

À propos de l'autrice



Tharani Krishnan, M.D.

La D^{re} Tharani Krishnan est oncologue médicale et elle a terminé sa formation en Australie-Méridionale. Elle termine présentement un stage postdoctoral en recherche clinique sur les cancers gastro-intestinaux au *BC Cancer Vancouver*, au Canada. Elle a également obtenu une maîtrise en leadership et gestion de la santé à l'Université *New South Wales*.

Affiliation de l'autrice : BC Cancer - Vancouver, Vancouver (C.-B., Canada)

Approches personnalisées et soins centrés sur le patient : le paysage actuel du traitement néoadjuvant dans le cancer du rectum

Tharani Krishnan, M.D.

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus diagnostiqué au Canada et dans le monde¹. Bien que le taux de mortalité ait diminué, il reste la deuxième tumeur maligne la plus mortelle dans le monde.

Pour les patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé (CRLa), plusieurs nouveaux concepts ont été introduits ces dernières années pour la séquence et la désescalade des traitements. L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne pour la stadification initiale et l'évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant est devenue un élément clé du bilan du CRLa, faisant appel à l'expertise de radiologistes spécialisés. Les centres de traitement du cancer du rectum suivant un grand nombre de ces patients ont adopté le traitement néoadjuvant total (TNT) comme approche privilégiée pour de nombreux patients atteints de CRLa. Il existe un intérêt croissant pour le fait de raccourcir la durée de la chimiothérapie ou de la radiothérapie, voire d'omettre complètement la radiothérapie pour certains patients, afin de réduire le fardeau des toxicités

à long terme. Pour les patients qui obtiennent une réponse clinique complète (RCc) ou quasi complète (RCq) aux thérapies néoadjuvantes, la prise en charge sans chirurgie est apparue comme une option permettant d'éviter les complications d'une exérèse totale du mésorectum (ETM).

Ce changement de paradigme a donné lieu à de nombreuses options de traitement pour plusieurs patients atteints de cancer du rectum, permettant une approche plus individualisée et multidisciplinaire des soins². Cette revue résumera les données récentes sur les approches thérapeutiques néoadjuvantes dans le cancer du rectum afin de fournir un contexte à ce changement de paradigme vers une stratégie thérapeutique sur mesure.

Traitement néoadjuvant total

La chimioradiothérapie (CRT) néoadjuvante est le standard de soins établi pour les patients atteints d'un cancer du rectum de stade II et III depuis les résultats de l'étude *German Rectal Cancer Study*, il y a 20 ans³. Plus récemment, cependant, il y a un intérêt croissant pour déplacer la chimiothérapie systémique plus tôt dans la

séquence de traitement, ce qui a mené au concept de TNT, selon lequel toute la chimiothérapie est administrée avant l'intervention chirurgicale.

Les avantages potentiels de ce changement dans la séquence de traitement peuvent être divisés en trois catégories : l'efficacité, la sécurité et l'adhésion thérapeutique. Les preuves issues de multiples essais montrent que le TNT améliore les résultats oncologiques par rapport à la CRT standard seule. Dans l'essai PRODIGE-23, le schéma FOLFORINOX (oxaliplatine, leucovorine, 5-fluorouracile [5-FU] et irinotécan) administré avant la CRT préopératoire a été comparé à la CRT préopératoire standard avec la chimiothérapie adjuvante FOLFOX (oxaliplatine, leucovorine et le 5-FU)⁴. Les résultats actualisés à 7 ans de cet essai ont montré un avantage en termes de survie sans maladie (SSM) et de survie globale (SG) pour le groupe TNT⁵. L'essai RAPIDO a utilisé un bras expérimental légèrement différent, à savoir une radiothérapie de courte durée suivie de trois mois de FOLFOX avant la chirurgie, par rapport à une CRT de longue durée suivie de la chirurgie et d'une chimiothérapie adjuvante facultative⁶. Les résultats les plus récents de cet essai ont montré un avantage durable dans le bras TNT pour ce qui est de la survie sans échec au traitement. Dans cet essai, aucune différence de SG n'a été observée entre les deux groupes et, fait intéressant, le taux de rechute locorégionale était plus élevé dans le groupe TNT que dans le groupe CRT de longue durée⁷. L'essai de phase III TNTCRT différait également légèrement dans son groupe expérimental, comparant le TNT à base de CAPOX (capécitabine et oxaliplatine) à la CRT longue standard avec une chimiothérapie adjuvante (**Tableau 1**). Cette étude a également montré une amélioration significative de la SSM dans le groupe TNT, mais aucune différence en termes de SG⁸.

En ce qui concerne l'innocuité et la compliance au traitement, de nombreuses études ont montré des taux similaires ou réduits de toxicité grave avec une approche de TNT^{4,6,8,9}. Le risque chirurgical et les taux de complications ne semblent pas être significativement aggravés par le passage à la chimiothérapie préopératoire comparativement à la chimiothérapie adjuvante standard, même avec l'utilisation du FOLFIRINOX dans l'essai PRODIGE-23⁴.

La sélection des patients est déterminante pour garantir un bénéfice maximal du TNT, minimiser le surtraitement des patients dont la maladie est à un stade moins avancé et éviter les complications inutiles liées à la chimiothérapie.

Lorsque cela est possible, les cas doivent être examinés au sein d'un comité multidisciplinaire de diagnostic et de traitement du cancer. Les critères d'inclusion spécifiques pour le TNT diffèrent entre les essais actuels. Par exemple, dans l'essai PRODIGE-23, les patients atteints d'un cancer cT3 ou cT4 ont été inclus. Les essais RAPIDO et TNTCRT ont de leur côté inclus une cohorte à plus haut risque, y compris les patients atteints de cancer de stade cT4a ou cT4b présentant une invasion vasculaire extramurale (EMVI), une invasion du fascia mésorectal (FMR) ou un statut ganglionnaire plus important (cN2 ou ganglions latéraux hypertrophiés)^{4,6}. De manière générale, les patients doivent être au stade 3 de la maladie et/ou présenter des caractéristiques de haut risque pour tirer un bénéfice maximal de cette intensification du traitement.

Approche exempte de radiothérapie

Une approche sans radiothérapie est apparue comme une option potentielle pour certains patients; la prévention de la toxicité à long terme de la radiothérapie étant l'un des facteurs clés. Des preuves récentes proviennent de l'étude PROSPECT, un essai randomisé de non-infériorité chez des patients atteints de cancers du haut et du moyen rectum de stade précoce ou intermédiaire-avancé¹⁰. Les patients ont soit reçu une CRT standard à long terme, soit trois mois de FOLFOX suivis d'une CRT selon la réponse (réponse tumorale < 20 % ou < 5 cycles reçus en raison de la toxicité), suivis de la chirurgie et d'une chimiothérapie adjuvante. Seulement 9 % des patients du groupe expérimental ont eu besoin d'une CRT néoadjuvante. L'essai a atteint son paramètre d'évaluation principal, confirmant la non-infériorité de FOLFOX suivi d'une CRT sélective. Il est intéressant de souligner que douze mois après le traitement, les patients du groupe expérimental ont rapporté moins de troubles de l'intestin, de la vessie et de la sexualité que ceux du groupe de la CRT standard.

L'omission de la radiothérapie est apparue comme une option utile pour certains sous-groupes de patients, tels que les jeunes femmes souhaitant préserver leur fertilité. La sélection des patients est à nouveau importante, l'étude PROSPECT ayant exclu les patients atteints d'une maladie T4 et N2 et ceux atteints d'un cancer du bas rectum. Les approches futures potentielles incluent l'élargissement de l'omission de la radiothérapie aux patients atteints de cancers du

Auteurs	Année	Nom	Phase	Patients	Stade clinique inclus	ETM obligatoire	Suivi jalon (ans)	Groupes à l'étude	SSM	SG	RCp
Système de réparation des mésappariements efficace											
Conroy et al. ^{4,5}	2021, 2023	PRODIGE-23	ECR de Phase III RCT	461	T3-4	Oui	7	3 mois FOLFIRINOX, suivi d'une CRT longue avant ETM, suivie d'une CTa x 3 mois	66,2 % c. 60,4 % [S]	76,3 % c. 71,9 % [S]	28 % c. 12 % [S]
Bahadoer et al. ^{6,7}	2021	RAPIDO	ECR de Phase III RCT	912	Au moins 1 parmi : T4a/b, EMVI, N2, invasion du FMR ou ganglions latéraux	Oui	5	CRT courte suivi de CAPOX ou FOLFOX x 3 mois avant ETM	ETLM 27,8 % c. 34 % [S]	81,7 % c. 80,2 % [NS]	28 % c. 14 % [S]
Wang et al. ⁸	2024	TNTCRT	ECR de Phase III RCT	458	T4, N2, T3c-d avec EMVI, FMR menacé	Oui	3	1 cycle de CAPOX, suivi de 2 cycles CAPOX avec RT concomitante, suivi de 3 autres cycles CAPOX, avant ETM	76,8 % c. 67,9 % [S]	89,8 % c. 88,2 % [NS]	27,5 % c. 9,8 % [S]
Schrag et al. ¹⁰	2023	PROSPECT	Phase III randomisée de non-infériorité	1128	T2N1, T3N0 ou T3N1	Oui (chirurgie préserve le sphincter)	5	CRT longue avant ETM, suivi d'une CTa	80,8 % c. 78,6 %	89,5 % c. 90,2 %	21,9 % c. 24,3 %

Auteurs	Année	Nom	Phase	Patients	Stade clinique inclus	ETM obligatoire	Suivi jalon (ans)	Groupes à l'étude	SSM	SG	RCp
Verheij et al. ^{19,20}	2024	OPRA	Phase II randomisée	324	T3-4N0 ou N1-2	Non	5	CTi-CRT avant ETM ou omission Cx CRT-CTc avant ETM ou omission Cx	71 % et 69 %	88 % et 85 %	Survie sans ETM 39 % et 54 %
Déficit du SRM											
Cercek et al. ^{15,16}	2022, 2024	Étude sur le dostarlimab	Phase II	42	II et III	Non	1,5	Dostarlimab x 6 mois, suivi d'une omission Cx si RCC, ou CRT et ETM si maladie résiduelle	100 %	100 %	RCC 100 %
Chen et al. ¹⁷	2023	Étude sur le sintilimab	Phase II	16	T3-4 ou N+	Non	1,5	Sintilimab x 8 cycles avant ETM ou omission Cx, ou sintilimab x 4 cycles avant ETM suivi de 4 cycles de sintilimab en adjuvant +/- CAPOX	100 %	100 %	RCC 75 %

Tableau 1 : Principaux essais récents dans le traitement néoadjuvant du cancer du rectum; avec l'aimable autorisation de Tharani Krishnan, M.D. **Abréviations** : **CRT** : chimioradiothérapie; **CRT-CTc** : chimioradiothérapie suivie d'une chimiothérapie de consolidation; **CTa** : chimiothérapie adjuvante; **CTi-CRT** : chimiothérapie d'induction, suivie d'une chimioradiothérapie; **Cx** : chirurgie; **ECR** : essai contrôlé randomisé; **EMVI** : envahissement vasculaire extramural; **ETLM** : échec au traitement lié à la maladie; **FMR** : fascia mésorectal; **NS** : non significatif; **RCC** : réponse clinique complète; **RCp** : réponse pathologique complète; **RCq** : réponse clinique quasi complète; **S** : significatif; **SG** : survie globale; **SRM** : système de réparation des mésappariements de l'ADN; **SSM** : survie sans maladie.

rectum de stade précoce. À titre d'exemple, l'essai Neo-RT, présentement en recrutement, explorera le rôle de la chirurgie minimalement invasive après un traitement néoadjuvant par FOLFOX et une radiothérapie sélective chez des patients atteints de cancers du rectum T1 et T2¹¹.

Thérapie néoadjuvante aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire dans le cancer du rectum présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN

Jusqu'à 10 % des cancers du rectum peuvent être porteurs d'un déficit germlinal ou somatique dans le système de réparation des mésappariements (dSRM) de l'ADN et répondent moins bien à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine^{12,13}. Pour les patients atteints d'un CCR avancé avec dSRM, le traitement de première intention standard établi est l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire (IPCI) pembrolizumab¹⁴.

Plusieurs études prospectives portant sur des patients atteints d'un CCR de stade précoce avec dSRM ont récemment démontré des réponses solides aux IPCI. Chez les patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé présentant un dSRM en particulier, un traitement de 6 mois par dostarlimab a permis d'obtenir un taux de réponse clinique complète de 100 % dans une étude de phase II à bras unique portant sur 42 patients^{15,16}. Avec un suivi médian de 17 mois, aucun patient n'a eu besoin d'une CRT ou d'une intervention chirurgicale. Une autre étude de phase II portant sur le sintilimab en néoadjuvant, administré pendant 12 à 24 semaines, a permis d'obtenir une réponse clinique complète chez 12 patients sur 15¹⁷. Bien que prometteuses et susceptibles de modifier la pratique, des études de plus grande envergure avec un suivi plus long sont attendues pour confirmer le bénéfice durable des IPCI en néoadjuvant. Plusieurs questions restent sans réponse, comme la durée optimale du traitement, la nécessité d'un traitement combiné par IPCI et le rôle de la prise en charge sans chirurgie pour une guérison durable après les IPCI. L'accès à ces thérapies en dehors d'un essai clinique reste un problème au Canada, les IPCI n'étant approuvés qu'en première intention dans le cadre de la maladie métastatique avec un dSRM.

Prise en charge avec omission de la chirurgie

Les patients atteints d'un cancer du rectum sont de plus en plus nombreux à souhaiter une prise en charge sans chirurgie. L'objectif de l'omission de la chirurgie est principalement de permettre la préservation d'organe et de minimiser le risque de complications tardives, y compris l'incontinence urinaire et les dysfonctionnements intestinaux et sexuels. Ceci est particulièrement important pour les patients atteints de cancers du bas rectum, qui souhaitent souvent éviter la stomie permanente associée à une résection abdominopérinéale. Une enquête menée au Canada auprès de patients a révélé que ces derniers étaient prêts à accepter une diminution absolue de 20 % de la survie pour une prise en charge non chirurgicale par rapport à la résection abdominopérinéale, tandis que les médecins n'acceptaient qu'une réduction de 5 % de la survie¹⁸.

Alors que l'approche de prise en charge sans chirurgie était initialement prévue chez les patients ayant obtenu une réponse clinique complète après une CRT seule, le traitement néoadjuvant total a permis une désescalade maximale et pourrait permettre une approche sans chirurgie chez la moitié des patients atteints d'un CRIa. Dans une étude prospective de phase II, l'augmentation de la durée de la chimiothérapie de zéro à trois mois après la CRT a permis d'obtenir des taux de réponse pathologique complète (RCp) plus élevés (18 % à 38 %) ⁹. En outre, un groupe intermédiaire de patients qui obtiennent une réponse clinique quasi complète après la TNT peut également bénéficier d'une approche sans chirurgie.

Dans l'essai randomisé de phase II OPRA, les patients ont reçu soit une chimioradiothérapie suivie de quatre mois de chimiothérapie de consolidation (CRT-CTc), soit une chimioradiothérapie après une chimiothérapie d'induction (CTi-CRT). Les patients ayant obtenu une réponse clinique complète ou quasi complète se sont vu offrir une approche sans chirurgie; autrement, une exérèse totale du mésorectum était recommandée. Les taux de survie sans maladie à 5 ans étaient similaires entre les deux groupes¹⁹. Cependant, la survie sans exérèse totale était de 54 % dans le groupe RCT-CTc et de 39 % dans le groupe CTi-CRT. Parmi les patients dont la tumeur a évolué, 94 % des cas sont survenus au cours des deux premières années. La SSM était similaire pour les patients ayant subi une ETM

après un traitement néoadjuvant et une ETM après une évolution locale de la tumeur (rattrapage). L'analyse actualisée montre une préservation d'organe chez environ la moitié des patients, avec des taux plus élevés (77 %) chez ceux qui ont une réponse clinique complète que chez ceux qui ont une réponse clinique quasi complète (40 %) ²⁰.

Une évaluation précise de la réponse clinique de la tumeur après le traitement néoadjuvant est essentielle à la sélection des patients pour qui une approche sans chirurgie conviendrait. Dans l'essai OPRA, les patients présentaient un adénocarcinome rectal confirmé par biopsie et ont été stadifiés par une IRM pelvienne, une coloscopie complète et une tomodensitométrie (TDM) du thorax, de l'abdomen et du bassin. La réévaluation a eu lieu après 8 ± 4 semaines après la fin du traitement néoadjuvant et comprenait un toucher rectal, une endoscopie et une IRM. Lors de la consultation initiale, il convient de prendre en compte les caractéristiques de base associées à des taux de réponse clinique complète plus faibles, telles qu'une tumeur située à < 1 mm de la marge de résection circonférentielle, un EMVI et une atteinte étendue des ganglions mésorectaux/pelviens. En outre, il existe des limites à la distinction précise entre les modifications post-radiques et la maladie résiduelle, ce qui peut compliquer la décision de proposer ou non une prise en charge sans chirurgie à un patient.

La prise en charge avec omission de la chirurgie devrait être entreprise dans des centres qui voient un nombre élevé de patients atteints de CR, avec des radiologistes en IRM et des chirurgiens colorectaux expérimentés, et idéalement dans le cadre d'un essai clinique ou d'un protocole standardisé. Des essais en cours étudient les algorithmes optimaux d'administration du TNT et d'évaluation de la réponse afin d'augmenter encore le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'une stratégie de traitement exempte de chirurgie.

Conclusion

L'approche néoadjuvante du cancer du rectum est un domaine en pleine évolution. Les résultats de plusieurs essais cliniques menés ces dernières années ont conduit à un changement de paradigme vers l'élaboration d'une séquence de traitement individualisée qui correspond aux objectifs du patient. L'amélioration des options thérapeutiques systémiques, de la radiothérapie et de l'expertise chirurgicale

peut potentiellement épargner aux patients des séquelles indésirables à long terme, tout en maintenant les résultats oncologiques. Une approche multidisciplinaire concertée devrait être considérée comme essentielle à l'élaboration de stratégies appropriées centrées sur le patient pour les individus atteints d'un cancer du rectum localement avancé.

Autrice correspondante :

Tharani Krishnan, M.D.

Courriel : tharani.krishnan@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers :

Aucune.

Références :

1. Canadian Cancer Statistics Advisory Committee in collaboration with the Canadian Cancer Society, Statistics Canada and the Public Health Agency of Canada. Canadian Cancer Statistics 2023 [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 4]. Available from: <https://cancer.ca/en/research/cancer-statistics/canadian-cancer-statistics>
2. Deschner BW, VanderWalde NA, Grothey A, Shibata D. Evolution and Current Status of the Multidisciplinary Management of Locally Advanced Rectal Cancer. *JCO Oncol Pract*. 2021 Jul 21;17(7):383-402.
3. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731-40.
4. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 May 1;22(5):702-15.
5. Conroy T, Etienne PL, Rio E, Evesque L, Mesgouez-Nebout N, Vendrely V, 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. 2023 Jun 7;41(17_suppl):LBA3504.
6. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EMK, 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 Jan 1;22(1):29-42.
7. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, Bahadoer RR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Roodvoets AGH, et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery

- Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery: A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial. *Ann Surg.* 2023 Oct 1;278(4):e766.
8. Wang X, Liu P, Xiao Y, Meng W, Tang Y, Zhou J, et al. Total neoadjuvant treatment with long-course radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in local advanced rectal cancer with high risk factors (TNTCRT): A multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2024 Jun 10 [cited 2024 Jun 4];42(17_suppl):LBA3511.
 9. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg.* 2011 Jul;254(1):97–102.
 10. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2023 Jul 27;389(4):322–34.
 11. NIH U.S. National Library of Medicine. Neoadjuvant Chemotherapy, Excision And Observation vs Chemoradiotherapy For Rectal Cancer [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06205485>
 12. Alex AK, Siqueira S, Coudry R, Santos J, Alves M, Hoff PM, et al. Response to Chemotherapy and Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer With DNA Deficient Mismatch Repair. *Clin Colorectal Cancer.* 2017 Sep 1;16(3):228–39.
 13. Papke DJ, Yurgelun MB, Noffsinger AE, Turner KO, Genta RM, Redston M. Prevalence of Mismatch-Repair Deficiency in Rectal Adenocarcinomas. *New England Journal of Medicine.* 2022 Nov 3;387(18):1714–6.
 14. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2020 Dec 3;383(23):2207–18.
 15. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jun 6;386(25):2363.
 16. Cercek A, Sinopoli JC, Shia J, Weiss JA, Temple L, Smith JJ, et al. Durable complete responses to PD-1 blockade alone in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer. 2024 Jun 5; 42(17_suppl):LBA3512.
 17. Chen G, Jin Y, Guan WL, Zhang RX, Xiao WW, Cai PQ, 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 May 1;8(5):422–31.
 18. Kennedy ED, Borowiec AM, Schmocker S, Cho C, Brierley J, Li S, et al. Patient and Physician Preferences for Nonoperative Management for Low Rectal Cancer: Is It a Reasonable Treatment Option? *Dis Colon Rectum.* 2018;61(11):1281–9.
 19. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2024 Feb 10;42(5):500–6.
 20. Thompson HM, Omer DM, Lin S, Kim JK, Yuval JB, Veheij FS, et al. Organ Preservation and Survival by Clinical Response Grade in Patients With Rectal Cancer Treated With Total Neoadjuvant Therapy: A Secondary Analysis of the OPRA Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(1):E2350903.