



ORIGINAL

Desenlaces del manejo no quirúrgico posterior a neoadyuvancia del cáncer localmente avanzado de recto



Pilar Adriana Torres-Mesa^a, Ricardo Oliveros^{a,*}, Jorge Mesa^b,
Natalia Olaya^b y Ricardo Sánchez^c

^a Grupo de Cirugía Gastrointestinal Oncológica y Endoscopia Digestiva, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

^b Grupo de Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia

^c Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Recibido el 4 de enero de 2014; aceptado el 27 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 20 de agosto de 2014

PALABRAS CLAVE

Cáncer de recto;
Terapia
neoadyuvante;
Respuesta clínica
completa;
Manejo no quirúrgico;
Marcadores tumorales

Resumen

Objetivos: Describir características clínicas, histopatológicas y desenlaces de pacientes con cáncer localmente avanzado de recto y respuesta clínica completa posterior a la neoadyuvancia, sin manejo quirúrgico.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con cáncer de recto estadios II y III, llevados a quimiorradiación, en seguimiento clínico. Se evaluó supervivencia libre de enfermedad, global y tasa de recaída. Se describen características biológicas (Kras, Ki67, p53) y morfológicas del tumor (grado, invasión linfovascular y perineural).

Resultados: Entre enero de 2003 y junio de 2013, 19 pacientes con cáncer localmente avanzado de recto y respuesta clínica completa postneoadyuvancia, no aceptaron el tratamiento quirúrgico radical. Con mediana de seguimiento de 21 meses (4-92 meses), se presentaron recaídas del: 21% en el primer año, 36% a los 3 años y 42% a los 5 años (total: 8 pacientes). Se presentó recaída local en 50% de casos, regional en 50% y no hubo recaída sistémica. La tasa estimada de recaída local fue 2,3 recaídas por 100 pacientes/mes (IC 95%:1,21-4,5) y de recaída regional 1,3 recaídas por 100 pacientes/mes (IC 95%:0,5-3,1). No se estableció relación, entre la expresión de factores biológicos del tumor primario y los desenlaces.

Conclusiones: Se ratifica la indicación del tratamiento quirúrgico radical, posterior a la neoadyuvancia, en todos los pacientes con cáncer localmente avanzado de recto. Las bajas tasas de recaída local y regional de nuestra serie, sugieren la posibilidad de resección local u observación, en casos seleccionados. La individualización y deseo del paciente, debe orientar la toma de decisiones.

© 2014 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roliveros4@yahoo.es (R. Oliveros).

KEYWORDS

Rectal cancer;
Neoadjuvant therapy;
Complete clinical
response;
Non-surgical
management;
Tumor markers

Outcomes of the non-surgical management of locally advanced rectal cancer after neoadjuvant treatment**Abstract**

Objectives: To describe the clinical and histopathological characteristics and outcomes of patient with non-surgically managed locally advanced rectal cancer and a complete clinical response to neoadjuvant treatment.

Methods: A retrospective study was conducted on a cohort of patients with stages II and III rectal cancer, on clinical follow up after subjected to chemoradiotherapy. The overall disease free survival and recurrence rates were evaluated. The biological (Kras, Ki67, p53) and morphological (grade, lymphovascular and perineural invasion) characteristics of the tumor were recorded.

Results: Between January 2003 and June 2013, a total of 19 patients with locally advanced rectal cancer and a complete clinical response after neoadjuvant treatment, did not accept radical surgical treatment. With a median follow-up of 21 months (range 4-92 months), the recurrences were: 21% in the first year, 36% at 3 years, and 42% at 5 years (total: 8 patients). There was local recurrence in 50% of the cases, regional in 50%, and there were no systemic recurrences. The estimated local recurrence rate was 2.3 recurrences per 100 patients/month (95% CI: 1.21 – 4.5), and a regional recurrence of 1.3 recurrences per 100 patients/month (95% CI: 0.5 – 3.1). No relationship was found between the expression of biological factors of the primary tumor and the outcomes.

Conclusions: The indication for radical surgical treatment after neoadjuvant treatment is demonstrated in all patients with locally advanced rectal cancer. The low local and regional recurrence rates of this series suggest the possibility of local resection or observation in selected cases. Individualization and the wishes of the patient must be taken into account when making decisions.

© 2014 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer colorrectal es el cuarto tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado y la segunda causa de muerte en EE.UU. en el 2013¹. En Europa ocupa el segundo lugar y a nivel mundial el tercero². En Colombia ocupa el quinto lugar en la mortalidad general por cáncer, con una tasa de 5,3 por 100.000 habitantes y un incremento anual promedio del 1,9 a 2,2%^{3,4}.

La estadificación clínica (TNMc - 7th edición American Joint Commission on Cancer^{2,4-6}) establece el panorama individual de cada caso y las opciones de manejo particular⁵⁻¹¹. Para los tumores localmente avanzados de recto, el tratamiento estándar es la neoadyuvancia con quimiorradiación¹²⁻¹⁹. Al finalizarla, se reestadifica el tumor (TNMy) y se plantea la resección quirúrgica oncológica, 6 a 10 semanas posterior a terminar el tratamiento^{20,21}.

Entre el 15 al 30% de los pacientes, presentan respuesta clínica completa posterior a la neoadyuvancia²². Significa que durante el examen clínico o endoscópico, se evidencia en el lecho tumoral desaparición de la lesión inicial, con ausencia de compromiso ganglionar o mesorrectal y metástasis a distancia, en las imágenes diagnósticas²³⁻³⁰.

Existe la propuesta de planes de seguimiento clínico, imagenológico y endoscópico frecuente, para este grupo de pacientes. Se reportaron en ellos, aceptables tasas de supervivencia libre de enfermedad, variables tasas de recaída y buena calidad de vida, en contraste con los individuos

que fueron llevados a procedimientos quirúrgicos radicales y ostomías³¹⁻³⁸.

En principio, eran pacientes con enfermedades asociadas, alto riesgo quirúrgico o que no aceptaron la cirugía dentro de su esquema de manejo. La primera en exponer el tema fue la Dra. Angelita Habr Gama, quien ha planteado la opción de observar y valorar la evolución de los casos con respuesta clínica completa (watch and see), con miras al diagnóstico y manejo precoz de una recaída o reportar sus desenlaces^{19,23,24,35-38}.

Las opciones disponibles para los pacientes que presentan recaída son: la realización de una resección local³⁹⁻⁴³, nuevos esquemas de quimioterapia⁴⁴, o el manejo quirúrgico derivativo, paliativo o radical, según el caso.

La investigación sobre las características histopatológicas y biológicas del tumor (nivel de antígeno carcinoembrionario (ACE)^{45,46}, tipo y grado histológico, estado mutacional del Kras, invasión linfovascular y perineural⁴⁷, inestabilidad de microsatélites del DNA, p53, Ki67)⁴⁸⁻⁵³, alteraciones genómicas, de factores de crecimiento endotelial y vasculares⁵⁴⁻⁵⁷, ha determinado su posible actuación como factores predictores de respuesta y pronósticos⁵⁸⁻⁶⁰.

El objetivo de este estudio es describir los desenlaces de los pacientes con cáncer localmente avanzado de recto, respuesta clínica completa postneoadyuvancia, sin tratamiento quirúrgico posterior por decisión del paciente, valorados en nuestra institución y con seguimiento regular. Las variables histopatológicas y factores biológicos del tumor se determinaron en cada caso.

Pacientes y métodos

Selección de pacientes

Se realizó una revisión retrospectiva de los datos clínicos e histopatológicos recogidos prospectivamente, durante el periodo de enero de 2003 y junio de 2013.

La muestra es de pacientes con confirmación histológica de adenocarcinoma de recto, con borde distal dentro de los 12 cms del margen anal y que cumplían las siguientes características:

- Estadio clínico II (T3-4, N0) y III (cualquier T, N1-2) según la clasificación TNM.
- Habían recibido tratamiento con quimioterapia (5-Fluorouracilo), concomitantemente con radioterapia (40-55 Gy) con intención neoadyuvante por 4 a 6 semanas, en el Instituto Nacional de Cancerología o extrainstitucional, con el mismo protocolo empleado.
- En la reestadificación clínica postneoadyuvancia se determinó que presentaron respuesta clínica completa y TNM estadio 0-I.
- No habían realizado manejo quirúrgico oncológico, por su decisión o por la concomitancia de enfermedades asociadas.
- Presentaban la posibilidad de seguimiento en la Clínica de Cirugía Gastrointestinal Oncológica y Endoscopia Digestiva del Instituto Nacional de Cancerología, con disponibilidad de registros clínicos de su evolución.
- Tenían disponibilidad de tejido rectal antes y después de la neoadyuvancia, para la revisión del material histopatológico por el equipo de Patología.

La estadificación preoperatoria se realizó con: examen clínico y determinación del estado funcional (Escala de Karnofsky); análisis sanguíneos (química sanguínea, perfil nutricional, hemograma y marcadores tumorales); colonoscopia, toma de biopsias de la lesión; tomografía de abdomen, pelvis, tórax, y RNM abdominopélvica.

Antes del 2011 no había reportes de RNM en ningún paciente, debido a limitaciones económicas y técnicas para su realización. La reestadificación postneoadyuvancia se realizó 2 a 8 semanas posterior a su finalización, con los mismos elementos diagnósticos descritos previamente. Se determinó una respuesta clínica completa, si al examen clínico o endoscópico no había evidencia del tumor o si existían estigmas de su presencia (cicatriz palpable menor de 2 cm, sin ulceración, no adherida a planos profundos, sin estenosis). Se tomó biopsia de la cicatriz o del sitio donde estaba previamente el tumor y se confirmó que era negativa para malignidad. La tomografía o RNM de abdomen y pelvis mostraban ausencia de progresión de la enfermedad y descartaba el compromiso mesorrectal o ganglionar regional.

A todos los pacientes se les informó desde la primera valoración y en los seguimientos, sobre la necesidad de realizar un procedimiento quirúrgico radical oncológico, como parte del manejo integral de su patología. Este dependía de la respuesta a la neoadyuvancia y la localización del tumor en el recto medio o inferior y debía realizarse 6 a 10 semanas posteriores a la finalización de la quimiorradiación.

Sin embargo, todos los pacientes de esta serie se negaron a entrar en el proceso de planeación y a la realización del manejo quirúrgico. Se planteó para ellos, la realización de un seguimiento: clínico, endoscópico (rectosigmoidoscopia o colonoscopia con biopsias de la cicatriz), imagenológico (tomografía o RNM de abdomen y pelvis) y análisis sanguíneos (hemograma, química sanguínea, marcadores tumorales) cada 3 meses por los primeros 3 años y posteriormente cada 6 meses hasta completar los 5 años, después del cual se continuaría el seguimiento anual.

Todos los pacientes fueron suficientemente informados sobre el alto riesgo de recaída y que de presentarse, debían reestudificarse y considerar el manejo oncológico integral. Este podía incluir la necesidad de un procedimiento quirúrgico con o sin ostomía, que era una estrategia de tratamiento entendida, aceptada y consignada en la historia clínica del paciente.

Se considera recaída a la presencia de enfermedad dentro de los 5 años de seguimiento regular. Los tipos de recaída son: local (presencia de masa, estenosis, ulceración o rigidez de la pared rectal, en el sitio donde estaba localizado previamente el tumor, con biopsias positivas o no para malignidad); regional (engrosamiento de la pared rectal o pérdida del plano de clivaje con estructuras vecinas, compromiso mesorrectal o ganglionar regional evidenciado por tomografía o RNM de abdomen y pelvis); a distancia (compromiso peritoneal, hepático, pulmonar o de varios de ellos) o concomitancia de ellas.

Análisis patológico y de marcadores

Todos los pacientes tenían disponible tejido previo y posterior a la neoadyuvancia, embebido en parafina y por el grupo de Patología de la institución se confirmó adenocarcinoma de recto.

Se determinó la presencia o no de invasión linfovascular y perineural, grado y tipo histológico. El p53 se considera de expresión positiva si presenta una tinción mayor del 5% en las células tumorales. Por técnicas de inmunohistoquímica se determina el marcador de proliferación Ki67, que se establece como de baja proliferación si es menor del 20%, media entre el 20 y 50% y alta si es mayor del 50%. Se determinó el estado mutacional Kras en los tejidos disponibles.

El grado de regresión histológica se evaluó en las biopsias postneoadyuvancia. Para esto se utilizó la clasificación de Rodol modificada, la que se interpreta como: completa (ausencia de células viables en la muestra), moderada (presencia de pocas células residuales en menos del 50% de la muestra), mínima (células residuales en más del 50% de la muestra o fibrosis importante), ausente (sin regresión histológica) y no determinada (material insuficiente o mal estado de la muestra para determinarla).

Análisis estadístico

Éste fue desarrollado con el programa SPSS versión 20. Se utilizaron métodos convencionales de estadística descriptiva, (uso de medianas junto con sus correspondientes medidas de dispersión o de frecuencia y proporciones) para la caracterización de las variables relacionadas con las

características generales del paciente, que corresponden al momento del diagnóstico y después de la neoadyuvancia.

Se estableció la supervivencia libre de enfermedad, como el periodo en meses, desde la fecha de finalización de la neoadyuvancia hasta la fecha de la recaída si se presentó o el último control en la institución. La supervivencia global correspondía al tiempo en meses desde la finalización de la neoadyuvancia hasta la muerte del paciente o último control en la institución. Tanto el tiempo hasta la muerte como el tiempo hasta la recaída se analizaron con métodos de supervivencia (cálculo de la función de supervivencia de Kaplan-Meier).

Adicionalmente se calculó la tasa de recaída, para lo cual se tomó como denominador el tiempo en meses de seguimiento. Se discriminó como tasa de recaída local, regional, a distancia y global y se estimaron junto con sus intervalos de confianza del 95%.

Se estableció la mediana de intervalo de seguimiento postneoadyuvancia, como el tiempo entre la fecha de finalización de la neoadyuvancia y la fecha de la recaída. También la mediana de tiempo de seguimiento post-recaída, como el tiempo entre la fecha de la recaída y la del último control clínico o muerte del paciente. El diseño y realización del estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología.

Resultados

Entre enero de 2003 y junio de 2013, fueron valorados 1.370 pacientes con cáncer de recto en el Instituto Nacional de Cancerología, en la Clínica de Cirugía Gastrointestinal Oncológica y Endoscopia Digestiva. De ellos, 480 casos (35%) fueron considerados tumores localmente avanzados y recibieron neoadyuvancia con quimiorradiación, según estadísticas institucionales.

Se identificaron 19 pacientes que cumplían los requisitos de inclusión y son la muestra de este estudio. Ellos correspondían a menos del 1% de la población diagnosticada con cáncer rectal, en ese periodo de tiempo. Las razones de no aceptar el manejo quirúrgico oncológico, fueron: la realización de una ostomía definitiva en el 32% (6 pacientes); el temor al procedimiento en el 16% (3 pacientes) y el alto riesgo quirúrgico por las enfermedades asociadas en el 26% (5 pacientes), existiendo concomitancia de las razones en 5 casos (26%).

Las características demográficas del grupo fueron una mediana de edad de 65 años (rango 47-86 años), 9 mujeres (47%) y 10 hombres (53%). La mediana de distancia del tumor al margen anal, fue 4 cms (rango 1-10 cms). El estado de la clasificación TNM clínica del tumor y postneoadyuvancia se muestra en la [tabla 1](#).

El 100% de los casos fueron adenocarcinoma de recto. Se identificaron 5 casos (26%) de tumores bien diferenciados, 12 casos (63%) de moderadamente diferenciados y 2 (11%) tumores mal diferenciados. No se observó la presencia de infiltración perineural en las muestras. En 4 casos (21%) se confirmó la invasión linfocelular.

La determinación de factores biológicos no fue posible en todos los especímenes de muestra. Las características histopatológicas de cada caso, se describen en la [tabla 2](#).

Tabla 1 Determinación del estado TNM, antes y después de la neoadyuvancia

	TNMc n(%)	TNMy n(%)
<i>T: T0</i>	0	15 (79)
T1	0	3(16)
T2	3(15,8)	1(5)
T3	11(57,9)	
T4a	5(26,3)	
<i>N: N0</i>	12(63,2)	19 (100)
N1a		5(26,4)
N1b		1(5,2)
N2a		1(5,2)
<i>M: M0</i>	19(100)	19(100)
<i>Estadio: 0</i>	0	15(79)
I	0	4(21)
IIA		9(47,4)
IIB		3(15,8)
IIIA		1(5,2)
IIIB		6(31,6)

T: Tamaño del tumor, N: Compromiso ganglionar regional, M: Metástasis a distancia

La mediana de seguimiento de la serie fue de 21 meses (rango 4 a 92 meses). Las frecuencias de recaídas fueron: 4 pacientes (21%) durante el primer año; 7 casos (36%) a los 3 años y 8 pacientes (42%) a los 5 años.

Tabla 2 Características del tumor de la biopsia inicial y postneoadyuvancia

Características del tumor	n=(%)
Grado histológico:	
Bien	5(26,3)
Moderado	12 (63,2)
Mal	2 (10,5)
Invasión perineural:	
Ausente	13 (68)
No determinada	6 (32)
Inv. linfocelular:	
Presente	4 (21)
Ausente	9 (47,4)
No determinada	6 (31,6)
Marcadores biológicos	
K ras:	
Mutado	2 (10,5)
No mutado	2 (10,5)
Sin dato	15 (79)
p53:	
Positivo	2 (10,5)
Negativo	7 (37)
Sin dato	10 (52,5)
Ki 67:	
Baja (<20%)	2 (10,5)
Media (2 a 20%)	5 (26,5)
Alta (>20%)	2 (10,5)
Sin dato	10 (52,5)
Regresión tumoral postneoadyuvancia:	
Completa	15 (79)
Moderada	3 (15,8)
Sin dato	1 (5,2)

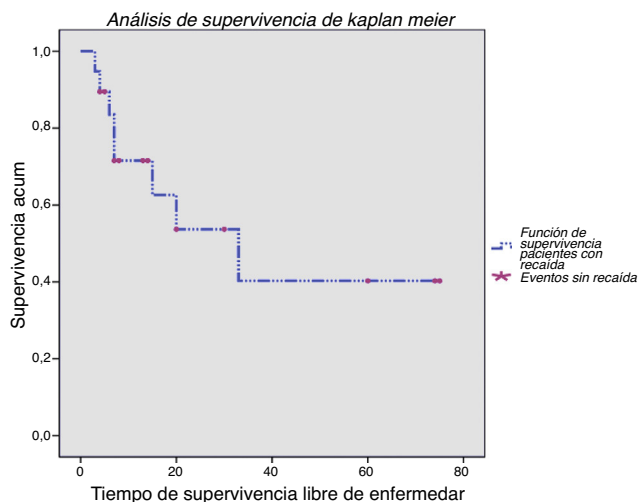


Figura 1 Función de supervivencia libre de enfermedad.

La recaída local ocurrió en 4 casos (50%), regional en 4 casos (50%) y no se presentaron casos de recaída a distancia. Se estimó una tasa de recaída local de 2,3 recaídas por 100 pacientes/mes (IC 95%: 1,21 a 4,5 recaídas) y una tasa de recaída regional de 1,3 recaídas por 100 pacientes/mes (IC 95%: 0,5 a 3,1 recaídas). El diagnóstico de la recaída se determinó en un 87,5% de los casos, por endoscopia. En todos los casos se tomó biopsia de la nueva lesión, la cual confirmó la reaparición tumoral en el 50% de los casos. La mediana de intervalo de seguimiento postneoadyuvancia, hasta el diagnóstico de la recaída fue de 7 meses (rango 3 a 33 meses).

El manejo de la recaída fue quirúrgico en el 100% de los casos y se realizó durante las primeras 4 semanas, posteriores a su documentación. Sin embargo, en 2 pacientes se evidenció irreseccabilidad de la lesión y se realizó ostomía derivativa, con el correspondiente manejo oncológico posterior. Después del manejo integral del caso, la mediana de seguimiento post-recaída fue de 14,5 meses (rango 3 a 43 meses).

La presencia de la mutación Kras, p53 en las células tumorales y Ki67 en los pacientes con recaída, fue muy diversa y no se pudo encontrar significancia de su relación con el desenlace.

Sin embargo, tres pacientes (75%) de los que presentaron invasión linfovascular, presentaron recaída antes de los dos años de seguimiento. Fueron recaídas locorregionales en 2 pacientes (50%) y local en un caso (25%). La determinación de factores biológicos en estos tres eventos, no generó una constante que estuviera relacionada con el desenlace.

Uno de los pacientes presentó nuevamente enfermedad a los 74 meses. Se consideró como segundo primario porque se presentó después de los 5 años del seguimiento regular establecido. Se llevó a manejo quirúrgico, pero se evidenció un tumor irreseccable y continuó en manejo oncológico con quimioterapia. Es el paciente con la mayor supervivencia global hasta el momento (92 meses).

Las funciones de supervivencia de Kaplan Meier con la supervivencia libre de enfermedad y global de la serie, se muestran en las figuras 1 y 2. La mortalidad general fue del 15,8% (3 casos), sin embargo sólo una de las muertes (5,2%) fue por progresión de la enfermedad oncológica. Ese

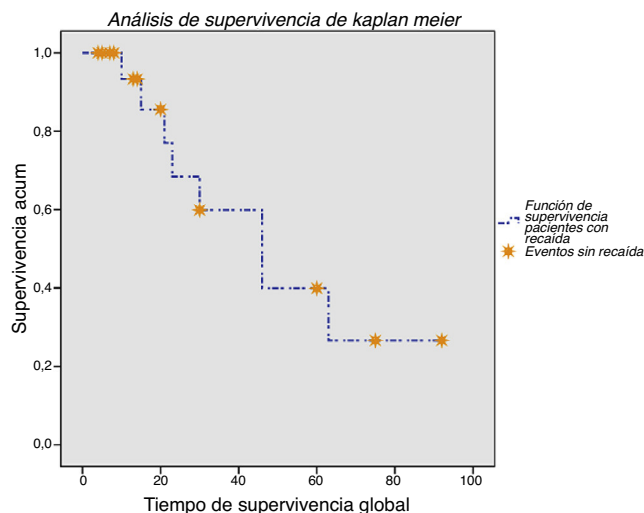


Figura 2 Función de supervivencia global.

paciente presentó recaída local y regional a los 7 meses de terminar la neoadyuvancia. Fue llevado a cirugía en donde se encontró un tumor irreseccable, por lo que requirió ostomía derivativa con quimioterapia paliativa. Presentó progresión y desenlace fatal a los 14 meses del manejo oncológico paliativo. Las otras 2 muertes fueron por causas diferentes a la enfermedad oncológica.

Discusión

La Dra. Habr-Gama, fue la primera cirujana en determinar prospectivamente el manejo no quirúrgico de pacientes con cáncer localmente avanzado de recto, después de determinarse respuesta clínica completa posterior a la neoadyuvancia^{19,23,24,35-39}. El porcentaje reportado en la literatura es del 15 al 30%²².

Los criterios clínicos y endoscópicos para considerarla son: un área de aclaramiento de la mucosa, telangiectasias, una mínima pérdida de la flexibilidad de la pared rectal, una cicatriz, un nódulo apenas perceptible, o no hay nada^{23,24}. El reporte de las biopsias es negativo para malignidad, con un grado de regresión histológica completa²⁶; existe ausencia del compromiso ganglionar y mesorrectal visualizado en RNM de abdomen y pelvis o ultrasonografía rectal y se descarta el compromiso metastásico en las imágenes diagnósticas citadas o tomografía por emisión de positrones (PET-CT)²⁷⁻³⁰.

Hay autores que han encontrado en sus series resultados similares y consideran viable la estrategia de observación, en casos seleccionados^{31-34,61}. En nuestra serie, 19 pacientes presentaron respuesta clínica completa, no se realizó en ellos un manejo quirúrgico oncológico por negativa del paciente o riesgo quirúrgico elevado y se generó un seguimiento estricto de su evolución, según un protocolo establecido en nuestra institución. El objetivo, era describir los desenlaces de cada caso y determinar si los resultados eran similares a los expuestos por el grupo brasileiro o a sus contradictores.

El Dr. Glynne-Jones y su grupo⁶², exponen que los resultados publicados por la Dra. Habr-Gama, no son reproducibles sistemáticamente. Los puntos de discusión son: los protocolos de quimioterapia y radioterapia, las tasas de respuesta

completa, el tiempo libre de recaída y los desenlaces después del manejo de la recaída, que no son claros en la mayoría de los artículos.

Glynn-Jones expone que sin claridad y reproducibilidad de los estudios no es posible considerar la opción de seguimiento de manera regular, porque no es posible objetivar los posibles desenlaces para explicárselos al paciente y obtener la firma del consentimiento informado.

Hughes y su grupo⁶³, consideran que la alta tasa de recaída local temprana, sin una clara meseta de estabilización de la misma, significaba que puede presentarse una recaída en cualquier momento del seguimiento, por lo que las muestras pequeñas de los estudios y la no estandarización de estos hacían inviable la opción de seguimiento.

En la serie de este estudio se presentó recaída local y regional en 4 pacientes (21%) durante el primer año y 7 casos en total (36%) para los 3 años, ratificándose como el periodo crítico de recaída después del manejo oncológico del cáncer de recto. Sin embargo, se presentó un caso adicional entre ese cuarto y quinto año de seguimiento, lo que podría respaldar la afirmación de Hughes.

En el Memorial Sloan Kettering Center de Nueva York⁶⁴, se desarrolló un modelo analítico de decisión para evaluar los beneficios de la cirugía radical vs. el tratamiento conservador. Se tuvo en cuenta la capacidad de las herramientas diagnósticas actuales, para definir una respuesta clínica completa, la calidad de vida del paciente con o sin cirugía y el riesgo de recaída. La conclusión, es que la cirugía radical continúa siendo la mejor elección para los pacientes con cáncer de recto y respuesta clínica completa postneoadyuvancia.

El principal punto problema, es la limitación de los estudios diagnósticos actuales para realizar una acertada y fiable reestadificación al terminar la quimiorradiación, que permita establecer criterios reproducibles de selección de pacientes, candidatos al manejo observacional.

El Instituto Nacional de Cancerología tiene procesos de solicitud y disponibilidad de estudios de imágenes diagnósticas, que permiten una adecuada estadificación y seguimiento de cada caso en particular. Sin embargo, la limitación de las autorizaciones, la oportunidad y la gestión de las entidades prestadoras de salud, prolongan los tiempos de diagnóstico y de tratamiento de las patologías oncológicas, dificultando la consideración de la terapia observacional. Adicionalmente, una limitación de estadificación en nuestra serie, fue la no disponibilidad de RNM hasta 2011, lo que generó que se realizara con tomografía axial computarizada.

Las nuevas técnicas por imagen (RNM dinámica o con perfusión y el PET-CT), aunque en estudio, se consideran de utilidad para la estadificación pre y postneoadyuvancia. Son capaces de detectar procesos celulares y fisiológicos, la perfusión local y actividad celular de zonas con posible infiltración tumoral y por ello se considera que en el futuro permitan individualizar el manejo de cada paciente, al generar una evaluación adecuada y más precisa del compromiso tumoral^{30,65-67}.

Los reportes sobre el compromiso ganglionar son divergentes. Reportan tasas tan altas como del 5-10% para los ypT1 y del 20% para los ypT2⁵⁹ o menor del 2% para ypT0/1⁶⁸. Todos los casos de cáncer de recto tratados con neoadyuvancia, pueden tener ganglios perirrectales. Un número importante de ellos son de 3mm o menos y pueden ser

positivos o negativos, para compromiso tumoral. Aunque los ganglios linfáticos metastásicos individuales presentan un diámetro mayor, el hallazgo único de estas adenopatías de 3mm, no descarta el compromiso regional, por lo que se recomienda actuar con precaución cuando se evidencien⁶⁹. La presencia de respuesta patológica completa, determinada en la pieza quirúrgica de una resección oncológica y el seguimiento de esos pacientes, ha demostrado prolongados tiempos de supervivencia libre de enfermedad y global, con una mínima tasa de recaída posterior. La importancia de esos estudios, es que nos llevan a considerar que hay pacientes con factores de buen pronóstico, que quizás puedan evitar el paso por el quirófano^{70,71}.

Las biopsias de la cicatriz postneoadyuvancia son de limitado valor clínico para descartar la presencia tumoral. Una biopsia negativa, no debe ser suficiente para evitar una resección quirúrgica, cuando sea necesaria⁷². En esta serie, los 8 casos que presentaron recaída tuvieron biopsias de la cicatriz postneoadyuvancia, confirmando malignidad sólo en el 50% de ellas, lo cual ratifica su baja sensibilidad diagnóstica. Cuando se identifican anomalías residuales mínimas de la mucosa (menores de 3 cms, sin ulceración, sin estenosis), se consideró la realización de una resección local transanal. Si se confirmaba la invasión linfocelular, pobre diferenciación histológica, tamaño mayor de 3 cms u otras características de mal pronóstico, era evidente que se presentaba con mayor riesgo de compromiso ganglionar y por ende no serían candidatos al tratamiento quirúrgico local⁷³. Aunque la respuesta clínica completa, determinada por la ausencia macroscópica de úlcera o lesión rectal tiene una alta especificidad, depender sólo de su hallazgo, en la selección de pacientes que van a ser manejados conservadoramente, se considera inapropiada. Deben existir otros valores de juicio, para descartar la realización del manejo quirúrgico radical⁷³.

Hayden y su grupo⁷⁴ encontraron que casi el 50% de los pacientes con tumor residual después de la neoadyuvancia tenían células tumorales fuera de la úlcera visible y presentan enfermedad microscópica con mucosa normal. Esas células fueron identificadas, a más de 4cm por fuera de los límites macroscópicos de la úlcera y se dirigían en cualquier dirección. El tejido cicatricial no presenta un patrón predecible y las células tumorales se evidencian en una disposición irregular, en relación con el centro de la úlcera visible. También encontró que esos pacientes con úlceras residuales, generalmente presentaban otras características de mal pronóstico, como invasión linfocelular. Estos resultados sugieren que el tratamiento con una resección local sería insuficiente y que el tradicional margen de 2cm en dichas resecciones, es inadecuado⁷⁴.

El antígeno carcinoembrionario se ha encontrado útil, en casos con respuesta clínica completa después de neoadyuvancia, independientemente de otros factores clinicopatológicos. Aunque la sensibilidad en fumadores es equívoca³⁹, se ha considerado como factor pronóstico de sobrevida en algunos estudios. También se ha sugerido, el aumento de intensidad de la quimioterapia adyuvante, cuando los valores de ACE preneoadyuvancia son marcadamente elevados⁴⁰.

Aunque estén aún en investigación y no sea clara su significancia como factores pronósticos, la determinación de marcadores inmunohistoquímicos como p53, Ki67 y

moleculares como Kras, podrían correlacionarse con el comportamiento del tumor y la respuesta a los tratamientos sobre él⁴²⁻⁵⁰. En un reporte de Lin et al⁴⁶, los autores compararon la expresión de p53, p27 y bcl-2 antes y después de la terapia neoadyuvante, mostrando un incremento de p27 y bcl-2 en los especímenes resecados, al compararse con la biopsia inicial, considerándose que la positividad de p27 parece mejorar el pronóstico.

Estudios *in vitro*⁴⁵, demuestran que un p53 normal es requerido en el tejido tumoral, para que responda adecuadamente a la quimioterapia basada en 5-FU. Su determinación antes de la neoadyuvancia, podría contribuir como predictor de respuesta a la quimioterapia^{45,46}. Otros estudios hablan que el p53 es poco útil como buen predictor de respuesta a la quimioterapia y que para el bcl2 y ki67 no hay suficiente evidencia que avale su utilidad⁴⁷. Los resultados de nuestra serie no fueron concluyentes en determinar si existía un patrón de presentación de los marcadores biológicos con los casos de recaída, lo cual consideramos relacionado con la pequeña muestra del estudio.

En este estudio se evidenció que 3 de 19 pacientes (15,8%), cumplieron el seguimiento de 5 años, sin recaída. Las características biológicas de los tumores en los tres casos, no genera un patrón de referencia, para concluir que exista una relación causal de su expresión con el desenlace. Es de resaltar que los tres pacientes presentaron regresión histológica completa postneoadyuvancia y las biopsias de la cicatriz fueron negativas.

Los 8 pacientes que presentaron recaída antes de los 5 años, fueron llevados a manejo quirúrgico radical, determinándose irresecabilidad en 2 de ellos. La supervivencia libre de enfermedad después del manejo quirúrgico, ha sido aceptable y sin alteraciones notables de la calidad de vida de los pacientes.

Se recomienda que sean presentados en junta multidisciplinaria, los pacientes con respuesta clínica completa y recaída local, sin establecerse compromiso regional o a distancia, con comorbilidades o rechazo al manejo quirúrgico radical, con la propuesta de realizar un manejo quirúrgico local, menos invasivo o endoscópico. El objetivo de esta estrategia y los riesgos que implica su implementación, deben ser ampliamente discutidos y entendidos por el paciente. Algunos grupos consideran el manejo local de la recaída, según los conceptos de mal y buen pronóstico del cáncer superficial. Se consideran de buen pronóstico: pT1sm1, tamaño <3 cm, grado histológico 1 y 2, ausencia de invasión linfovascular y predicción de resección R0. El tratamiento propuesto, consiste en resección transanal de la lesión⁵⁹. Otros grupos sugieren la realización de microcirugía transanal endoscópica, cuando hay factores de mal pronóstico, para evitar la realización de una resección radical quirúrgica. El grupo de la Dra. Habr-Gama⁵⁸, la plantea como opción en tumores residuales yT1-2 N0, que se estima, podrían presentar una tasa de recaída local del 15%. La invasión linfovascular, se considera de mal pronóstico para la realización del procedimiento. Lo anterior ratifica la importancia de la selección e individualización de cada caso, aunque tampoco eso garantice la obtención de aceptables desenlaces⁵⁸.

El ensayo clínico randomizado fase 3 del Grupo Francés de investigación en la cirugía del cáncer rectal, aún en curso, llamado GRECCAR-2⁷⁵, que compara la resección transanal

con el manejo quirúrgico radical de tumores rectales T2 y T3, con buena respuesta local a la neoadyuvancia, brindará objetivos criterios de selección para la implementación de una u otra estrategia de manejo.

La realización de un procedimiento quirúrgico radical, después de terminar la neoadyuvancia, entre la semanas 4 a 8, permite el diagnóstico del 10% de los pacientes con respuesta clínica completa. La consolidación de la respuesta a la quimiorradiación, necesita tiempo y por eso debería estadificarse después de la sexta semana de terminar el tratamiento y según la respuesta, considerar el manejo adicional^{76,77}.

El ensayo clínico en curso, GRECCAR-6⁷⁸ (también del grupo Francés de investigación), busca comprobar si la prolongación del tiempo de reevaluación después de la neoadyuvancia, está asociado a mejores desenlaces quirúrgicos. En este estudio, aunque todos los pacientes vayan a ser llevados a cirugía, se considera prudente esperar de 7 a 11 semanas después de la quimiorradiación para evaluar el tipo de respuesta a la neoadyuvancia. El objetivo del ensayo clínico es determinar la respuesta patológica y evaluar los desenlaces en un seguimiento de 5 años. No se contemplaba la opción de manejo local u observacional en ningún caso.

El seguimiento actual de 5 años, para los pacientes con cáncer de recto tratados de manera estándar, se genera porque la mayor tasa de recurrencia ocurre alrededor de los primeros 3 años de realizado el manejo integral. Sin embargo, hay evidencia de que puede presentarse un nuevo tumor rectal (después de los 5 años de seguimiento), en los pacientes con respuesta clínica completa en seguimiento y observación, respecto al grupo regular de seguimiento. En las series de la Dra. Habr-Gama^{36,37}, 3 de 13 (23%) pacientes, nuevamente tuvieron tumor rectal después de los 5 años, por lo que sugiere un seguimiento mayor a ese tiempo. No hubo claridad de si se consideraba un segundo primario o una recaída (por definición, la recaída es reaparición del tumor dentro de los 5 años de seguimiento, posterior al manejo oncológico estándar).

Hay que reportar de nuestra serie, que uno de los pacientes presentó un segundo primario rectal, con compromiso local y regional, a los 74 meses de seguimiento. Lo consideramos de esa manera y no una recaída, siendo fieles a las definiciones de nuestra metodología. El paciente tiene factores morfológicos y biológicos de buen pronóstico (no expresión de p53, no invasión linfovascular y ki67 bajo). Eso evidencia la importancia de extender el seguimiento al menos hasta los 10 años, mientras se continúan evaluando los desenlaces de este tipo de pacientes en otras series. La propuesta de manejo y seguimiento se expone en las figuras 3 y 4.

El estudio de la expresión de perfiles genéticos en cáncer de recto y la caracterización de genes, directamente relacionados con la respuesta a la quimiorradiación, quizás permita en el futuro, la generación de un tratamiento personalizado⁷⁹.

Mientras no exista mayor respaldo bibliográfico sobre la seguridad de un manejo no quirúrgico o mínimamente invasivo, se ratifica el manejo quirúrgico radical posterior a la neoadyuvancia, en todos los pacientes con cáncer de recto, independientemente del tipo de respuesta clínica que presenten. Los pacientes que no acepten ese manejo, y tengan respuesta clínica completa, deben evaluarse en

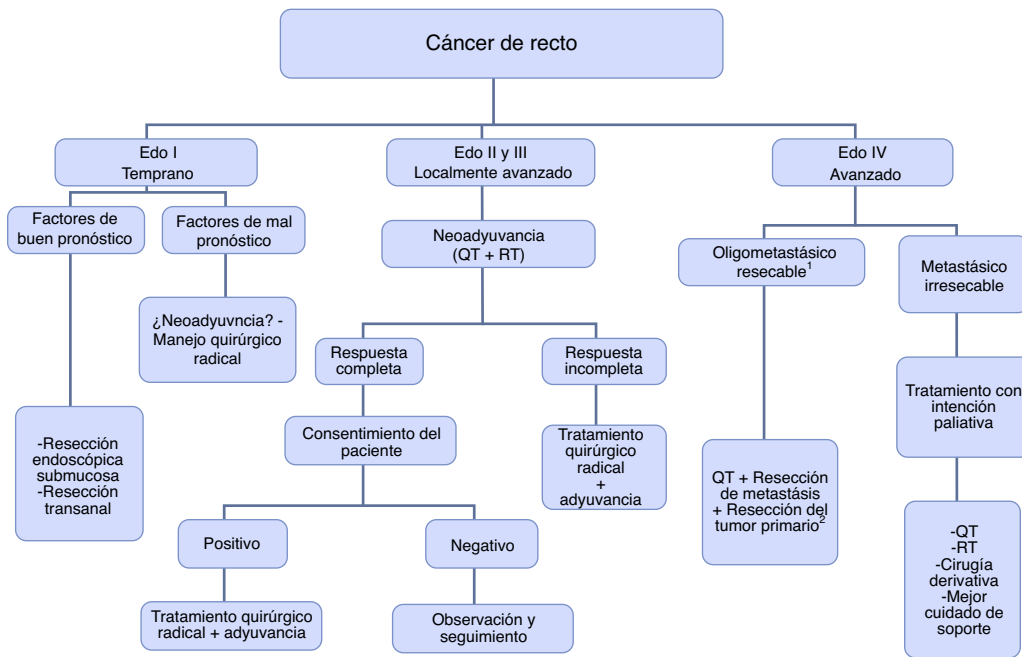


Figura 3 Algoritmo de manejo del cáncer de recto.

-Primeros 3 años:

- Examen físico, marcadores tumorales, colonoscopia izquierda y biopsias de la cicatriz cada 3 meses
- RNM de pelvis + tomografía tórax y abdomen cada 6 meses
- Colonoscopia total anual

-De los 3 a 5 años:

- Examen físico, marcadores tumorales, colonoscopia izquierda y biopsias cada 6 meses
- RNM de pelvis + tomografía tórax y abdomen + colonoscopia total anual

-De los 5 a 10 años:

- Examen físico + marcadores tumorales + colonoscopia total y biopsias + RNM de pelvis + tomografía tórax y abdomen anual

Considerar PET-CT anual desde el primer año de seguimiento

Ante la evidencia de recaída en cualquier momento del seguimiento, considerar toma de decisiones en junta multidisciplinaria de manejo quirúrgico y oncológico

Figura 4 Seguimiento recomendado para los pacientes con respuesta clínica completa post neoadjuvancia sin manejo quirúrgico radical.

Junta multidisciplinaria, para determinar si son candidatos a la realización de una resección local y continuar en seguimiento estricto de su evolución. Aunque la serie determinó una baja tasa de recaída local y regional, el tamaño de la muestra es muy pequeño, para recomendar la opción de seguimiento, a todos los pacientes con respuesta clínica completa, posterior a la quimiorradiación. Además, hay que considerar que el seguimiento en este medio no es fácil, ratificando que la preferencia quirúrgica para esta población,

es la elección más responsable y segura. Ante la presencia de recaída local y/o regional, el manejo quirúrgico radical es la primera propuesta, con la misma consideración ya expuesta de realización de una resección local, por decisión del paciente. La muestra de esta serie y la ausencia de un patrón de relación entre las variables biológicas del tumor y los desenlaces, demuestra la necesidad de investigación suplementaria acerca del tema. Como conclusión, se considera que la reestadificación postneoadjuvancia entre

la semana 6 y 8, es adecuada para determinar el tipo de respuesta al tratamiento y con ello definir las estrategias de manejo y seguimiento que requiere el paciente, de una manera individualizada.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *Ca Cancer J Clin.* 2013;63:11–30.
- van de Velde CJ, Boelens PG, Borras JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference Colon & Rectum. *Eur J Cancer.* 2014;50, e1-e1.e34.
- Instituto Nacional de Cancerología. Anuarios estadísticos 2003-2011.
- Piñeros M, Pardo C, Gamboa O, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia, tercera edición. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; Instituto Geográfico Agustín Codazzi; 2010.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer, Version 2.2014. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Meredith KL, Hoffer SE, Shibata D. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Surg Clin N Am.* 2009;89:177–215.
- Akasu T, Linuma G, Takawa M, Yamamoto S, Muramatsu Y, Moriyama N. Accuracy of high-resolution magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Ann Surg Oncology.* 2009;16:2787–94.
- Cai G, Xu Y, Zhu J, Gu WL, Zhang S, Ma XJ, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the response of rectal cancer to neoadjuvant concurrent chemoradiation. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5520–7.
- Halefoglu AM, Yildirim S, Avlanmis O, Sakiz D, Baykan A. Endorectal ultrasonography versus phased array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. *World Journal Gastroenterology.* 2008;14:3504–10.
- Bayraktar Y, Kav T. How useful is rectal endosonography in the staging of rectal cancer? *World Journal of Gastroenterology.* 2010;16(6):691–7.
- Chan K, Welch S, Walker-Dilks C, Raifu A. Evidence-based guideline recommendations on the use of Positron Emission Tomography imaging in Colorectal cancer. *Clinical Oncology.* 2012;24:232–49.
- Glynn-Jones R, Kronfli M. Locally advanced rectal cancer: A comparison of management strategies. *Drugs.* 2011;71(9):1153–77.
- Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM, Krivokapic Z, Leer JW, Pahlman L, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiation Therapy and Oncology.* 2008;87:449–74.
- McCarthy K, Pearson K, Fulton R, Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012;(12). Art. No: CD008368. DOI: 10.1002/14651858.CD008368.
- Ceelen WP, Nieuwenhove YV, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1). Art No: CD006041DOI:10.1012/14651858CD006041pub2.
- Conde S, Borrego M, Teixeira T, Teixeira R, Sáb A, Soarez A. Neoadjuvant oral vs. infusional chemoradiotherapy on locally advanced rectal cancer: Prognostic factors. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2013;18(2):67–75.
- Lee SU, Kim DY, Kim SY, Baek JY, Chang HJ, Kim MJ, et al. Comparison of two preoperative chemoradiotherapy regimens for locally advanced Rectal cancer: Capecitabine alone versus capecitabine plus irinotecan. *Radiation Oncology.* 2013;8:258.
- Viani GA, Stefano EJ, Soares FV, Afonso SL. Evaluation of biologic effective dose and schedule of fractionation for preoperative radiotherapy for rectal cancer: Meta-analyses and meta-regression. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2011;80:985–91.
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC, Ribeiro Jr U, Silva e Sousa EH. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:90–101.
- Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low Rectal Cancer: Classification and Standardization of Surgery. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:560–7.
- Evans J, Tait D, Swift I, Pennert K, Tekkis P, Wotherspoon A, et al. Timing of Surgery Following Preoperative Therapy in Rectal Cancer: The Need for a Prospective Randomized Trial? *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1251–9.
- Weisser M, Beets-Tan R, Beets G. Management of complete response after chemoradiation in rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23:113–25.
- Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: Characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:1692–8.
- Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010;19:829–45.
- Mignanelli ED, Campos-Lobato LF, Stocchi L, Lavery IC, Dietz DW. Downstaging after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Is there more (tumor) than meets the eye? *Diseases of the Colon & Rectum.* 2010; 53.(3).
- Thies S, Langer R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Front Oncol.* 2013;3:262, <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2013.00262>.
- Franklin JM, Anderson EM, Gleeson FV. MRI features of the complete histopathological response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clinical Radiology.* 2012;67:546–52.
- Mak D, Joon DL, Chao M, Wada M, Joon ML, See A. The use of PET in assessing tumor response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Radiation Therapy and Oncology.* 2010;97:205–11.
- Hongyoon C, Hai-jeon Y, Tae Sung K, Jae Hwan O, Dae Yong K, Seok-ki K. Voxel-based dual-time 18F-FDG parametric imaging for rectal cancer: differentiation of residual tumor from postchemoradiotherapy changes. *Nuclear Medicine Communications.* 2013;34:1166–73.

30. Figueiras RG, Domínguez PC, García Dorrego R, Vázquez Martín A, Caamaño AG. Prognostic factors and functional imaging in rectal cancer. *Radiología*. 2012;54:45–58.
31. Dalton RS, Velineni R, Osborne ME, Thomas R, Harries S, Gee AS, Daniels IS. A single centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? *Colorectal Disease*. 2011;14:567–71.
32. O'Neill BD, Brown G, Heald RJ. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol*. 2007;8:625–33.
33. Fischkoff KN, Ruby JA, Guillem JG. Nonoperative approach to locally advanced rectal cancer after neoadjuvant combined modality therapy: challenges and opportunities from a surgical perspective. *Clinical Colorectal Cancer*. 2011;10:291–7.
34. Higgins KA, Willett CG, Czito BG. Nonoperative management of rectal cancer: Current perspectives. *Clinical Colorectal Cancer*. 2010;9:83–8.
35. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro Jr U, Nadalin W, Gansl R, Sousa Jr AH, et al. Low rectal cancer: Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:1087–96.
36. Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, Proscurschim I, Gama-Rodrigues J. Nonoperative approaches to rectal cancer: A critical evaluation. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21:234–9.
37. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro Jr U, Silva e Sousa Jr AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term Results. *Ann Surg*. 2004;240:711–8.
38. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurschim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:1319–29.
39. Perez RO, São Julião GP, Habr-Gama A, Kiss D, Proscurschim I, Campos FG, et al. The role of carcinoembriogenic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1137–43.
40. Chung MJ, Chung SM, Kim JY, Ryu MR. Prognostic significance of serum carcinoembryonic antigen normalization on survival in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Cancer Res Treat*. 2013;45:186–92.
41. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5131–7.
42. Díez M, Perez J, Martín A. Marcadores tumorales de valor pronóstico en adenocarcinomas de colon y recto. *Gastroenterología integrada*. 2001;2(4):207–21.
43. Garcia-Aguilar J, Chen Z, Smith DD, Li W, Madoff RD, Cataldo P, et al. Identification of a biomarker profile associated with resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in rectal cancer. *Ann Surg*. 2011;254:486–93.
44. Chen Z, Duldulao MP, Li W, Lee W, Kim J, Garcia-Aguilar J. Molecular diagnosis of response to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2011;212:1008–17.
45. Lopez-Crapez E, Bibeau F, Thézenas S, Ychou M, Simony-Lafontaine J, Thirion A, et al. p53 status and response to radiotherapy in rectal cancer: a prospective multilevel analysis. *Br J Cancer*. 2005;92:2114–21.
46. Lin LC, Lee HH, Hwang WS, Li CF, Huang CT, Que J, et al. p53 and p27 as predictors of clinical outcome for rectal-cancer patients receiving neoadjuvant therapy. *Surg Oncol*. 2006;15:211–6.
47. Kuremsky JG, Tepper JE, McLeod HL. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:673–88.
48. Kato S, Iida S, Higuchi T, Ishikawa T, Takagi Y, Yasuno M, et al. PIK3CA mutation is predictive of poor survival in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2007;121:1771–8.
49. Noshio K, Kawasaki T, Ohnishi M, Suemoto Y, Kirkner GJ, Zepf D, et al. PIK3CA mutation in colorectal cancer: Relationship with genetic and epigenetic alterations. *Neoplasia*. 2008;10:534–41.
50. Imamura Y, Morikawa T, Liao X, Lochhead P, Kuchiba A, Yamachi M, et al. Specific Mutations in KRAS Codons 12 and 13, and Patient Prognosis in 1075 BRAF Wild-Type Colorectal Cancers. *Clin Cancer Res*. 2012;18:4753–63.
51. Bengala C, Bettelli S, Bertolini F, Salvi S, Chiara S, Sonaglio C, et al. Epidermal growth factor receptor gene copy number. K-ras mutation and pathological response to preoperative cetuximab, 5-FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer *Ann Oncol*. 2009;20:469–74.
52. Zeestraten EC, Kuppen PJ, van de Velde CJ, Marijnen CA. Prediction in rectal cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2012;22:175–83.
53. Moureau-Zabotto L, Farnault B, de Chaisemartin C, Esterni B, Lelong B, Viret F, et al. Predictive factors of tumor response after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2011;80:483–91.
54. Guedj N, Bretagnol F, Rautou PE. Predictors of tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal adenocarcinomas. *Human Pathology*. 2011;42:1702–9.
55. Pucciarelli S, De Paoli A, Guerrieri M, La Torre G, Maretto I, De Marchi F, et al. Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multicenter phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2013;56:1349–56.
56. Kundel Y, Brenner R, Purim O, Peled N, Idelevich E, Fenig E, et al. Is local excision after complete pathological response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer an acceptable treatment option? *Dis Colon Rectum*. 2010;53:1624–31.
57. Bujko K, Sopyloy R, Kepka L. Local excision after radio (chemo) therapy for rectal cancer: is it safe? *Clinical Oncology*. 2007;19:693–700.
58. Perez RO, Habr-Gama A, Lynn PB, São Julião GP, Bianchi R, Proscurschim I, et al. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer (ypT0-2) following neoadjuvant chemoradiation therapy: another Word of Caution. *Dis Colon Rectum*. 2013;56:6–13.
59. Colombo PE, Patani N, Bibeau F, Assenat E, Bertrand MM, Senesse P, et al. Clinical impact of lymph node status in rectal cancer. *Surgical Oncology*. 2011;20:227–33.
60. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, São Julião GP, Gama-Rodrigues J. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(12):1927–34.
61. Lim L, Chao M, Shapiro J, Millar JL, Kipp D, Rezo A, et al. Long-term outcomes of patients with localized rectal cancer treated with chemoradiation or radiotherapy alone because of medical inoperability or patient refusal. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(12):2032–9.
62. Glynn-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: Is a "wait and see" policy justified? *Dis Colon Rectum*. 2008;51:10–20.
63. Hughes R, Harrison M, Glynn-Jones R. Could a wait and see policy be justified in T3/4 rectal cancers after chemoradiotherapy? *Acta Oncológica*. 2010;49:378–81.
64. Neuman HB, Elkin EB, Guillem JG, Paty PB, Weiser MR, Wong WD, et al. Treatment for patients with rectal cancer and a clinical complete response to neoadjuvant therapy: a decision analysis. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(5):863–71.
65. Jacobson O, Chen X. Interrogating tumor metabolism and tumor microenvironments using molecular positron emission tomography imaging. *Theranostic approaches to improve theapeutics Pharmacol Rev*. 2013;65:1214–56.
66. Lambregts DM, Maas M, Bakers FC, Cappendijk VC, Lammering G, Beets GL, et al. Long-term follow-up features on rectal

- MRI during a wait-and-see approach after a clinical complete response in patients with rectal cancer treated with chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:1521–8.
67. Haustermans K, Debucquoy A, Lambrecht M, The ESTRO. Breur Lecture 2010: Towards a tailored patient approach in rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;100:15–21.
 68. Smith FM, Waldron D, Winter DC. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Br J Surg*. 2010;97:1752–64.
 69. Perez RO, Pereira DD, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J, Rawet V, São Julião GP, et al. Lymph node size in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation-Can we rely on radiologic nodal staging after chemoradiation? *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1278–84.
 70. Martin ST, Heneghan MH, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2012;99:918–28.
 71. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010;11:835–44.
 72. Perez RO, Habr-Gama A, Pereira GV, Lynn PB, Alves PA, Proscurshim I, et al. Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after downstaging: can they rule out persisting cancer? *Colorectal Disease*. 2011;14:714–20.
 73. Smith FM, Chang KH, Sheahan K, Hyland J, O'Connell PR, Winter DC. The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. *British Journal of Surgery*. 2012;99:993–1001.
 74. Hayden DM, Jakate S, Pinzon MC, Giusto D, Francescatti AB, Brand MI, et al. Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: are we dealing with an invisible margin? *Dis Colon Rectum*. 2012;55:1206–12.
 75. Rullier E, Rouanet P, Michot F, Mosnier H, Lelong B, Rivoire M, et al. Local versus rectal excision in downstaged low rectal cancer after radiochemotherapy: preliminary results of the randomized GRECCAR 2 trial (NCT00427375). *Colorectal Disease J*. 2013;15(s3):4–12.
 76. Nyasavajjala SM, Shaw AG, Khan AQ, Brown SR, Lund JN. Neoadjuvant chemo- radiotherapy and rectal cancer: can the UK watch and wait with Brazil? *Colorectal Disease*. 2010;12:33–6.
 77. Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, Sousa Jr AH, Campos FG, et al. Optimal timing for assessment of tumor response to neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer: do all patients benefit from waiting longer than 6w? *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1159–65.
 78. Lefevre JH, Rousseau A, Svrcek M, Parc Y, Simon T, Tiret E. French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR). A multicentric randomized controlled trial on the impact of lengthening the interval between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathological response in rectal cancer (GRECCAR-6 trial): rationale and design. *BMC Cancer*. 2013;13:417.
 79. Palma P, Cuadros M, Conde-Muñoz R, Olmedo C, Cano C, Segura-Jiménez I, et al. Microarray profiling of mononuclear peripheral blood cells identifies novel candidate genes related to chemoradiation response in rectal cancer. *PLoS One*. 2013;8(9):e74034.