

Recto MSI-H/dMMR: inmunoterapia neoadyuvante y estrategias sin RT

Rectal MSI-H/dMMR: neoadjuvant immunotherapy and RT-free strategies

Luis Cabezón-Gutiérrez^{1,2}, Sara Custodio-Cabello¹, Magda Palka-Kotlowska^{1,2}, Beatriz Chacón-Ovejero³, Vilma Pacheco-Barcia^{1,2}

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Torrejón. Torrejón de Ardoz, Madrid. ²Facultad de Medicina. Universidad Francisco de Vitoria. Pozuelo de Alarcón, Madrid. ³Departamento de Farmacia y Nutrición. Facultad de Ciencias Biomédicas y Salud. Universidad Europea de Madrid. Madrid

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) representa un desafío sanitario y socioeconómico global; afecta anualmente a 1,9 millones de pacientes. Aproximadamente el 10-15 % de los tumores no metastásicos se caracterizan por inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN (dMMR). Estos tumores presentan una alta carga mutacional y una marcada infiltración de células inmunitarias, convirtiéndolos en excelentes dianas para los inhibidores de puntos de control inmunitario. El manejo tradicional del cáncer de recto localmente avanzado se ha basado en la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical (escisión total del mesorrecto, TME), una estrategia asociada a toxicidades significativas y secuelas funcionales a largo plazo. Sin embargo, la evidencia reciente ha demostrado que el subtipo dMMR/MSI-H, a menudo resistente a la quimioterapia convencional, presenta una respuesta excepcional a la inmunoterapia neoadyuvante. Estudios prospectivos han reportado tasas de respuesta clínica de hasta el 100 % con la monoterapia con anti-PD-1 en este subgrupo de tumores. Estos resultados sin precedentes abren la puerta a estrategias de desescalada terapéutica que omiten por completo la radioterapia y la quimioterapia, favoreciendo el manejo no operatorio (MNO) y la preservación de órganos. Si bien la inmunoterapia neoadyuvante ha demostrado ser segura y factible, se requieren estudios de fase III multicéntricos con seguimiento a largo plazo para confirmar su impacto en la supervivencia y confirmar el MNO como estándar de tratamiento en este subgrupo.

Palabras clave:

Cáncer de recto.
MSI-H. dMMR.
Inmunoterapia neoadyuvante.
Estrategia sin radioterapia. Manejo no operatorio.

Conflicto de intereses: Luis Cabezón Gutiérrez declara los siguientes conflictos de intereses: asesoría: Astra Zeneca, Roche, Eisai y Bristol Myers Squibb. Ponencias: Roche, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Merck Serona, Grunenthal, Pfizer, Roche y Eisai. Asistencia a congresos: Merck, Servier, Novartis. Sara Custodio Cabello declara: ponencias: Fresenius, Abbot, Astellas. Magda Palka Kotlowska declara: asesoría: Glaxo Smith Kline y Esteve. Ponencias: Pfizer, Gilead, Daiichi Sankyo, Glaxo Smith Kline, Astra Zeneca. Vilma Pacheco Barcia declara: asesoría: Advanced accelerator applications, una compañía de Novartis. Ponencias: Merck, Eli Lilly, Eisai, Pierre Fabre. Asistencia a congresos: Merck, Amgen, Merck Sharp and Dohme, Nutricia. Apoyo económico/becas: FSEOM y Merck. Otros: Amgen. Beatriz Chacón-Ovejero declara no tener conflictos de intereses.

Inteligencia artificial: los autores declaran haber utilizado la inteligencia artificial (ChatGPT) para la elaboración de la figura 1 y 2 y para mejorar la redacción de algunos de los párrafos del artículo.

Cabezón-Gutiérrez L, Custodio-Cabello S, Palka-Kotlowska M, Chacón-Ovejero B, Pacheco-Barcia V. Recto MSI-H/dMMR: inmunoterapia neoadyuvante y estrategias sin RT. Rev Cáncer 2025;39(5):245-254

DOI: 10.20960/revcancer.00124

Correspondencia:

Luis Cabezón-Gutiérrez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Torrejón.
C/ Mateo Inurria, s/n.
28850 Torrejón de Ardoz, Madrid
e-mail: lcabezon@torrejonsalud.com

Abstract

Colorectal cancer (CRC) remains a global oncological challenge, affecting 1.9 million patients annually. Approximately 10-15 % of non-metastatic tumors exhibit high microsatellite instability (MSI-H) or deficient mismatch repair (dMMR). These tumors display a high mutational burden and significant immune cell infiltration, making them excellent targets for immune checkpoint inhibitors. Traditional management of locally advanced rectal cancer has relied on neoadjuvant chemoradiotherapy followed by radical surgery (TME), a strategy associated with significant long-term toxicities and functional sequelae. However, recent evidence shows that the dMMR/MSI-H subtype, often chemotherapy-resistant, exhibits an exceptional response to neoadjuvant immunotherapy. Key prospective studies have reported clinical complete response rates of 100 % with PD-1 blockade monotherapy in this subgroup of tumors. These unprecedented outcomes pave the way for de-escalation strategies that completely omit radiotherapy and chemotherapy, favoring non-operative management and organ preservation. While neoadjuvant immunotherapy has proven safe and feasible, large-scale Phase III studies with long-term follow-up are needed to confirm its survival impact and establish NOM as the standard of care in this subgroup.

Keywords:

Rectum cancer. MSI-H. dMMR. Neoadjuvant immunotherapy. Radiotherapy-free strategy. Non-operative management.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) continúa representando un desafío sanitario y socioeconómico de primer orden, con 1,9 millones de nuevos diagnósticos y 904 000 muertes reportadas globalmente en 2022 (1). Aproximadamente un tercio de estos tumores asientan en el recto, de los cuales casi tres cuartas partes debutan como enfermedad localizada no metastásica (2). En España, se estiman 14 262 nuevos casos de cáncer de recto en 2025 (3) y en 2023 las muertes atribuidas a tumores de recto, sigma y ano ascendieron a 4181 casos (3).

Históricamente, el estándar terapéutico para el cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) ha sido un manejo

multimodal basado en quimiorradioterapia neoadyuvante (QRT) seguida de escisión total del mesorrecto (TME) (4). Esta estrategia ha reducido la recurrencia local a aproximadamente el 5 %, pero con un coste funcional considerable: secuelas intestinales, urinarias y sexuales persistentes, frecuentemente agravadas por la radioterapia pélvica (5). En los últimos años, la terapia neoadyuvante total (TNT), que integra quimioterapia sistémica con QRT preoperatoria, ha emergido como nuevo estándar en gran parte del mundo desarrollado. La TNT mejora el control local y reduce la recidiva a distancia, pero sigue asociada a una toxicidad relevante, reforzando el interés en estrategias de desescalada terapéutica capaces de preservar o mejorar la eficacia reduciendo la toxicidad. La figura 1 resume las distintas opciones de tratamiento en el CRLA.

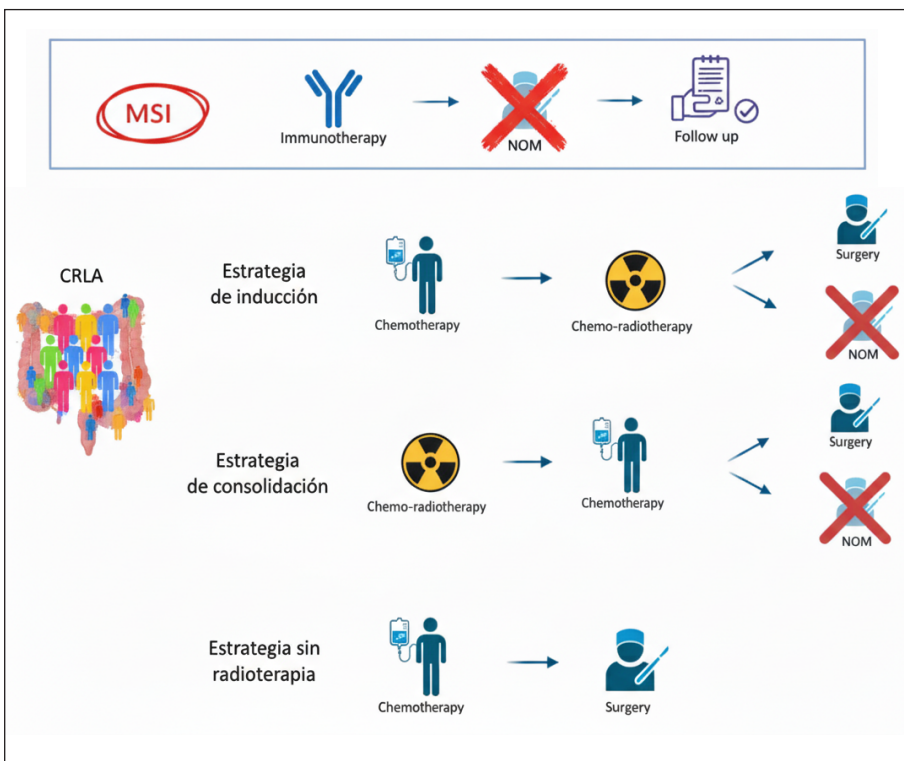


Fig. 1. Opciones terapéuticas en cáncer de recto localmente avanzado. Adaptada de: Gandini A, Sciallero S, Martelli V, et al. A Comprehensive Approach to Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2025;20;17(2):330. DOI: 10.3390/cancers17020330 (CRLA: cáncer de recto localmente avanzado; MSI: inestabilidad de microsatélites = microsatellite instability; NOM: manejo no operatorio = non-operative management).

En este contexto de medicina de precisión, uno de los avances más disruptivos es la identificación del estado de reparación de errores de emparejamiento del ADN (dMMR) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), presente en ~15 % de tumores de recto de estadio II, 10 % de estadio III y 5 % de estadio IV (6). Este fenotipo molecular se ha consolidado como biomarcador predictivo de respuesta a inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) en múltiples tumores sólidos, incluido el CCR (7,8).

En el CRLA dMMR/MSI-H, la alta inmunogenicidad intrínseca del tumor abre una oportunidad real de redefinir completamente el paradigma terapéutico: cuestionar la necesidad de radioterapia y, potencialmente, incluso de cirugía, avanzando hacia estrategias neoadyuvantes sin RT basadas exclusivamente en inmunoterapia. Esta transición de intensificar a desintensificar es probablemente el cambio conceptual más importante en cáncer de recto de los últimos 40 años.

BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE RECTO dMMR/MSI-H E INMUNOTERAPIA

Los CCR dMMR/MSI-H se caracterizan por una deficiencia en la reparación del ADN, causada por un defecto en el sistema de reparación de errores de emparejamiento (dMMR). Esta deficiencia resulta en una significativa carga mutacional o hipermutabilidad, ya que los cánceres dMMR pueden albergar hasta 100 veces más mutaciones que los cánceres con reparación de emparejamiento de ADN eficiente (pMMR) (9).

La alta carga mutacional lleva a la generación de numerosos péptidos neoantigénicos. Estos neoantígenos son eficientemente reconocidos por el sistema inmune, lo que provoca una infiltración significativa de células inmunes en el microambiente tumoral (TIL). Esta característica hace que estos tumores sean intrínsecamente altamente inmunogénicos (10).

Implicaciones terapéuticas del estatus dMMR/MSI-H

El estatus dMMR/MSI-H es un biomarcador biológico con profundas implicaciones en la respuesta terapéutica:

- *Resistencia a la quimioterapia:* el CRLA dMMR/MSI-H a menudo muestra una resistencia intrínseca a la QRT basada en fluoropirimidinas (11). Los pacientes con cáncer de recto dMMR/MSI-H típicamente responden mal a la quimioterapia convencional, lo que subraya la necesidad de estrategias terapéuticas alternativas en este subgrupo.

- *Sensibilidad a la inmunoterapia:* en contraste, la alta inmunogenicidad se traduce en una notable sensibilidad a los ICI. El estado dMMR/MSI-H se ha establecido como un biomarcador predictivo para la eficacia de los ICI en varios tipos de tumores, incluido el CCR (7,8). De hecho, los ICI son el tratamiento estándar de primera línea en el CCR metastásico dMMR/MSI-H (12).

Mecanismo de acción y racional para ICI neoadyuvante

La activación de los linfocitos T depende principalmente de la señalización del receptor de célula T (TCR), que permite el reconocimiento de antígenos tumorales, iniciando así una respuesta inmune caracterizada por múltiples clones de linfocitos T (13). Los linfocitos T infiltrantes de tumor, especialmente los linfocitos T citotóxicos CD8+, se han asociado durante años con una mejor supervivencia y una menor recurrencia local y a distancia, al reconocer y destruir células tumorales específicas (14,15). Sin embargo, diversas moléculas de control inmunitario (principalmente CTLA-4, PD-1 y PD-L1) suprimen esta respuesta antitumoral mediada por linfocitos T en el microambiente tumoral, y la sobreexpresión de PD-L1 favorece el agotamiento/la disfunción/apoptosis de linfocitos T (16-18). Los ICI dirigidos contra CTLA-4 o PD-1/PD-L1 han demostrado resultados clínicos favorables en CCR avanzado, especialmente en tumores MSI-H/dMMR (12,19).

No obstante, su potencial como tratamiento adyuvante tras cirugía es limitado, posiblemente debido a la reducción del contenido antigénico tumoral residual y al daño vascular y linfático regional tras la resección. Esto perjudica la muerte celular mediada por el sistema inmunitario y limita la generación de memoria inmunológica tumoral duradera. Por ello, administrar ICI en el contexto neoadyuvante (prequirúrgico) podría mejorar significativamente los resultados clínicos. En modelos murinos se ha observado una mayor expansión de clones T periféricos y mejor supervivencia cuando los ICI se administran antes y no después de la cirugía (20).

Justificación de la inmunoterapia neoadyuvante en CRLA

El tratamiento neoadyuvante en CRLA con ICI se justifica por múltiples razones biológicas y clínicas:

1. *Respuesta inmune robusta:* la alta carga de antígenos tumorales en el entorno tumoral primario puede provocar una respuesta inmune más robusta. Se ha demostrado en modelos preclínicos que la inmunoterapia es biológicamente más efectiva en el entorno neoadyuvante (con el tumor primario *in situ*) que en el adyuvante, ya que se observa una mayor expansión de las linfocitos T CD8+ específi-

cos del tumor (20). Se considera que este enfoque induce un fuerte “efecto vacuna” en el sistema inmunológico antes de la cirugía.

2. *Mejora del cumplimiento*: el cumplimiento del tratamiento suele ser superior antes de la cirugía.
3. *Preservación de órgano*: la tasa de respuesta completa excepcionalmente alta permite la posibilidad de la preservación de órgano y el manejo no operatorio/quirúrgico (estrategia *watch and wait*, W&W o MNO) en la mayoría de los casos de CRLA dMMR/MSI-H, reduciendo la morbilidad asociada con la cirugía y la radioterapia (21).

INMUNOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CRLA dMMR/MSI-H: ESTRATEGIA WATCH AND WAIT

En este apartado se analizan los estudios publicados que evalúan la eficacia y la seguridad de los ICI en el CRLA dMMR/MSI-H. Como se ha resumido previamente, el estatus dMMR/MSI-H se asocia a una elevada carga mutacional tumoral (TMB), que condiciona una alta inmunogenicidad y una sensibilidad diferencial a la reactivación inmune mediada por ICI. En este contexto ha emergido el concepto de “inmunoablación”, que plantea la posibilidad de conseguir regresiones tumorales completas evitando potencialmente la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía, con implicaciones evidentes en la calidad de vida (21). Los principales avances en este campo provienen de ensayos de fase II de prueba de concepto, generalmente con cohortes pequeñas, que han mostrado tasas de respuesta

patológica y clínica sin precedentes. La tabla I resume los principales estudios publicados.

Entre ellos, el estudio de Cercek y cols. (22) marcó un punto de inflexión terapéutico, al demostrar la eficacia de un inhibidor de PD-1 en monoterapia (dostarlimab). Se incluyeron pacientes con CRLA dMMR/MSI-H en estadio II/III. Los pacientes recibieron dostarlimab en monoterapia, cada 3 semanas durante 6 meses (9 ciclos). El diseño del estudio contemplaba QRT y cirugía en caso de no alcanzarse una respuesta clínica completa (RCc). Los datos iniciales publicados en 2022 fueron espectaculares, ya que los 12 pacientes que habían completado el tratamiento lograron una RCc. Esto sustentó la adopción de una estrategia de MNO o W&W en todos los pacientes, evitando la QRT y cirugía. En la última actualización presentada en ASCO 2024, tras una mediana de seguimiento de 28,9 meses y la inclusión de un total de 41 pacientes, no se reportaron progresiones ni recurrencias en los pacientes que completaron el tratamiento (23).

Chen y cols. evaluaron en un ensayo clínico de fase II, en población asiática (China), un anti-PD-L1 (sintilimab) en el escenario neoadyuvante del CRLA dMMR/MSI-H (24). En los 16 pacientes evaluables, la RCc fue del 75 % (12/16) y solo se documentó progresión tumoral en 1 paciente (6 %). Seis pacientes fueron tratados mediante cirugía sin recibir RT ni quimioterapia, mientras que 9 pudieron ser manejados exitosamente con W&W. Tras una mediana de seguimiento de 17,2 meses, todos los pacientes estaban vivos y libres de enfermedad.

Tabla I. Resultados clave de los ensayos de inmunoterapia neoadyuvante sin RT en cáncer de recto localmente avanzado dMMR/MSI-H

Fármaco	Población	Régimen neoadyuvante	Resultados (RCc/pCR)	Referencias
Dostarlimab	CRLA dMMR/MSI-H, Estadios II/III	Dostarlimab cada 3 semanas, por hasta 9 ciclos (6 meses)	RCc: 100 % en los pacientes que completaron el tratamiento. El tratamiento fue diseñado para el MNO	22
Sintilimab	CRLA dMMR/MSI-H, Estadios II/III (n = 16 evaluables)	Sintilimab (4 ciclos neoadyuvantes, seguido de 4 ciclos adicionales si MNO)	RCc o RCp: 75 % (12 de 16 pacientes). La tasa de RCp fue del 50 % en los 6 pacientes que se sometieron a cirugía	24
Pembrolizumab	Tumores sólidos dMMR/MSI-H (n = 8 en el subgrupo de recto)	Monoterapia anti-PD-1: pembrolizumab neoadyuvante	RCc: 75 % (6 de 8 pacientes). Se reportó RCp en el único paciente con CRLA que se sometió a cirugía	27
Toripalimab	CCR localmente avanzado dMMR/MSI-H (n = 6 en el subgrupo de recto)	Monoterapia anti-PD-1: toripalimab (con o sin celecoxib)	RCp/RPM: 65 % a 88 % (en la cohorte completa de CCR). Este estudio evaluó la inmunoterapia perioperatoria sin RT	25

CRLA: cáncer de recto localmente avanzado; RCc: respuesta clínica completa; RCp: respuesta completa patológica; MNO: manejo no operatorio; CCR: cáncer colorrectal; RPM: respuesta patológica mayor.

Existen además estudios con cohortes más amplias, que incluyen pacientes con CRLA dMMR/MSI-H, y que aportan datos adicionales que refuerzan el papel de la inmunoterapia neoadyuvante. Tres son particularmente relevantes. El primero es el ensayo de fase II PICC, que evaluó el bloqueo PD-1 con toripalimab (con o sin celecoxib) en CCR localmente avanzado dMMR/MSI-H (25). Aunque el ensayo se centró principalmente en cáncer de colon (30/36 pacientes), incluyó un subgrupo de CRLA. El toripalimab + celecoxib alcanzó una respuesta completa patológica (RCp) del 88 % (15/17), frente al 65 % (11/17) con toripalimab en monoterapia. El segundo es el ensayo de fase II de Ludford y cols. (26), que evaluó pembrolizumab neoadyuvante en tumores sólidos localizados dMMR/MSI-H. Se incluyeron 35 pacientes, de los cuales 8 tenían CRLA; 6 lograron respuesta clínica (75 %), 2 progresaron y el único paciente intervenido presentó RCp. El tercero es el ensayo de fase II VOLTAGE-A (27), que evaluó QRT con capecitabina seguida de nivolumab. Aunque la mayoría de los pacientes eran pMMR, en el subgrupo dMMR ($n = 5$) se observó una RCp del 60 % (3/5).

Un metaanálisis reciente (21 estudios; 628 pacientes con cáncer colorrectal dMMR no metastásico) confirma la alta eficacia de la inmunoterapia neoadyuvante (28). Las tasas de RCp reportadas son del 66,6 % (320/480; ES 0,70) y las de respuesta patológica mayor (RPM) del 85,8 % (388/452; ES 0,86). Las tasas de RCp fueron consistentes en escenarios clínicamente complejos: similares entre T4 y T1, T3 (OR 0,76), sin diferencias entre colon y recto (OR 1,41) y comparables entre monoterapia

y regímenes combinados (OR 0,74). Los autores concluyen que la inmunoterapia neoadyuvante en CCR dMMR/MSI-H no metastásico es altamente eficaz, incluso en T4, y que la monoterapia puede ser suficiente, evitando la toxicidad de la quimio(radio)terapia.

Además de eficaz, la inmunoterapia neoadyuvante parece ser segura. Una revisión sistemática reciente reportó una incidencia de eventos adversos inmunomediados (irAE) del 59 %; los más frecuentes son trastornos endocrinos, alteraciones cutáneas y toxicidad gastrointestinal (28). En estudios retrospectivos, los eventos más comunes fueron exantema cutáneo (7,7 %), toxicidad gastrointestinal (7,7 %), hipotiroidismo (3,8 %), insuficiencia adrenocortical, miocarditis y elevación de aminotransferasas (3,8 %) (29). En general, la mayoría son manejables, grado I-II, y se controlan de forma sintomática (28).

En conjunto, los datos publicados, aunque limitados por tamaño muestral y duración del seguimiento, confirman el beneficio terapéutico de la inmunoterapia neoadyuvante en CRLA dMMR/MSI-H. La RCc del 100 % observada con dostarlimab en la cohorte inicial de Cercek y cols., junto con las elevadas tasas de RCp/RCc con otros ICI, incluso tras exposiciones breves, sugieren que la monoterapia podría permitir una desescalada radical sin cirugía en una proporción sustancial de pacientes. Esto sitúa a la inmunoterapia como eje de un nuevo paradigma centrado en preservación de órgano y calidad de vida. La tabla II resume las diferencias fundamentales entre el enfoque estándar en CRLA pMMR y el de la inmunoterapia neoadyuvante en tumores dMMR.

Tabla II. Comparación del enfoque estándar (pMMR) frente a inmunoterapia (dMMR/MSI-H) en cáncer de recto localmente avanzado

Característica	Enfoque estándar (pMMR/MSS)	Enfoque de inmunoterapia (dMMR/MSI-H)	Referencias
Población objetivo	pMMR / MSS	dMMR /MSI-H	
Estrategia terapéutica general	TNT intensificada, que integra tratamiento sistémico y local antes de la cirugía	Inmunoterapia con ICI en monoterapia o combinación dual, antes de QRT/ Cirugía	
Rol de la radioterapia	La RT (LCRT o SCRT) es un componente esencial del tratamiento neoadyuvante (QRT) para aumentar la regresión tumoral	La RT se omite, al igual que la quimioterapia, en la estrategia de primera línea. La monoterapia con ICI busca la inmunoblación	
Componentes del tratamiento neoadyuvante	QRT (LCRT o SCRT) + quimioterapia sistémica (p. ej., CAPOX o FOLFOX), en secuencia de inducción o consolidación (TNT)	ICI monoterapia (p. ej., dostarlimab, sintilimab, pembrolizumab) o ICI dual (nivolumab + ipilimumab)	21,28, 30-33
Objetivo primario de respuesta (RCp/RCc)	Lograr una alta tasa de RPC para mejorar el pronóstico y el control a largo plazo	Lograr una RCc para permitir el MNO	21,28

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Comparación del enfoque estándar (pMMR) frente a inmunoterapia (dMMR/MSI-H) en cáncer de recto localmente avanzado

Característica	Enfoque estándar (pMMR/MSS)	Enfoque de inmunoterapia (dMMR/MSI-H)	Referencias
Tasas de respuesta documentadas	Tasas de RCp típicamente alrededor del 17 % al 28,4 % con TNT (p. ej., PRODIGE-23: 27,5 %; RAPIDO: 28,4 %)	Tasas de RCc/RCp extremadamente altas (p. ej., 100 % de cCR reportado con ICI en cohortes iniciales; tasa de RCp de 66,6 % a 85,8 %)	28,34
Rol de la cirugía	La TME sigue siendo el estándar de atención curativa, reservándose el MNO para respuestas excepcionales post-TNT (54 % en el brazo de consolidación del ensayo OPRA)	La TME se evita en pacientes que logran RCc después de la inmunoterapia. El tratamiento puede evitar la cirugía con respuestas duraderas	21
Perfil de toxicidad	Alto riesgo de TRAE G3-4 (p. ej., 46 % en PRODIGE-23, 48 % en RAPIDO). Riesgo significativo de toxicidad a largo plazo (disfunción intestinal, sexual, urinaria)	Perfil de toxicidad favorable con ICI en monoterapia, a menudo sin eventos adversos de grado ≥ 3 . Los principales efectos son los irAE, generalmente manejables	21,28,29
Ensayos clave	RAPIDO, PRODIGE-23, STELLAR, OPRA	Dostarlimab, sintilimab, toripalimab o pembrolizumab	22-26, 35-38

MSI: inestabilidad de microsatélites; MMR: mismatch repair; TNT: terapia neoadyuvante total; ICI: immune checkpoints inhibitors; LCRT: ciclo largo de radioterapia SCRT: ciclo corto de radioterapia; QRT: quimiorradiación; RCc: respuesta clínica completa; RCp: respuesta completa patológica; TME: escisión total del mesorrecto; MNO: manejo no operatorio; TRAE G3-4: toxicidad de grado 3-4 relacionada con el tratamiento; irAE: eventos adversos inmunomediados; RPM: respuesta patológica mayor.

Dada la alta tasa de RCc/RCp con inmunoterapia neoadyuvante en tumores dMMR/MSI-H, el MNO (estrategia W&W) se erige como estrategia óptima para maximizar calidad de vida evitando la morbilidad de la TME, si bien la evaluación de la respuesta debe ser estricta, multidisciplinar e incluir RM pélvica, evaluación clínica y endoscópica (5,28). Los pacientes candidatos a MNO requieren un protocolo de vigilancia intensiva.

FUTURO DE LA INMUNOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CRLA

Existen importantes desafíos en el campo de neoadyuvancia con inmunoterapia en CRLA. En primer lugar, deben definirse criterios óptimos de selección de pacientes, garantizando un equilibrio adecuado entre toxicidad y eficacia (minimizar el riesgo de recurrencia local y la necesidad de cirugía de rescate). En segundo lugar, la mayoría de los datos siguen siendo inmaduros en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG), por lo que es crucial determinar si las altas tasas de RCc/RCp se traducirán en beneficios oncológicos sostenidos a largo plazo. Finalmente, parte sustancial de la evidencia procede de estudios retrospectivos o ensayos clínicos de fase II con muestras pequeñas, lo que limita su generaliza-

ción. Por ello, se han puesto en marcha distintos estudios que permitan resolver estas cuestiones. La tabla III resume los estudios en marcha en CRLA dMMR/MSI.

Entre ellos, cabe destacar el ensayo de fase II AZUR-1 (NCT06064049), unicéntrico, que evalúa la RCc y la seguridad de dostarlimab en monoterapia en CRLA dMMR/MSI-H no tratado, con objetivo de MNO, así como el ensayo prospectivo, multicéntrico, fase II IMHOTEP (NCT04795661), que evalúa pembrolizumab como tratamiento neoadyuvante en carcinomas resecables dMMR/MSI-H.

Más allá del presente y futuro prometedor de la inmunoterapia en el CRLA dMMR/MSI, es fundamental mejorar la precisión en la detección de la RCc y su correlación con la RCp a la hora de tomar la decisión del MNO. Los métodos convencionales de evaluación de respuesta, como la RM y la ultrasonografía endorrectal (EUS), presentan limitaciones significativas tras la QRT neoadyuvante o la estrategia de TNT: hasta un 30 % de los pacientes inicialmente clasificados como RCc experimentan recidiva local (39-41), y la precisión de la RM para predecir RCp es moderada (42-45). Estas limitaciones se reproducen tanto con la QRT neoadyuvante como con la inmunoterapia, donde la concordancia RCc-RCp sigue siendo subóptima (46). Por ello, existe un interés creciente en el desarrollo de biomarcadores moleculares y técnicas avanzadas de imagen capaces de mejorar la precisión diagnóstica, un requisito crítico para la implementación segura del MNO.

Tabla III. Estudios en marcha en CRLA dMMR/MSI

Título del estudio	Tipo de tumor	Tipo de estudio	Estado	Diseño	Intervención quirúrgica	Patrocinador
A study of dostarlimab in untreated dMMR/MSI-H locally advanced rectal cancer (AZUR-1) [NCT05723562]	CRLA	Ensayo clínico	Activo, no reclutando	Este estudio investiga la monoterapia con dostarlimab en LARC dMMR/MSI-H sin tratamiento previo, para determinar si permite evitar quimioterapia, radioterapia y cirugía	Sí	GSK
A study of dostarlimab in participants with untreated locally advanced rectal cancer in China (China AZUR-1) [NCT06064049]	CRLA	Ensayo clínico	Reclutando	Evalúa el efecto de la monoterapia con dostarlimab en participantes chinos con CRLA dMMR/MSI-H sin tratamiento previo	Sí	GSK
Neoadjuvant enovoralimab in resectable and locally advanced MSI-H/dMMR rectal cancer [NCT05645094]	CRLA MSI-H	Observacional	No reclutando aún	Ensayo prospectivo de un solo centro para evaluar eficacia y seguridad de enovoralimab como terapia neoadyuvante para CRLA resecable MSI-H/dMMR	Sí	Fudan University
Exploring the treatment duration of PD-1 neoadjuvant therapy in stage II-III dMMR rectal cancer [NCT06613615]	CRLA dMMR	Observacional	Reclutando	Determina el número óptimo mínimo de ciclos de monoterapia PD-1 necesarios para asegurar RCp en pacientes con RCc dMMR/MSI-H	Sí	Xijing Hospital
Puclenotimab plus radiotherapy and chemotherapy for neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer (PUCRT) [NCT07670720]	CRLA	Ensayo clínico	No reclutando aún	Evalúa seguridad y eficacia del inhibidor de PD-1 (puclenotimab) combinado con QRT en CRLA	Sí	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University
PD1 antibody sintilimab ± chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer [NCT04304209]	CRLA estadio II y cáncer colorrectal estadio III	Ensayo clínico	Activo, no reclutando	Evalúa seguridad y eficacia de sintilimab en CRLA según estado MMR/MSI	Sí	Sun Yat-sen University
An adaptive-design prospective cohort study of watch and wait strategy in patients with locally advanced rectal cancer [NCT04444534]	CRLA	Ensayo clínico	No reclutando aún	Prueba hipótesis de que la tasa de RCc en paciente con CRLA tratados con QRT neoadyuvante aumentará tras diseño adaptativo, así como tasas de supervivencia, recurrencia y calidad de vida	Sí	Fudan University
Testing nivolumab and ipilimumab with short-course radiation in locally advanced rectal cancer [NCT04571370]	CRLA estadio II y III	Ensayo clínico	Activo, no reclutando	Ensayo de fase II de nivolumab + ipilimumab con radioterapia de ciclo corto en CRLA	No	National Cancer Institute
Immunotherapy in MSS/dMMR tumors in perioperative setting (MIHOTEP) [NCT04975661]	Tumor resecable localizado dMMR/MSI	Ensayo clínico	Activo, no reclutando aún	Ensayo multicéntrico, 3 cohortes, que evalúa seguridad y eficacia de pembrolizumab neoadyuvante/adyuvante en carcinomas MSS/dMMR resecables	No	Centre Leon Berard

CRLA: cáncer de recto localmente avanzado; RCc: respuesta clínica completa; RCp: respuesta completa patológica; QRT: quimiorradioterapia; MSI: inestabilidad de microsatélites; MMR: mismatch repair.

En este contexto, la determinación de ADN tumoral circulante (ctDNA) ha emergido como un importante biomarcador. Modelos que integran ctDNA y la evaluación de respuesta mediante RM (mrTRG) han mostrado una precisión predictiva superior a la de cada variable de manera aislada (47). El estudio GALAXY confirmó que la positividad de ctDNA 4 semanas después de la cirugía predice una peor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG en CCR (48). Un metaanálisis que incluyó a 1600 pacientes con cáncer rectal demostró que la positividad de ctDNA tras QRT neoadyuvante se asocia con un riesgo significativamente mayor de recurrencia (HR 15,54) (49). En análisis exploratorios del GEMCAD 1402, el ctDNA prequirúrgico se correlacionó con menor probabilidad de RCp y peor SLE tras TNT (50). De manera consistente, el estudio NO-CUT reforzó su valor pronóstico: la positividad de ctDNA se asoció con peor SLE a distancia (HR 3,23; $p = 0,035$) y con un mayor riesgo de progresión frente a pacientes con RCc y ctDNA negativa (HR 6,99; $p = 0,001$) (51). Estos hallazgos respaldan la integración de la valoración del ctDNA en futuros estudios que evalúen el papel del MNO en pacientes con CRLA.

De forma paralela, la radiómica y los modelos multimodales representan una vía emergente de estudio en el campo de la determinación de la respuesta. Un nomograma radiómico publicado en 2024 demostró un rendimiento superior frente a la imagen convencional para predecir SLE (52), mientras que el estudio MOREOVER evidenció que la combinación de radiómica, ctDNA y microbiota mejora la predicción de RCp (53).

La integración de herramientas moleculares (ctDNA), imagen cuantitativa (radiómica) e inteligencia artificial

permitirá estadificar con precisión, seleccionar con seguridad y consolidar el MNO como paradigma dominante en dMMR/MSI-H, maximizando la preservación de órgano sin comprometer el control oncológico.

Además, la identificación de posibles factores predictivos de respuesta que permitan individualizar y optimizar la inmunoterapia neoadyuvante, podrían ayudarnos en la selección de pacientes. La figura 2 resume posibles biomarcadores predictivos de respuesta a la inmunoterapia.

CONCLUSIONES

La inmunoterapia neoadyuvante ha reconfigurado el tratamiento del CRLA dMMR/MSI-H, con tasas de RCc/RCp sin precedentes que permiten estrategias de desescalada terapéutica y modelos de manejo no operatorio. Sin embargo, necesitamos estudios prospectivos, aleatorizados, multicéntricos y con seguimiento prolongado que confirmen que las tasas extraordinarias de respuesta se traducen en beneficio sostenido en SLE, SG y control pélvico en comparación con el tratamiento estándar. Nuestro próximo reto no será “tratar más” sino “tratar mejor”. El futuro pasa por una desescalada inteligente, guiada por la biología tumoral y biomarcadores capaces de medir el riesgo individual real (ctDNA, radiómica, modelos multimodales con IA). Solo así podremos seleccionar con seguridad a quién no operar, maximizar la preservación funcional y consolidar una nueva definición de curación sin sacrificar el control oncológico. En CRLA dMMR/MSI-H, la inmunoterapia no es el final de la historia: es quizás el inicio de una oncología de precisión sin cirugía ni radioterapia.

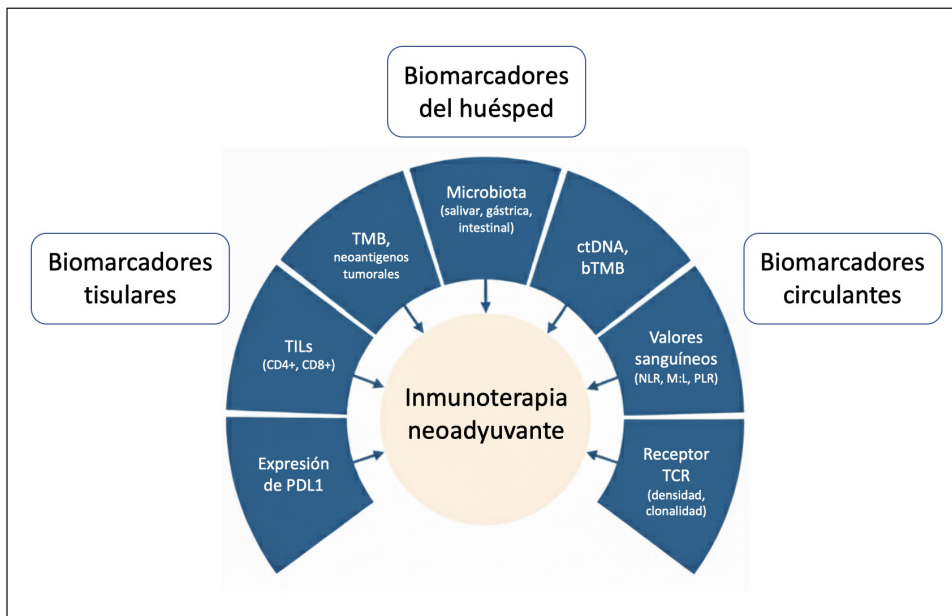


Fig. 2. Biomarcadores en investigación para los inhibidores de puntos de control inmunitario en neoadyuvancia en cáncer de recto (PD-L1: ligando de muerte celular programada 1; TIL: linfocitos infiltrantes de tumor; TMB: carga mutacional tumoral; bTMB: carga mutacional tumoral en sangre; ctDNA: ADN circulante tumoral; NLR: ratio neutrófilo/linfocito; M:L: ratio mielóide/linfocito; PLR: ratio plaqueta/linfocito; TCR: receptor de células T).

BIBLIOGRAFÍA

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229-63. DOI: 10.3322/caac.21834
- Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:145-64. DOI: 10.3322/caac.21601
- Las cifras del cáncer en España 2025. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: https://seom.org/imagenes/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20:1139-67. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0051
- Gandini A, Sciallero S, Martelli V, et al. A Comprehensive Approach to Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2025;20(17):330. DOI: 10.3390/cancers17020330
- Taieb J, Svrcek M, Cohen R, et al. Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: diagnosis, prognosis and treatment. *Eur J Cancer* 2022;175:136-57. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.07.020
- André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
- Zhu J, Lian J, Xu B, et al. Neoadjuvant immunotherapy for colorectal cancer: Right regimens, right patients, right directions? *Front Immunol* 2023;6;14:1120684. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1120684
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;1;38(1):1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105
- Cercek A, Dos Santos Fernandes G, Roxburgh CS, et al. Mismatch Repair-Deficient Rectal Cancer and Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2020;1;26(13):3271-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3728
- Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(5):659-70. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8
- Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade. *Nat Med* 2020;26(4):475-84. DOI: 10.1038/s41591-020-0829-0
- Galon J, Costes A, Sánchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;29;313(5795):1960-4. DOI: 10.1126/science.1129139
- Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet* 2018;26;391(10135):2128-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X
- Mocellin S, Nitti D. CTLA-4 blockade and the renaissance of cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta* 2013;1836(2):187-96. DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.05.003
- Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol* 2019;234(10):16824-37. DOI: 10.1002/jcp.28358
- Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002;8(8):793-800. DOI: 10.1038/nm730
- Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol*. 2022;10;40(2):161-70. DOI: 10.1200/JCO.21.01015.
- Liu J, Blake SJ, Yong MC, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov* 2016;6(12):1382-99. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0577
- Airoldi M, Roselló S, Tarazona N, et al. Advances in the management of locally advanced rectal cancer: A shift toward a patient-centred approach to balance outcomes and quality of life. *Cancer Treat Rev* 2025;140:103015. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.103015
- Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2022;23;386(25):2363-76. DOI: 10.1056/NEJMoa2201445
- Cercek A, Sinopoli JC, Shia J, et al. Durable complete responses to PD-1 blockade alone in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2024;42(Suppl. S17):LBA3512.
- Chen G, Jin Y, Guan WL, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with sintilimab in mismatch-repair deficient, locally advanced rectal cancer: an open-label, single-centre phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8(5):422-31. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00439-3
- Hu H, Kang L, Zhang J, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:38-48. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4
- Ludford K, Ho WJ, Thomas JV, et al. Neoadjuvant pembrolizumab in localized microsatellite instability high/deficient mismatch repair solid tumors. *J Clin Oncol* 2023;41(12):2181-90. DOI: 10.1200/JCO.22.01351
- Bando H, Tsukada Y, Inamori K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy plus Nivolumab before Surgery in Patients with Microsatellite Stable and Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2022;28:1136-46. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3213
- Cui HX, Yang XQ, Zhao GY, et al. The neoadjuvant immunotherapy for non-metastatic mismatch repair-deficient colorectal cancer: a systematic review. *Front Immunol* 2025;1;16:1540751. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1540751
- Luo Z, Wang D, Wang Z, et al. Is neoadjuvant immunotherapy feasible for patients with dMMR/MSI-H locally advanced colorectal cancer? a retrospective study. *Front Immunol* 2025;12;16:1645412. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1645412
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, Van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(1):29-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6
- Conroy T, Etienne PL, Rio E, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol* 2023.
- Cisè B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 x5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019;30(8):1298-303. DOI: 10.1093/annonc/mdz186
- Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022;20;40(15):1681-92. DOI: 10.1200/JCO.21.01667
- Turri G, Ostuzzi G, Vita G, et al. Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer in the Era of Total Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;3;7(6):e2414702. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.14702
- García-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadju-

- vant therapy. *J Clin Oncol* 2022;10;40(23):2546-56. DOI: 10.1200/JCO.22.00032
36. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, 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(5):702-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6
 37. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus pre-operative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:29-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6
 38. Jin J, Tang Y, Hu C, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022;40:1681-92. DOI: 10.1200/JCO.21.01667
 39. Xiao Y, Xue H, Zhong G, et al. Predictive value of preoperative imaging and postoperative pathology on clinical complete response after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2015;18(5):474-7.
 40. Liu YX, Yang XR, Peng LQ, et al. A management of patients achieving clinical complete response after neoadjuvant therapy and perspectives: on locally advanced rectal cancer. *Front Oncol* 2025;8;14:1450994. DOI: 10.3389/fonc.2024.1450994
 41. Cerdán-Santacruz C, Vailati BB, São Julião GP, et al. Local tumor regrowth after clinical complete response following neoadjuvant therapy for rectal cancer: what happens when organ preservation falls short. *Tech Coloproctol* 2023;27(1):1-9. DOI: 10.1007/s10151-022-02654-5
 42. Moreno CC, Sullivan PS, Mittal PK. MRI Evaluation of Rectal Cancer: Staging and Restaging. *Curr Probl Diagn Radiol* 2017;46(3):234-41. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2016.11.011
 43. De Felice F, Magnante AL, Musio D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(7):1324-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.03.010
 44. Shayesteh SP, Alikhassi A, Fard Esfahani A, et al. Neo-adjuvant chemoradiotherapy response prediction using MRI based ensemble learning method in rectal cancer patients. *Phys Med* 2019;62:111-9. DOI: 10.1016/j.ejmp.2019.03.013
 45. He J, Wang SX, Liu P. Machine learning in predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer using MRI: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2024;18;97(1159):1243-54. DOI: 10.1093/bjr/tqae098
 46. Zhai M, Lin Z, Wang H, et al. Can rectal MRI and endorectal ultrasound accurately predict the complete response to neoadjuvant immunotherapy for rectal cancer? *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2024;8;12:goae027. DOI: 10.1093/gastro/goae027
 47. Wang Y, Yang L, Bao H, et al. Utility of ctDNA in predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy and prognosis assessment in locally advanced rectal cancer: A prospective cohort study. *PLoS Med* 2021;31;18(8):e1003741. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003741
 48. Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med* 2024;30(11):3272-83. DOI: 10.1038/s41591-024-03254-6
 49. Van Rees JM, Wullaert L, Grüter AAJ, et al. Circulating tumour DNA as biomarker for rectal cancer: A systematic review and meta-analyses. *Front Oncol* 2023;30;13:1083285. DOI: 10.3389/fonc.2023.1083285
 50. Vidal J, Casadevall D, Bellosillo B, et al. Clinical Impact of Presurgery Circulating Tumor DNA after Total Neoadjuvant Treatment in Locally Advanced Rectal Cancer: A Biomarker Study from the GEMCAD 1402 Trial. *Clin Cancer Res* 2021;15;27(10):2890-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4769
 51. Amatu A, Zampino MG, Bergamo F, et al. 5090 Total neoadjuvant treatment (TNT) with non-operative management (NOM) for proficient mismatch repair locally advanced rectal cancer (pMMR LARC): first results of NO-CUT trial. *Ann Oncol* 2024;35:S431-2. DOI: 10.1016/j.jannonc.2024.08.578
 52. Liu J, Liu K, Cao F, et al. MRI-based radiomic nomogram for predicting disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2025;50(6):2388-2400. DOI: 10.1007/s00261-024-04710-0
 53. Boldrini L, Chiloiro G, Di Franco S, et al. MOREOVER: multiomics MR-guided radiotherapy optimization in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol* 2024;25;19(1):94. DOI: 10.1186/s13014-024-02492-9