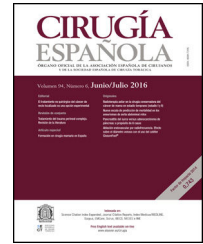




CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Protocolo de estudio

Resección local exclusiva sin tratamiento adyuvante como estrategia de preservación de órgano en cáncer de recto precoz: protocolo de estudio observacional prospectivo

Rodrigo Tovar Pérez^a, Carlos Cerdán-Santacruz^{b,c,*}, Óscar Cano-Valderrama^d, Fernando Jiménez Escovar^e, Blas Flor Lorente^f, Rodrigo O Perez^{g,h,i,1} y Javier García-Septiem^{b,1}

^a General and Digestive Surgery Department, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España

^b Colorectal Surgery Department, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España

^c Colorectal Surgery Department, Clínica Santa Elena, Madrid, España

^d Colorectal Surgery Department, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

^e Colorectal Surgery Department, Hospital de Galdakao Usansolo, Bilbao, España

^f Colorectal Surgery Department, Hospital Politécnico Universitario la Fe, Valencia, España

^g Department of Surgical Oncology, Hospital Beneficencia Portuguesa, São Paulo, Brasil

^h Division of Colorectal Surgery, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brasil

ⁱ Angelita and Joaquim Gama Institute, São Paulo, Brasil

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de febrero de 2024

Aceptado el 12 de abril de 2024

On-line el 30 de mayo de 2024

Palabras clave:

Cáncer de recto precoz

Preservación de órgano

Escisión total del mesorrecto

Escisión local de cáncer de recto

RESUMEN

Introducción: La resección local (RL) es una alternativa a la exéresis mesorrectal total (EMT) que permite evitar su morbilidad asociada en detrimento de la radicalidad oncológica en estadios precoces de cáncer de recto. Existen diversos condicionantes para el éxito de esta estrategia, como factores histológicos de mal pronóstico (FHMP), afección de márgenes de resección, infraestadificación clínica, o complicaciones que pueden conllevar la indicación de cirugía radical con EMT.

Pacientes y método: Se ha diseñado un estudio multicéntrico internacional observacional prospectivo en régimen abierto. Se incluirán pacientes consecutivos diagnosticados de cáncer de recto precoz (cT1N0 en RMN ± ecografía endorrectal) cuyo límite inferior esté a un máximo de 2 cm proximal a la unión anorrectal. El objetivo primario del estudio es determinar la prevalencia global de FHMP tras RL y que obligan a EMT o realización de radioquimioterapia postoperatoria.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carloscerdansantacruz@hotmail.com (C. Cerdán-Santacruz).

¹ Posición de autor senior compartida.

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2024.04.009>

0009-739X/© 2024 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text y data mining, AI training, y similar technologies.

Discusión: La prevalencia de FHMP como factor limitante de éxito de una RL en cáncer de recto distal precoz apenas ha sido objeto de estudio en la literatura, existiendo muy poca información con carácter prospectivo. Considerando el progresivo interés de la estrategia *watch and wait* en cáncer de recto y su posible aplicación en tumores con estadificación precoz, parece necesario conocer esta información.

Los resultados del estudio ayudarán a guiar la práctica clínica en pacientes con cáncer de recto distal precoz. También se conseguirá información de calidad para el diseño de estudios comparativos futuros que permitan mejorar el éxito en preservación de órgano en estos pacientes.

Número de registro: NCT05927584.

© 2024 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text y data mining, AI training, y similar technologies.

Local Excision for organ preservation in early RECTal cancer with No Adjuvant treatment (LORENA Trial): prospective observational study protocol

A B S T R A C T

Keywords:

Early rectal cancer
Organ preservation
Total mesorectal excision
Rectal cancer local excision

Introduction: Local resection (LR) is an alternative to total mesorectal excision (TME) that avoids its associated morbidity to the detriment of oncological radicality in early stages of rectal cancer. There are several conditioning factors for the success of this strategy, such as poor prognosis histological factors (PPHF), involvement of resection margins, clinical under staging, or complications that may lead to the indication for radical surgery with TME.

Patients and method: An international multicenter prospective observational open-label study has been designed. Consecutive patients diagnosed with early rectal cancer (cT1N0 on MRI \pm endorectal ultrasound) whose lower limit is a maximum of 2 cm proximal to the ano-rectal junction will be included. The primary objective of the study is to determine the overall prevalence of PPHF after LR and requiring TME or postoperative radio-chemotherapy. **Discussion:** The prevalence of PPHF conditioning the success of LR in early distal rectal cancer has been scarcely studied in the literature, and there are very few prospective data. Considering the increasing interest in the watch and wait strategy in rectal cancer and its possible application in early-stage tumors, it seems necessary to know this information.

The results of this study will help guide clinical practice in patients with early distal rectal cancer. It will also provide quality information for the design of future comparative studies to improve organ preservation success in these patients.

Trial registration number: NCT05927584.

© 2024 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La resección local (RL) se planteó como una alternativa a la exéresis mesorrectal total (EMT) en casos de cáncer de recto precoz para alcanzar la preservación de órgano y así evitar las secuelas de la cirugía radical¹. Sin embargo, es sabido que este tratamiento es oncológicamente equiparable en casos muy concretos en los que no se detectan una serie de factores histológicos de mal pronóstico (FHMP)², si bien algunos de estos FHMP han sido cuestionados los últimos años, sobre todo la infiltración submucosa profunda³; en caso contrario las posibilidades de afectación ganglionar mesorrectal o el riesgo de recurrencia local son inaceptables^{4,5}, y la RL es insuficiente, recomendándose realizar o completar el tratamiento oncológico mediante cirugía radical con EMT o radio-quimioterapia (Rt/Qt) adyuvante, lo cual supone un fracaso inmediato a la

expectativa de preservación de órgano en algunos de estos casos⁶.

Lamentablemente muchos de estos FHMP solo pueden conocerse tras la evaluación histológica completa de la pieza⁴. Además, pueden acontecer errores en la estadificación preoperatoria o complicaciones en el postoperatorio que obliguen a una resección radical.

Con toda esta información, en un contexto en el que la preservación de órgano es un objetivo deseable por pacientes y clínicos^{7,8}, y en el que las indicaciones del tratamiento con Rt/Qt se han ido ampliando progresivamente hacia tumores en el recto cada vez más superficiales, no por compromiso oncológico del paciente, sino con el único objetivo de poder alcanzar una respuesta clínica completa y sumarse a una estrategia de *watch and wait*⁹, parece muy pertinente, y a la vez relevante, poder ofrecer información actualizada sobre el éxito que supone la RL como única estrategia de tratamiento en

cáncer de recto precoz⁶. Paradójicamente, la calidad de la evidencia de que disponemos hasta el momento es mala, basada en la mayoría de ocasiones en estudios de carácter retrospectivo, en observaciones realizadas en estudios con un objetivo primario distinto, con muestras escasas o en las que se mezclan casos de cáncer tanto de colon como de recto^{3,10}.

Por todos estos motivos, proponemos la realización de un estudio multicéntrico internacional de carácter observacional prospectivo, que permita conocer la proporción de pacientes con cáncer de recto distal estadificados preoperatoriamente como cT1N0M0 que, sometidos a RL, van a presentar FHMP o errores en la estadificación local y que requerirían de completar el tratamiento para poder considerarlos como opciones de tratamiento curativas. Un segundo objetivo del estudio es determinar la tasa global de éxito en preservación de órgano a los 3 años en estos pacientes que comienzan sometiéndose a una RL de cáncer de recto.

Pacientes y método

Diseño del estudio, variables y método

Se propone la realización de un estudio observacional, multicéntrico, prospectivo de cohorte única, a nivel internacional y abierto al reclutamiento de nuevos centros.

Se pretende incluir variables demográficas, clínicas, tanto del paciente como de las características del tumor, detalles operatorios, variables anatomopatológicas y de seguimiento, tanto para registrar posibles complicaciones clínicas a 60 días de la intervención, como de carácter oncológico, prolongando este seguimiento a 3 años tras la resección quirúrgica del tumor primario mediante RL. Los resultados en términos oncológicos se medirán de manera semestral.

De manera específica se registrarán los FHMP de presentar adenopatías y que definirán la necesidad de tratamiento adicional en estos casos, ya sea cirugía radical vs. tratamiento adyuvante con Rt/Qt.

El estudio se define como estudio observacional de práctica clínica habitual, por lo que los investigadores responsables no emitimos ninguna recomendación al respecto, máxime en un momento en el que algunos de los criterios considerados clásicos están en discusión basados en evidencia reciente³. La variabilidad entre centros, siempre que se haga cumpliendo los estándares de calidad y en el entorno de comités multidisciplinares para la valoración de estos casos, es parte de los resultados que se pretenden medir, así como la evolución en términos clínicos y oncológicos derivados de esta variabilidad que pudiera presentarse.

Las variables de resultado postoperatorio o de seguimiento oncológico quedarán registradas en el momento que se diagnostique la misma: necesidad de tratamiento adicional tras RL (EMT vs. Rt/Qt adyuvante), recurrencia local, recurrencia a distancia o mortalidad, independientemente de la causa.

La fecha del último seguimiento deberá corresponder al control al tercer año de los pacientes, al margen de que su evolución haya resultado sin eventos y no haya habido entradas en su registro. La única excepción para esto son los casos en que se produzca mortalidad, en los que

obviamente, la fecha del último control coincidirá con la fecha de muerte del paciente.

Se realizará un registro prospectivo mediante inclusión de pacientes a través de la plataforma en línea *Research Electronic Data Capture* (REDCap). En la base de datos REDCap no se cargará ni almacenará ninguna información que permita identificar al paciente. Al margen de eso, la información introducida en dicha plataforma está protegida mediante cifrado.

Población a estudio

Se incluirán pacientes con cáncer de recto distal en estadio precoz (cT1N0M0) después de realizar el estudio clínico, radiológico y endoscópico que cumplan criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Se informará a los pacientes del objetivo del estudio y se les ofrecerá la participación en el mismo antes de la intervención. En todos los casos se deberá entregar y cumplimentar debidamente el documento de consentimiento informado.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Biopsia de adenocarcinoma rectal infiltrante.
- Biopsia preoperatoria de adenoma o adenocarcinoma intramucoso con criterios endoscópicos o radiológicos de lesión sospechosa de adenocarcinoma, que tengan un diagnóstico histológico de adenocarcinoma infiltrante tras la RL.
- Tumor de recto cuyo límite inferior esté a un máximo de 2 cm proximal a la unión anorrectal tanto en el tacto rectal como en las pruebas radiológicas, idealmente en la RM (fig. 1).

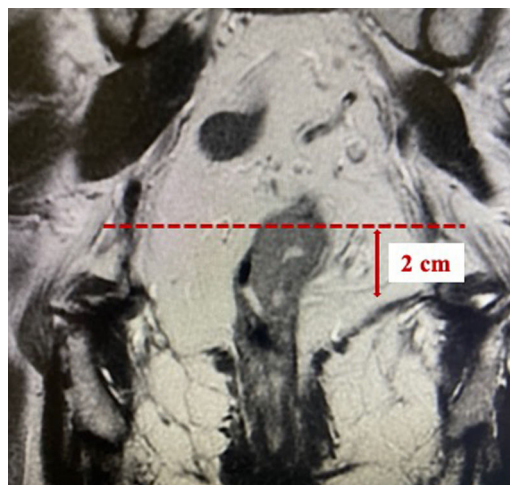


Figura 1 – Vista coronal potenciada en T2 de resonancia magnética (RM) que muestra un tumor rectal y su relación con el aparato esfinteriano y músculo puborrectal (línea de puntos roja). Los tumores que sean incluidos en el estudio deben tener una extensión no superior a 3 cm y su límite inferior no debe superar la línea discontinua que se muestra en la figura.

- Tumores con un tamaño inferior o igual a 3 cm.
- Estadificación clínica preoperatoria de cT1N0M0, basado en la realización de endoscopia, resonancia magnética ± ecografía endorrectal.
- a. Criterios endoscópicos: patrón de criptas V o superior según la clasificación de Kudo, que define lesiones infiltrantes, a pesar de que la histología preoperatoria no sea confirmatoria¹¹.
- b. Criterios ultrasonográficos: el tumor, de aspecto hipoeicoico, invade la capa hipereicoica intermedia (submucosa), pero no invade la capa hipoeicoica más externa (muscular propia).
- c. Criterios radiológicos en RM: el tumor invade la submucosa sin extensión a la capa muscular propia del recto. Se aprecia una sustitución por señal anómala de la característica imagen con baja señal a nivel de la submucosa. En otros términos, implicaría la pérdida del signo de la cebrá en un recto con pared de estructura normal¹².
- Casos en los que, tras discusión en comité multidisciplinar, se decida RL con intención curativa como tratamiento único, independientemente del abordaje, tanto endoscópico como quirúrgico por vía transanal.
- Tumores con criterios histológicos de buen pronóstico o bajo riesgo identificables preoperatoriamente, o se carezca de información a ese respecto:
 - Infiltración submucosa inferior a 1000 μm (sm1 de la clasificación de Kikuchi)¹³.
 - Ausencia de *budding* tumoral.
 - Resección en una sola pieza si es que han sido sometidos a resección endoscópica previa.
 - Ausencia de invasión linfática, vascular y perineural.
 - Grado histológico bajo.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de edad.
- Histología definitiva distinta de adenocarcinoma infiltrante.
- Tumores cuyo límite inferior esté por encima de 2 cm proximales al anillo anorrectal según la imagen de resonancia magnética preoperatoria.
- Pacientes con cáncer de recto con estadificación local distinta de cT1N0M0 (cualquier T > 1 o cualquier N+ o M+).
- Tumores de un tamaño superior a 3 cm.
- Presencia de factores de mal pronóstico histológicos detectados en fase preoperatoria:
 - Infiltración submucosa superior a 1000 μm (sm2 y sm3 de la clasificación de Kikuchi).
 - Presencia de *budding* tumoral.
 - Resección fragmentada si es que han sido sometidos a resección endoscópica previa.
 - Presencia de invasión linfática, vascular y perineural.
 - Grado histológico alto.
- Pacientes en los que durante su discusión en comité multidisciplinar de tumores se haya planificado la necesi-

dad de administración de tratamiento sistémico mediante Rt/Qt combinada con la RL, ya sea de manera neoadyuvante o adyuvante, independientemente de su estadificación clínica preoperatoria o estadificación patológica postoperatoria.

Objetivos

Objetivo primario

1. Determinar la prevalencia global de FHMP tras RL y que obligan a tratamientos adicionales tras RL inicial.
2. Determinar la tasa de pacientes con recto distal superficial que mantienen el recto *in situ* a los 3 años de seguimiento, tras la realización de RL como tratamiento inicial.

Objetivos secundarios

1. Registrar la tendencia actual en cuanto a la selección de tratamiento de rescate tras RL en pacientes con cáncer de recto distal superficial cT1N0M0 con FHMP en la pieza.
2. Determinar la prevalencia de otras causas, fundamentalmente la presencia de complicaciones graves tras RL o infraestadificación, que obligan a proctectomía y supone un fracaso de la estrategia basada en RL de manera inicial como estrategia de preservación de órgano a medio/largo plazo.
3. Describir el tipo de cirugía de rescate empleado en los casos en que se precisa, EMT vs. amputación abdomino-perineal, así como la calidad de la pieza operatoria, especialmente la tasa de márgenes afectos, calidad del mesorrecto y perforaciones a nivel de recto.
4. Definir los resultados oncológicos a 3 años (supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad) en función de las estrategias empleadas, e inferir si la RL tentativa en casos con factores de mal pronóstico desconocidos *a priori* constituye un riesgo para los pacientes.
5. Establecer la morbilidad postoperatoria actual y realizar una clasificación de la misma según Clavien-Dindo tras cirugía mediante RL en cáncer de recto superficial distal.

Se realizará un análisis intermedio al finalizar el reclutamiento de cara a describir la tasa de fracaso inmediato de la RL.

Plazos previstos

- Inclusión de centros participantes: hasta la finalización del reclutamiento.
- Comienzo del reclutamiento: 1 de enero de 2024.
- Volumen anual estimado de pacientes por centro: 1 a 5.
- Número de centros participantes: un mínimo de 30.
- Plazo previsto de finalización de la inclusión de pacientes para el estudio: 31 de diciembre de 2024.
- Análisis intermedio de la incidencia de FHMP y la indicación precoz de cirugía radical: febrero de 2025.
- Plazo previsto de finalización del seguimiento de los pacientes incluidos: 31 de diciembre de 2027 (fig. 2).

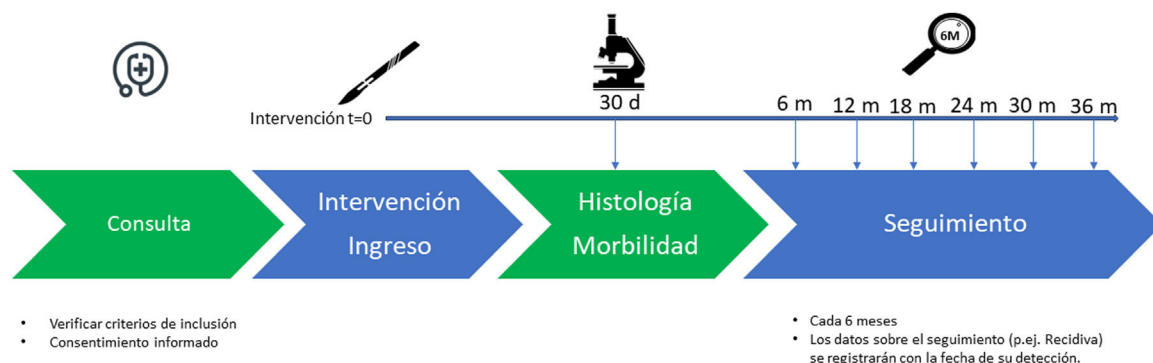


Figura 2 – Línea de tiempo del estudio LORENA con los distintos momentos de entrada de información en la base de datos REDCap. Estas entradas de información son las establecidas en el protocolo de estudio, al margen de la práctica clínica habitual de cada institución participante.

Cálculo del tamaño muestral

La tasa de éxito de la RL en cáncer de recto como tratamiento exclusivo de cáncer de recto precoz es desconocida debido a la ausencia de datos prospectivos en que se hayan controlado de manera precisa la presencia de factores de riesgo histológico en la pieza.

Extrapolando de datos procedentes del estudio STAR-TREC, más concretamente del subanálisis procedente de los datos del TREC trial, establecemos que estos criterios pueden llegar a aparecer hasta en un 70% de los pacientes, si bien esto no forma parte de los objetivos del estudio y este dato no puede considerarse exacto¹⁴.

Aceptando esta cifra del 70% como referencia, un riesgo α de 0,05 y un riesgo β de 0,2, en un test de dos colas se necesitaría un total de 181 pacientes para identificar una diferencia de 0,1 unidades. Se ha estimado una proporción de pérdidas del 5%.

Método estadístico

Se realizará un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas. Las variables categóricas se presentarán como porcentajes y frecuencias. Las variables cualitativas se presentarán como porcentajes y frecuencias. Las variables cuantitativas se describirán como media y desviación estándar (DE) si siguen una distribución normal o como mediana y rango intercuartílico (RIQ) en caso de asimetría.

La asociación entre las variables recogidas y las variables objetivo del estudio se realizará mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher, según corresponda, en el caso de variables categóricas y, para variables continuas, mediante la prueba T de Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney, respectivamente, según su distribución se ajuste o no a la normal.

Los parámetros de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recurrencia local y supervivencia libre de EMT se estimarán usando el método de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Los pacientes perdidos en el seguimiento serán censurados.

Los datos obtenidos de cada paciente serán introducidos en una base de datos y el análisis de los mismos se realizará con un programa estadístico Stata 13.1 (StataCorp, Texas, EE.UU.).

Discusión

La preservación de órgano se ha convertido durante los últimos años en un tema trascendental dentro del cáncer de recto localmente avanzado, siendo incluso objetivo primario en algunos ensayos clínicos publicados recientemente, lo que supone un hecho novedoso y un claro cambio de paradigma en este campo. Además, también se han realizado y hay en marcha varios estudios, algunos de ellos con diseño aleatorizado, que han explorado los resultados oncológicos de distintas estrategias que incluyen la administración de Rt/Qt en pacientes con tumores más superficiales^{9,14,15}, no por el riesgo oncológico de los mismos, sino con la única intención de conseguir la preservación de órgano, evitando las secuelas postoperatorias y funcionales de una cirugía radical mediante EMT.

Los progresos en las estrategias de tratamiento neoadyuvante en casos de cáncer de recto localmente avanzado han permitido conseguir tasas de preservación de órgano mediante W&W de hasta el 50% a los 3 años de seguimiento¹⁶, y experiencias iniciales con este tipo de estrategias en casos de tumores más precoces, cT2N0M0, permiten hacer pensar en que estas cifras podrían alcanzar cerca del 80% de supervivencia con recto in situ⁹.

En casos de tumores de recto cT1N0M0, la probabilidad de infratratamiento mediante RL se puede estimar a partir de factores histológicos que solo conoceremos tras realizar el procedimiento. La vigilancia tras la RL y la detección de una recidiva local y el tratamiento de la misma pueden suponer un reto, con un aumento significativo de la morbilidad.

La RL en cáncer de recto es una forma de preservación de órgano que cuando se pretende aplicar de forma aislada está indicada exclusivamente para casos seleccionados de cáncer de recto precoz, en estadios iniciales de la enfermedad, en los que además se presentan datos histológicos de buen pronóstico y sin riesgo asociado de que puedan existir adenopatías

mesorrectales afectas^{2,4}. Varios de estos condicionantes únicamente pueden conocerse tras la intervención, determinando así la necesidad de completar el tratamiento, ya sea con cirugía radical o mediante Rt/Qr postoperatoria, considerando la primera opción como convencional⁶, y como la única admitida en la mayoría de las guías clínicas publicadas sobre cáncer de recto^{17,18}.

Además, existen grupos en la actualidad que, basado en publicaciones recientes, ponen en duda la necesidad absoluta de tratamientos complementarios ante la presencia de determinados factores de riesgo clásicos, como es la infiltración profunda de la submucosa³. Existe una limitación importante a tener en cuenta todavía en estos trabajos, y es la mezcla de pacientes con tumores de colon y tumores de recto, así como el carácter observacional y retrospectivo de los mismos.

Por otro lado, como un peligro latente adicional, en caso de tener que completar el tratamiento mediante cirugía radical, algunos autores advierten de un empeoramiento de los resultados tras la RL, en relación con mayor dificultad técnica o por el riesgo de diseminación celular durante la intervención previa¹⁹, situación esta que conviene controlar y medir de manera precisa y paulatina dado el alto impacto que puede ocasionar en nuestros pacientes.

LORENA trial es el primer registro prospectivo internacional de los resultados de la RL como tratamiento exclusivo del cáncer de recto precoz que se centra en la preservación de órgano, y que pretende establecer la frecuencia exacta con la que aparecen los criterios histológicos de mal pronóstico en un contexto de práctica clínica habitual y, por lo tanto, el riesgo potencial de imposibilidad para realizar una estrategia de preservación de órgano en este contexto, en función de la aplicación de las distintas opciones de rescate que existen.

Considerando que los tumores cT1N0M0 son los más privilegiados en términos oncológicos y los que *a priori* deberían considerarse más favorables para poder hacer estrategia de preservación de órgano, en caso de que las cifras que se alcanzasen con la RL de manera aislada en los casos de tumores cT1N0M0 de recto estuviesen alejadas de las que se mencionaron previamente en el contexto de tumores localmente avanzados (50%)¹⁶ o no tan superficiales, cT2N0M0 (80%)⁹, estaría entonces justificado el diseño de estudios que investigasen nuevas opciones terapéuticas o de algunas estrategias ya descritas previamente, pero en esta ocasión mediante el diseño de estudios controlados.

Consideraciones éticas

El presente protocolo de estudio ha sido aprobado por el comité de ética local del Hospital de La Princesa de Madrid. Número de registro 08/23-5216.

Financiación

El presente estudio es beneficiario de una de las becas de investigación concedidas por la Asociación Española de Cirujanos.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara potenciales conflictos de interés en relación con el presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paty PB, Nash GM, Baron P, Zakowski M, Minsky BD, Blumberg D, et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg*. 2002;236:522-9. discussion 9-30.
2. Saraste D, Gunnarsson U, Janson M. Predicting lymph node metastases in early rectal cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49:1104-8.
3. Zwager LW, Bastiaansen BAJ, Montazeri NSM, Hompes R, Barresi V, Ichimasa K, et al. Deep Submucosal Invasion Is Not an Independent Risk Factor for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022;163:174-89.
4. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15:788-97.
5. Leijtens JWA, Smits LJH, Koedam TWA, Orsini RG, van Aalten SM, Verseveld M, et al. Long-term oncological outcomes after local excision of T1 rectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2023;27:23-33.
6. Aguirre-Allende I, Enriquez-Navascues JM, Elorza-Echaniz G, Etxart-Lopetegui A, Borda-Arribabalaga N, Saralegui Ansorena Y, et al. Early-rectal Cancer Treatment: A Decision-tree Making Based on Systematic Review and Meta-analysis. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2021;99:89-107.
7. Gunjur A, Chazan G, Newnham G, McLachlan SA. Pilot Study of Patients' Preferences for Immediate Resection Versus a Watch and Wait Approach After Neoadjuvant Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer. *JCO Oncol Pract*. 2021;17:e149-57.
8. Cerdan-Santacruz C, Vailati BB, Sao Juliao GP, Habr-Gama A, Perez RO. Watch and wait: Why, to whom and how. *Surg Oncol*. 2022;43:101774.
9. Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Vailati BB, Sabbaga J, Aguilar PB, Fernandez LM, et al. Organ Preservation in cT2N0 Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiation Therapy: The Impact of Radiation Therapy Dose-escalation and Consolidation Chemotherapy. *Ann Surg*. 2019;269:102-7.
10. Johnstone MS, McSorley ST, McMahon AJ. Management of malignant T1 colorectal cancer polyps: results from a 10-year prospective observational study. *Colorectal Dis*. 2023;25:1960-72.
11. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T, et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol*. 1994;47:880-5.
12. Fernandes MC, Gollub MJ, Brown G. The importance of MRI for rectal cancer evaluation. *Surg Oncol*. 2022;43:101739.
13. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, et al. Management of early invasive colorectal cancer Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:1286-95.
14. Bach SP, Gilbert A, Brock K, Korsgen S, Geh I, Hill J, et al. Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:92-105.

15. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn PB, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1537–46.
16. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2022;40:2546–56.
17. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28 Suppl_4:iv22–40.
18. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer, Version 2. 2021.
19. Morino M, Allaix ME, Arolfo S, Arezzo A. Previous transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer represents a risk factor for an increased abdominoperineal resection rate. *Surg Endosc.* 2013;27:3315–21.