

Monográfico

El papel de la neoadyuvancia en el cáncer de recto. ¿Es necesario el abordaje quirúrgico? (Watch & wait)

The Role of Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Is Surgical Intervention Necessary? (Watch & Wait)

Parra Baños PA

Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia.

PRESENTACIÓN

Desde que en 1908 Miles propuso la amputación abdominoperineal para el tratamiento del cáncer de recto se han ido sucediendo una serie de avances en el manejo de esta patología y, tal vez, los más importantes hayan sido la escisión total mesorrectal propuesta por Heald en 1986 y el tratamiento neoadyuvante que se comenzó a utilizar a finales del siglo pasado y que ha ido evolucionando hasta los esquemas de neoadyuvancia total y estrategias de preservación de órgano utilizadas en la actualidad (Figura 1).

Así, cuando nos enfrentamos a un paciente con una neoplasia de recto tenemos múltiples opciones terapéuticas y vías de abordaje no siendo fácil saber cuál es la más adecuada en cada caso concreto.

La resección de recto no es una cirugía inocua y existen múltiples complicaciones descritas en la literatura: 3-11% de dehiscencia de sutura, 12% de sepsis pélvica, 7% de infección de herida, 50-90% de LARS, de los cuales, el 5% precisará un estoma, 30-70% de disfunción urinaria, 68-93% de alteraciones sexuales y 2-5% de mortalidad¹⁻⁵.

Debido a todo lo anterior, existe hasta un 40% de pacientes que no van a poder recibir la adyuvancia necesaria en tiempo y forma, motivo por el cual se propusieron los esquemas de neoadyuvancia total (TNT), con el fin de que el enfermo recibiese todo el tratamiento

adyuvante necesario y tratar las probables micrometástasis que pudiesen existir.

Existen múltiples estudios publicados sobre TNT y, básicamente, los resultados los podemos resumir en: no está claro que exista mayor toxicidad cuando se recibe TNT, tampoco está claro que aumente el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global, ni que haya diferencias en la aparición de metástasis. Lo que sí parecen haber demostrado casi todos los estudios es que hay una mayor tasa de respuesta patológica completa y de respuesta clínica completa, una menor tasa de márgenes afectos y que no hay diferencias en cuanto a complicaciones mayores. También parece estar demostrado que la calidad del mesorrecto es peor cuando el enfermo se interviene pasadas 17 semanas de terminar la radioterapia en los esquemas de consolidación⁶⁻⁹.

Por otra parte, tras implementarse la neoadyuvancia se observó que existía un porcentaje de pacientes en los que el tumor había desaparecido al analizar la pieza quirúrgica (pCR), y en 2004, el grupo de Habr-Gama¹⁰ publica el primer trabajo sobre preservación de órgano en pacientes que presentaban respuesta clínica completa (cCR) tras haber recibido neoadyuvancia con quimio-radioterapia, obteniendo unos resultados que mejoraban los del grupo sometido a cirugía excepto en la recidiva local (lo que más tarde se ha denominado recrescimiento).

Este trabajo tuvo muchas críticas y muchos detractores pero no cayó en saco roto y otros grupos se animaron a reproducirlo, por lo que fueron apareciendo nuevas publicaciones en los años siguientes¹¹⁻¹⁵.

CORRESPONDENCIA

Pedro A Parra Baños
Hospital Universitario Reina Sofía
30002 Murcia
pedroapb@yahoo.es

XREF

CITA ESTE TRABAJO

Parra Baños PA. El papel de la neoadyuvancia en el cáncer de recto. ¿Es necesario el abordaje quirúrgico? (Watch & wait). Cir Andal. 2025;36(2):94-100. DOI: 10.37351/2025362.8

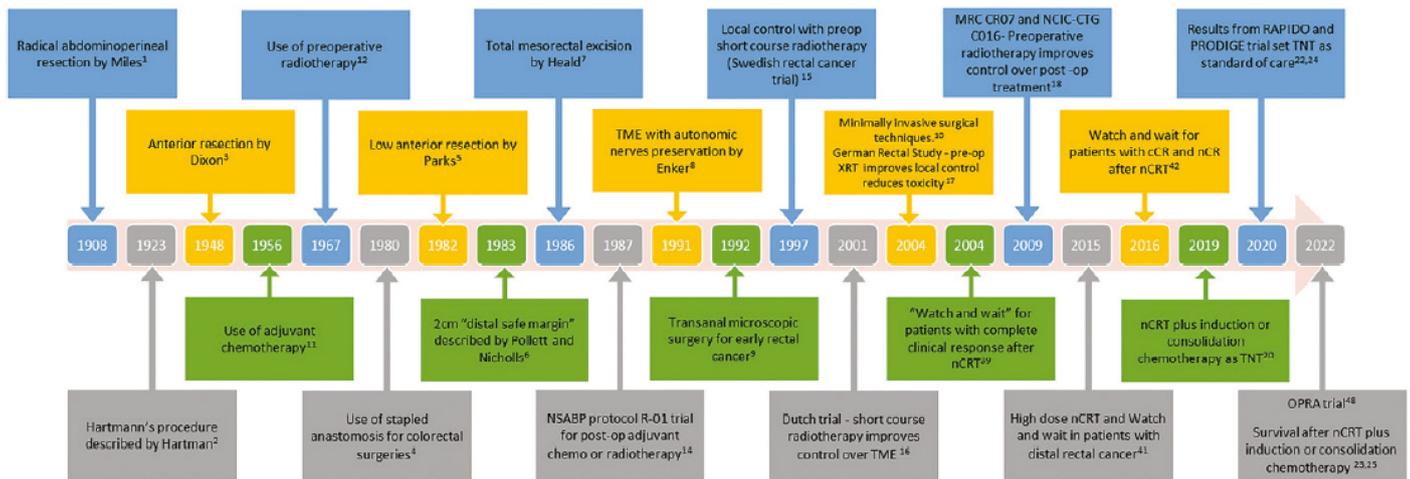


Figura 1
Evolución en el tratamiento del cáncer de recto.

En 2016, el grupo de Manchester publica en Lancet Oncology el OnCoRe Project¹⁶, un propensity-score matched cohort analysis con 109 pacientes por grupo con cCR, un grupo va a cirugía y el otro a W&W. Tras un seguimiento de 33 meses obtienen un 34% de recidivo, de los cuales el 95% se limitaba a la mucosa y el 88% de estos pacientes pudieron someterse a cirugía de rescate. La supervivencia global fue del 96% en los pacientes en programa de W&W y del 87% en los pacientes sometidos a cirugía (p=0.024) y el porcentaje de pacientes libres de enfermedad en el grupo que no presentó recidivo fue del 88% en W&W y del 78% en los sometidos a cirugía (p=0.043). Resultados similares se han ido obteniendo en los estudios realizados por distintos grupos en los años siguientes.

A partir de este estudio se han ido publicando numerosas revisiones sistemáticas y metaanálisis¹⁷⁻²² y todos vienen a obtener unos resultados similares:

- Mayor tasa de recidivo local (Resección quirúrgica < Escisión local < W&W).
- No hay diferencias en metástasis a distancia (Resección quirúrgica < Escisión local = W&W) (p>0.05).
- No hay diferencias en las muertes relacionadas con el cáncer.
- No hay diferencias en la supervivencia global a los 2, 3 y 5 años.
- No hay diferencias en el tiempo libre de enfermedad a los 2 años pero sí que existen diferencias a los 3 y 5 años (Resección quirúrgica > Escisión local = W&W).
- Existe una mejor calidad de vida para los pacientes en W&W.
- El número de estomas es menor en los pacientes con W&W.
- El coste de los programas de W&W es menor que la Resección quirúrgica.

Pero para poder incluir a un paciente en programa de W&W es preciso que haya obtenido una respuesta clínica completa (cCR) tras la neoadyuvancia. Los criterios de cCR establecidos son aquellos que ya postuló Habr-Gama en 2004 y posteriormente actualizados por el grupo del Memorial Sloan Kettering (**Figura 2**):

- reducción sustancial sin tumor residual o solo fibrosis residual (con señal baja en DWI de valor b alto, si está disponible). El engrosamiento de la pared residual debido solo al edema también fue una indicación de una posible cCR.
- no hay ganglios linfáticos sospechosos en la resonancia magnética.
- sin tumor residual en la endoscopia o solo una pequeña úlcera o cicatriz eritematosa residual.
- (biopsias negativas de la cicatriz, úlcera o ubicación del tumor anterior)(este criterio no es necesario actualmente pues las biopsias, después de la radioterapia pueden estar artefactadas y no son del todo fiables).
- tumor no palpable, cuando inicialmente se palpa con tacto rectal.

Si los pacientes no cumplen con todos estos criterios, se los considera respondedores no completos.

En la última versión de la guía clínica de la NCCN para el manejo del cáncer de recto de 2024²³, también se especifican los criterios de cCR e incluso los criterios de respuesta clínica casi completa (nCR) así como los periodos para realizar la reevaluación tras la neoadyuvancia:

- En pacientes sometidos a Terapia Neoadyuvante Total con quimioterapia de inducción no se debe realizar la reevaluación antes de las 8 semanas tras el fin de la RTP.
- En pacientes sometidos a TNT con quimioterapia de consolidación se debe realizar la reevaluación al mes de terminar la QTP.

Table 2 Memorial Sloan Kettering Regression Schema

	Complete Response	Near Complete Response	Incomplete Response
Endoscopy	Flat, white scar Telangiectasia No ulcer No nodularity	Irregular mucosa Small mucosal nodules or minor mucosal abnormality Superficial ulceration Mild persisting erythema of the scar	Visible tumor
Digital Rectal Exam	Normal	Smooth induration or minor mucosal abnormalities	Palpable tumor nodules
MRI-T2W	Only dark T2 signal, no intermediate T2 signal AND No visible lymph nodes	Mostly dark T2 signal, some remaining intermediate signal AND/OR Partial regression of lymph nodes	More intermediate than dark T2 signal, no T2 scar AND/OR No regression of lymph nodes
MRI-DW	No visible tumor on B800-B1000 signal AND/OR Lack of or low signal on ADC map Uniform, linear signal in wall above tumor is ok	Significant regression of signal on B800-B1000 AND/OR Minimal or low residual signal on ADC map	Insignificant regression of signal on B800-B1000 AND/OR Obvious low signal on ADC map

Figura 2

Criterios de respuesta clínica completa del MSK.

• En pacientes con nCR se debe realizar una nueva reevaluación transcurridas 8 semanas.

Si los pacientes no consiguen una cCR o bien existe un recrecimiento durante el seguimiento se deben someter a resección quirúrgica no siendo necesaria la existencia de biopsias positivas.

En la **Figura 3** se muestra un ejemplo de los distintos escenarios posibles (cCR, nCR y sin respuesta clínica) en la endoscopia, la RM en T2 y DWI.

Aunque pueda parecer que estos criterios están claros y las imágenes de las distintas pruebas complementarias así lo sugieran, en un análisis post-hoc de los resultados endoscópicos del estudio OPRA publicado en 2024 se concluye que el 19.5% de los pacientes con tumor residual presentaban solo una cicatriz plana y el 18% telangiectasias, en tanto que, de los pacientes sin tumor residual, el 11.1% presentaban algún nódulo y el 4.4% hasta tumoración visible²⁴.

En cuanto a la RM, la sensibilidad y especificidad no llega al 80% para el diagnóstico de N+ siendo un poco más alta para la

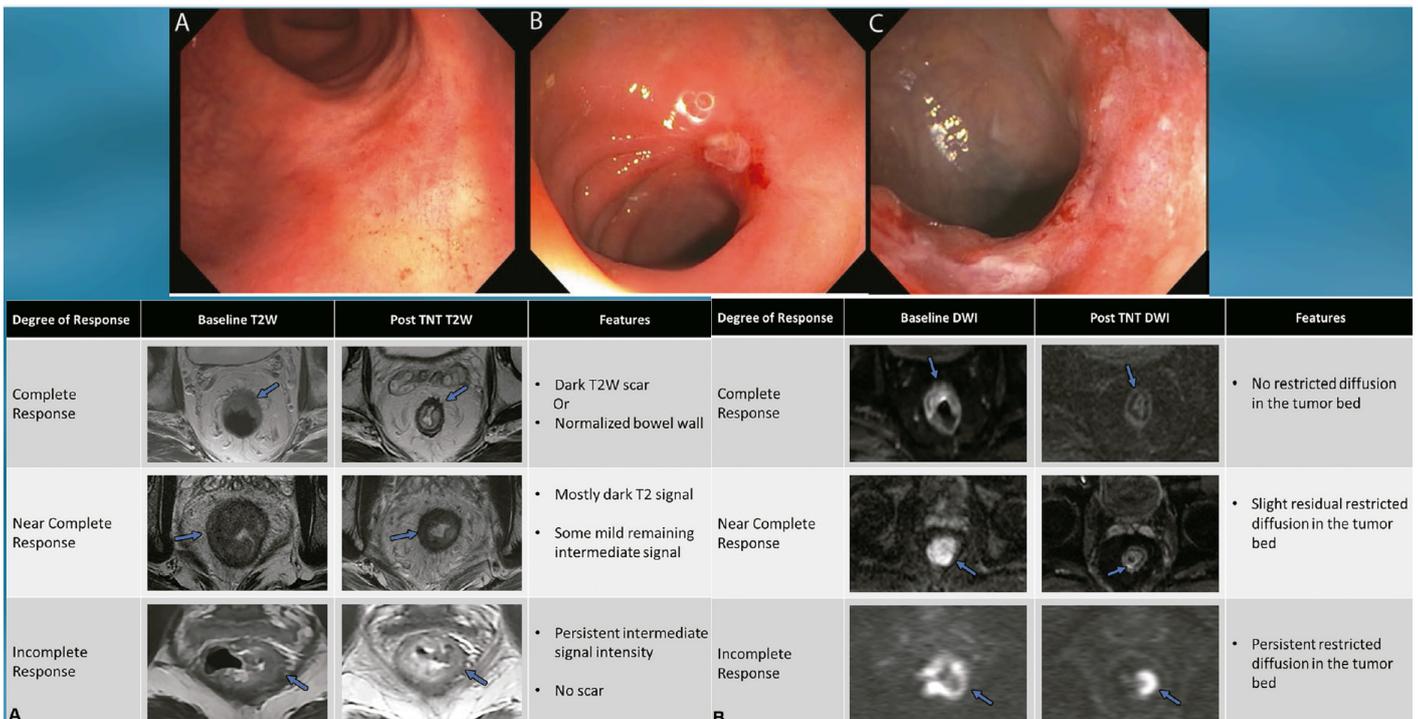


Figura 3

cCR, nCR y sin respuesta en endoscopia, RM en T2 y DWI.

evaluación de la T. Se han esgrimido varias razones para explicar estos resultados^{25,26}:

- falta de experiencia generalizada con la interpretación de la resonancia magnética.
- Variabilidad en la interpretación de la resonancia magnética por parte de radiólogos.
- falta de acuerdo sobre un enfoque y un cronograma de seguimiento estándar.
- las limitaciones intrínsecas de la tecnología avanzada para detectar una enfermedad residual mínima en una cicatriz.

Una vez alcanzada la cCR y el paciente se ha incluido en un programa de W&W se debe de realizar un seguimiento estrecho. No está establecido qué protocolo de seguimiento se debe seguir aunque todos los autores están de acuerdo que debe ser más intensivo los dos primeros años, pues es en este periodo cuando aparecen la mayoría de los recrecimientos. El protocolo consta de examen físico con tacto rectal, rectosigmoidoscopia, CEA, RM y TC. En la figura se muestran los protocolos de seguimiento del MSK y el recomendado por la AIECP (Figura 4).

También la NCCN, en su versión de 2024, recomienda un programa de seguimiento para estos pacientes (Figura 5):

Sin embargo, pese a los buenos resultados que se han ido obteniendo en los distintos estudios y metaanálisis, en 2023 y 2024, el grupo de São Paulo publicó dos artículos en los que evidenciaban el aumento de metástasis a distancia así como la disminución del tiempo libre de enfermedad en el grupo de pacientes que presentaban recrecimiento, un grupo nada desdeñable si tenemos en cuenta que, en las distintas series, la tasa de recrecimiento se encuentra entre el 30-40%. Estas diferencias encontradas tenían significación estadística^{27,28}.

Estos resultados se han confirmado en otro estudio en el que se incluye el registro nacional de cáncer de recto de España²⁹.

Y tras la introducción de la TNT, los porcentajes de cCR han aumentado considerablemente, llegando en algunas series a más del 40%, lo que ha incrementado la posibilidad de preservar el órgano en un mayor número de pacientes. No obstante, en 2024, Goffredo³⁰ publica un artículo en el que nos presenta la "paradoja de la supervivencia" en los pacientes sometidos a TNT y posterior cirugía en los que se demostró respuesta patológica completa (pCR). En este artículo demuestra que los pacientes que han recibido neoadyuvancia con TNT + cirugía presentan una menor supervivencia global que los pacientes que han recibido neoadyuvancia clásica + cirugía + QTP adyuvante (Figura 6).

Todo lo anterior hace reflexionar a los autores, y también nos debería hacer reflexionar a nosotros, si se debería adoptar, de forma universal, la estrategia W&W en pacientes con cCR sometidos a TNT. En palabras de los propios autores "En la era de la intensificación de la terapia neoadyuvante, la pCR no presagia un pronóstico uniformemente favorable y su relevancia puede necesitar ser evaluada cuidadosamente. Estos datos deben interpretarse en el contexto de un estudio reciente de São Julião et al., que demuestra tasas duplicadas de metástasis distantes en pacientes que experimentaron un recrecimiento local después de la cCR tras ser tratados con observación y espera (WW). Por lo tanto, debe plantearse la cuestión de los posibles daños de aceptar universalmente la WW estandarizada como una estrategia confiable en pacientes con cCR sometidos a terapia neoadyuvante intensificada. La historia ha demostrado cómo los nuevos enfoques para viejas enfermedades a menudo están sujetos al "péndulo médico", una entidad en perpetua oscilación que refleja el progreso y la amplia adopción de nuevos conocimientos antes de que la experiencia y el razonamiento científico refinen la selección de pacientes y/o las posibles alternativas. El tiempo y la investigación futura determinarán sus próximas oscilaciones."³¹

No obstante, a pesar de todas las dudas que se pueden generar a raíz de los últimos datos publicados, las principales guías de manejo del cáncer de recto incluyen al W&W como una alternativa factible para los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado que alcanzan cCR tras la neoadyuvancia. La versión de 2024 de la NCCN la incluye tanto para los pacientes con o sin inestabilidad de microsatélites y para los distintos tipos de neoadyuvancia siempre que se haya alcanzado cCR y discutiendo con el paciente las

The image shows a Zoom seminar window with a slide titled "Follow-up Protocol" and "ANEXO 2. Protocolo de Seguimiento W&W". The slide is divided into two columns: "WW patients" and "TME patients".

WW patients
 Sigmoidoscopy, Digital Rectal Exam, CEA
 • q4m x 2 years
 • q6m x 3 years

Rectal MRI
 • q6m x 2 years
 • q12m x 3 years

CT Chest, Abdomen and Pelvis
 • q12m x 5 years

Colonoscopy
 • 1 year after diagnosis
 • Per guidelines thereafter

TME patients
 NCCN guidelines

ANEXO 2. Protocolo de Seguimiento W&W

AÑO	CEA (*)	TACTO	ENDOSCOPIA	RNM	TAC
1	c / 3 m	c / 3 m	c / 3 m	c / 6 m	c / 6 m
2	c / 3 m	c / 3 m	c / 3 m	c / 6 m	c / 6 m
3	c / 6 m	c / 6 m	c / 6 m	c / 6 m	c / 12 m
4	c / 6 m	c / 6 m	c / 6 m	c / 6 m	c / 12 m
5	c / 6 m	c / 6 m	c / 6 m	c / 6 m	c / 12 m

(*) ante una elevación del CEA en cualquiera de las evaluaciones hay que realizar TAC T-A-P

Figura 4
 Protocolo de seguimiento de MSK y AIECP.

NCCN Guidelines Version 4.2024
Rectal Cancer
NCCN Evidence Blocks™

National Comprehensive Cancer Network | NCCN Guidelines Index | Table of Contents | Discussion

SURVEILLANCE FOLLOWING NONOPERATIVE MANAGEMENT

- History and physical examination every 3–6 months for 2 years and then every 6 months for a total of 5 years
- GEA every 3–6 months for 2 years, then every 6 months for a total of 5 years
- DRE and proctoscopy or flexible sigmoidoscopy every 3–4 months for 2 years, then every 6 months for a total of 5 years
- MRI rectum every 6 months for up to 3 years
- CT chest/abdomen every 6–12 months for a total of 5 years, CT pelvis to be included once no longer doing MRI
- Colonoscopy at 1 year following completion of therapy
- If advanced adenoma, repeat in 1 year
- If no advanced adenoma, repeat in 3 years, then every 5 years
- Principles of Nonoperative Management (REC-H)

Figura 5
 Protocolo de seguimiento de NCCN.

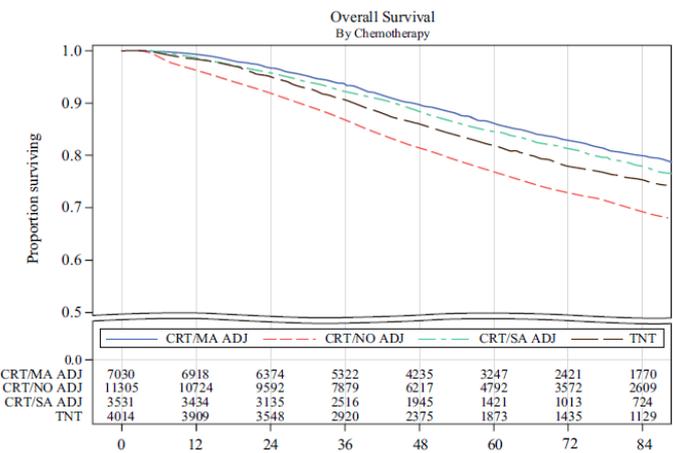


Figura 6
 Supervivencia según distintos esquemas de neoadyuvancia.

dudas existentes sobre el riesgo de aumento de recurrencia y/o metástasis a distancia²³.

También en 2024, la guía de la ASCO incluye el W&W dentro de las estrategias para los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, especialmente para aquellos que precisen una resección abdominoperineal con un estoma permanente³².

La resección local vía TEM o TAMIS estaría reservada para aquellos pacientes con nCR y que no son candidatos, por su situación basal, a cirugía radical. La resección local de la cicatriz en pacientes con cCR no estaría indicada pues solo añadiría morbilidad sin que haya evidencia de claros beneficios oncológicos²³.

Con todos los datos expuestos, los beneficios de la preservación de órgano para un determinado grupo de pacientes y las dudas existentes con los resultados a largo plazo en cuanto a metástasis a distancia o supervivencia global que se han ido apareciendo en los últimos años, se necesitan más estudios que puedan aclarar todas estas incertidumbres. Hay en marcha varios estudios³³⁻³⁵ que podrían arrojar luz sobre estas cuestiones pero todavía faltan algunos años para poder tener resultados definitivos.

Y para finalizar, ¿es el W&W una propuesta para todos?, pues evidentemente no, se deben de cumplir una serie de requisitos tanto por parte del paciente como por parte de la institución:

- Pacientes con cCR y ¿nCR?
- Capacidad intelectual suficiente para entender los riesgos y beneficios de W&W.

- Compromiso y/o apoyo social/familiar para seguir el estricto programa de seguimiento.

- Contar con los recursos necesarios para garantizar el diagnóstico de cCR:

- ◊ Endoscopistas entrenados
- ◊ Radiólogos expertos en RM del cáncer de recto
- ◊ Toma de decisiones en comité multidisciplinar

- Garantizar un estricto programa de seguimiento en los tiempos establecidos.

- ◊ Consultas de revisión
- ◊ Pruebas complementarias

- Garantizar el tratamiento adecuado en los casos de recurrencia del tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, Dixon E, Buie WD. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* 2010 May;251(5):807–18. doi:10.1097/SLA.0b013e3181dae4ed.
2. Lange MM, Maas CP, Marijnen CAM, Wiggers T, Rutten HJ, Klein Kranenburg E, van de Velde CJH. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *Br J Surg.* 2008 Aug;95(8):1020–8. doi:10.1002/bjs.6126.
3. Pang JH, Jones Z, Myers OB, Popek S. Long term sexual function following rectal cancer treatment. *Am J Surg.* 2020 Nov;220(5):1258–63. doi:10.1016/j.amjsurg.2020.06.064.
4. Diers J, Wagner J, Baum P, Lichthardt S, Kastner C, Matthes N, et al. Nationwide in-hospital mortality rate following rectal resection for rectal cancer according to annual hospital volume in Germany. *BJS Open.* 2020 Apr;4(2):310–9. doi:10.1002/bjs5.50254.
5. Chen TYT, Emmertsen KJ, Laurberg S. Bowel dysfunction after rectal cancer treatment: a study comparing the specialist's versus patient's perspective. *BMJ Open.* 2014 Jan 21;4(1):e003374. doi:10.1136/bmjopen-2013-003374.
6. Donnelly M, Ryan OK, Ryan ÉJ, Creavin B, O'Reilly M, McDermott R, et al. Total neoadjuvant therapy versus standard neoadjuvant treatment strategies for the management of locally advanced rectal cancer: network meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Surg.* 2023 Sep 6;110(10):1316–30. doi:10.1093/bjs/znad177.
7. Lin W, Li C, Clement EA, Brown CJ, Raval MJ, Karimuddin AA, et al. Surgical outcomes in total neoadjuvant therapy for rectal cancer versus standard long-course chemoradiation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2024 Apr 1;279(4):620–30.
8. Simillis C, Khatri A, Dai N, Afentiu T, Jephcott C, Smith S, et al. A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials comparing neoadjuvant treatment strategies for stage II and III rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023 Mar;183:103927.

9. Verheij FS, Omer DM, Williams H, Lin ST, Qin LX, Buckley JT, et al. Long-term results of organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy: the randomized phase II OPRA trial. *J Clin Oncol.* 2024 Feb 10;42(5):500–6. doi:10.1200/JCO.23.01208.
10. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004 Oct;240(4):711–7.
11. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer: correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg.* 2005 Jan;9(1):90–9; discussion 99–101.
12. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim 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 Dec;10(10):1319–28; discussion 1328–9.
13. Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SME, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 10;29(35):4633–40. doi:10.1200/JCO.2011.37.7176.
14. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Aguiar PB, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum.* 2013 Oct;56(10):1109–17. doi:10.1097/DCR.0b013e3182a25c4e.
15. Vaccaro CA, Yazvi FJ, Quintana GO, Santino JP, Sardi ME, Beder D, et al. Locally advanced rectal cancer: preliminary results of rectal preservation after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cir Esp.* 2016 May;94(5):274–916.
16. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Sun Myint A, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):174–83.
17. Kong JC, Guerra GR, Warriar SK, Ramsay RG, Heriot AG. Outcome and salvage surgery following "watch and wait" for rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(3):335–45.
18. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(7):501–13.
19. Zhao GH, Deng L, Ye DM, Wang WH, Yan Y, Yu T. Efficacy and safety of wait and see strategy versus radical surgery and local excision for rectal cancer with cCR response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):232.
20. Yu G, Lu W, Jiao Z, Qiao J, Ma S, Liu X. A meta-analysis of the watch-and-wait strategy versus total mesorectal excision for rectal cancer exhibiting complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy. *World J Surg Oncol.* 2021;19(1):305.
21. Tan S, Gao Q, Cui Y, Ou Y, Huang S, Feng W. Oncologic outcomes of watch-and-wait strategy or surgery for low to intermediate rectal cancer in clinical complete remission after adjuvant chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2023;38(1):246.
22. Du R, Chang Y, Zhang J, Cheng Y, Li Y, Zhang C, et al. Whether the watch-and-wait strategy has application value for rectal cancer with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy? A network meta-analysis. *Asian J Surg.* 2024;47(2):853–63.
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer [Internet]. [cited 2025 Apr 30]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
24. Williams H, Thompson HM, Lin ST, Verheij FS, Omer DM, Qin LX, et al. Endoscopic predictors of residual tumor after total neoadjuvant therapy: a post hoc analysis from the Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma trial. *Dis Colon Rectum.* 2024;67(3):369–76.
25. Wei MZ, Zhao ZH, Wang JY. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in restaging of rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy: a meta-analysis and systematic review. *J Comput Assist Tomogr.* 2020;44(1):102–10.
26. Jayaprakasam VS, Alvarez J, Omer DM, Gollub MJ, Smith JJ, Petkovska I. Watch-and-wait approach to rectal cancer: the role of imaging. *Radiology.* 2023;307(1):e221529.
27. Fernandez LM, São Julião GP, Renehan AG, Beets GL, Papoila AL, Vailati BB, et al. The risk of distant metastases in patients with clinical complete response managed by watch and wait after neoadjuvant therapy for rectal cancer: the influence of local regrowth in the International Watch and Wait Database. *Dis Colon Rectum.* 2023;66(1):41–9.
28. São Julião GP, Fernández LM, Vailati BB, Habr-Gama A, Azevedo JM, Santiago IA, et al. Local regrowth and the risk of distant metastases among patients undergoing watch-and-wait for rectal cancer: what is the best control group? Multicenter retrospective study. *Dis Colon Rectum.* 2024;67(1):73–81.
29. Fernandez LM, São Julião GP, Cerdan Santacruz C, Renehan AG, Cano-Valderrama O, Beets GL, et al. Risks of organ preservation in rectal cancer: data from two international registries on rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2024;JCO2400405.
30. Goffredo P, Suraju MO, Mott SL, Troester AM, Weaver L, Mishra A, et al. Pathologic complete response, total neoadjuvant therapy and the survival paradox in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2024;31(10):6432–42.
31. Troester A, Hassan I, Goffredo P. ASO author reflections: not all pCRs are created equal in rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2024;31(10):6470–1.
32. Scott AJ, Kennedy EB, Berlin J, Brown G, Chalabi M, Cho MT, et al. Management of locally advanced rectal cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2024;42(28):3355–75.
33. ClinicalTrials.gov. Testing the addition of an anti-cancer drug, Irinotecan, to the standard chemotherapy treatment (FOLFOX) after long-course radiation therapy for advanced-stage rectal cancers to improve the rate of complete response and long-term rates of organ preservation (JANUS) [Internet]. NCT05610163.

34. ClinicalTrials.gov. TNT of SCRT+CAPOX vs SCRT+CAPOXIRI for locally advanced rectal cancer (ENSEMBLE) [Internet]. NCT05646511.
35. ClinicalTrials.gov. Short RT versus RCT, followed by chemo. and organ preservation for interm and high-risk rectal cancer patients [Internet]. NCT04246684.