recibieron el tratamiento tradicional [16].

Finalmente, el ensayo GRECCAR2 [17], aleatorizado de fase III compara en pacientes con CRLA (T2 y T3) con buena respuesta a la QRTN la escisión local con respecto a la EMT. Las tasas de RL a 5 años y de RD no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo la SLE y la SG a 5 años similares para ambos brazos del ensayo.

En años recientes y debido al interés creciente en la estrategia W&W, se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos e investigaciones que la comparan con el manejo basado en la resección quirúrgica radical [18,19,20]. En la Tabla 1 se reflejan las características generales de los principales estudios que se están llevando a cabo en la actualidad.

Año, País	Primer autor	Tipo de investigación	Nº total de pacientes		Edad		Tiempo de seguimiento (meses)		Distancia del borde anal (cm)	
			W&W	EMT	W&W	EMT	W&W	EMT	W&W	EMT
2022, China [21]	Wang L	EPCNR	38	-	64	-	39,5	-	4.0	-
2021, España [22]	Jiménez-Rodríguez RM	ERCNR	32	55	62	55	42	45	5	6
2021, Reino Unido [23]	Al-Najami I	EPCNR	42	22	73,1	68,8	57	45	3,72	2,92
2021, China [24]	Wang L	ERCNR	94	94	57,5	56	38,2	38,2	4	4
2021, Corea [25]	Lee, JK	ERCNR	44	31	64	60	64,7	64,7	≥5(7); <5(37)	≥5(19); <5(12)
2020, EEUU [26]	Beard BW	ERCNR	53	42	64	56,5	35	35	3	8
2020, China [27]	Wang	ERCNR	59	179	58	57	60	60	-	-
2019, EEUU [28]	Smith JJ	ERCNR	113	136	74	64,8	33	55	5,5	7,0
2019, Turquía [29]	Nessar G	ERCNR	7	7	50,6	57,3	63	56	≤10	≤10
2019, Corea [30]	Yeom SS	ERCNR	15	129	67,2	57,3	36	60	5,15	4,67
2016, Taiwan [31]	Lai CL	ERCNR	18	26	67,5	63,7	49,9	42,3	3,35	4,81
2016, Países Bajos [5]	Martens MH	EPCNR	85	15	62,7	65,8	28	24	-	-
2016, Reino Unido [32]	Renahan A	EPCNR	109	109	66,9	65	33	33	5,0	6,0
2015, Corea [33]	Lee SY	EPCNR	8	28	64	70	41	41	3,5	4,0
2015, China [34]	Li J	EPCNR	30	92	62	56	58	58	3,5	3,8
2015, EEUU [35]	Smith RK	ERCNR	17	30	62,3	60,4	68,4	66,3	4,1	6
2015, Brasil [36]	Araujo RO	EPCNR	42	69	63,6	60,1	47,7	46,7	≤5(35); >5(7)	≤5(41); >5(28)
2013, India [37]	Seshadri R	ERCNR	23	10	50	55	72	37	3,0	3,75
2012, EEUU [38]	Smith JD	EPCNR	32	57	70	60	28	43	6	7
2012, Reino Unido [39]	Dalton RS	EPCNR	6	6	68	69	25,5	39,3	5.06	-
2011, Países Bajos [40]	Mass M	EPCNR	21	20	65	66	25	35	3.95	3.95
2004, Brasil [4]	Habr-Gama A	EPCNR	71	20	58,1	53,6	57,3	48	3,6	3,65

Tabla 1. Características generales de los estudios que evalúan la estrategia W&W. Adaptado de [18,19,20].

5.3. Criterios de selección de pacientes en la estrategia W&W

El éxito de programa de W&W radica en la evaluación de las características de base de los pacientes para realizar una adecuada selección de los mismos. En los inicios del W&W, la selección se basaba en la respuesta a la terapia por la baja disponibilidad y falta de estandarización de la RM y de otros métodos de estadiaje. Se administraba QRTN por motivos oncológicos, para mejorar el control local de la enfermedad, esperando una eventual RCC del paciente.

La mejora en los métodos de estadiaje, fundamentalmente la RM, permitió diferenciar entre pacientes con características de alto riesgo que requerirán QRTN y de bajo riesgo (podrían beneficiarse de la QRTN y evitar una EMT), al permitir establecer el nivel de riesgo según el estado de la fascia mesorrectal (FMR) e identificar las imágenes de posible invasión venosa extramural (IVEM).

La respuesta a la terapia es un fenómeno dependiente del tiempo, por lo que no todos los pacientes alcanzan una RCC tras el mismo periodo. Además, la localización de los tumores en el recto, establecida en función de su distancia al anillo anorrectal (AAR) es otro factor importante.

Teniendo esto en cuenta, se pueden establecer algoritmos de decisión para la selección de pacientes en una estrategia W&W, como el mostrado en la Figura 4:

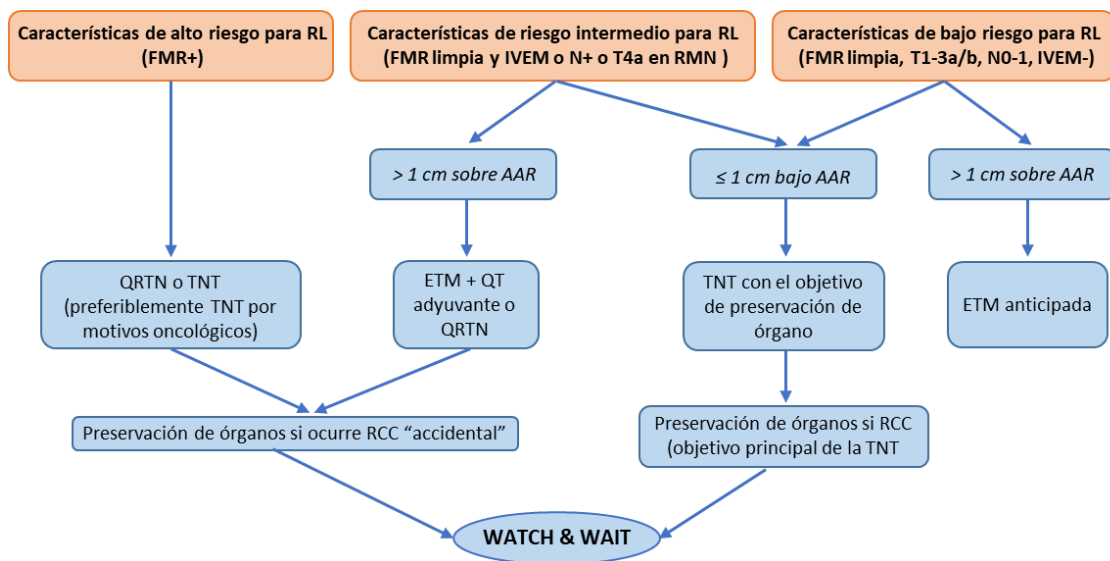


Figura 4. Árbol de decisión basado en factores de riesgo relacionado con el objetivo de conseguir la RCC. Tomado de [9]

Otro aspecto importante a tener en cuenta es el momento adecuado para evaluar si ha ocurrido una RCC. El intervalo óptimo para la cirugía tras la QRTN que consigue una mayor RPC es un candidato adecuado para evaluar la RCC en una estrategia W&W. Las guías proponen 12 semanas en el caso de la QRTN estándar, aunque en el caso de la TNT con QT de inducción o consolidación, éste aumenta hasta las 16-20 semanas (ensayos GRECCAR2, RAPIDO, PRODIGE), o para TNT con QT de consolidación de larga duración de hasta 26-34 semanas (ensayos OPRA o TRIGGER). En la Figura 5 se refleja un ejemplo de algoritmo de evaluación de la respuesta y sus consecuencias a la hora de seleccionar el tipo de tratamiento del CRLA:

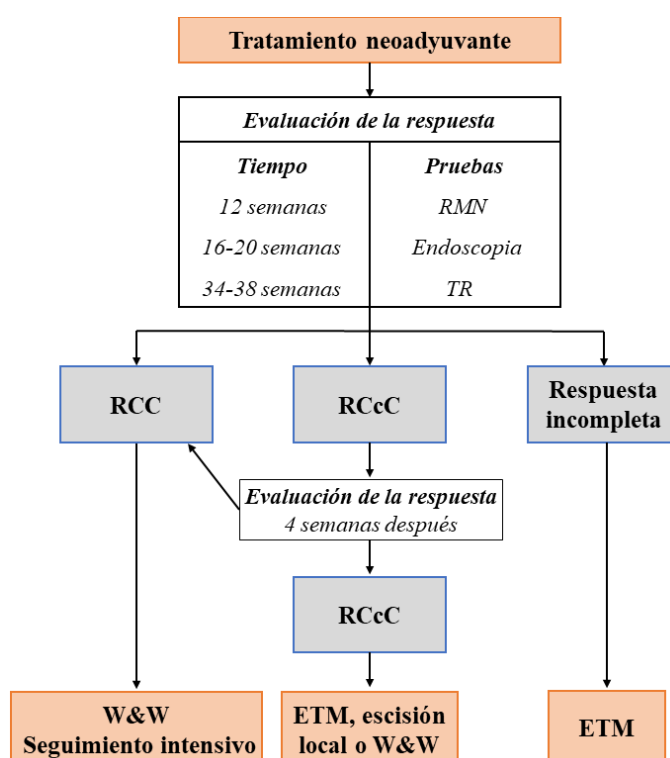


Figura 5. Algoritmo para la evaluación de la respuesta. Tomado de [41]

En caso de que los pacientes muestren una RCcC se les reevalúa en un periodo de entre 4 y 8 semanas para valorar la progresión a RCC.

Existe un grado de subjetividad a la hora de identificar los hallazgos consistentes con una RCC, por lo que es muy importante la caracterización clínica, endoscópica y radiológica tras la QRTN. En la Tabla 2 se muestra una descripción de los criterios a tener en cuenta para establecer el tipo de respuesta al tratamiento neoadyuvante en función de la modalidad diagnóstica:

MODALIDAD	RCC	RCcC	RI
Endoscopia	Escara plana, blanquecina Telangiectasias No úlcera, no nodularidad	Cicatriz con leve eritema Mucosa irregular, mínima modularidad Úlceras superficiales	Tumor visible
TR (exploración física)	Normal	Induración leve o mucosa irregular	Tumor palpable
RM (secuencia potenciada en T2)	Señal oscura, no señal intermedia	Señal oscura, persistencia señal intermedia	Más señal intermedia que oscura, ausencia de cicatriz T2
RM (DWI)	No tumor visible en señal B800-B1000 y/o ausencia o señal débil (en el mapa CDA la pared muestra una señal lineal uniforme en el nivel del tumor)	Regresión significativa de señal en B800-B1000 y/o mínima o débil señal residual en mapa CDA	Regresión insignificante de señal en B800-B1000 y/o señal baja evidente en mapa CDA

Tabla 2. Criterios para establecer RCC, RCcC y respuesta incompleta según la modalidad de imagen establecidos según [3]

A continuación, se describen brevemente algunas características de estas modalidades de imagen relevantes para la estrategia W&W:

- Imagen por resonancia magnética: la RM es la técnica de imagen estándar para el estadiaje TNM, evaluación de la respuesta al tratamiento, identificación de la RCC, seguimiento de los pacientes y detección de las RL. Permite la visualización completa de la pelvis, el margen de resección circunferencial, así como otros factores pronósticos [7]. La RCC se caracteriza por la presencia de señal de baja intensidad en secuencias potenciadas en T2 en las zonas cercanas al tumor inicial.

Las secuencias T2 axiales de alta resolución con imágenes coronales paralelas y perpendiculares al eje del tumor, obtenidas con equipos de al menos 1,5T permiten determinar de forma precisa la respuesta del tumor primario y la presencia de recurrencias, de IVEM, de nódulos linfáticos o la FMR. Las secuencias funcionales con DWI permiten evaluar cuantitativamente el entorno microscópico del lecho tumoral tras el tratamiento y establecer la RCC, realizando una selección adecuada de los gradientes.

- Endoscopia y tacto rectal: los hallazgos endoscópicos relacionados con una RCC consisten en una cicatriz lisa sin ulceraciones y recubierta de fibrina, aceptándose únicamente una ligera hiperemia y telangiectasias en la periferia [11].

La combinación de imágenes endoscópicas y TR junto con imágenes de RM han permitido obtener los mejores resultados en la evaluación de la RCC permitiendo alcanzar una sensibilidad del 71% y una especificidad del 97% [12].

En la Figura 6 se muestran las imágenes de un caso correspondiente a una paciente de 46 años con CRLA. Las imágenes de RM ponderadas en T2(Fig.6.A), DWI(Fig.6.B) y el mapa de coeficiente de difusión aparente (CDA) (Fig.6.C) concuerda con los hallazgos endoscópicos (Fig.6.D) que muestran una masa rectal ulcerosa y fungiforme. Ocho semanas después de la TNT aparece una señal oscura intensa en el lecho tumoral en la imagen T2 y mínima difusión (Fig.6.F, Fig.6.G) y no se visualiza el tumor en la endoscopia (H), hechos concordantes con una RCC.

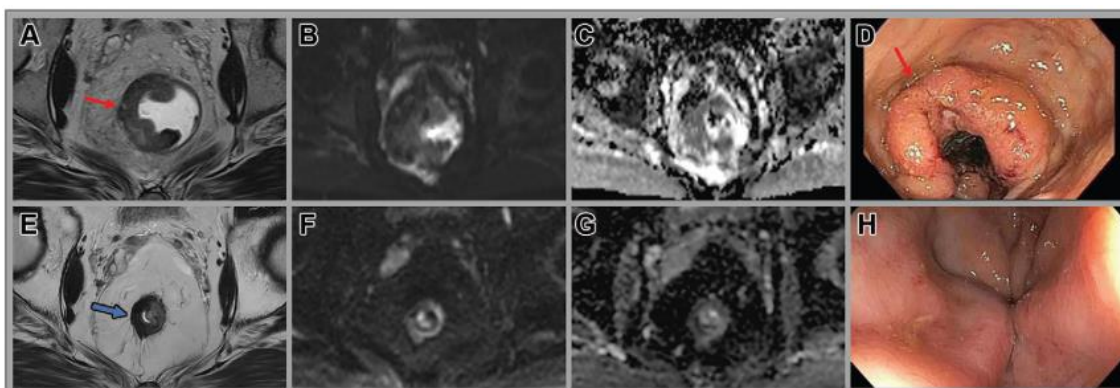


Figura 6. Caso 1: paciente de 46 años con CRLA. Tomado de [12]

La Figura 7 presenta imágenes de RM T2 (Fig.7.A) y DWI (Fig.7.B) de una paciente de 68 años con CRLA, obtenidas 12 semanas después de finalizar TNT mostrando una cicatriz oscura (flecha). La endoscopia a los 8 meses (Fig.7.C) muestra cambios debidos a telangectasias por radiación, sin evidencia tumoral. Sin embargo, la RM de vigilancia a los 12 meses tras TNT evidencia más señal intermedia compatible con RL (Fig.7.D), con difusión restringida (Fig.7.E). Además, se observa un nódulo ulceroso de 0,5 cm consistente con RL en endoscopia (Fig.7.F).

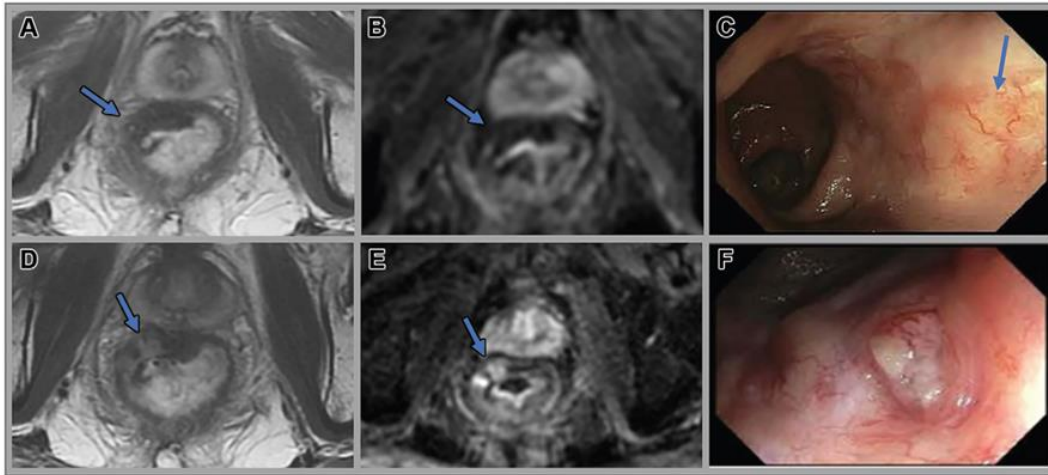


Figura 7. Caso 2: paciente de 68 años con CRLA. Tomado de [12]

- Otras modalidades de imagen: el radiofármaco flúor-18-fluorodesoxiglucosa es el más utilizado en imagen molecular oncológica. Los estudios adquiridos mediante tomografía de emisión de positrones (PET/TC) tienen un buen valor predictivo positivo y una elevada especificidad, aunque una menor sensibilidad que la RM en la detección de nódulos debido a su menor resolución espacial. Esto, unido a sus costes asociados y su baja disponibilidad hacen que no sea una modalidad recomendada de rutina para el manejo de pacientes de CRLA.

En la Tabla 3 se reflejan los criterios de selección de los pacientes incluyendo el estadiaje y los criterios para establecer la RCC, el tipo de tratamiento QRTN y el tiempo de evaluación en los estudios sobre W&W recogidos en la Tabla 1. Además, se recoge la evaluación de la calidad de los estudios según la escala *Newcastle Ottawa Scale* (NOS).

Año, País	Estadíaaje	Colostomía permanente		Tratamiento QRTN		Tiempo de evaluación (semanas)	Criterio diagnóstico de la RCC	Puntuación NOS
		W&W	EMT	QT	RT			
2022, China [21]	II-III	16	-	TNT + consolidation Cape-	-	16-20	a,b,c,d,e,g,h	6
2021, España [22]	0-IV	-	-	folfox o Cape-	56 Gy	10	a,b,c,d,e,h	8
2021, Reino Unido [23]	I-IV	-	-	5-FU+ o Cape-	45-52 Gy	16	a,b,c,d,e,g	6
2021, China [24]	II-IV	-	-	5-FU+ o Cape-	50 Gy	-	a,b,c,d,e,h	6
2021, Corea [25]	II-III	-	-	5-FU+ o Cape-	-	4-12	a,b,c,d,e,h	8
2020, EEUU [26]	I-IV	8	-	5-FU+ o folfox o Cape-	50,4 Gy	8-12	a,b,c,d,e	8
2020, China [27]	III-IV	-	-	5-FU+ o Cape-	45 – 50 Gy	6-12	-	6
2019, EEUU [28]	II-III	9	-	5-FU+ o Cape-	45-50 Gy	-	a,b,c,d,e,f	7
2019, Turquía [29]	II-III	0	3	5-FU+	50,4 Gy	8	a,b,c,d,e,f,i	6
2019, Corea [30]	I-III	-	-	5-FU+	50,4 Gy	5-6	a,b,c,d,e,g	7
2016, Taiwan [31]	II-III	0	3	5-FU+	45-50,4 Gy	8-12	a,d,e,g	6
2016, Países Bajos [5]	I-IV	8	-	Cape-+ QT adyuvante	50,4 Gy– 5x5 Gy	10	a,b,c,d,e	7
2016, Reino Unido [32]	I-III	28	58	5-FU+	45 Gy	8	a,b,c,d,e,g	7
2015, Corea [33]	-	1	2	5-FU+	50,4 Gy	6-10	c,d,e,g	6
2015, China [34]	I-III	0	40	Cape-	50 Gy	8-10	a,b,c,d,e,f	6
2015, EEUU [35]	I-IV	1	8	5-FU+ o Cape-	-	7-24	a,b,c,d,e,f,g	7
2015, Brasil [36]	-	3	13	5-FU+ o Cape-	45-50,4 Gy	6-8	a,b,c,d,e,g	6
2013, India [37]	-	3	9	-	-	4-6	a,b,c,f,g,h	6
2012, EEUU [38]	I-III	3	-	5-FU+ o Cape-	50,4 Gy	4-10	a,b,c,d,e	7
2012, Reino Unido [39]	-	0	4	Cape-	45-50,4 Gy	6-8	a,b,d,e,g	6
2011, Países Bajos [40]	-	0	9	Cape-	50,4 Gy	6-8	a,b,c,d,e,g	7
2004, Brasil [4]	-	0	9	5-FU+	45-50,4 Gy	6-8	a,b,c,g,h	6

Tabla 3. Estadíaaje, tipo de tratamiento QRTN, número de colostomías y criterios RCC de los casos incluidos en los estudios que evalúan la estrategia W&W. Adaptado de [18,19,20].

a: sin tumor residual y cicatriz blanca en endoscopia; b: biopsia negativa de la cicatriz blanca; c: sin tumor palpable en TR; d: sin tumor residual o fibrosis residual en RMN; e: sin nódulos sospechosos en RMN; f: sin sospecha de tumor y nódulos linfáticos en ecografía; g: nivel CEA normal; h: TC; i: PET/TC

5.4. Esquemas de seguimiento clínico en W&W

Los objetivos que debe perseguir el seguimiento son la detección de RL y el diagnóstico de metástasis a distancia. La primera requiere más atención, ya que la mayor parte de RL se producen durante los primeros 3 años, presentando más del 90% una componente endoluminal que las hace detectables mediante TR o la endoscopia, ya sea rígida o flexible [11].

La primera fase de seguimiento debe realizarse durante los 3 primeros años de forma muy estrecha, incluyendo visitas de seguimiento cada 8-12 semanas. A partir del tercer año disminuye significativamente el riesgo de RL (<5%), estableciéndose una segunda fase desde los 3 hasta los 5 años con visitas cada 6 meses. A partir del quinto año, se recomienda una revisión anual de por vida. Estas revisiones deben incluir TR, endoscopias y exploraciones de RM de alta resolución. En la Tabla 4 se resume el tipo de prueba y la periodicidad recomendada en función del tiempo transcurrido desde el establecimiento de la RCC recomendados en el en el documento de consenso del grupo español interdisciplinar [41].

<i>Prueba</i>	<i>Años 1-2</i>	<i>Años 3 al 5</i>	<i>> 5 años</i>
<i>CEA</i>	3 meses	6 meses	Anual
<i>TR</i>	3 meses	6 meses	Anual
<i>Endoscopia</i>	3-4 meses	6 meses	Anual
<i>RMN</i>	3-4 meses	6 meses	Anual
<i>TC</i>	6-12 meses	12 meses	Anual
<i>Colonoscopia completa</i>	Al año	A los 3 años	A los 5 años
<i>PET/TC</i>	Para diagnóstico de la enfermedad a distancia		

Tabla 4. Planificación del seguimiento de un protocolo W&W. Tomado de [41]

5.5. Resultados derivados de la estrategia W&W

En la Tabla 5 se presentan los resultados oncológicos de las investigaciones analizadas en la Tabla 1 y la Tabla 3. Se evalúan a través de parámetros como la SG, la SLE, el número de RL, el número de pacientes con metástasis a distancia y la mortalidad relacionada con cáncer. En estos trabajos también se notifican el número de colostomías realizadas, el número de cirugías de rescate e incluso un análisis del coste-efectividad.

La tasa de RL del grupo W&W es mayor que la del grupo EMT, siendo los resultados para otros parámetros similares en ambos grupos. No se observan diferencias significativas en la SG, SLE, RD o mortalidad asociada a la estrategia W&W en comparación con el manejo quirúrgico.

Existen discrepancias a la hora de informar sobre la supervivencia, ya que puede aparecer a los 2, 3 o 5 años dependiendo del tiempo de seguimiento de los pacientes en el estudio. En general las tasas de recurrencia son relativamente bajas encontrándose en la mayor parte de los casos entre el 5 y el 30%. La tasa de estoma permanente del grupo W&W es obviamente inferior a la de los grupos EMT.

Los estudios coinciden en señalar una mejor calidad de vida en la cohorte de pacientes W&W frente a la EMT. Como contrapartida a esta mejora en calidad de vida existe la posibilidad del recrecimiento del tumor primario, que puede ser local, afectando únicamente a la pared intestinal o locorregional, que afecta no solo a pared intestinal, sino también al mesorrecto y a otros órganos pélvicos.

Año, País	SG (2 años) Absoluto (%)		SLE (2 años) Absoluto (%)		RL Absoluto (%)		RD Absoluto (%)		Mortalidad por cáncer	
	W&W	EMT	W&W	EMT	W&W	EMT	W&W	EMT	W&W	EMT
2022, China [21]	-	-	(92,2) ¹	-	7(18,4)	-	(6,3) ³	-	(4,3) ³	-
2021, España [22]	(100)	(95)	(100)	(76)	2(6,3)	3(5,5)	1(3,1)	10(18,2)	1	8
2021, Reino Unido [23]	(94,5) ¹	(75,5) ¹	(94,5) ¹	(74,9) ¹	11(26)	10(45,5)	-	4(18,2)	6	5
2021, China [24]	-	-	(98)*	(98)*	(14,9)	(1,1)	(12)	(11)	1	3
2021, Corea [25]	(95,2) ²	(93,5) ²	(76,4) ²	(83,6) ²	5(11,4)	0(0)	2(4,5)	1(3,2)	0	0
2020, EEUU [26]	(88) ¹	(100) ¹	-	-	8 (15,1)	4 (9,5)	6 (11,3)	3(7,1)	2	0
2020, China [27]	(100) ¹	(98,4) ¹	(88,4) ¹	(81,1) ¹	7(12,9)	1(0,6)	3(5,0)	-	-	-
2019, EEUU [28]	-	-	-	-	22(19,5)	0	9(7,9)	5(3,7)	12	3
2019, Turquía [29]	7(100)	7(100)	7(100)	7(100)	0	0	0	0	0	0
2019, Corea [30]	-	-	-	-	4(26,7)	5(3,88)	3(20)	12(7,5)	-	-
2016, Taiwan [31]	18(100)	26(100)	-	-	2(11,1)	0	0	1(3,8)	0	0
2016, Países Bajos [5]	(96,6) ^{1,4}		-		(15,4) ^{1,4}		(3,2) ^{1,4}		-	
2016, Reino Unido [32]	107(98,2)	100(91,7)	100(91,7)	89(81,7)	-	-	-	-	-	-
2015, Corea [33]	-	-	6(75)	25(89,3)	2(25,0)	1(3,6)	0	3(10,7)	-	-
2015, China [34]	30(100)	92(100)	29(96,7)	91(98,9)	2(6,7)	2(2,2)	1(3,3)	5(5,4)	0	4
2015, EEUU [35]	18(100)	30(100)	17(94,4)	29(69,7)	1(5,6)	0	1(5,6)	1(3,3)	0	0
2015, Brasil [36]	-	-	36(85,7)	62(89,9)	5(11,9)	1(1,4)	7(16,6)	7(10,1)	5	6
2013, India [37]	21,3(91,3)	-	16(69,6)	-	7(30,4)	0	3(13,0)	2(20,0)	-	-
2012, EEUU [38]	31(6,9)	57(100)	28(87,5)	56(98,2)	6(18,8)	0	3(9,4)	3(5,3)	1	0
2012, Reino Unido [39]	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	0	0	0	0	0	0
2011, Países Bajos [40]	21(100)	19(98,0)	19(90,5)	19(98,0)	1(4,8)	0	0	1(5,0)	-	-
2004, Brasil [4]	71(100)	20(90,9)	70(98,6)	19(86,4)	2(2,8)	0	3(4,2)	3(13,6)	0	2

Tabla 5. Resultados oncológicos de los estudios que evalúan la estrategia W&W.
Adaptado de [18,19,20].

¹ correspondiente a los 3 años; ² correspondiente a los 5 años; ³ tasas estimadas; ⁴ todos los pacientes del estudio fueron incluidos en W&W aunque 15 experimentaron RL

6. Discusión

Según las guías NCCN el estándar para el tratamiento del CRLA es la QRTN debido a que reduce el volumen tumoral disminuye el estadio patológico y mejora la resección quirúrgica, favoreciendo la preservación de esfínteres, a la vez que puede mitigar la RL y RD [42]. Se estima que alrededor del 20-40% de los pacientes con CRLA pueden conseguir una RPC después de la QRTN [20].

La estrategia W&W supone una alternativa a la cirugía radical con EMT evitando sus complicaciones. La evidencia existente concluye que el grupo W&W tiene un mayor riesgo de RL que el grupo EMT, pero se observa una SG similar en los dos grupos. Con la ayuda de la exploración física (TR), y del tratamiento de rescate, el enfoque W&W no sólo podría disminuir el trauma quirúrgico y garantizar la calidad de vida, sino también lograr buenos resultados clínicos en términos oncológicos. Por lo tanto, puede representar un modelo beneficioso para los cánceres de recto con RCC.

La preservación de órgano en pacientes con RCC no es actualmente un estándar universalmente aceptado en la práctica clínica, en parte debido a que, aunque los centros que la utilizan siguen criterios de selección y seguimiento de pacientes muy estrictos, no existe un consenso que permita unificar los diferentes protocolos entre centros [2].

Sin embargo, muchos autores creen que representa una alternativa segura para aquellos pacientes, que cumpliendo los requisitos clínicos quieren preservar su recto y entrar en el programa de vigilancia, aunque se debe avanzar para incrementar la seguridad a largo plazo [15]. Para ello es necesario aumentar el tiempo de seguimiento en los ensayos clínicos relacionados con la estrategia de preservación de órgano.

De momento, los programas W&W deben estar circunscritos a aquellos centros hospitalarios que dispongan de amplia experiencia, así como de un equipo multidisciplinar con expertos que valoren conjuntamente factores clínicos, de imagen y sociológicos para cada paciente, que permitan la realización de este seguimiento estrecho.

La implementación de programas de control de calidad en las diferentes etapas del manejo de los pacientes de cáncer de recto, impulsados por agencias de acreditación puede contribuir a la mejora de estos programas.

Las mayores desventajas a las que se enfrenta la estrategia W&W para su aplicación son la falta de experiencia en la interpretación de imágenes de RM, la variabilidad entre cirujanos y radiólogos a la hora de interpretar tanto la endoscopia como la RM, la falta de acuerdo sobre el uso de un programa de seguimiento estándar y a pesar de los avances, las limitaciones intrínsecas de la tecnología para detectar cantidades residuales de enfermedad en una cicatriz. En la Tabla 6 se resumen algunos de los aspectos a mejorar o sobre los que aún se requiere más investigación.

<i>Nivel</i>	<i>Descripción</i>
<i>Política sanitaria</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Requerimientos regulatorios</i> • <i>Desconocimiento de su coste-efectividad por falta de datos de calidad de vida</i> • <i>Protocolos de vigilancia no estandarizados</i> • <i>Falta de métricas de calidad importantes para evaluar W&W</i> • <i>Definición y manejo de los casos que muestran una RCcC</i>
<i>Institucional</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Conocimientos y experiencia del equipo multidisciplinar</i> • <i>Los protocolos favorecen la resección quirúrgica</i> • <i>Las guías no describen aspectos prácticos de su implementación</i> • <i>Preocupaciones médico-lécales: pérdida de seguimiento o progresión de la enfermedad</i> • <i>Disponibilidad de RMN y endoscopias debido a la frecuencia de las revisiones</i>
<i>Paciente</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Selección del régimen multimodalidad (RT y QT) apropiado</i> • <i>Duración de la RT en el esquema TNT (ciclo corto o largo)</i> • <i>Establecer el papel de la escisión local</i> • <i>Selección de pacientes: criterios oncológicos (tumor palpable), logísticos (múltiples revisiones para los pacientes)</i> • <i>Identificar los signos de alarma relacionados con la recurrencia</i> • <i>Adherencia y cumplimiento de los programas regulares de vigilancia</i> • <i>Aceptación del riesgo y la incertidumbre por parte de los pacientes</i>

Tabla 6. Áreas de mejora o aspectos desconocidos en la estrategia W&W en CRLA

A pesar de lo mencionado anteriormente, el W&W puede proporcionar una mejor calidad de vida a los pacientes, pudiendo incluso evitar completamente la cirugía especialmente si la distancia del tumor al margen anal es pequeña.

El uso de nuevos métodos de vigilancia como la biopsia líquida de ADN circulante del tumor tienen el potencial para mejorar la eficacia y seguridad del W&W en el futuro [12,43].

7. Conclusiones

- La estrategia W&W permite evitar la morbilidad, mortalidad y consecuencias funcionales asociadas a la cirugía de cáncer de recto, mejorando por tanto la calidad de vida de los pacientes.
- En una situación de RCC y para aquellos pacientes que tienen una preferencia por la preservación de órgano y evitar el estoma, la estrategia W&W es una alternativa viable con respecto al manejo quirúrgico.
- Numerosas investigaciones demuestran que la supervivencia y los resultados oncológicos de los pacientes manejados mediante una estrategia W&W es comparable a la de los esquemas tradicionales quirúrgicos.
- La decisión de participar en una estrategia W&W debe ser personalizada y de acuerdo mutuo entre el cirujano y el paciente debido al riesgo potencial de recurrencia de la lesión que puede llevar asociado cirugías extendidas y peor pronóstico a largo plazo.
- El manejo de los pacientes incluidos en una estrategia W&W requiere una vigilancia muy estrecha mediante diversas técnicas diagnósticas siendo fundamental el trabajo coordinado de un grupo multidisciplinar de especialistas médicos.
- La falta de estandarización en los protocolos a la hora de establecer la RCC, los esquemas de vigilancia, los criterios de selección de pacientes, así como otros aspectos todavía en debate hacen que la estrategia W&W no pueda considerarse actualmente como el gold estándar para el tratamiento de pacientes con CRLA.
- Los pacientes manejados según los protocolos de W&W tienen un mayor riesgo de RL que aquellos sometidos a una cirugía radical con ETM.

8. Bibliografía

- [1] Heald RJ, Husband EM, Dyall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613–6. doi:10.1002/bjs.1800691019.
- [2] Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:414–29. doi:10.1038/s41575-020-0275-y.
- [3] Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Protocolo de tratamiento del cáncer de recto n.d.
- [4] Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711–7. doi:10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.
- [5] Martens MH, Maas M, Heijnen LA, Lambregts DM, Leijtens JW, Leijtens LP, et al. Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djw171. doi:10.1093/jnci/djw171.
- [6] van der Valk M, International Watch and Wait Database Consortium. The International Watch & Wait database (IWWD) for rectal cancer: An update. *J Clin Oncol* 2017;35. doi:10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.521.
- [7] López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R, García-Pérez J, Die-Trill J, Fuentes-Mateos R, et al. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. *World J Gastroenterol* 2020;26:4218–39. doi:10.3748/wjg.v26.i29.4218.
- [8] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

- worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;1–34. doi:10.3322/caac.21834.
- [9] Cerdán-Santacruz C, Sao Juliao G, Vailati B, Corbi L, Habr-Gama A, Perez R. Watch and Wait Approach for Rectal Cancer. *J Clin Med* 2023;12:2873. doi:10.3390/jcm12082873.
- [10] Cerdán-Santacruz C, Vailati BB, Sao Juliao G, Habr-Gama A, Perez RO. Watch and wait: Why, to whom and how 2022;43:101774. doi:10.1016/j.suronc.2022.101774.
- [11] Vailati BB, Sao Juliao GP, Habr-Gama A, Perez RO. Nonoperative management of rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2022;31:171–82. doi:10.1016/j.soc.2021.11.003.
- [12] Jayaprakasam VS, Alvarez J, Omer DM, Gollub MJ, Smith JJ, Petkovska I. Watch-and-Wait Approach to Rectal Cancer: The Role of Imaging. *Radiology* 2023;307:e221529. doi:10.1148/radiol.221529.
- [13] Zwart WH, Temmink SJD, Hospers GAP, Marijnen CAM, Putter H, Nagtegaal ID, et al. Oncological outcomes after a pathological complete response following total neoadjuvant therapy or chemoradiotherapy for high-risk locally advanced rectal cancer in the RAPIDO trial. *Eur J Cancer* 2024;204:114044. doi:10.1016/j.ejca.2024.114044.
- [14] Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:702–15. doi:10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
- [15] Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2022;40:2546–56. doi:10.1200/JCO.22.00032.
- [16] Verheij FS, Omer DM, Williams H, Lin ST, Williams H, Lin ST, 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* 2024;42:500–6. doi:10.1200/JCO.23.01208.
- [17] Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-

label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:469–79. doi:10.1016/S0140-6736(17)31056-5.

- [18] Guilin Y, Wenqing L, Zhouguang G, Jun Q, Shiyang M, Xin L. A meta-analysis of the watch-and-wait strategy versus total mesorectal excision for rectal cancer exhibiting complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy. *World J Surg Onc* 2021;19. doi:10.1186/s12957-021-02415-y.
- [19] Xuan Z, Rong D, JinSha L, Tao W, ZhengHai W, ShanShan L, et al. Efficacy and safety of the “watch-and-wait” approach for rectal cancer with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2022;36:2233–44. doi:10.1007/s00464-021-08932-x.
- [20] Tan S, Gao Q, Cui Y, Ou Y, Huang S, Feng W. Oncologic outcomes of watch-and-wait strategy or surgery for low to intermediate rectal cancer in clinical complete remission after adjuvant chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2023;38. doi:10.1007/s00384-023-04534-2.
- [21] Wang L, Zhang XY, Zhao YM, Li SJ, Li ZW, Sun YS, et al. Intentional Watch and Wait or Organ Preservation Surgery Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Consolidation CAPEOX for MRI-defined Low-risk Rectal Cancer: Findings From a Prospective Phase 2 Trial (PKUCH-R01 Trial, NCT02860234). *Ann Surg* 2023;277:647–54. doi:10.1097/SLA.0000000000005507.
- [22] Jimenez-Rodriguez RM, Quezada-Diaz F, Hameed I, Kalabin A, Patil S, Smith JJ, et al. Organ Preservation in Patients with Rectal Cancer Treated with Total Neoadjuvant Therapy. *Colon Rectum* 2021;64:1463–70. doi:10.1097/DCR.0000000000002122.
- [23] Al-Najami I, Jones HJ, Dickson EA, Muirhead R, Deding U, James DR, et al. Rectal cancer: Watch-and-wait and continuing the rectal-preserving strategy with local excision for incomplete response or limited regrowth. *Surg Oncol* 2021;37:101574. doi:10.1016/j.suronc.2021.101574.
- [24] Wang QX, Zhang R, Xiao WW, Zhang S, Wei MB, Li YH, et al. The watch-and-wait strategy versus surgical resection for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2021;16:16. doi:10.1186/s13014-021-01746-0.
- [25] Lee JK, Cho JR, Song KS, Oh JH, Jeong SY, Kim MJ, et al. Oncologic comparison between nonradical management and total mesorectal excision in good responders

after chemoradiotherapy in patients with mid-to-low rectal cancer. *Ann Surg Treat Res* 2021;101:93–101. doi:10.4174/astr.2021.101.2.93.

- [26] Beard BW, Rettig RL, Ryoo JJ, Parker RA, McLemore EC, Attaluri V. Watch-and-Wait Compared to Operation for Patients with Complete Response to Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer. *J Am Coll Surg* 2020;231:681–92. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.08.775.
- [27] Wang XH, Zhou CJ, Zhang S, Wang QX, Xiao WW, Ding PR, et al. Comparison of long-term efficacy between watch and wait strategy and total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant therapy. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2020;23:2666–273. doi:10.3760/cma.j.cn.441530-20200224-00081.
- [28] Smith JJ, Strombom P, Chow O, Roxburgh C, Lynn P, Eaton A, et al. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol* 2019;5:e185896. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5896.
- [29] Neşşar G, Demirbağ AE, Mısırlıoğlu HC, Sezer S. “Watch and wait” approach in rectal cancer patients following complete clinical response to neoadjuvant chemoradiotherapy does not compromise oncologic outcomes. *Turk J Gastroenterol* 2019;30:951–6. doi:10.5152/tjg.2019.18984.
- [30] Yeom SS, Lee S, Kim CH, Kim YJ, Nam TK, Kim HR. Non-operative treatment outcome for rectal cancer patient with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Asian J Surg* 2019;42:823–31. doi:10.1016/j.asjsur.2018.12.007.
- [31] Lai CL, Lai MJ, Wu CC, Jao SW, Hsiao CW. Rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy, surgery, or “watch and wait.” *Int J Colorectal Dis* 2016;31:413–9. doi:10.1007/s00384-015-2460-y.
- [32] Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:174–83. doi:10.1016/S1470-2045(15)00467-2.
- [33] Lee SY, Kim CH, Kim YJ, Kim HR. Oncologic Outcomes according to the Treatment Strategy in Radiologic Complete Responders after Neoadjuvant

Chemoradiation for Rectal Cancer. *Oncology* 2015;89:311–8. doi:10.1159/000439279

- [34] Li J, Liu H, Yin J, Liu S, Hu J, Du F, et al. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study. *Oncotarget* 2015;6:42354–61. doi:10.18632/oncotarget.6093.
- [35] Smith RK, Fry RD, Mahmoud NN, Paulson EC. Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:789–74. doi:10.1007/s00384-015-2165-2.
- [36] Araujo RO, Valadão M, Borges D, Linhares E, de Jesus JP, Ferreira CG, et al. Nonoperative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1456–63. doi:10.1016/j.ejso.2015.08.156.
- [37] Ayloor Seshadri R, Kondaveeti SS, Jayanand SB, Alexander J, Rajendranath R, Arumugam V, et al. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancers: can surgery be avoided? *Hepatogastroenterology* 2013;60:410–4. doi:10.5754/hge12354.
- [38] Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, Saltz LB, Guillem JG, Weiser MR, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg* 2012;256:965–72. doi:10.1097/SLA.0b013e3182759f1c.
- [39] Dalton RS, Velineni R, Osborne ME, Thomas R, Harries S, Gee A, et al. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? *Colorectal Dis* 2012;14:567–71. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02752.x.
- [40] Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4633–40. doi:10.1200/JCO.2011.37.7176.
- [41] Safont MJ, Garcia-Figueiras R, Hernando-Requejo O, Jimenez-Rodriguez R, Lopez-Vicente J, Machado I, et al. Interdisciplinary Spanish consensus on a

watch-and-wait approach for rectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2023;26:825–35. doi:10.1007/s12094-023-03322-2.

- [42] Benson III AB, Venook, AP, Al-Hawary MA, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20:1139–67. doi:10.6004/jnccn.2022.0051.
- [43] Olmedillas-López S, García-Olmo DC, García-Arranz M, Peiró-Pastor R, Aguado B, García-Olmo D. Liquid biopsy by NGS: differential presence of exons (DPE) in cell-free DNA reveals different patterns in metastatic and nonmetastatic colorectal cancer. *Cancer Med* 2018;7:1706–16. doi:10.1002/cam4.1399.