



VNIVERSITATIS VALÈNCIA  
Facultat de Medicina i Odontologia

DOCTORADO EN MEDICINA

## TESIS DOCTORAL

**¿ES NECESARIA LA QUIMIO-RADIOTERAPIA  
PREOPERATORIA EN TODOS LOS PACIENTES  
CON CÁNCER DEL RECTO LOCALMENTE  
AVANZADO? ANÁLISIS DE UNA SERIE  
CONSECUTIVA DE PACIENTES  
ESTADIFICADOS PREOPERATORIAMENTE  
COMO T2N+ O T3.**

Tesis presentada por: **MATTEO FRASSON**

Licenciado en Medicina

**2012**





VNIVERSITATIS VALÈNCIA  
Facultat de Medicina i Odontologia

DOCTORADO EN MEDICINA

**¿ES NECESARIA LA QUIMIO-RADIOTERAPIA  
PREOPERATORIA EN TODOS LOS PACIENTES  
CON CÁNCER DEL RECTO LOCALMENTE  
AVANZADO? ANÁLISIS DE UNA SERIE  
CONSECUTIVA DE PACIENTES  
ESTADIFICADOS PREOPERATORIAMENTE  
COMO T2N+ O T3.**

Tesis presentada por: **MATTEO FRASSON**

Licenciado en Medicina

Dirigida por:

Eduardo García-Granero Ximénez

Andrés Cervantes Rupérez



D. **EDUARDO GARCÍA-GRANERO XIMÉNEZ**, Doctor en Medicina, Catedrático del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de Valencia, Jefe Clínico del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

D. **ANDRES CERVANTES RUPEREZ**, Doctor en Medicina, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Valencia, Jefe Clínico del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

CERTIFICAN

Que el licenciado en Medicina y Cirugía **D. Matteo Frasson** ha realizado, bajo nuestra dirección, el trabajo titulado: “**¿Es necesaria la quimio-radioterapia preoperatoria en todos los pacientes con cáncer del recto localmente avanzado? Análisis de una serie consecutiva de pacientes estadificados preoperatoriamente como T2N+ o T3.**”

que se presenta en esta memoria para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste firmamos la presente en Valencia a 13 de Diciembre 2012

E. García-Granero Ximénez

A. Cervantes Rupérez



## **AGRADECIMIENTOS**

A **Cirangiely**, amore mio, perché questo lavoro porta la tua firma. Grazie per saper godere insieme a me, senza paura e con il nostro pizzico di incoscienza, delle cose belle che nella vita ci succedono e che ci facciamo succedere. Grazie per sopportarmi nei miei giorni buii, quando nessun altro sarebbe capace. Per i due raggi di sole che hai regalato alla mia vita, le nostre due marmotte Loïc e M\_\_\_, che me vuelven loco de amor. Per essere la mia media naranja, che mai avrei pensato di trovare e di cui non posso piu' fare a meno. Grazie, perché hai voluto e vuoi fare questo viaggio proprio con me.. OLIN, sempre e comunque!

A **Eduardo** mi Profesor, dentro y fuera del quirófano. Pocas personas han marcado mi destino de forma tan decisiva. Gracias por la energía volcánica que has puesto en éste proyecto y en todos los otros, gracias por haber apostado por mí, a pesar de ser vegetariano y no gustarme el fútbol. Gracias por el apoyo y la ayuda de todos los días y por haberme enseñado tanto y con tanto entusiasmo. Eres para mí un ejemplo constante de honestidad, coherencia, sinceridad y voluntad imparabile. Me alegra saber que en cada momento compartimos el mismo lema: "SEMPRE AVANTI!". E allora... AVANTI!

A mio **Papá Luciano**, mia **Mamma Ornella** e la mia amata **sorella Paola**, grazie per aver capito, per non farmi mancare mai il vostro amore e appoggio incondizionato. Grazie per non esservi fatti scoraggiare da quel po'di acqua che ci separa e riuscire a

farmi sentire che siete sempre presenti nella mia vita di tutti i giorni, come se nulla fosse successo... non potrei vivere senza...

A **Alvaro, Gonzalo, Edu y Maria José**, por haberme hecho sentir siempre a casa.

A **Blas, Alejandro y Pedro** por haberme acogido, ayudado y guiado con una profesionalidad y sobretodo una impagable amabilidad que no olvidaré nunca.

Al **Prof Andrés Cervantes**, por haberme ayudado con su inmenso conocimiento, dedicándome con generosidad su tiempo y energía, haciendo posible éste proyecto.



## **ABREVIATURAS**

**AAP:** Amputación abdominoperineal del recto

**ETM:** Escisión total del mesorrecto

**ER:** Ecografía rectal

**GMD:** Grupo multidisciplinario

**MRC:** Margen de resección circunferencial

**NIH:** US National Institute of Health

**QRTP:** Quimiorradioterapia preoperatoria

**QT:** Quimioterapia

**RA:** Resección anterior

**RL:** Recidiva local

**RM:** Resonancia Magnética

**RT:** Radioterapia

**SEC:** Supervivencia específica de cáncer

**SLE.** Supervivencia libre de enfermedad

**c- :** Estadificación preoperatoria por RM o ER (cTN, cMRC)

**u- :** Estadificación por ER (uTN, uMRC)

**r- :** Estadificación por RM (rTN, rMRC)

**p- :** Estadificación anatómo-patológica (pTN, pMRC)



## ***RESUMEN***



**Antecedentes:** actualmente la quimio-radioterapia preoperatoria es el método estándar de tratamiento de los pacientes con cáncer del recto localmente avanzado. Sin embargo, a partir de la estandarización de la técnica de la escisión total del mesorrecto, las recidivas locales se han reducido significativamente y algunos pacientes podrían evitar el sobretratamiento con quimio-radioterapia preoperatoria y su potencial efecto tóxico. El presente estudio ha sido diseñado con el objetivo de evaluar los factores predictivos de recidiva en una serie institucional de pacientes con cáncer rectal estadificado preoperatoriamente con ecografía rectal y/o resonancia magnética como cT2N+ o cT3 y tratados con escisión total del mesorrecto sin quimio-radioterapia preoperatoria.

**Métodos:** en el periodo comprendido entre noviembre 1997 y noviembre 2008, nuestro grupo multidisciplinar estadificó preoperatoriamente 398 pacientes con cáncer del recto mediante ecografía rectal y/o resonancia magnética. En este análisis incluimos 152 pacientes consecutivos estadificados preoperatoriamente como cT2N+, cT3N0, o cT3N+, que fueron sometidos a escisión total del mesorrecto sin quimio-radioterapia preoperatoria. Se analizaron los factores potencialmente relacionados con recidiva local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia específica de cáncer. Además se evaluó el margen de resección circunferencial y la calidad del mesorrecto

**Resultados:** con una mediana de seguimiento de 39 meses, la tasa actuarial a los 5 años de recidiva local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia específica de cáncer fue respectivamente 9,5%, 65,4% and 77,8% para la totalidad de la muestra. La amenaza de margen de resección circunferencial en la estadificación preoperatoria con ecografía rectal y/o resonancia magnética fue la única variable preoperatoria pronóstica

independiente para predecir un mayor riesgo de recidiva local ( $p = 0,007$ ), menor supervivencia libre de enfermedad ( $p = 0,007$ ) y menor supervivencia específica de cáncer ( $p = 0,05$ ). Así, la tasa actuarial a 5 años de RL en los pacientes con o sin margen de resección circunferencial amenazado fue respectivamente del 19,4% y 5,4%.

**Conclusiones:** el presente estudio indica que los pacientes con cáncer del recto clasificados preoperatoriamente como cT2N+ o cT3 con un margen de resección circunferencial  $> 2$  mm en la estadificación preoperatoria pueden ser tratados con escisión total del mesorrecto sin quimio-radioterapia preoperatoria en ausencia de otros factores de mal pronóstico en la estadificación local.

## ***ÍNDICE***





<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>21</b>
1. Estadificación Preoperatoria del Cáncer de Recto	25
1.1. Estadificación por Ecografía Rectal (ER)	
1.2. Estadificación por Resonancia Magnética (RM)	
2. Indicaciones y Programas de neoadyuvancia.	30
2.1. Heterogeneidad pronóstica de T3	
3. Cirugía con Escisión Total del Mesorrecto (ETM).	37
3.1. Escisión total del mesorrecto. Importancia del factor cirujano.	
3.2. Estadificación del cirujano	
3.3. Opciones técnicas quirúrgicas con escisión total del mesorrecto	
3.3.1. Resección Anterior (RA)	
3.3.2. Amputación abdominoperineal (AAP)	
3.3.3. Intervención de Hartmann	
4. Estadificación Anatómica-Patológica del Cáncer de Recto	47
4.1. Calidad de la ETM: Evaluación macroscópica del espécimen y del margen de resección circunferencial	
4.2. Estadificación tras el tratamiento neoadyuvante	
4.3. Implicaciones de la estadificación en el análisis de resultados y auditorías	
<b>II. JUSTIFICACION</b>	<b>55</b>
<b>III. HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>59</b>
1. Hipótesis	61
2. Objetivos	62
2.1. Primario	
2.2. Secundarios	

<b>IV. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>63</b>
1. Pacientes	65
2. Estadificación clínica preoperatoria	67
2.1. Estadificación preoperatoria por ER	
2.2. Estadificación preoperatoria por RM	
2.2.1 Elección de bobina	
2.2.2. Posición de la bobina	
2.2.3. Elección de secuencias	
2.2.4. Clasificación rTN	
3. Técnica Operatoria	89
4. Estadificación anatomopatológica	93
5. Seguimiento Oncológico	95
6. Evaluación y método estadístico	96
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>97</b>
1. Análisis descriptivo de las variables paciente, tumor, cirugía, anatomía patológica y      tratamiento post operatorio.	99
2. Estadificación anatomo-patológica	102
3. Evaluación de la fiabilidad de la estadificación preoperatoria comparada con la estadificación anatomo - patológica.	104
4. Resultados Oncológicos	107
4.1 Características Preoperatorias y Resultados Oncológicos.	
4.2 Características Anatomo-Patológicas y Resultados Oncológicos.	

<b>VI. DISCUSIÓN</b>	<b>121</b>
<b>VII. CONCLUSIONES</b>	<b>137</b>
<b>VIII. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS</b>	<b>141</b>
1. Tablas	143
2. Figuras	144
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>147</b>



## ***I. INTRODUCCIÓN***



Actualmente, un porcentaje elevado de los pacientes con cáncer rectal localmente avanzado son tratados con quimio-radioterapia preoperatoria (QRTP). Esta estrategia de tratamiento deriva de la *consensus conference* del National Institutes of Health (NIH) del 1990 que recomendaba en todos los pacientes con cáncer rectal de estadio II y III el tratamiento con quimio-radioterapia postoperatoria, y este criterio incluiría también todos los tumores T2N+ y T3.<sup>1</sup> Algunos estudios desafiaron estas indicaciones, con protocolos de radioterapia (RT) preoperatoria aislada<sup>2,3</sup> o en asociación con quimioterapia (QT)<sup>4</sup> y actualmente se acepta que la QRTP consigue menores tasas de recidiva local (RL) y una menor toxicidad, comparada al tratamiento postoperatorio.<sup>4</sup> Sin embargo, en los últimos años, dos importantes avances han sido introducidos en la práctica clínica del tratamiento del cáncer rectal. La primera es la implantación de la Escisión Total del Mesorrecto (ETM) como procedimiento quirúrgico estándar, con una reducción muy significativa de la tasa de RL en series en las que apenas se utilizaba la RT.<sup>5</sup> La segunda innovación derivó de la introducción del uso de la Ecografía Rectal (ER) y de la Resonancia Magnética (RM) para mejorar la estadificación preoperatoria y mejorar nuestra capacidad de seleccionar los pacientes tributarios de un tratamiento neoadyuvante.<sup>6,7</sup>

Actualmente la estadificación local preoperatoria del cáncer del recto (cTN) es considerada esencial para decidir la estrategia de tratamiento en el contexto de un grupo multidisciplinar (GMD).<sup>8,9</sup> Además del estadio T y N, entre los criterios de imagen que marcan la necesidad de QRTP sobresale en importancia la afectación o amenaza del margen de resección circunferencial (MRC), según se deduce de las implicaciones pronósticas adversas en las RL cuando anatomopatológicamente el MRC está afecto.<sup>10,11</sup> Sin embargo, existe escasa evidencia científica<sup>12,13</sup> acerca de los resultados

oncológicos obtenidos con la selección de la QRTP según la afectación o amenaza del MRC por pruebas de imagen como la RM.

De tal modo, habría tumores cT2N+ o cT3 menos avanzados que podrían ser tratados solo con ETM, evitando un sobretratamiento potencialmente tóxico de la QRTP,<sup>14,15</sup> aunque no están bien establecidos cuales son los criterios para definir los pacientes con bajo riesgo de RL que podrían beneficiarse de esta estrategia.

Actualmente el tratamiento del cáncer del recto necesita de un enfoque multidisciplinar para la selección de la estrategia terapéutica<sup>9,16</sup> e indudablemente el pronóstico oncológico depende de una serie de elementos inter-relacionados como son: la estadificación preoperatoria adecuada, la selección del posible tratamiento neoadyuvante, la cirugía de calidad con ETM y la correcta estadificación anatómopatológica.



## **1. Estadificación Preoperatoria del Cáncer del Recto.**

La estadificación del cáncer rectal, pre, intra y postoperatoria, es necesaria para planificar el tratamiento, establecer el pronóstico y evaluar los resultados. La importancia de la estadificación en el preoperatorio es evidente al modificar o establecer criterios de táctica o técnica quirúrgica variables como pueden ser la exéresis local, la cirugía radical con o sin preservación esfinteriana o la indicación de QRTP. Es imprescindible determinar la extensión local y sistémica, así como valorar la comorbilidad y la continencia previa del paciente para establecer la indicación terapéutica con criterios objetivos.<sup>17</sup>

El estudio de extensión de la enfermedad al hígado y pulmones, por técnicas de imagen, es necesario. Habitualmente, la presencia de metástasis a distancia se evalúa mediante Tomografía Computarizada tóraco-abdominal y la presencia de enfermedad sistémica puede establecer conductas tan distintas y dispares como: la inoperabilidad, la resección paliativa, la colocación de un stent, la colostomía simple de derivación o bien, la resección locorregional radical con o sin cirugía simultánea o diferida de las metástasis. También, la colonoscopia completa pre o perioperatoria o la colonoscopia virtual con Tomografía Computarizada son necesarias para la detección de lesiones sincrónicas, ya que pueden modificar el tipo de resección planeada.<sup>18,19</sup>

La estadificación local preoperatoria del cáncer de recto es esencial para la selección del tipo de tratamiento quirúrgico y la indicación de tratamiento neoadyuvante, y se basa en el tacto rectal de un cirujano experto, la rectoscopia rígida, y en dos métodos de imagen consolidados, en este campo, como son la ER y la RM que permiten estadificar localmente el tumor y la posible afectación del esfínter anal.

La biopsia de confirmación de la naturaleza de la lesión es siempre esencial. La evaluación clínica mediante el tacto rectal de un cirujano experto permite evaluar la penetración tumoral (estadio-T) de los tumores situados a menos de 8-10 centímetros, con una fiabilidad del 67% al 83% según la experiencia.<sup>20</sup> También permite evaluar la infiltración de los esfínteres del ano, dato trascendente para la selección del procedimiento quirúrgico, junto con el tono y la contractilidad de los mismos. Con el simple tacto rectal podría establecerse una separación de dos grupos pronósticos según la penetración o extensión local tumoral que permitiría predecir clínicamente el riesgo de recaída.<sup>19</sup> También es esencial la evaluación mediante rectoscopia rígida para determinar sobre todo la altura de la lesión respecto al margen del ano.

### **1.1 Estadificación por Ecografía Rectal (ER)**

La ER es un método consolidado y extendido en la estadificación local del cáncer de recto. Durante la década de los años 90 la ER se situó como la primera opción diagnóstica para la estadificación local del cáncer de recto.<sup>21-23</sup> Sin embargo, su eficacia y fiabilidad es motivo de controversia.

La estadificación local por ER utiliza el sistema uTN según los criterios establecidos por Hildebrandt en 1985. Recientemente, García-Aguilar<sup>6</sup> señala que la fiabilidad de la ER en la evaluación de la penetración tumoral (uT), acorde con el sistema TNM, es del 69%, inferior a la referida del 82 al 90.4% por otros autores<sup>24,25</sup> aunque esta discrepancia puede atribuirse en gran medida a la exclusión en el estudio de exactitud de gran parte de los tumores uT3 y los uT4 sometidos a tratamiento neoadyuvante.<sup>6</sup>

La ER es la prueba idónea para la selección de tumores (T1) tributarios de exéresis local. Tiende a sobre estadificar los T2<sup>26</sup> pero su resolución permite discriminar entre los T3 iniciales y los avanzados; hecho que ha sido aplicado en el estudio de Esclapez *et al.*<sup>27</sup> Las mayores limitaciones de la ER son que no permite identificar el límite de la

fascia endopélvica<sup>17</sup> y la imposibilidad de examinar completamente los tumores con estenosis severa, hecho que ocurre en un 10% de los casos.<sup>28</sup> Así, en los T3 avanzados localizados en la pared posterior y lateral del recto la ER no determina el MRC y en algunos T4 no detecta la invasión de estructuras vecinas sobre todo la invasión lateral de la pelvis.<sup>22,29</sup> Sin embargo, la ER puede evaluar con gran exactitud (81%-89%) la afectación del MRC a nivel anterior.<sup>30,31</sup>

Por otro lado, la fiabilidad de la ER para la detección de adenopatías varía del 64%-86%<sup>32-35</sup> según el estudio que se considera. La fiabilidad parece depender del tamaño ganglionar. Así, según Herzog<sup>24</sup> la fiabilidad global de la ER para N es del 80,2%, relacionada con el tamaño ganglionar, de tal modo que sería del 79% para los menores a 5mm, del 92% para los ganglios de 0.6 a 10mm, y del 100% para los mayores de 10mm. Sin embargo, desde el punto de vista terapéutico la relevancia de la detección de adenopatías parece una cuestión controvertida.<sup>17</sup> La identificación preoperatoria de ganglios posiblemente afectados, aparte de contraindicar la escisión local en los tumores T1, para muchos grupos supone una indicación absoluta de tratamiento neoadyuvante en los casos T2/T3. Sin embargo, existen opiniones acerca de la necesidad de redefinir estas indicaciones a la vista de la baja incidencia de RL detectadas tras la cirugía con ETM sin neoadyuvancia en pacientes con ganglios infiltrados.<sup>14,15</sup> Recientemente el grupo de Hermanek *et al*<sup>36</sup> sugieren que la presencia de al menos 4 ganglios sospechosos sería un criterio adecuado para indicar la neoadyuvancia, ya que con menos de 4 ganglios el diagnóstico pre operatorio es incierto y daría lugar a un sobretamiento en el 40% de los casos.

## 1.2 Estadificación por Resonancia Magnética (RM)

La RM de alta resolución se ha consolidado como el método de elección para determinar el estadio local del cáncer rectal.<sup>7, 37-41</sup> En comparación con la ER, la RM ofrece ventajas inherentes, principalmente la posibilidad de evaluar todos los tumores, sobre todo los tumores estenosantes y más voluminosos. Además, el mayor campo de visión permite una evaluación de todo el mesorrecto, así como la relación del tumor con la fascia mesorrectal, que forma el margen radial o circunferencial en la cirugía de escisión del mesorrecto. La resolución de alto contraste que utiliza Fast Spin Echo potenciada en T2 permite distinguir la fibrosis perirrectal del tumor mediante las características de intensidad de la señal. Su capacidad para representar la capa muscular externa como una capa diferenciada en las imágenes de RM posibilita, según Gina Brown, medir con precisión la profundidad de la diseminación extramural del tumor desde la capa muscular en el mesorrecto.<sup>37</sup> Así, es posible establecer la penetración mural de los tumores T3 y subdividirlos en “early” o “late” para predecir el riesgo de RL. Sin embargo, para otros autores la RM no es un método fiable en la estadificación de la penetración tumoral o estadio “T”.<sup>40, 42-44</sup>

La conjunción del interés creciente acerca de la evaluación del MRC y el progreso tecnológico de la RM de superficie de alta resolución ha motivado que este método sea el de elección en la evaluación de los tumores localmente avanzados, ya que permite detectar preoperatoriamente el compromiso del MRC con una fiabilidad del 92%,<sup>7</sup> y una sensibilidad del 95%.<sup>44</sup> Por tanto, los tumores con afectación potencial del MRC pueden detectarse en el preoperatorio con alta fiabilidad y ello permitiría seleccionarlos para tratamiento neoadyuvante por su mayor riesgo de recidiva.<sup>45</sup>

Por otro lado, la precisión o exactitud de la RM para la detección de ganglios infiltrados es semejante a la de la ER, alrededor del 77%,<sup>44</sup> sobre todo si se utiliza el tamaño,

generalmente de 0,5 cm, como punto de corte y por tanto la RM no permite predecir la afectación histopatológica ganglionar de forma fiable.<sup>43</sup> Sin embargo, se han realizado estudios con cambios en los criterios de evaluación, referidas a las alteraciones del contorno y la densidad de los ganglios<sup>39</sup> que mejoran estas cifras de fiabilidad y demuestran una concordancia de N con la anatomía patológica definitiva del 85 %.<sup>7</sup> También ha sido propuesto con esta finalidad el uso de un contraste especial de pequeñas partículas de óxido de hierro<sup>46</sup> aunque no han sido comercializados en la Comunidad Europea.

Otra ventaja de la utilización de la RM es la capacidad de este método para predecir la infiltración venosa extramural como factor pronóstico adverso.<sup>7</sup> Finalmente, cabe resaltar la información complementaria a la exploración digital que la RM puede proporcionar en la valoración de la infiltración de los esfínteres y en la selección del tratamiento quirúrgico con preservación de esfínteres.<sup>47</sup> La RM de superficie de alta resolución puede detectar la afectación tumoral de los esfínteres con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98%, hecho que puede ser de gran interés en caso de duda para elegir la opción terapéutica.<sup>48</sup>

## **2. Indicaciones y Programas de neoadyuvancia.**

Sobre las indicaciones y los programas de neoadyuvancia han existido varias controversias importantes. Actualmente, en Europa, a partir del ensayo sueco publicado en 1997<sup>49</sup> y sucesivamente según demuestra el ensayo del grupo alemán para el estudio del cáncer de recto<sup>4</sup> parece superada la polémica sobre la utilización de RT (RT) preoperatoria o postoperatoria a favor de la primera, por su mayor efecto sobre la disminución de las RL, su menor toxicidad y morbilidad local.<sup>4, 49</sup> Otra controversia deriva de que todavía persiste la influencia del consenso de 1990<sup>1</sup> sobre la utilización de la RT y QT postoperatoria en los estadios II y III en el ámbito de la oncología y cirugía general fundamentalmente en USA y distintas sociedades oncológicas europeas. Existe asimismo, cierta controversia respecto al régimen de RT preoperatoria. La RT denominada de curso corto (25 Gy en 5 fracciones en 5 días y resección 1 semana después) alcanzó gran difusión, al demostrar en un estudio multicéntrico la reducción significativa de RL desde el 27% al 12%.<sup>49</sup> Sin embargo, el estudio fue realizado en la era previa a la ETM y la crítica fue inmediata ante las cifras tan elevadas de RL en el brazo control, la disparidad de centros, el excesivo número de cirujanos con relación al número de casos, hecho que traducía el empleo de una cirugía inadecuada, sin volumen suficiente de pacientes y sin control de calidad anatomopatológica.<sup>50</sup>

El reciente auge de esta modalidad de RT de curso corto ha sido a través de la publicación de un estudio nacional holandés, con dos brazos: RT seguida de cirugía ETM, contra cirugía ETM solamente.<sup>51</sup> El interés del estudio deriva de la estandarización en los grupos participantes de la técnica de ETM avalada por R.J. Heald, y el control de calidad de las piezas de resección bajo la supervisión del patólogo

P.Quirke. Los resultados iniciales de este ensayo aleatorio demostraban a los dos años de seguimiento, una reducción significativa de las RL del 8.2 al 2.4% atribuible a la adición de la RT preoperatoria a la ETM, que a los 43 meses de seguimiento medio se transformaron en unas cifras actuariales de RL del 11.5% y del 4.1% respectivamente.<sup>52</sup> Sin embargo las críticas más importantes son la irradiación innecesaria llevada a cabo en los estadios T1 y T2 y por otro lado, las evidencias existentes acerca de radiodermatitis, incremento de fugas, retraso de cicatrización del periné<sup>53</sup> y deterioro de la función del esfínter anal e incontinencia que provoca esta modalidad de RT.<sup>54</sup>

La RT preoperatoria denominada de curso largo se asocia a tratamiento quimioterápico por su efecto radiosensibilizante. El esquema de su aplicación consiste en la administración de RT con tres o cuatro campos junto con QT. La resección se realiza actualmente hacia 6<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> semana de finalizar la RT. Este régimen de QRTP tiene como efecto muy importante la infraestadificación, con remisión completa en un 15-30% de los casos, y también la disminución importante del volumen tumoral que facilita en gran medida la exéresis.<sup>55,56</sup>

Hasta el momento no existe un ensayo prospectivo aleatorio que demuestre la superioridad de uno de estos dos regímenes de RT sobre el otro. Debido al progreso en las técnicas de RT y a la menor toxicidad de la QT parece existir una inclinación hacia el tratamiento de curso largo.

En los últimos años la QRTP ha sido aplicada a los denominados cánceres localmente avanzados, considerados así por la estadificación clínica con RM o ER (cT3-T4 cN+).<sup>57</sup>

Esta estrategia de tratamiento deriva de la *consensus conference* del NIH de 1990 que recomendaba en todos los pacientes con cáncer de recto en estadio II y III el tratamiento con quimiorradioterapia postoperatoria y este criterio incluiría también todos los tumores T2N+ y T3.<sup>1</sup> Sin embargo este criterio es cambiante. Existen evidencias que

demuestran que el T3 constituye un grupo no homogéneo que ha sido subdividido anatomopatológicamente en dos: T3a y T3b, <sup>58</sup> con relación a la menor o mayor penetración en la grasa mesorrectal. En este sentido, los T3 con mínima penetración en la grasa presentan según distintas series mejor pronóstico en cuanto a las recidivas locales y la supervivencia cáncer-relacionada. Por ello, para algunos autores no sería necesaria la adyuvancia en estos tumores. <sup>59-61</sup> El grupo de Memorial Sloan-Kettering Cancer Center bajo la dirección de WD Wong, <sup>23</sup> ante la heterogeneidad de los estadios T2 y T3, <sup>62</sup> propuso un sistema modificado del sistema uT basado en la utilización de las letras W, Y, Z, en los siguientes términos y grupos: uTw (uT0/uT1), uTy (uT2/uT3 superficial), uTz (uT3 profundo/uT4). La aplicación práctica de este sistema estaría en la indicación de escisión local de los tumores clasificados como estadio uTw; cirugía radical de los tumores del estadio uTy; y neoadyuvancia seguida de cirugía radical en los tumores incluidos en el estadio uTz, así como, en los casos uN+ evidentes. Asimismo, nuestro grupo ha demostrado que los tumores uT3 pueden subdividirse por ER en T3a y T3b, según el espesor tumoral sea menor o mayor a 19 mm respectivamente, <sup>27</sup> con implicaciones en los resultados oncológicos.

La difusión y correcta aplicación de la ETM, así como los progresos de la evaluación y del significado pronóstico de la afectación del MRC han cambiado los criterios para definir un tumor como localmente avanzado. Estos hechos, condicionan que muchos autores establezcan la indicación de QRTP cuando exista un presunto compromiso del MRC según la evaluación de la RM, <sup>14, 40, 63</sup> así como también ha demostrado nuestro grupo recientemente. <sup>64</sup>

La localización tumoral es otra característica que hay que considerar para la selección del tratamiento. Así, el grupo de la Cleveland Clinic recomienda la RT preoperatoria en los T3 del tercio distal del recto por su peor pronóstico. <sup>65</sup> El potencial compromiso del



MRC se da por supuesto en todos los T4 y también, en los tumores T3 anteriores en el hombre y en general en los T3 situados a menos de 5 cm del margen anal, por el escaso margen de grasa mesorrectal que anatómicamente existe en ambos casos.<sup>66</sup> Para algunos autores los tumores anteriores tienen peor pronóstico,<sup>67</sup> especialmente en varones.<sup>68</sup> Sin embargo, según nuestro grupo, los tumores anteriores no difieren de los posteriores en sus características patológicas y no tienen peor pronóstico si su resección circunferencial es adecuada.<sup>69</sup>

El avance en el diagnóstico o estadificación molecular de los tumores en el preoperatorio y su posible correlación con el grado de remisión se vislumbra como una posible vía de selección para la QRTP.<sup>70 - 73</sup>

En resumen, no existen aún guías definitivas sobre las indicaciones claras de la neoadyuvancia y por tanto es preciso mejorar los sistemas de estadificación para evitar el sobretratamiento.<sup>36, 63, 65</sup>

### **2.1. Heterogeneidad pronóstica de T3**

El cáncer de recto se clasifica como T3, cuando el tumor infiltra más allá de la capa muscular propia e infiltra la grasa perirrectal del mesorrecto sin invadir otros órganos o estructuras, ni perforar el peritoneo visceral; aunque sin especificar el grado de penetración en la grasa. Sin embargo, existen distintos estudios que demuestran que el pronóstico oncológico de los pacientes depende de forma significativa del grado o extensión en profundidad del cáncer en la grasa mesorrectal.

En 1930 Dukes correlacionó la supervivencia tras la cirugía del cáncer de recto con el grado de infiltración parietal y las metástasis en los ganglios linfáticos.<sup>74</sup> Su clasificación basada en estos hechos sigue en plena vigencia como guía pronóstica y el propio Dukes confirmó que la supervivencia de los pacientes con estadio B dependía de

la penetración tumoral a través de la pared del colon.<sup>75</sup> Sin embargo, existen pocas investigaciones ulteriores acerca de la importancia de la extensión tumoral más allá de la muscular propia, aunque ha sido sugerido que la invasión directa del tumor puede ser de más valor pronóstico que la invasión ganglionar.<sup>76</sup>

En 1990 Cawthorn *et al.* demostraron que la penetración del tumor en la grasa del mesorrecto podía histopatológicamente dividirse en mayor o menor a 4 mm con carácter pronóstico.<sup>77</sup> La supervivencia a los 5 años era significativamente mayor en los pacientes con menos de 4mm de penetración en la grasa, comparada con los que presentaban una penetración mayor (55% vs. 25%). El análisis multivariante demostraba que este parámetro es una variable pronóstica independiente respecto a la supervivencia, al igual que el grado de clasificación de N2 o la consideración de cirugía paliativa por parte del cirujano; por tanto, el parámetro debería incluirse de forma rutinaria en los informes por su interés pronóstico.

Por otro lado Merkel *et al.* en el año 2001 analizaron los datos de 853 pacientes del Erlangen Registry for Colo-Rectal Carcinomas (ERCRC) y de 600 pacientes del Study Group for Colo-Rectal Carcinoma (SGCRC), pertenecientes a estadios I-III, tratados solo con cirugía radical.<sup>58</sup> La categoría pT3 fue subdividida histopatológicamente de acuerdo con la invasión máxima tumoral más allá de la muscular propia en: pT3a (hasta 5mm) y pT3b (más de 5mm). En ese estudio, en la serie del ERCRC realizada con implantación progresiva de la cirugía de ETM, la tasa de RL fue del 10.4% para el grupo pT3a y 26.3% para el pT3b, con diferencias muy significativas. Asimismo, la diferencia en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (85.4% para pT3a y 54.1 % para pT3b) también era estadísticamente muy significativa. Además constataron que la supervivencia en los subgrupos pT3a y pT2 con ganglios negativos era muy semejante (91.2% vs. 93.6%, respectivamente) y también en los mismos subgrupos cuando los

ganglios estaban afectos (pT3a: 77.8% y pT2: 82.8%). Por contra, el análisis de la serie SGCRC, realizada con cirugía denominada convencional, demostró que las cifras de RL eran muy elevadas en ambos subgrupos (consideradas como inaceptables hoy en día) y al compararlas no existían diferencias estadísticamente significativas (pT3a: 25.5% vs pT3b: 33.1% respectivamente). Así, en base a los resultados obtenidos en la serie del ERCRC propusieron una clasificación extendida de pT (pT1, pT2, pT3a, pT3b, pT4), acorde con las orientaciones de la UICC<sup>78</sup> respecto a la posible ramificación del TNM para la investigación, que permitiría mejorar la predicción pronóstica e identificar un subgrupo del estadio II (pT3a pN0) en el que podría obviarse el tratamiento adyuvante.

En los Estados Unidos, la RT postoperatoria ha sido aplicada durante los años 80 y 90 en los estadios II y III en base a la elevada tasa de RL,<sup>79,80</sup> hasta constituirse en una recomendación vinculante como resultado de la conferencia de consenso NIH.<sup>1</sup> Sin embargo, la morbilidad derivada de la irradiación<sup>81, 82</sup> y la constatación de la heterogeneidad del T3, desencadenaron que distintas publicaciones intentaran justificar la no administración de esta modalidad de RT en determinados subgrupos de pacientes operados de cáncer de recto. Así, en 1999 Willet *et al*, a través de un estudio retrospectivo anatómico-patológico de pacientes pT3N0, comprobaron que los tumores con mínima penetración en la grasa mesorrectal (< de 2mm) y sin otros factores adversos, presentaban una tasa actuarial de RL muy baja (5%) y por lo tanto no se beneficiarían de la RT adyuvante.<sup>59</sup> Del mismo modo, el grupo de cirujanos colorrectales del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,<sup>61</sup> analizaron los resultados oncológicos de un subgrupo de pacientes pT3N0 intervenidos en ese centro con ETM sin ningún tipo de adyuvancia postoperatoria al objeto de valorar si la cirugía aislada sería suficiente para el control local de la enfermedad en estos pacientes. En este estudio la tasa cruda de recidiva locorregional, según los autores, era aceptable, del 9%

y la actuarial a los 5 años del 12%, y de forma consecuente afirmaban que en este tipo de pacientes no sería necesaria la adyuvancia de forma rutinaria.

El mismo grupo de trabajo,<sup>83</sup> con una finalidad semejante llevó a cabo un análisis retrospectivo, comparativo entre tumores pT3N0, intervenidos con ETM sin tratamiento adyuvante, y divididos en dos grupos según fuese la penetración del tumor en la grasa mesorrectal, microscópica o grosera, o también < o > a 3 mm. La tasa actuarial de RL era del 8%, sin embargo no pudieron constatar diferencias significativas respecto al grado de penetración tumoral establecido. Por el contrario, Steel *et al.*, al utilizar el criterio de invasión micro o macroscópica, en un amplio estudio de 222 casos, demuestran que la extensión de la invasión en el mesorrecto es una variable pronóstica independiente.<sup>60</sup> En este estudio, la tasa global de RL fue del 11.2% (5.4% vs 14.2% según el grado de invasión grasa), la cirugía fue realizada por tres cirujanos colorrectales con técnica de ETM y no fueron excluidos los pacientes con MRC afecto, aunque este dato adverso no fue analizado en el estudio estadístico. Los autores sugieren el interés de reconocer e identificar de forma preoperatoria, con ER o RM, aquellos tumores con invasión mínima, y evitar así, el tratamiento innecesario con QRTP.<sup>7, 22, 37</sup>

### **3. Cirugía con Escisión Total de Mesorrecto.**

#### **3.1. Escisión total del mesorrecto. Importancia del factor cirujano.**

La especialización en la patología colorrectal es un hecho ya consolidado, pero hasta hace unos años eran muy pocos los que creían en ella. Grandes cirujanos como Miles, Heald, Lockhart-Mummery, Lloyd-Davies, Parks, o Goligher se relacionan en la historia de la cirugía colorrectal, con una especial dedicación a la misma. La técnica quirúrgica estándar de la resección del recto por cáncer, basada en la disección manual del recto, no sólo suponía la obtención de un mesorrecto incompleto e insatisfactorio sino que, además, frecuentemente asociaba lesiones nerviosas.<sup>66</sup> En las últimas dos décadas se han producido una serie de progresos encadenados en el tratamiento del cáncer de recto cuyo resultado ha sido una evidente mejoría de los resultados, principalmente reflejados en la reducción de RL y en el aumento de la supervivencia global.<sup>66</sup> El logro básico y determinante ha sido la aceptación y difusión de la técnica denominada “Escisión Total del Mesorrecto”, liderada por R.J. Heald, quien publicó ya en los años ochenta unas cifras de RL del 4%.<sup>84</sup> La existencia de un plano avascular que rodea el mesorrecto y la diferencia de origen embriológico del mismo y las estructuras parietales de la pelvis, llevaron a Heald a la conclusión de que el drenaje linfático del recto estaba confinado en el mesorrecto.<sup>85</sup> Por tanto, la escisión completa e intacta de esta estructura optimizaría los resultados oncológicos. Para Heald, el cáncer de recto se puede curar con cirugía aislada en 2 de cada 3 casos, y en 4 de cada 5 pacientes se realizará cirugía curativa si se siguen las normas de ETM.<sup>85</sup> En 1993, MacFarlane llevó a cabo una auditoría externa de la serie de ETM practicada por Heald y puso de manifiesto una tasa de RL del 5%.<sup>86</sup> La importancia de estos resultados llevó

a cirujanos individuales <sup>87</sup> e instituciones <sup>54, 88-90</sup> a la incorporación de dicha técnica y a la evaluación posterior de los resultados obtenidos. La constatación de la variación de resultados obtenidos en los diversos estudios <sup>89, 90</sup> llevó a distintas instituciones al análisis de los factores que influyen en esa variabilidad. Todas las series de cirugía con criterios de ETM, excepto la de Tagliacozzo *et al*, <sup>91</sup> obtienen iguales o mejores resultados en el control local de la enfermedad que la cirugía convencional. La drástica reducción de las tasas de RL por distintas instituciones de prestigio tras la adopción de la técnica, han cambiado de forma progresiva, en la comunidad quirúrgica mundial, la táctica y la técnica quirúrgica de la exéresis del cáncer de recto.

Íntimamente ligado al progreso de la ETM se han sucedido otros. Así, han habido cambios en el análisis anatomopatológico de las piezas de resección, con nuevos factores pronósticos como la afectación del MRC <sup>66, 92 - 96</sup> y la evaluación de la calidad del mesorrecto, <sup>66, 97, 98</sup> que han puesto en evidencia un hecho ya conocido: la importancia del factor cirujano como variable independiente en la incidencia de las RL.

99

### **3.2. Estadificación del cirujano**

Los criterios de cirugía con intención curativa y paliativa son de gran importancia para el pronóstico. <sup>100-103</sup> El informe operatorio, debe recoger aspectos esenciales referentes a la estadificación como son: localización del tumor primario, tamaño, grado de fijación, afectación de estructuras vecinas, relaciones con el anillo pélvico y la reflexión peritoneal, presencia o ausencia de metástasis hepáticas, peritoneales y adenopatías, así como la presencia o ausencia de lesiones sincrónicas. Además debe detallar el procedimiento de exéresis en cuanto al nivel de ligadura de pedículos vasculares, extensión de la resección colorrectal, del mesorrecto y de estructuras infiltradas; así

como, el nivel y método de anastomosis, el uso y contenido del lavado peritoneal y del muñón rectal, lugar y razón de estomas. Debe hacerse constar una declaración del cirujano en cuanto a si se considera o no la resección curativa, entendiendo como tal la ausencia de tumor residual macroscópico, la presencia de perforación tumoral espontánea o iatrogénica por la disección incorrecta, así como, la filtración intestinal por el ano cuando se practica una amputación abdominoperineal de Miles, si la hubiese. Todos ellos, son factores pronósticos adversos reconocidos en cuanto a la tasa de recidivas que transforman para algunos clínicos, la cirugía en “paliativa”. Este cambio de consideración de cirugía “curativa” o “paliativa” puede ser el efecto del factor cirujano, tal como hemos señalado respecto al MRC o la perforación o filtración rectal iatrogénica.

La consideración certera o errónea de cirugía “curativa” o “paliativa” es de gran interés con respecto al análisis comparativo de resultados, evaluación de factores pronósticos, y puede ser motivo de un importante sesgo con repercusión en las tasas de RL y las recidivas sistémicas.<sup>102, 104</sup> Es importante la uniformidad en el lenguaje y deberá especificarse si el criterio en cuestión se establece con relación a parámetros macroscópicos o microscópicos y dejar constancia si se establece por el análisis positivo de los márgenes de resección (R1) o si se establece por la existencia de tumor macroscópico residual (R2) con o sin biopsias del lecho tumoral en los casos de duda intraoperatoria.<sup>99, 104, 105</sup>

### **3.3 Opciones técnicas quirúrgicas con escisión total del mesorrecto.**

La ETM precisa de un aprendizaje y un volumen adecuado de pacientes/año.<sup>106, 107</sup> Las auditorias de resultados demuestran una menor morbilidad y menores tasas de RL con relación a estos factores al igual que el tiempo de intervención y la necesidad de

transfusiones. Actualmente, series institucionales y estudios multicéntricos demuestran que en manos expertas esta cirugía puede realizarse con los mismos resultados por cirugía laparoscópica,<sup>108-111</sup> aunque la eficacia comparativa de ambas vías está pendiente de evaluar en cuanto a las recidivas locales a largo plazo y la evaluación debería incluir la calidad de vida.<sup>112</sup>

La realización adecuada de exéresis del mesorrecto hace imprescindible que el cirujano reconozca y cuide las distintas estructuras anatómicas:<sup>113-117</sup>

\* Plexos y troncos nerviosos autonómicos pélvicos. Del plexo hipogástrico superior se originan a nivel del promontorio sacro los nervios hipogástricos simpáticos, que se deben visualizar y respetar al inicio de la disección posterior del mesorrecto, en el plano areolar avascular existente entre la fascia visceral y la parietal presacra. Estos troncos hipogástricos finalizan lateralmente en los plexos hipogástricos inferiores, junto con los nervios erectores o espláncnicos pélvicos parasimpáticos. Del plexo hipogástrico inferior nacen las ramas que forman a nivel anterolateral las confluencias neurovasculares, que generalmente se visualizan durante la disección del mesorrecto anterior, justo en el plano anterior y bilateral de la fascia de Denonvilliers en el hombre. Es importante evitar su lesión para prevenir la impotencia eréctil, ya que de ellas surgen las ramas y nervios cavernosos, que inervan las estructuras urogenitales.

\* Planos fasciales alrededor del mesorrecto. La disección en el plano de las fascias es el elemento esencial de la preservación nerviosa. La integridad de la fascia visceral que envuelve el mesorrecto es el elemento base de la evaluación macroscópica de la calidad oncológica de la cirugía. Del mismo modo, la fascia parietal debe preservarse íntegra salvo por necesidades oncológicas de resecciones extendidas. Su desgarró accidental a nivel presacro puede provocar hemorragias severas por lesión de los plexos venosos presacros y vertebrobasilares.<sup>118</sup>



El concepto anatómico-quirúrgico clásico de ligamentos o aletas laterales del recto, actualmente se considera artificial y obsoleto, ya que con la técnica de ETM se demuestra la ausencia de vasos rectales medios dignos de hemostasia selectiva. Estas estructuras pueden considerarse como una zona de condensación de tejido adiposo lateral que envuelve estructuras vasculares variables de pequeño calibre, así como las ramas nerviosas rectales procedentes del plexo pélvico.<sup>119, 120</sup>

La resección del recto con ETM puede realizarse con una de las siguientes opciones quirúrgicas, a según de su localización y estadificación preoperatoria: la resección anterior (RA), la resección de Hartmann y la amputación abdominoperineal (AAP).

### **3.3.1. Resección Anterior (RA)**

Actualmente, la proporción de resecciones anteriores debe ser superior al 60 %, llegando hasta el 90% en los centros con especial dedicación a la cirugía colorrectal, es decir, menos de un 10% de AAP.<sup>5</sup>

Según la evidencia científica actual los objetivos del cirujano en el tratamiento del cáncer de recto han de centrarse en el logro de unos márgenes adecuados de resección: distal y circunferencial. En la práctica actual, el margen distal rectal ha perdido vigencia y se considera suficiente un margen de 2cm, excepto en los tumores pobremente diferenciados.<sup>18</sup> Incluso, el margen distal cuando se realiza la ETM con preservación de esfínteres en el tercio distal ha sido reducido a menos de 1cm sin aumentar el índice de RL.<sup>121</sup>

Por otra parte, al demostrarse la existencia de nidos celulares tumorales en el mesorrecto hasta 2-3cm por debajo del tumor,<sup>122</sup> la exéresis de la porción distal del mesorrecto, deberá incluir al menos 5 cm distales al tumor cuando nos referimos a los tumores de tercio superior. Por último, a partir de los estudios de Quirke,<sup>93</sup> el MRC afecto se

considera un factor pronóstico adverso para la RL si la exéresis mesorrectal es defectuosa, mientras que sólo es un factor predictivo de enfermedad diseminada si la exéresis del mesorrecto ha sido satisfactoria.<sup>123</sup> La auditoría de estos márgenes corresponde al patólogo.<sup>93</sup> La importancia del pMRC es incuestionable al demostrar el análisis de los resultado del estudio nacional noruego sobre la ETM que es la variable pronostica con mayor impacto en las RL, metástasis a distancia y supervivencia.<sup>124</sup>

En los tumores del tercio superior del recto, situados entre 11 y 15cm, si aceptamos la necesidad de realizar una exéresis del mesorrecto de 5 cm distal al tumor, no es necesario realizar una exéresis total del mesorrecto. Los resultados oncológicos son satisfactorios con este margen y además con una menor morbi-mortalidad.<sup>125</sup> Así, en los tumores de esta localización se debe realizar sigmoidectomía y escisión subtotal del mesorrecto equivalente a las denominadas “Resección Anterior Alta o Baja”, según el nivel de sección rectal. En estos casos, la movilización del ángulo esplénico suele ser necesaria para conseguir una anastomosis colorrectal sin tensión, excepto en los casos de colon redundante.

En los tumores de los dos tercios inferiores del recto, los criterios oncológicos anteriormente descritos obligan a realizar la ETM y originan la denominada “Resección Anterior Ultra baja”. Aspectos técnicos importantes son la movilización completa del ángulo esplénico, la ligadura “alta” de la vena mesentérica inferior a nivel del cuerpo del páncreas y la preservación de los vasos marginales del colon para conseguir una anastomosis colorrectal sin ningún tipo de tensión y buena vascularización.<sup>18</sup> La correcta ETM se consigue bajo visión directa de la pelvis, con valvas acopladas a luz fría, mediante el uso de la diatermia para disección cortante hemostática, en el plano adecuado y sin disección roma ni tracciones excesivas que puedan fragmentar el mesorrecto o, de forma más grave, el tumor, hecho que confiere a la intervención un

carácter paliativo por el riesgo elevado de implantación de células.<sup>18</sup> Es aconsejable realizar primero la disección posterior, luego los laterales y finalmente la porción anterior con peor visibilidad sobre todo en el varón, seleccionando el nivel de escisión con respecto a la fascia de Denonvilliers. Completada la disección se decide el nivel de sección rectal. Es necesario el empleo de soluciones citolíticas (povidona yodada diluida o etanol al 40%) para el lavado del muñón rectal previo a la sección para evitar la implantación de células neoplásicas descamadas.<sup>126</sup> Ocasionalmente, en los tumores rectales muy bajos, a menos de 5 cm del margen anal, sin afectación del aparato esfintérico, tras la ETM hasta el nivel de los músculos elevadores del ano, puede ser necesario para obtener un margen distal adecuado recurrir a la disección en el plano interesfintérico<sup>127</sup> y es necesario practicar una anastomosis coloanal de Parks,<sup>128</sup> realizada de forma manual y a través del ano.<sup>5, 18, 129</sup> Las secuelas funcionales de las anastomosis ultrabajas y coloanales son sobre todo la urgencia y el aumento de la frecuencia defecatoria. Hay evidencia científica sobre la conveniencia de asociar una ileostomía en asa de protección a la resección anterior ultrabaja y anastomosis coloanales con ETM. Los principales factores de riesgo de dehiscencia son: el nivel de anastomosis menor de 6-7cm del margen anal<sup>130, 131</sup> y la condición de sexo masculino.<sup>132</sup> Por otro lado, la experiencia acumulada con reservorios cólicos señala también la necesidad de asociar en estos casos la ileostomía derivativa.<sup>133</sup> La ileostomía “en asa” no evita la dehiscencia pero sí sus consecuencias, como la peritonitis, el riesgo de muerte y de estoma permanente.<sup>121</sup> La tendencia actual es la realización de una ileostomía en vez de una colostomía transversa derecha derivativa. La razón principal es evitar los problemas de necrosis cólica que surgirían si los vasos marginales fueran lesionados durante la intervención para restablecer el tránsito digestivo.<sup>18</sup>

### 3.3.2. Amputación abdominoperineal (AAP)

En los años 90, la AAP ha sido una intervención en franca regresión.<sup>85</sup> Tres cuartas partes de los pacientes con cáncer de recto inferior pueden someterse a una cirugía preservadora de esfínteres.<sup>85</sup> Oncológicamente, la AAP debe limitarse a los tumores que infiltran el aparato esfintérico. La regla de los 2 cm como margen distal de seguridad ha sido reducida por Heald a menos de 1 cm con una tasa actuarial de RL del 4%, lo cual explicaría el elevado índice de cirugía conservadora de esfínteres para los tumores del tercio inferior del recto. Naturalmente, una excepción a esta regla son los tumores indiferenciados en los que la invasión intramural puede alcanzar hasta 5 cm. Otras indicaciones de la AAP son: la existencia de incontinencia fecal previa a la aparición de la sintomatología tumoral o pacientes muy ancianos o con enfermedades asociadas que supongan un alto riesgo de fracaso anastomótico o bien incontinencia fecal severa.<sup>18,127</sup>

Excepcionalmente, al paciente se le puede intervenir con la duda acerca de la resección con conservación esfintérica, la cual se resuelve tras la movilización rectal completa y la seguridad acerca del margen distal. En este sentido, la administración de quimiorradioterapia preoperatoria permite la infraestadificación de estos tumores, lo cual, facilita la disección pélvica. Sin embargo no se debe modificar la indicación de la AAP, si en la estadificación preoperatoria mediante: tacto rectal, estudio rectoscópico, ecográfico, o incluso por RM, existiera evidencia de afectación del aparato esfintérico, por el riesgo de dejar islotes neoplásicos residuales.<sup>50, 134</sup> Por tanto, es fundamental que esta evaluación sea realizada por el mismo cirujano antes y después del tratamiento radioterápico.

Sin embargo, el análisis de los resultados oncológicos de la AAP demuestra resultados controvertidos. Para algunos autores, en los tumores del tercio inferior del recto, si la

indicación es correcta, la AAP ofrece los mismos resultados oncológicos en cuanto a RL y metástasis a distancia que la RA.<sup>50</sup> Por el contrario, para otros el análisis de los resultados demuestra que la AAP en comparación con la RA presenta: mayor tasa de MRC afecto y perforación intraoperatoria del espécimen, mayor tasa de mesorrectos insatisfactorios y de RL, y menor supervivencia.<sup>107, 135-139</sup> En la última década existe una fuerte corriente de conocimiento que propugna la AAP en posición prona con exéresis amplia de los elevadores con escisión de una pieza cilíndrica, como vía para corregir estas deficiencias en los resultados.<sup>140-142</sup>

### **3.3.3. Intervención de Hartmann**

En la actualidad, su indicación es excepcional. Sin embargo, el denominado Hartmann ultrabajo con ETM, constituye una opción en la cirugía curativa de cánceres del tercio medio e inferior en los que el factor paciente contraíndique una anastomosis baja, por ejemplo en el caso de una incontinencia fecal manifiesta previa a la cirugía, enfermedades asociadas graves, edad muy avanzada o metástasis, y sea posible, oncológicamente, preservar el aparato esfinteriano tras obtener un margen distal correcto. La evaluación de la calidad de vida debe sopesar el trauma psicológico de la colostomía en comparación con las alteraciones de la función defecatoria y de estos aspectos hay que informar preoperatoriamente al paciente. La creación de una “colostomía perineal” es un desastre para el paciente que puede prevenirse con la correcta evaluación preoperatoria de los esfínteres.<sup>127</sup>

Con esta técnica disminuye el tiempo quirúrgico y se evita la morbilidad asociada a la herida perineal.<sup>18</sup> Recientemente, el análisis evolutivo del Hartmann ultrabajo demuestra la existencia de un mayor número de abscesos pélvicos y reingresos en comparación con los pacientes sometidos a una AAP. Ello sugiere que la realización de

una AAP interesfintérica en vez de una intervención de Hartmann ultrabajo disminuiría la morbilidad.<sup>143</sup> Esta intervención estaría indicada en los casos de cáncer a menos de 10 cm del margen anal con enfermedad diseminada, en los que dado el mal pronóstico de la enfermedad es recomendable disminuir al máximo la morbilidad asociada a una anastomosis colorrectal baja y a una ileostomía temporal que con alta probabilidad sería definitiva por las condiciones del paciente.<sup>19</sup>

#### **4. Estadificación Anatómo-Patológica del cáncer del recto.**

La clasificación de Dukes y el sistema TNM son los sistemas de estadificación más usados y recomendados. La clasificación patológica pronóstica de Dukes de los “años 30” en estadios A, B y C, continua plenamente vigente y es la referencia actual a pesar de las múltiples modificaciones posteriores.<sup>75, 144</sup> La versión del TNM actualmente más utilizada es la Sexta, publicada en el 2002.<sup>145</sup> La versión más reciente del TNM ha sido publicada en el 2010 (Séptima Edición).<sup>146</sup> En esta última versión el T4 ha sido dividido en T4a (extensión hasta la serosa) y T4b (afectación estructuras vecinas). La séptima versión de la clasificación TNM del cáncer colorrectal ha sido criticada por diferentes autores<sup>147</sup> por la escasa transparencia en el proceso y en las justificaciones de los cambios realizados. En particular ha sido ampliamente criticado el cambio de definición de los depósitos tumorales que ha causado un cambio en la estadificación pN sin claras evidencias clínicas que lo justifiquen.

Ambos sistemas (Dukes y TNM) tienen una validez demostrada para predecir la supervivencia específica de cáncer (SEC), aunque la fiabilidad de predicción de muerte por cáncer colorrectal para ambos sistemas es solo del 68% al 71% y tienen algunas limitaciones.<sup>98</sup> En la clasificación de Dukes el cáncer precoz limitado a la submucosa no puede identificarse de forma específica. Del mismo modo, esta clasificación no subdivide el estadio C en subgrupos con relación al número de ganglios, hecho que si contempla el sistema TNM y que tiene gran repercusión pronóstica.

Otras limitaciones importantes derivan de la calidad del espécimen, es decir de la resección, del procesado de la pieza y también existe una notable variabilidad inter-

observador que puede hacer variar, por ejemplo, el porcentaje del estadio A entre el 5 y el 30% en distintos hospitales.<sup>98</sup>

Por otro lado, el promedio de ganglios aislados puede variar ampliamente y condicionar la posible migración entre los estadios B y C o los estadios II y III, así como el pronóstico, ya que la presencia de 1 a 4 ganglios afectados supone una tasa de supervivencia del 50-55% mientras que la presencia de 5 o más ganglios positivos la descende al 22-28%. La detección de un número suficiente de ganglios, al menos doce, constituye una exigencia para la estadificación adecuada del cáncer rectal.<sup>98, 148-150</sup> El empleo de las soluciones reveladoras disolventes de la grasa han demostrado su utilidad en el incremento de ganglios detectados,<sup>151</sup> aunque supone trabajo extra para el laboratorio de anatomía patológica y solo parece razonable su empleo cuando de forma convencional se aíslan escasos ganglios al existir el riesgo de establecer un falso estadio II o III. Por otro lado, la inyección arterial ex vivo de azul de metileno en la pieza ha demostrado ser un sistema barato y eficaz para aumentar significativamente el número de ganglios aislado tras resección colorrectal.<sup>152, 153</sup>

Existen otros factores derivados del examen patológico, con validez pronóstica demostrada, que no recogen estas clasificaciones, como son el grado histológico de diferenciación, el componente mucinoso mayor al 50% y la presencia de infiltración venosa, linfática o perineural.<sup>154</sup>

#### **4.1. Calidad de la ETM: Evaluación macroscópica del espécimen y del margen de resección circunferencial**

Las investigaciones del patólogo P. Quirke<sup>93</sup> y otros autores<sup>92, 94-96, 139</sup> han consolidado dos parámetros patológicos de gran interés en el manejo y pronóstico del cáncer de



recto: la calidad de la ETM según el aspecto macroscópico de la pieza de resección y el estudio del MRC. El grado de integridad de la fascia visceral del mesorrecto permite establecer tres niveles de calidad cualitativos del mesorrecto: <sup>66, 98, 155</sup>

**Grado 1:** Integro o Satisfactorio. Mesorrecto con superficie lisa, intacta o con mínimas irregularidades inferiores a 5 mm. En la sección transversal, el MRC aparece liso.

**Grado 2:** Parcialmente Integro. Irregularidades en la superficie del mesorrecto superiores a 5 mm pero sin llegar a la musculatura propia. En la sección transversal, el MRC aparece de manera irregular.

**Grado 3:** Insatisfactorio. Defectos del mesorrecto hasta la muscular propia. En la sección transversal, el MRC aparece de forma muy irregular.

Esta evaluación es aplicable tanto si se preservan los esfínteres como si se realiza una AAP. <sup>96</sup> En el caso de tumores rectales localizados en tercio inferior, a los que se les ha realizado una AAP, los parámetros macroscópicos de la evaluación de la calidad de la técnica quirúrgica adquieren una serie de modificaciones, al entrar en juego la musculatura estriada esfinteriana:

**Grado 1:** Satisfactorio. Además de cumplir los criterios anteriores, en la zona de inserción de los músculos elevadores, la muestra presenta un componente circunferencial constituido por músculo estriado.

**Grado 2:** Parcialmente satisfactorio. En la zona de inserción de los elevadores no se observa musculatura estriada adherida; en su lugar el MRC está formado por la muscular propia.

**Grado 3:** Insatisfactorio. En la zona de inserción de los elevadores faltan áreas de la muscular propia, la pieza puede estar perforada o incluso se visualiza el tumor macroscópicamente.

El patólogo puede informar acerca de la integridad del mesorrecto como parámetro muy importante que objetiva la calidad de la resección quirúrgica. La mayoría de los grupos que han evaluado la calidad del mesorrecto coinciden en señalar en la análisis multivariante que la mala calidad del mesorrecto está asociada con una mayor tasa de RL.<sup>97, 137, 139, 156</sup> Distintos grupos<sup>97, 111, 137, 139, 155, 157</sup> han evidenciado que la intervención de Miles es el factor más importante de mala calidad del mesorrecto. Otro factor adverso es la localización del tumor en el tercio inferior del recto<sup>96, 137, 139</sup> mientras que la cirugía laparoscópica realizada por grupos expertos no afecta la calidad del mesorrecto.<sup>111, 137</sup>

El MRC es hoy en día un factor pronóstico importante y el elemento base para las auditorías internas y externas de los GMDs del manejo del cáncer de recto, ya que es evaluado en el pre, intra, y postoperatorio, por el radiólogo, cirujano y patólogo, respectivamente.<sup>7, 40, 43, 44, 66, 96, 158, 159</sup>

La coloración con tinta china de la superficie del mesorrecto y los cortes secuenciales y transversales permiten estudiar macro y microscópicamente el MRC. En la cirugía del cáncer de recto existe evidencia científica de la importancia pronóstica del MRC. La afectación tumoral de este margen o borde, se considera la principal causa de RL.<sup>93-95,</sup>

124

Según Hall<sup>123</sup> cuando se estudiaba este parámetro en piezas de resección de un amplio grupo de cirujanos generales la presencia de un margen menor a 1mm suponía una tasa de RL del 25%. Por el contrario cuando se analizaba este mismo parámetro de un

equipo quirúrgico que realiza la ETM de forma correcta, la presencia del MRC afecto era un índice inequívoco de enfermedad avanzada, con capacidad de predicción significativa sobre la supervivencia que desciende en un 23% debido al desarrollo de enfermedad metastásica; en cambio, no aumentaba de forma significativa la incidencia de RL, hecho atribuible a una cirugía radical adecuada. Sin embargo, los recientes ensayos nacionales multicéntricos demuestran que la tasa de afectación del MRC tras la implantación de la ETM puede variar de forma notable entre cirujanos.<sup>159</sup> Así, oscila entre el 9% según el estudio nacional noruego y el 18,3% en el grupo del estudio nacional holandés, tratado solo con ETM.<sup>96, 160</sup> En ambos estudios se demuestra el impacto pronóstico de la afectación del MRC en las RL (5 y 5.8% vs 22 y 17%) y en la incidencia de metástasis sistémicas (12 y 12.7% vs 40 y 37.6%) de forma respectiva. Por otro lado, el estudio nacional holandés, ha puesto de manifiesto la interrelación entre la calidad de la cirugía y el MRC. Así, a pesar del adiestramiento de los cirujanos en la ETM, el mesorrecto fue extirpado de forma incorrecta en el 23.9% de los casos, hecho más frecuente, sobre todo en los tumores situados a menos de 5 cm del margen anal (39% de casos) o en los sometidos a AAP (34% de casos).<sup>96</sup> El pronóstico adverso de la calidad del mesorrecto era más evidente en los casos con MRC libre de afectación al incrementar la tasa de recidivas globales del 15 al 29% y disminuir de forma significativa la SV. Sin embargo, la importancia combinada de la calidad macroscópica del mesorrecto y el MRC necesita corroborarse en otros estudios ya que el análisis del estudio holandés solo incluía 180 sobre un total de 769 casos (23.4%), del grupo de no irradiados, por carecer de información suficiente.<sup>66</sup>

## 4.2. Estadificación tras el tratamiento neoadyuvante.

La QRTP produce infraestadificación patológica en la variable T en el 38-41% y en el 50-64% respecto a la variable N.<sup>161,162</sup> Existen evidencias acerca del buen pronóstico de los tumores con infraestadificación T y sobre todo de los que presentan remisión completa.<sup>163</sup> Sin embargo, el sistema pTNM presenta limitaciones para reflejar el grado de respuesta y son necesarios otros sistemas de forma complementaria. Actualmente están vigentes la clasificación RCRG (Rectal Cancer Regression Grade) de Wheeler,<sup>161</sup> que establece tres grados de respuesta, y la clasificación de Dworak.<sup>78</sup>

### Sistema de gradación de Wheeler:

- RCRG 1: marcada fibrosis con tumor estéril o sólo focos microscópicos de adenocarcinoma.
- RCRG 2: marcada fibrosis con enfermedad macroscópica presente.
- RCRG 3: fibrosis escasa o ausente con abundante enfermedad macroscópica.

Las implicaciones pronosticas de estos grados todavía no son definitivas.

### Sistema de gradación de Dworak:

Grado 0: Ausencia de regresión detectable.

Grado 1: Regresión mínima. Masa tumoral dominante, con fibrosis y vasculopatía evidente.

Grado 2: Regresión moderada. Dominan los cambios fibrosos, con escasas células o nidos tumorales (fáciles de hallar).

Grado 3: Regresión buena. Muy escasas células tumorales (difíciles de hallar), acompañadas de tejido fibroso, con o sin mucina.

Grado 4: Regresión completa. Ausencia de células tumorales, sólo fibrosis o mucina. En caso de clasificar el tumor dentro de esta categoría, se debe incluir en el tallado macroscópico la totalidad del área sospechosa de neoplasia y realizar cortes seriados de los bloques para descartar células malignas.

### **4.3. Implicaciones de la estadificación en el análisis de resultados y auditorias**

La implantación práctica de GMDs constituidos básicamente por cirujanos capacitados, con un volumen adecuado de pacientes, oncólogos, patólogos, radiólogos, y estomaterapéutas, es un hecho progresivo.<sup>164</sup> El análisis de los resultados y la formulación de estándares en las guías de manejo del cáncer de recto han puesto de manifiesto la necesidad del trabajo con bases de datos prospectivas así como el análisis periódico de los resultados.<sup>165</sup>

La organización en red de estos GMD ha permitido el desarrollo de estudios a nivel nacional en países como Suecia, Noruega<sup>160</sup> y Holanda,<sup>51</sup> que han conseguido estandarizar el manejo de estos pacientes y generalizar la mejoría de los resultados. En este sentido se dirige el denominado estudio “Vikingo” promovido por la Asociación Española de Cirujanos.<sup>166</sup> Actualmente existe un proyecto europeo conjunto de estas bases de datos nacionales para establecer un programa europeo de calidad en el tratamiento del cáncer del recto.<sup>167</sup>

Respecto a la estadificación, se exige a los cirujanos y patólogos que auditen sus resultados. La auditoría interna debe ser amplia, son convenientes las comisiones o grupos de trabajo multidisciplinarios para la elaboración de protocolos, toma de decisiones respecto a casos concretos y evaluación de resultados. Para que la auditoria sea objetiva y fiable, es recomendable dejar al oncólogo como observador independiente que registre prospectivamente las recidivas locales, sistémicas y la supervivencia, y en

definitiva audite la cirugía. Además, la calidad de la resección puede ser evaluada por un patólogo experto, y de modo recíproco la calidad del informe del patólogo deberá ser auditada por el cirujano y el oncólogo. Para el análisis objetivo de los resultados y de forma especial en lo referente a las RL, es imprescindible definir con precisión los términos, y utilizar con exactitud la clasificación de tumor residual (R0, R1, R2).<sup>99, 104, 105, 168</sup>

En definitiva es necesario establecer sistemas de auditorías, basados en registros prospectivos para el análisis de factores pronósticos y resultados.<sup>169</sup>

Asimismo, en un futuro próximo se establecerán sistemas de auditorías externas, base para la acreditación en el manejo del cáncer de recto de los GMD y las Unidades de Cirugía Colorrectal.<sup>170</sup>

## ***II. JUSTIFICACIÓN***





La idea de este estudio surge de la experiencia previa de la Unidad de Coloproctología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Esta Unidad ha desarrollado desde el inicio en 1992 una base de datos prospectiva de pacientes con episodios quirúrgicos atendidos. Respecto al cáncer de recto, se han recogido de forma intencionada distintos datos clínicos, operatorios y patológicos básicos para la estadificación y el análisis de factores pronósticos. A medida que ha ido pasando el tiempo se han incorporado progresivamente elementos que afectan al pronóstico o a los resultados del tratamiento de este cáncer. Así, a partir del año 1996 se incorporó a la Base de Datos la estadificación por ER y el estudio anatómico-patológico del MRC y desde 1998 se realiza la evaluación macroscópica de la calidad del mesorrecto. A partir de 1998 se incorporaron el tratamiento neoadyuvante con QRTP en los estadios avanzados de la enfermedad. En el año 2000 el grupo introdujo la estadificación mediante RM para seleccionar aquellos pacientes subsidiarios de tratamiento neoadyuvante.<sup>16, 27, 139, 171</sup>

Hemos destacado las limitaciones del sistema pTNM especialmente con respecto a la heterogeneidad de pT3, además de la falta de inclusión en este sistema de un factor pronóstico en las RL tan importante como es la afectación del MRC. El auge de la neoadyuvancia implica la necesidad de disponer de un sistema de estadificación preoperatoria útil, sencillo y fiable para la selección eficaz del tratamiento inicial y evitar el sobretreatment innecesario y evitar en la medida de lo posible los efectos secundarios que puedan darse como consecuencia del tratamiento con QRTP.

Otro hecho trascendente en nuestro planteamiento ha sido la constitución y evolución del GMD de Cáncer de Recto de nuestra Institución. El trabajo en equipo básicamente de cirujanos colorrectales, oncólogos, patólogos, radiólogos, todos ellos

con especial dedicación al cáncer colorrectal, ha hecho posible la auditoría recíproca de resultados.

Actualmente la estadificación local preoperatoria del cáncer del recto es considerada esencial para decidir la estrategia de tratamiento en el contexto de un GMD.<sup>8,9</sup> Además del estadio T y N, entre los criterios de imagen que marcan la necesidad de QRTP sobresale en importancia la afectación o amenaza del MRC según se deduce de las implicaciones pronósticas adversas en las RL cuando anatomopatológicamente el MRC está afecto.<sup>16, 172</sup> Sin embargo, existen escasas publicaciones acerca de los resultados oncológicos obtenidos con la selección de la QRTP según la afectación o amenaza del MRC por pruebas de imagen como la RM y la ER.

La experiencia acumulada por nuestro grupo en ER y RM de forma combinada y el estímulo para mejorar la estadificación y los resultados oncológicos de los pacientes ha originado la idea y puesto en evidencia la necesidad de unos criterios preoperatorios de imagen para indicar la QRTP.

### ***III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***



## 1. HIPÓTESIS

El conjunto de estas reflexiones origina la siguiente hipótesis:

¿ Existe un subgrupo de pacientes estadificados como cT2N+ o cT3N± por métodos de imagen que según el protocolo vigente del *consensus conference* NIH del 1990 <sup>1</sup> podrían ser innecesariamente sometidos a QRTP debido a la falta de homogeneidad pronostica de este amplio grupo y a las limitaciones de los métodos y sistemas de estadificación disponibles?

La posible existencia de este subgrupo nos permitiría estratificar preoperatoriamente el riesgo oncológico de los pacientes y contribuir a aplicar la neoadyuvancia de forma más selectiva y evitar el sobret ratamiento en muchos pacientes con cáncer de recto.

## **2. OBJETIVOS**

A partir de esta hipótesis hemos establecido los siguientes objetivos:

### **2.1 PRIMARIO**

- Evaluar los factores preoperatorios y patológicos predictivos de RL en una serie institucional de pacientes con cáncer rectal estadificado preoperatoriamente con ER y/o RM como cT2N+ o cT3N± y tratados con ETM sin QRTP.

### **2.2 SECUNDARIO**

- Analizar la SLE y la SEC de esta serie de pacientes y estudiar los factores que los condicionan.

## ***IV. MATERIAL Y MÉTODO***





## 1. Pacientes

Este estudio ha sido realizado en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Cirugía del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Para la presente análisis hemos incluido el subgrupo de pacientes con cáncer del recto (a menos de 15 cm del margen anal), estadificados preoperatoriamente como cT2N+, cT3N0, o cT3N+ con ER y/o RM, operados con ETM sin QRTP entre noviembre 1997 (año de introducción de la ER en nuestra Unidad) y noviembre de 2008. Todos los pacientes tratados han sido incluidos en la Base de Datos de la Unidad recogiendo todas las variables de forma prospectiva (*Figura 1a y 1b*). Los criterios de exclusión han sido la presencia de metástasis a distancia y las resecciones paliativas R2.

Se trata por tanto de un estudio retrospectivo en lo cual los datos han sido recogidos prospectivamente. Todos los pacientes analizados han sido estudiados por el mismo radiólogo en lo referente a la RM y dos cirujanos que han realizado la ER. Todos los pacientes han sido tratados quirúrgicamente con los mismos criterios y por los mismos 5 cirujanos de la Unidad. A su vez, todas las piezas quirúrgicas han sido evaluadas con idénticos criterios anatomopatológicos por un patólogo con especial dedicación, miembro del GMD del cáncer de recto del Hospital Clínico Universitario de Valencia. A todos los pacientes se les informó de la inclusión de sus datos en el database de la Unidad y firmaron su consentimiento. La recogida y el uso de los datos han sido autorizados por el Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Todas las decisiones de estrategia de tratamiento se tomaron en sesiones del GMD de cáncer colorrectal. En nuestra Unidad, las indicaciones de QRTP incluyen los tumores rectales cT4 y los cT3 con factores de riesgo de RL (MRC afecto por el tumor o por los ganglios, infiltración venosa, cN2).

**Eliminar PACIENTE** **Unidad de Coloproctología** **Buscar paciente:** [ ]

Apellidos y Nombre: [ ] NHC: [ ]  
 Domicilio: [ ] CP: [ ] Población: [ ] Tfno1.: [ ] Tfno2.: [ ]  
 Edad: [ ] Sexo: [ ] Origen: [ ] F.ingreso: [ ] F.alta: [ ] F.intervención: [ ] Hospitalización [ ]  
 Tratamiento [ ] ASA [ ] T.operatorio: [ ] POSSUM fisiológico: [ ] POSSUM quirg: [ ] Peso [ ] Talla: [ ]  
 Diagnóstico principal: [ ] CIE9 [ ]  
 Diagnóstico secundario: [ ] CIE9 [ ]  
 Procedimiento principal: [ ] CIE9 [ ]  
 Procedimiento secundario: [ ] CIE9 [ ]  
 Procedimiento terciario: [ ] CIE9 [ ]  
 Clase anastomosis [ ] Doble grapado [ ]  
 Transfusión intraoperatoria: Concentrados (ml): [ ]  Transfusión postoperatoria: Concentrados (ml): [ ] Estoma P   
 Preparación intestinal [ ] Profilaxis ATB: [ ] Duración ATB: [ ]  
 A Patológica: [ ] CIE9 [ ] Cirujano [ ] Tutor [ ] Residente [ ]  
 Dukes T: [ ] N: [ ] M: [ ] Estadio: [ ] Complicaciones: [ ] Reintervención: [ ] Reingreso: [ ]  
 Complicaciones: Iconografía [ ] PROTOCOLO: [ ] Clase herida [ ]  
 Seguimiento: Fecha última revisión: [ ] **PERDIDO SEGUIMIENTO** [ ]  
 Fecha exitus: [ ] Causa exitus: [ ]  
 OBSERVACIONES: [ ]

**VALORACION FUNCIONAL PREOPERATORIA**

**WEXNER SCORE** [ ] **LMTNP** [ ] **MANOMETRIA** [ ] **TIEMPO TRANSITO COLICO** [ ]  
 Wexner Score(0-20) [ ] LMTNP der. [ ] PMB (mmHg) [ ] Tiempo Alargado [ ]  
 Ensuciamiento (0-4) [ ] LMTNP izq. [ ] PMCV (mmHg) [ ] Tiempo alargado (hr) [ ]  
 Long. canal anal (cm) [ ] Localiz. marcadores [ ]

**VIDEDEFECOGRAFIA** [ ]  
 ANISMO  RECTOCELE  SIGMOIDCELE  ENTEROCELE  CISTOCELE  OTROSCALES [ ]  
 DESCENSO PERINE  PROLAPSO [ ]

**AYUDA**  
 CIE-9 Procedimiento CIE-9 Diagnóstico CIE-9 Anatomía Patológica Epicrisis-> Cáncer->

Figura 1a: Imagen en pantalla del formulario de la Base de Datos de la UCP del HCUV (cara A).

**Eliminar PACIENTE** **Neoplasias**

**Diagnóstico-Estadificación**  
 Antecedentes familiares [ ] Enema Opaco: [ ] Endoscopia: [ ]  
 Distancia margen ano rectoscopia: [ ] Eco/TC hepática [ ] Eco transrectal [ ] RNM: [ ]  
 CEA preop. [ ] Tto. oncológico preop. [ ]

**Factores operatorios**  
 Hallazgos intraop.: [ ] Colonoscopia IO [ ] Inten local: [ ] L. avanz. [ ]  
 Perforación tumoral: [ ] Tto. mesorrecto [ ] Resección extendida: [ ]

**Factores Anatomía Patológica**  Metástasis hepáticas  Carcinomatosis  Obstrucción  
 N°AP: [ ] Tamaño pieza (cm) [ ] Ganglios aislados/afectos: [ ] Pólipos   
 Espesor Tumor (mm): [ ]  
 Borde resección DISTAL [ ] Borde Radial [ ] B radial (mm): [ ] Calidad TME [ ]  
 Grado diferenciación: [ ]  
 Infiltración: [ ] Infiltración: Vascular  Linfática  Neural  Esfínteres [ ]  
 Mesorrecto parcial/insatisfactorio  
 Cara anterior  
 Cara posterior

**Seguimiento / Recidiva**  
 Tto. oncológico POST: [ ] gradoregresion: [ ]  
 Recidiva: [ ] Fecha recidiva: [ ] Loc.recidiva [ ] Localización RS [ ]  
 Técnica diagnóstico recidiva:  Clínica  Rectoscopia  Colonoscopia  TAC  Eco ER  RNM  PET  
 Indicación recidiva: [ ] Procedimiento: [ ] CIE9: [ ]

**VALORACION FUNCIONAL PREOPERATORIA**

**WEXNER SCORE** [ ] **LMTNP** [ ] **MANOMETRIA** [ ] **TIEMPO TRANSITO COLICO** [ ]  
 Wexner Score(0-20) [ ] LMTNP der. [ ] PMB (mmHg) [ ] Tiempo Alargado [ ]  
 Ensuciamiento (0-4) [ ] LMTNP izq. [ ] PMCV (mmHg) [ ] Tiempo alargado (hr) [ ]  
 Long. canal anal (cm) [ ] Localiz. marcadores [ ]

**VIDEDEFECOGRAFIA** [ ]  
 ANISMO  RECTOCELE  SIGMOIDCELE  ENTEROCELE  CISTOCELE  OTROSCALES [ ]  
 DESCENSO PERINE  PROLAPSO [ ]

**Antecedentes personales**  
 Fumador [ ] HTA  DM [ ]  
 Albúmina\_preop [ ]  
 Hb\_preop [ ]

**Estadificación Cáncer Recto**

**Tacto Rectal**  
 Tumor: [ ] Propuesta TR: [ ]  
 Esfínteres [ ]  
**Eco ER**  
 Eco transrectal [ ]  
 T [ ] N [ ]  Loc. ANT/ANT-LAT  
 Espesor (mm) [ ]  Loc. POST/POST-LAT  
 Perimetro (°) [ ]  
 Esfínteres [ ]  
 EAI  EAE  PBR  
 MCR [ ] Estruct. afectas [ ]  
 T3 [ ]

**RNM Pélvica**  
 RNM: [ ]  Loc. ANT/ANT-LAT  
 T [ ] N [ ]  Loc. POST/POST-LAT  
 Espesor (mm) [ ]  
 Perimetro (°) [ ]  
 Esfínteres [ ]  
 EAI  EAE  PBR  
 MCR [ ] Estruct. afectas [ ]  
 DIST. MRC-TUMOR (mm) [ ]  
 DIST. MRC-IMPLANTE (mm) [ ]  
 T3 [ ] T4 [ ]  
 INFILTRACION VENOSA

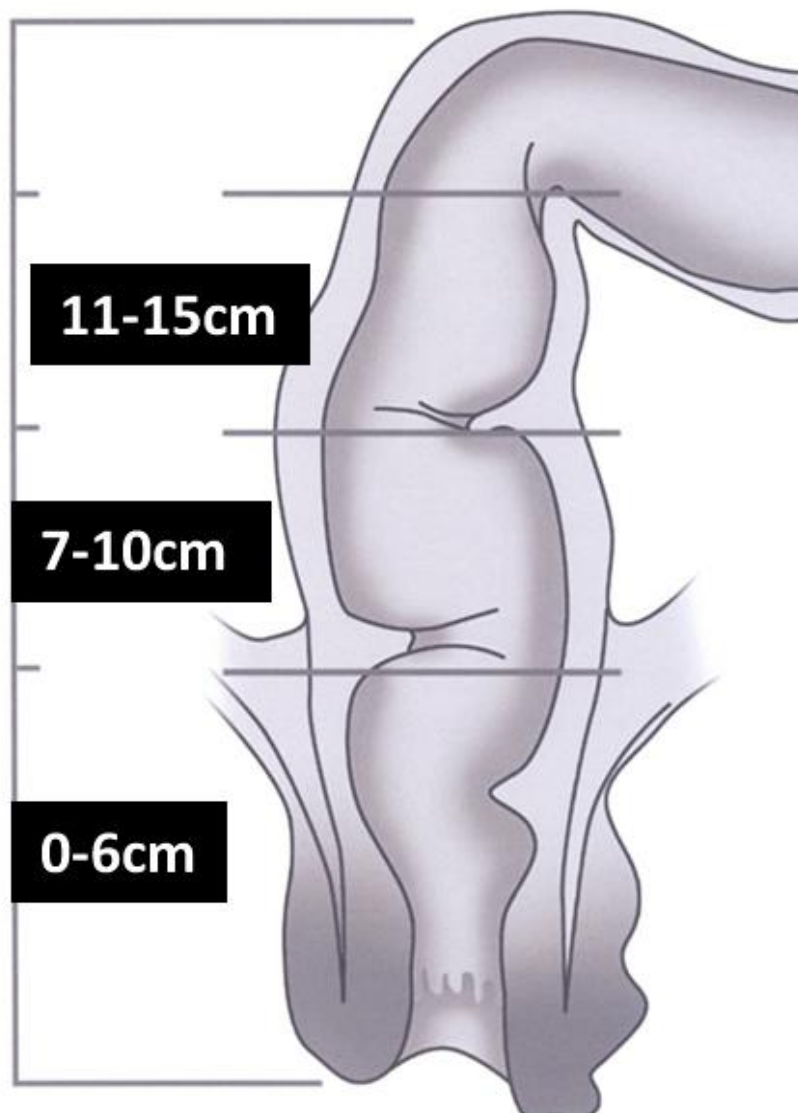
**Epicrisis->** **<-General**

Figura 1b: Imagen en pantalla del formulario de la Base de Datos de la UCP del HCUV (cara B).

## **2. Estadificación clínica preoperatoria**

A todos los pacientes se les aplicó un protocolo uniforme de estadificación preoperatoria local de la neoplasia de recto basado en la valoración clínica, tacto rectal, rectoscopia rígida, biopsia, ER y/o RM. La ER fue introducida en nuestra Unidad en el 1996-97 y la RM en el 2000-01. Además se realizaba una estadificación sistémica con CEA, radiografía de tórax y ecografía hepática o TAC con criterio selectivo y a partir del año 2000 un TAC toraco-abdominal de forma rutinaria. El protocolo incluye la práctica de una colonoscopia completa para la evaluación de lesiones sincrónicas y en los casos de pacientes con una colonoscopia incompleta se les realizó de forma intraoperatoria.

La estadificación clínica mediante tacto rectal y rectoscopia rígida fue la primera evaluación realizada de forma sistemática. Siempre ha sido realizada por uno de los cirujanos colorrectales de la Unidad de Coloproctología. La rectoscopia nos ha permitido determinar en todos los pacientes el nivel o altura del tumor en el recto, considerando los tumores de tercio inferior los situados entre 0 y 6 cm, los de tercio medio entre 7 y 10 cm y los de tercio superior entre 11 y 15 cm (*Figura 2*). También hemos determinado la extensión circunferencial del tumor determinada en cuadrantes, el grado de fijación del tumor a la pared del recto o a las estructuras perirrectales, clasificándolo como libre, intermedio o fijo, y la sospecha de afectación tumoral del aparato esfinteriano.



**Figura 2.** Clasificación de la localización del tumor. Tercio superior (11-15 cm), tercio medio (7-10 cm), tercio inferior (0-6 cm).

## **2.1 Estadificación preoperatoria por ER**

La evaluación por ER se realiza en nuestra Unidad siempre por dos cirujanos con amplia experiencia en ER. El ecógrafo utilizado hasta el año 2008 ha sido el equipo Brüel & Kjaer, Medical Systems modelo 3535 con una sonda endoluminal (modelo 1850) que contiene un motor con mando de control integrado que provoca la rotación de una barra de 24 cm de longitud en cuyo extremo se aplica el transductor de ultrasonidos (*Figura 3*). Toda la barra se recubre con un tubo rectal de 17mm de diámetro máximo y el transductor se recubre con un pequeño globo. Este transductor queda cubierto por un balón distensible que se rellena con unos 40-45cc de agua destilada sin gas para la mejor transmisión del haz ultrasónico. Para la introducción del transductor y sobrepasar el tumor puede utilizarse un rectoscopio rígido modificado. La exploración se realiza en posición de Sims, en decúbito lateral izquierdo, con la ampolla rectal limpia mediante un enema de 250cc.

A partir de 2008 se ha utilizado un nuevo ecógrafo, el equipo Brüel & Kjaer Medical Systems Pro Focus 2202 con una sonda endoluminal (transductor 2050), que permite el estudio en 3D (*Figura 4*). Las exploraciones son realizadas con el paciente en posición prono-navaja.

Las imágenes obtenidas durante el estudio han sido interpretadas en dinámico y tiempo real en el monitor del ecógrafo y también impresas en papel, grabadas en video y almacenadas en un sistema informático. Con el nuevo ecógrafo las imágenes son procesadas en un programa software.



**Figura 3:** Ecógrafo Brüel & Kjaer Medical Systems modelo 3535.



**Figura 4:** Ecógrafo Brüel & Kjaer Medical Systems Pro Focus 2202.

La clasificación ecográfica de los tumores empleada es la propuesta inicialmente por Hildebrandt,<sup>173</sup> universalmente aceptada<sup>6, 23</sup> y consiste en una modificación del sistema TN de la *American Joint Committee on Cancer* y la *Union Internationale Contre le Cancer*, adaptada a la ER representada con el prefijo “u” delante de la “T” o de la “N” de este sistema de clasificación (*Tabla 1*).

<b>CLASIFICACIÓN uTN</b>	
<b><u>Tumor</u></b>	
•uT0:	<b>No sobrepasa la muscularis-mucosae</b>
•uT1:	<b>Tumor que invade la submucosa</b>
•uT2:	<b>Tumor que invade la muscular propia</b>
•uT3:	<b>Tumor que invade la grasa perirrectal</b>
•uT4:	<b>Tumor que invade órganos vecinos</b>
<b><u>Ganglios regionales</u></b>	
•uN0:	<b>No presencia de adenopatías regionales</b>
•uN1:	<b>Presencia de adenopatías regionales</b>

**Tabla 1.** Clasificación uTN según Hildebrandt.

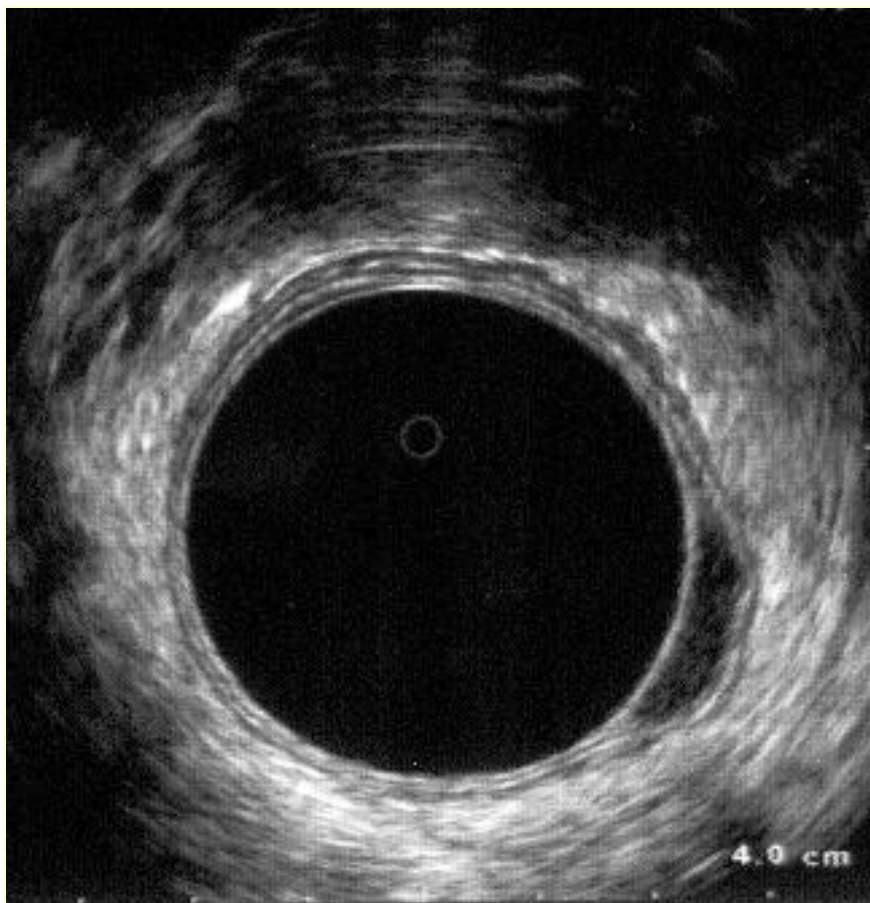
El nivel de la invasión tumoral en la pared del recto viene determinada por la alteración ecográfica de la imagen normal en las distintas capas de la pared del recto. Así se clasificarán los tumores dependiendo del grado de penetración en las distintas capas de la pared rectal en uT0, uT1, uT2, uT3 y uT4.

La interpretación del nivel de invasión en la pared del recto se establece con arreglo a:

-Nivel de invasión uT0.

Corresponde a tumores benignos que no han sobrepasado la capa mucosa de la pared del recto. No existe distorsión ecográfica ni rotura de la submucosa (3ª capa hiperecoica).

La capa submucosa no está infiltrada, aunque en ocasiones puede observarse elongada o desplazada. En estudios comparativos se demuestra que éste criterio ecográfico de la submucosa intacta corresponde a un tumor no infiltrante (*Figura 5*).



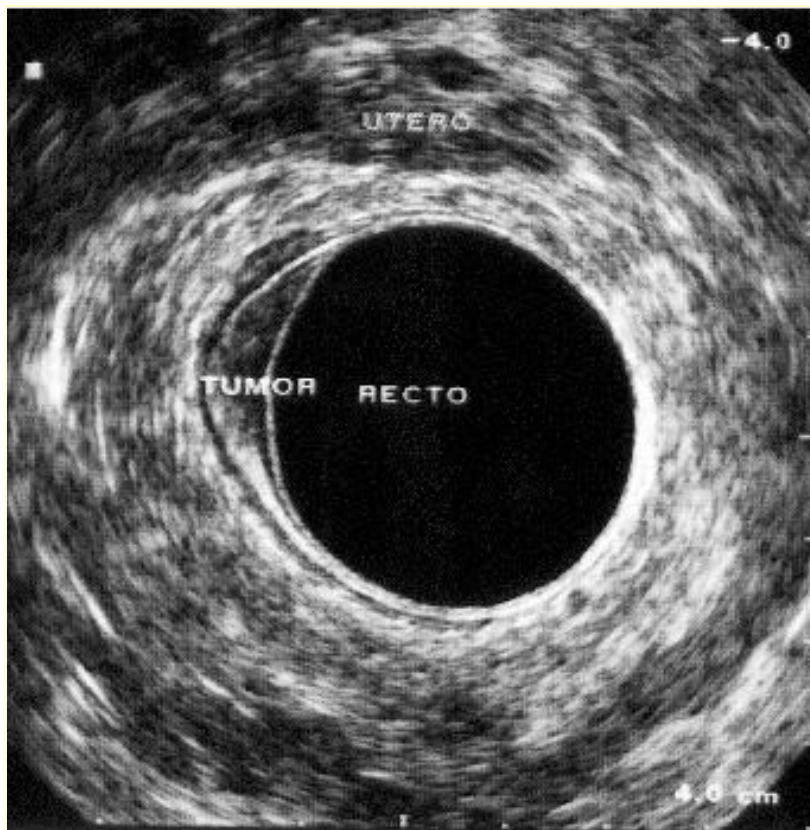
**Figura 5:** uT0.



-Nivel de invasión uT1.

Corresponde a un tumor que infiltra la submucosa aunque no la sobrepase.

Ecográficamente se observa una rotura o solución de continuidad de la submucosa sin alteración de la muscular propia (*Figura 6*).



**Figura 6:** uT1.

-Nivel de invasión uT2.

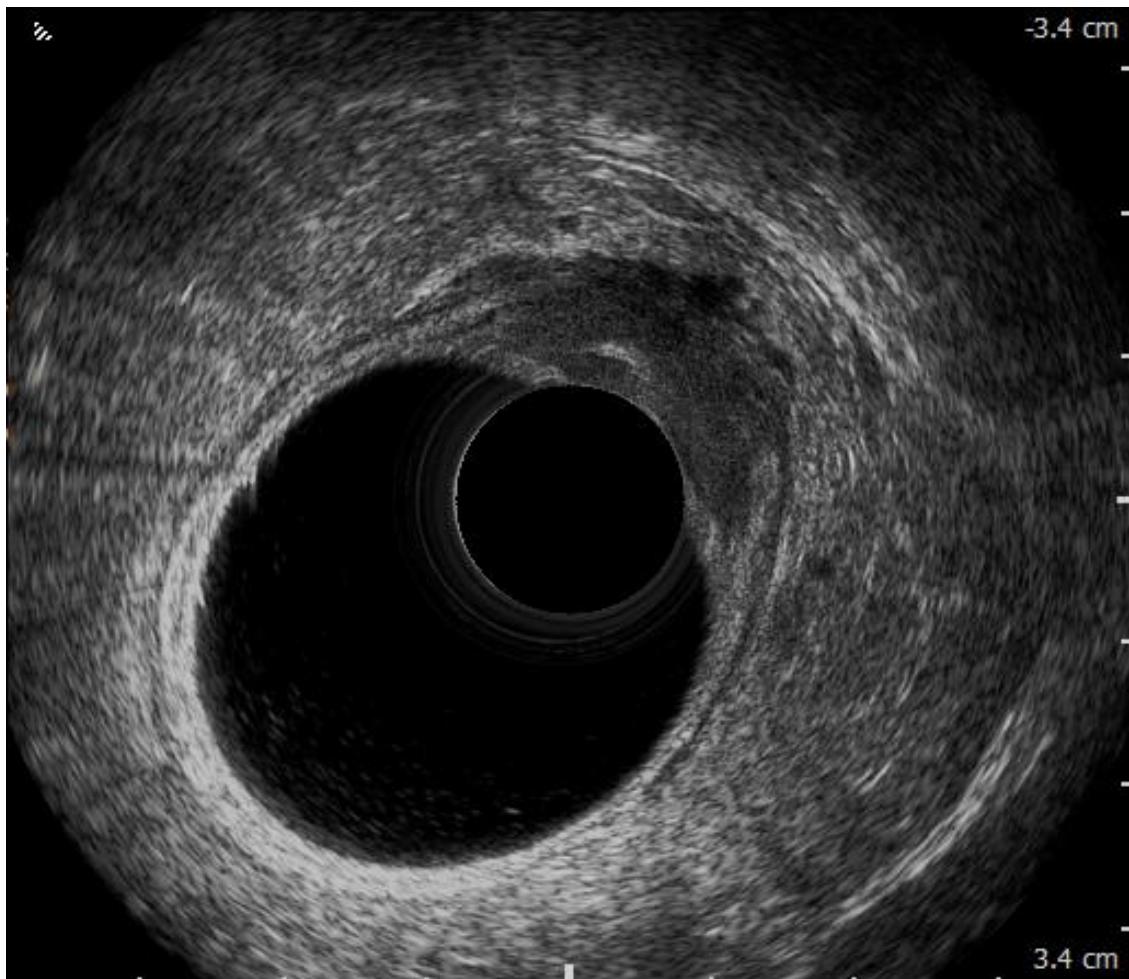
Viene determinado por la infiltración de la muscular propia sin invadir la grasa perirrectal. Ecográficamente se observa rotura de la submucosa y engrosamiento y/o distorsión de la muscular propia (4ª capa hipoeoica). No debe existir invasión o rotura de la capa correspondiente a la grasa perirrectal o 5ª capa hiperecoica (*Figura 7*).



**Figura 7:** uT2.

-Nivel de invasión uT3.

La grasa perirrectal está invadida, a nivel ecográfico viene determinado éste nivel por la invasión de la última capa hiperecoica en forma de indentaciones marcadas. En los casos avanzados se observa una destrucción total o invasión de esta 5ª capa hiperecoica. Este es el nivel de invasión más frecuentemente observado y es difícil, en ocasiones, determinar si la grasa perirrectal está alterada ecográficamente por tejido tumoral o inflamatorio (*Figura 8*).



**Figura 8:** uT3.

-Nivel de invasión uT4.

Este nivel viene determinado por la invasión de los órganos vecinos del recto. Estructuras perirectales como la vagina, útero, próstata, vesículas seminales o vejiga urinaria se identifican perfectamente durante la exploración ecográfica. Si existe pérdida de la separación entre estas estructuras y el tumor se sugiere la invasión de las mismas (Figura 9).



**Figura 9:** uT4.

También se analiza por ecografía la afectación ganglionar. La ER nos permite explorar en profundidad, con nitidez, hasta 5cm a partir del transductor ecográfico, y por lo tanto nos permite observar los tejidos que existen alrededor del recto e investigar la existencia de ganglios linfáticos a este nivel cuando pretendemos estadificar preoperatoriamente un tumor rectal. Solo observaremos ecográficamente ganglios linfáticos perirrectales cuando éstos son patológicos (inflamatorios o neoplásicos). La representación ecográfica típica del ganglio linfático es una imagen redondeada u oval, hipocóica, de tamaño variable situada a nivel del mesorrecto peritumoral. Existen imágenes que pueden ser confundidas con ganglios linfáticos; las más frecuentes son los vasos sanguíneos. La experiencia del explorador y la movilización adecuada del transductor dentro de la luz rectal pueden aclarar el diagnóstico diferencial de éstas imágenes.

Por tanto, según el estudio ganglionar hemos clasificado los tumores rectales en:

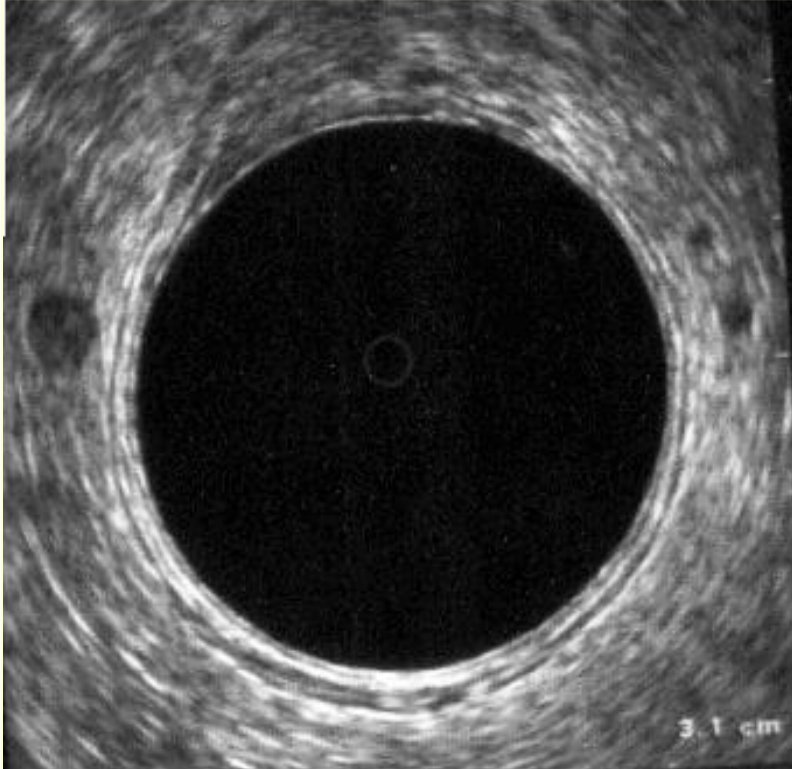
-uN0:

No existen imágenes compatibles con adenopatías infiltradas en los tejidos peritumorales o perirrectales.

-uN1.

Existen imágenes compatibles con adenopatías infiltradas a nivel peritumoral o perirrectal. El criterio de adenopatía infiltrada se establece cuando la imagen muestra aspecto circular o ligeramente ovalado, a menudo con un borde irregular y con ecogenicidad semejante al tumor. Respecto al tamaño, hemos considerado como

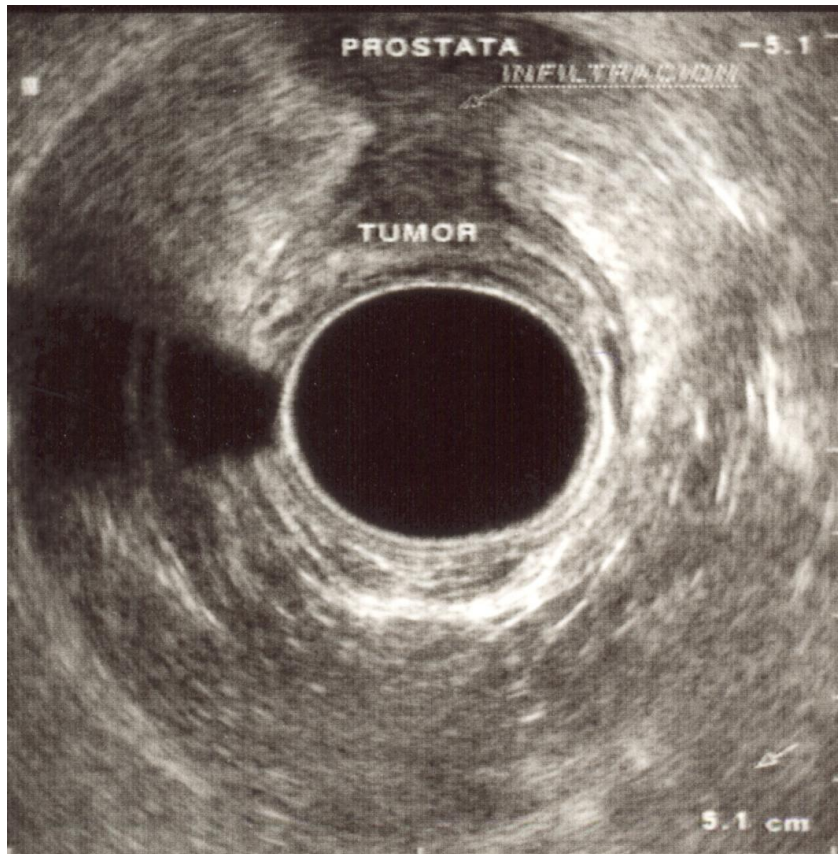
ganglios positivos aquellos ganglios mayores a 0,5 mm de diámetro, hecho coincidente con otros grupos de gran experiencia (*Figura 10*).<sup>23</sup>



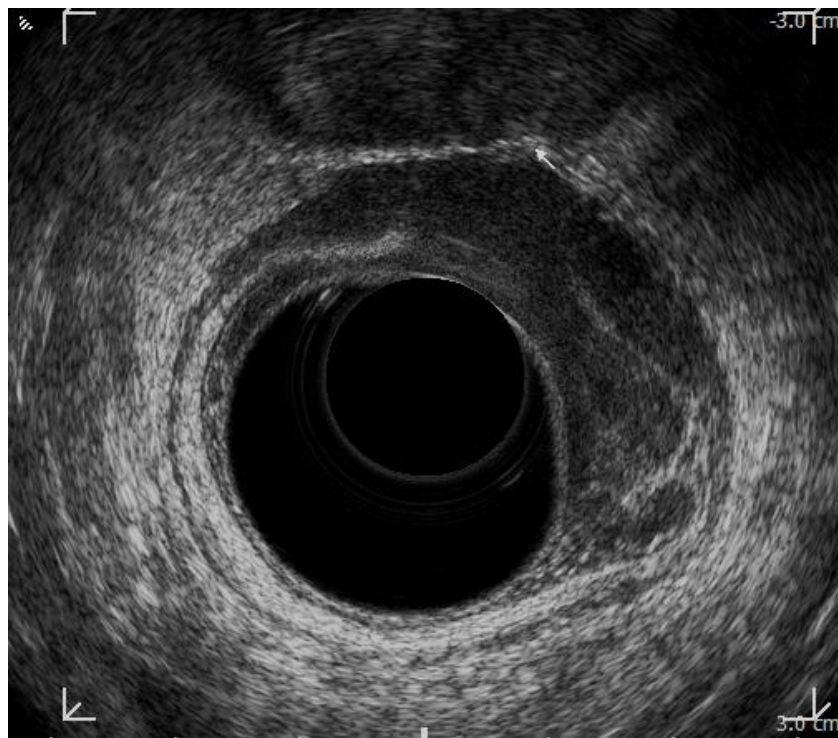
**Figura 10:** uN1.

En nuestra experiencia la ER es útil en la evaluación del MRC a nivel anterior en todos aquellos tumores anteriores en los que se evidencian por ER estructuras anatómicas adyacentes, que sirvan de referencia para evaluar este MRC.<sup>30,139</sup> Hemos considerado este MRC como afecto (*Figura 11*) cuando la distancia entre el tumor y el órgano adyacente era inferior a 1 mm y amenazado (*Figura 12*) cuando era inferior a 2 mm.

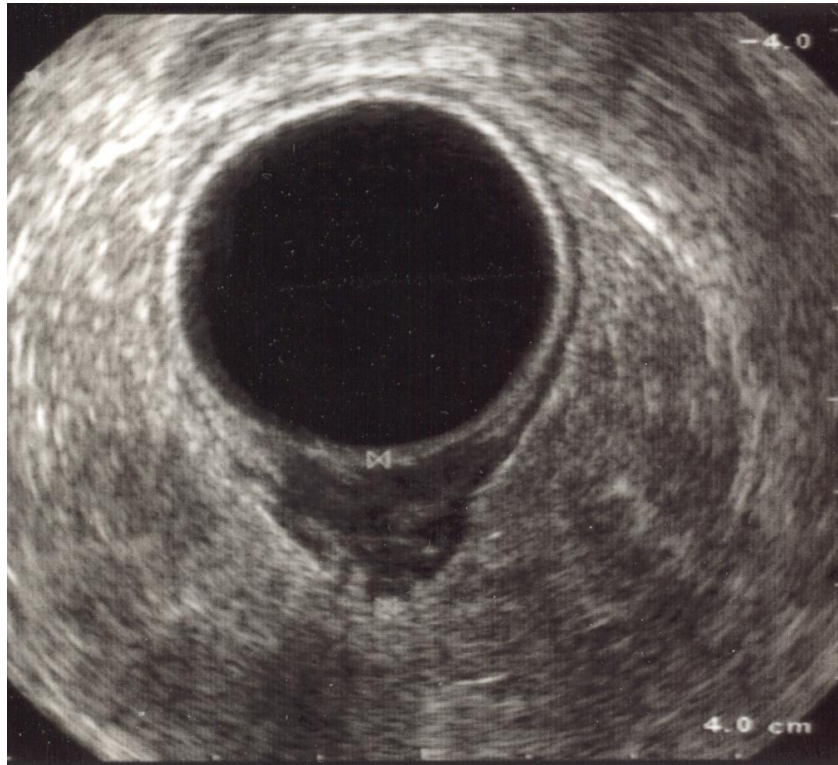
En los tumores de localización posterior o postero-laterales en los que no es posible evidenciar órganos adyacentes de referencia (*Figura 13*) no es posible determinar el CRM ecográficamente.



**Figura 11:** uMRC afecto a nivel prostático.



**Figura 12:** uMRC amenazado.



**Figura 13:** uMRC no valorable.



## **2.2. Estadificación preoperatoria por RM**

Las pruebas de RM se realizaron con una 1.5-T MR *whole-body imager* (*Signa EchoSpeed Plus with EXCITE; GE Medical Systems, Milwaukee, Wis*) con una capacidad máxima de gradientes de 33 mT/m y con una bobina de torso de superficie de 8 canales en fase, usando la técnica de examen inicialmente descrita por Brown G *et al.*<sup>7</sup> Esta RM permite realizar estudios de corte fino de alta resolución espacial mediante bobina corporal / pélvica flexible en fase de 4 elementos colocada firmemente alrededor de la pelvis para garantizar una correcta compresión y para minimizar la posibilidad de movimiento. No es necesario tener la vejiga repleta ni realizar preparación intestinal.

El cirujano indica la posición del tumor respecto al margen anal y cualquier antecedente de patología pélvica y cirugía.

### **2.2.1. Elección de bobina**

***Bobinas en fase:*** Estas bobinas incluyen las ventajas de la bobina de superficie mediante la obtención de una señal más alta pero con mayor cobertura que una bobina de superficie única y mejor homogeneidad. Esto se consigue mediante la combinación de bobinas de superficie en un grupo de 4 (o más) bobinas que se conectan a amplificadores y múltiples canales receptores. Las señales se someten a postproceso matemático para producir una única imagen a partir de la información recibida por la bobina.

### **2.2.2. Posición de la bobina**

Es importante en cáncer rectal que la bobina se centre correctamente en la totalidad del recto. Por tanto, el borde inferior de la bobina debe situarse de manera que quede al

menos 10 cm por debajo de la sínfisis del pubis para poder garantizar la obtención de una señal adecuada del recto inferior y la unión anorrectal.

### **2.2.3. Elección de secuencias**

#### **Fast Spin Echo potenciada en T2 (T2 FSE)**

Las imágenes potenciadas en T2 de la pared rectal y los tejidos pararrectales dan como resultado la visualización de capas de la pared intestinal individual y el tumor muestra una señal más brillante que el recubrimiento muscular aunque de una intensidad de señal más baja que la grasa perirrectal.

Las imágenes T1, con saturación de grasas o STIR del recto y los tejidos perirrectales no ofrecen información de estadiaje adicional, por lo que no deben utilizarse.

#### **Secuencias propuestas:**

Las secuencias iniciales realizadas son las imágenes de localización, coronales y sagitales para representar el tumor y planificar las imágenes de alta resolución que se realizan axiales al recto.

- La primera serie es la T2W-FSE sagital.
- La segunda serie: secciones axiales de amplio campo de visión de la totalidad de la pelvis desde la cresta ilíaca hasta la sínfisis del pubis.

Mientras se adquiere la segunda serie, se pueden planificar las imágenes de alta resolución. Las imágenes sagitales potenciadas en T2 obtenidas se utilizan para planificar las imágenes axiales de sección fina potenciadas en T2 a través de los tejidos de cáncer rectal y perirrectales adyacentes. Es básico que estas imágenes se realicen perpendiculares al eje largo del recto. Las imágenes se obtienen utilizando un campo de visión de 16 cm, un grosor de sección de 3 mm y ningún vacío de intersección.

La secuencia 3 corresponde a exploraciones axiales oblicuas de alta resolución y la secuencia 4 es para tumores bajos también en el plano coronal.

#### 2.2.4. Clasificación rTN

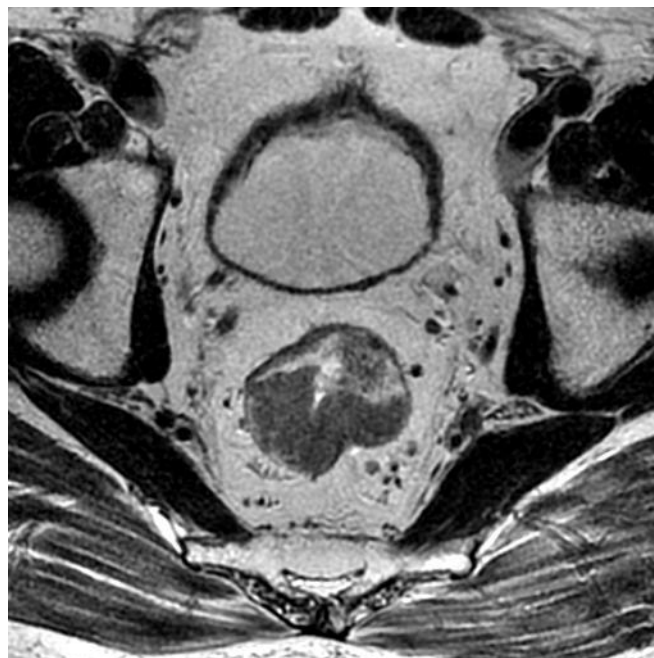
La clasificación preoperatoria de los tumores por RM que hemos empleado es coincidente con la de la ER, representada con el prefijo “r” delante de la “T” o de la “N” de este sistema de clasificación y es el sistema utilizado por la inmensa mayoría de los autores.<sup>39, 174-176</sup> Así se clasificarán los tumores según el grado de penetración en las distintas capas de la pared rectal.

- **rT1:**

Corresponde a aquellos tumores que infiltran la submucosa sin sobrepasarla.

- **rT2 (Figura 14):**

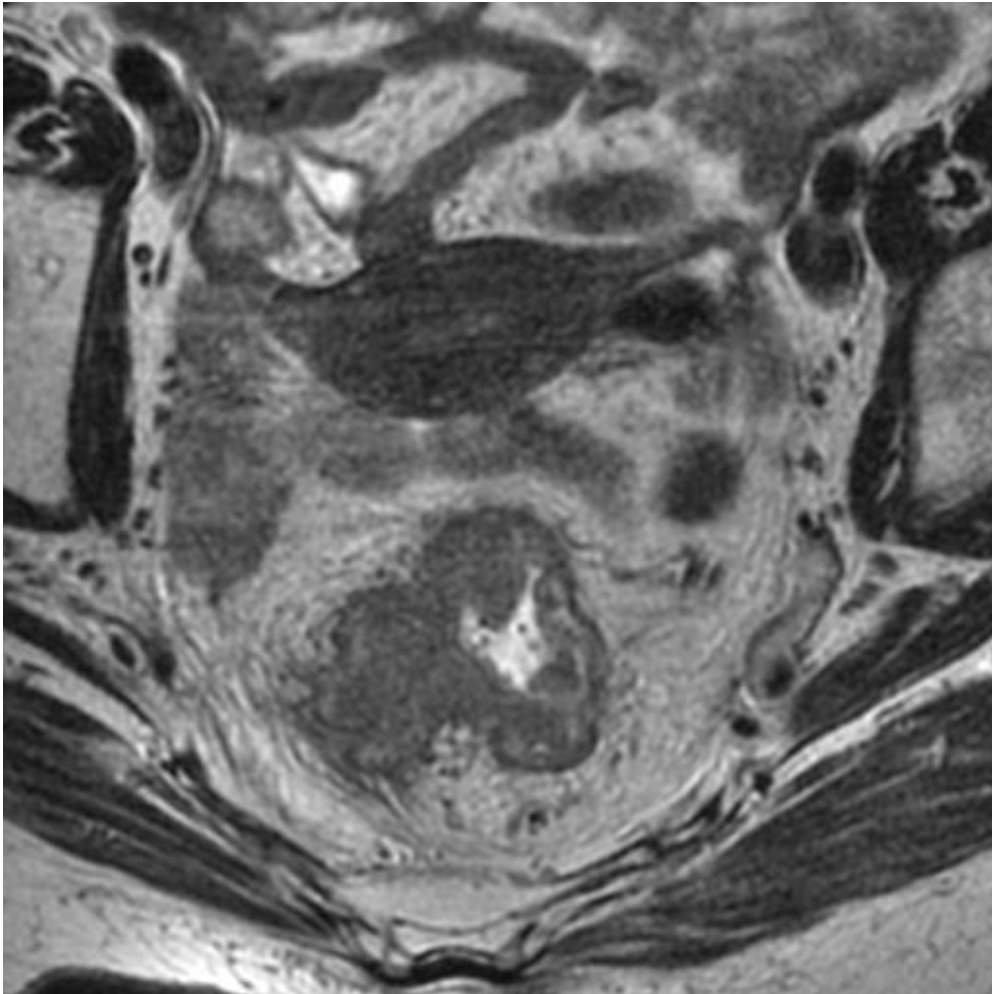
Son los tumores que infiltran la capa muscular, pero sin sobrepasarla.



**Figura 14:** rT1/T2.

- **rT3** (*Figura 15*):

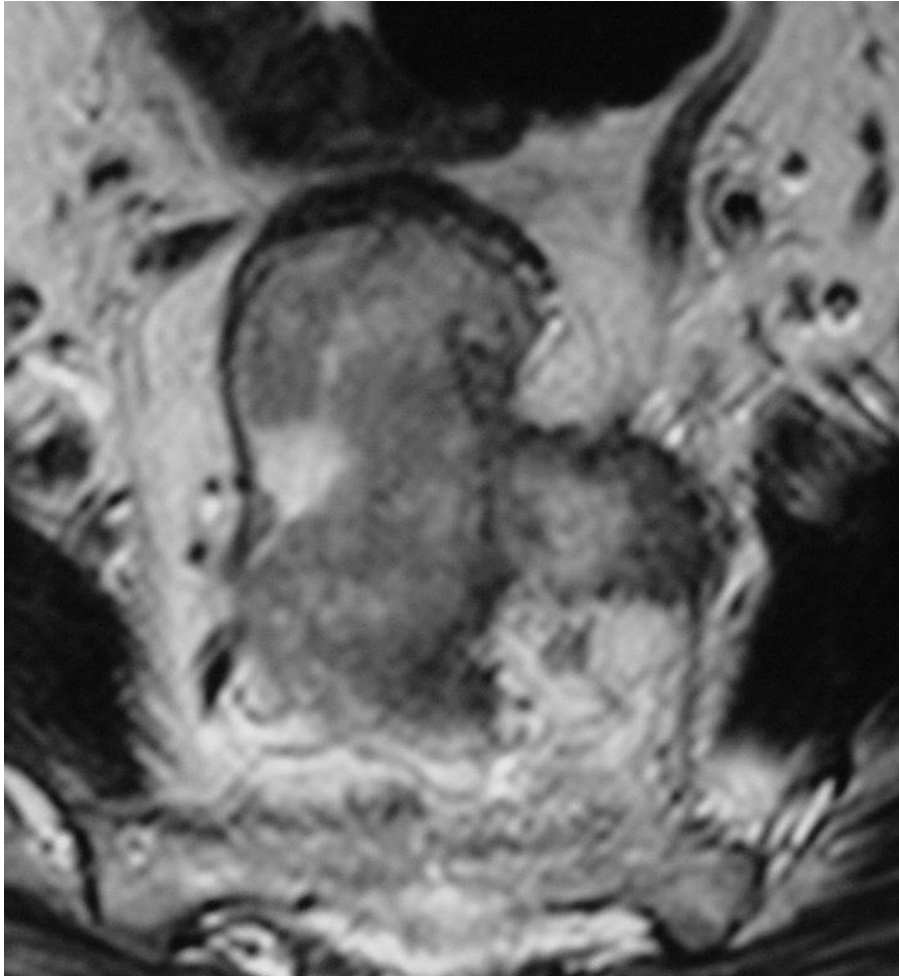
A este grupo pertenecen todos los tumores que infiltran la grasa perirrectal.



**Figura 15:** rT3.

- **rT4** (*Figura 16*):

Corresponde a los tumores que invaden tejidos vecinos.



**Figura 16:** rT4.

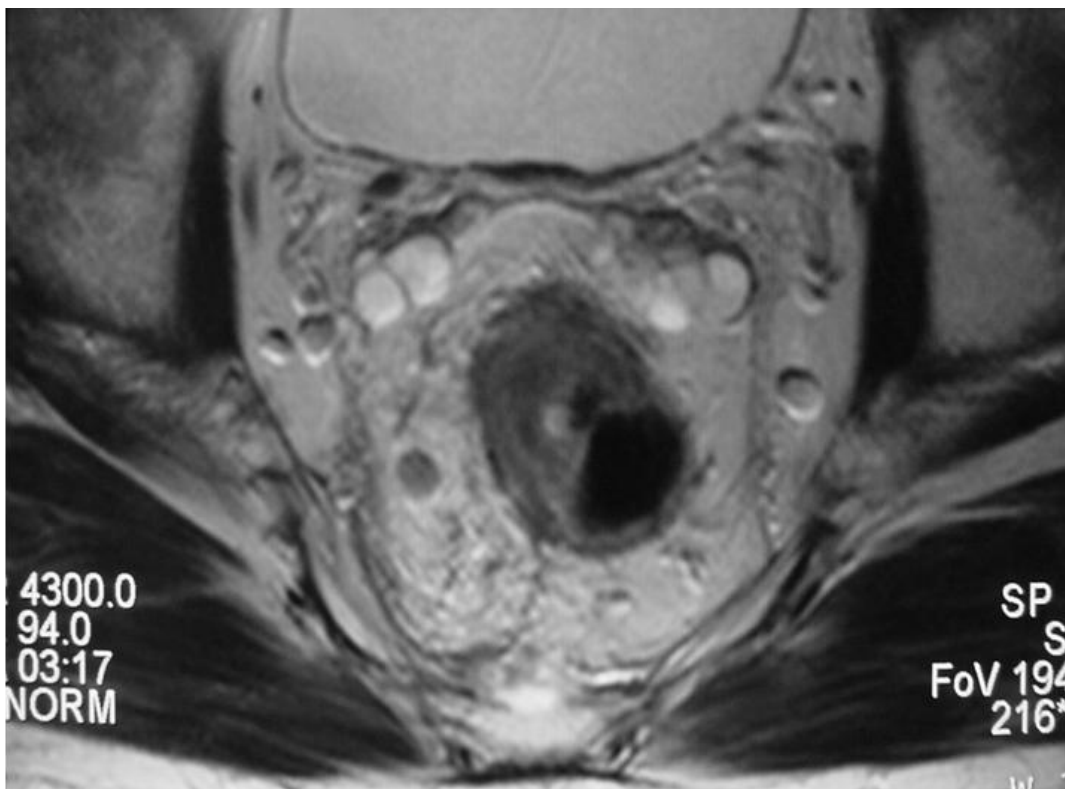
Así mismo se analiza también por RM la afectación ganglionar con el criterio de ganglio positivo cuando el diámetro es superior a 7 mm, el contorno irregular o el contenido heterogéneo.<sup>39</sup>

- **rN0:**

Cuando no existe ganglios linfáticos afectados.

- **rN1 (Figura 17):**

Corresponde a aquellos tumores rectales con afectación ganglionar, entre 1 y 3 ganglios afectados.



**Figura 17:** rN1.

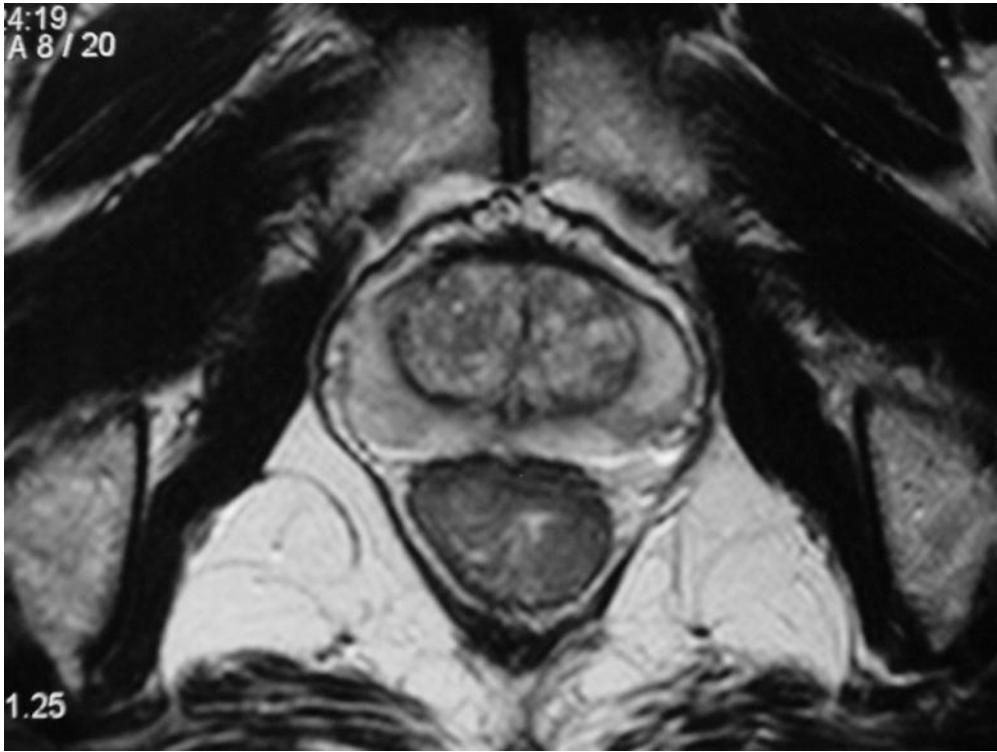
- **rN2:**

Se clasifican en este grupo aquellos tumores que presentan un número de ganglios afectados igual o superior a 4.

Otro parámetro analizado por RM es el MRC. Hemos subdividido el MRC en 3 categorías; afecto (*Figura 18a*), amenazado (*Figura 18b*) o libre (*Figura 18c*), dependiendo que el tumor penetre en la grasa perirrectal y esté a menos de 1mm, entre 1 y 2 mm o a más de 2 mm del borde o MRC, respectivamente. La presencia de tractos fibrosos entre el tumor y el borde circunferencial ha sido un criterio de MRC amenazado.



**Figura 18a:** rMRC afecto.



**Figura 18b:** rMRC amenazado.



**Figura 18c:** rMRC libre.

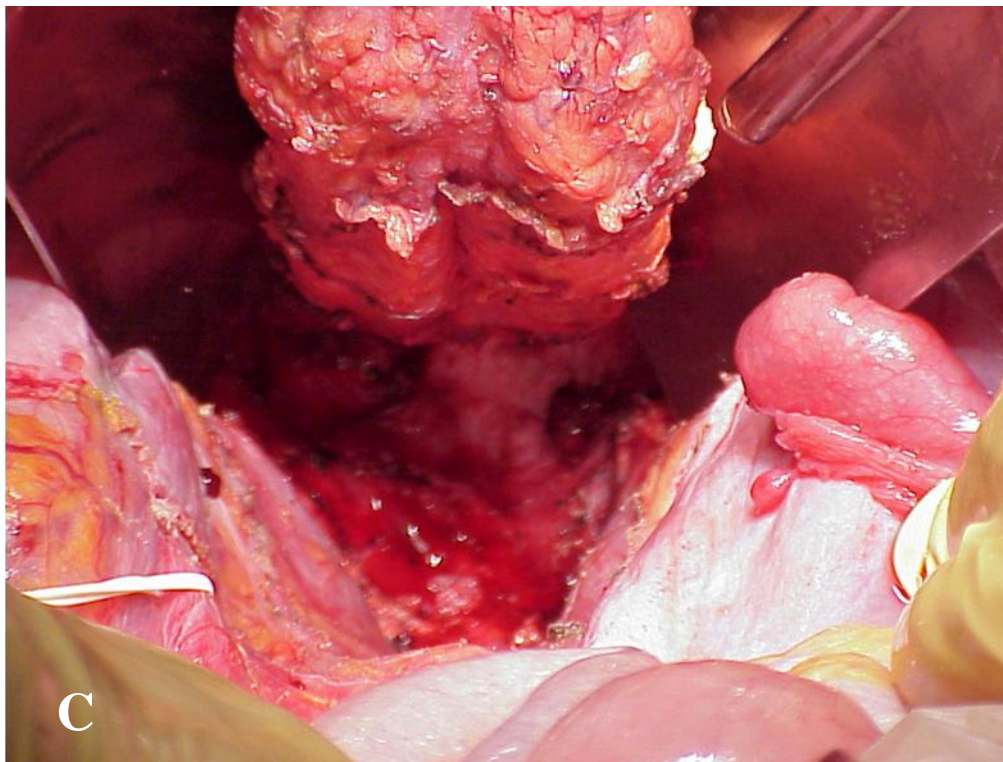
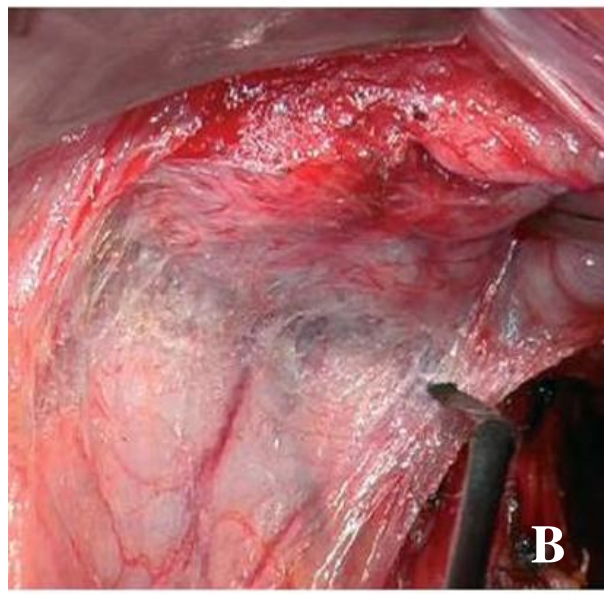
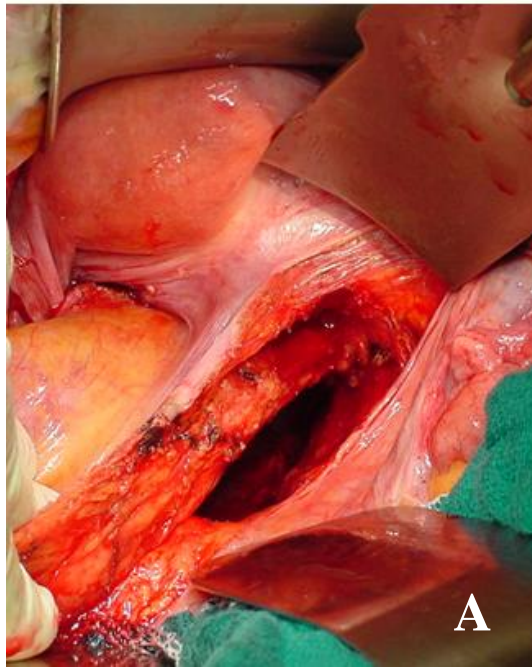


### 3. Técnica Operatoria

Desde 1992 las intervenciones programadas de Cáncer de Recto son practicadas por los cirujanos colorrectales de la Unidad de Coloproctología con una técnica quirúrgica uniforme.

- Posición de Lloyd-Davies. Lavado preoperatorio de la ampolla rectal con solución de povidona yodada al 10%.
- Ligadura alta de la vena y arteria mesentérica inferior.
- Movilización rectal bajo visión directa mediante separadores adecuados acoplados a una fuente de luz fría, con diatermia, a través de los planos anatómicos. Disección del plano existente entre la fascia visceral que envuelve el recto y mesorrecto y la parietal que cubre las estructuras musculo esqueléticas y vasculares de las paredes laterales de la pelvis preservando los nervios y plexos autonómicos.
- ETM en los tumores situados a menos de 10 cm de margen anal (recto medio e inferior) (*Figura 19*). Escisión subtotal del mesorrecto 5 cm por debajo de la lesión en los tumores de recto superior. En la disección hay que tener en cuenta la distribución del tumor según el perímetro tumoral y el posible compromiso del MRC para realizar una resección R0.
- Movilización del ángulo esplénico si precisa, sobre todo en los tumores del tercio medio e inferior.
- La decisión de realizar una AAP era tomada en el preoperatorio de forma individualizada y basada en la posible afectación del esfínter anal, continencia previa y comorbilidades del paciente

- Antes de la anastomosis el recto es clampado y lavado con una solución de povidona yodada al 10%.
- Realización de la anastomosis mediante la técnica de doble grapado de forma preferente. De forma excepcional, empleamos la técnica transanal de Parks, en algunos cánceres situados en el tercio inferior de recto.
- Cuando se realiza una resección ultrabaja de recto con ETM, se asocia una ileostomía de derivación temporal.
- Ocasionalmente, cuando se realiza una anastomosis coloanal, se asocia un reservorio de colon, de 6 cm de longitud o una coloplastia transversa, junto a una ileostomía temporal.



**Figura 19.** Técnica quirúrgica: escisión total del mesorrecto. Disección lateral (Figura 19a), anterior (Figura 19b) y posterior (Figura 19c).

Tras la práctica de la técnica quirúrgica detallada, se debe obtener un espécimen quirúrgico con el mesorrecto íntegro, que ofrece el típico aspecto de lipoma bilobulado, y con la superficie del mismo sin fisuras o lesiones que indiquen su ruptura. La muestra resecada debe fotografiarse por su cara anterior y posterior y enviarse al patólogo sin abrir longitudinalmente y en fresco (*Figura 20*).

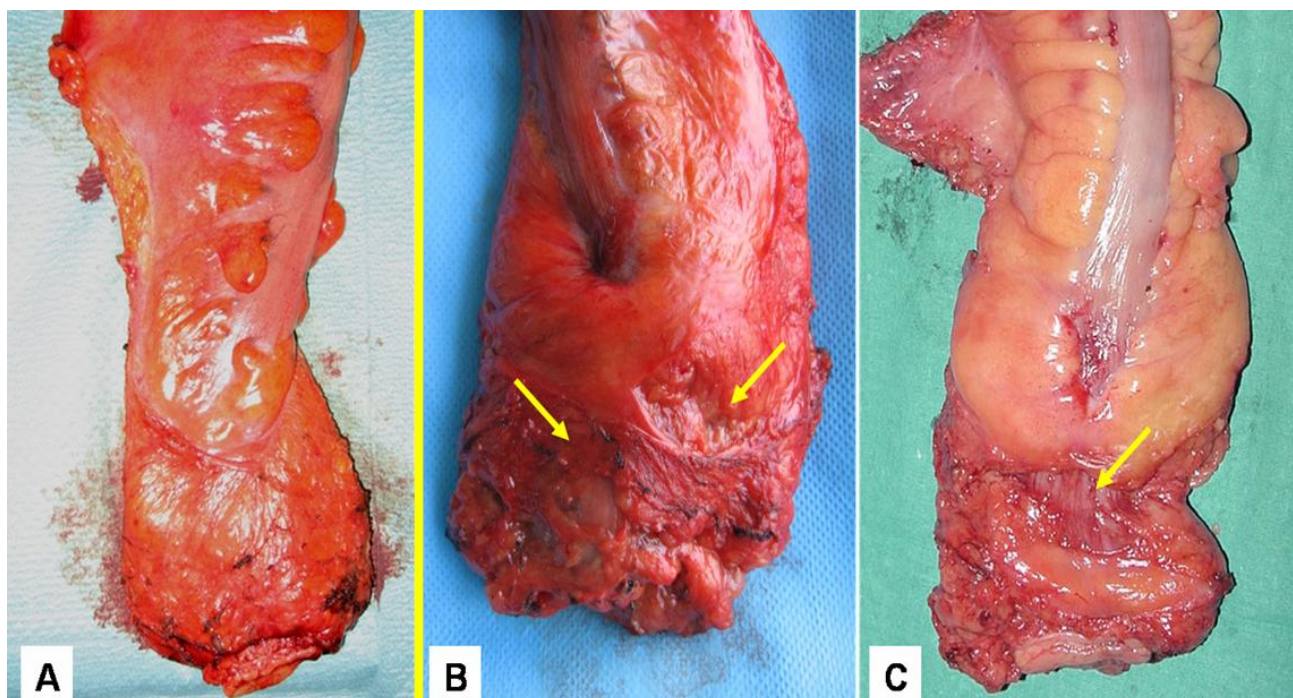


**Figura 20:** Imagen del Mesorrecto íntegro (cara anterior y posterior).

#### 4. Estadificación Anatomopatológica

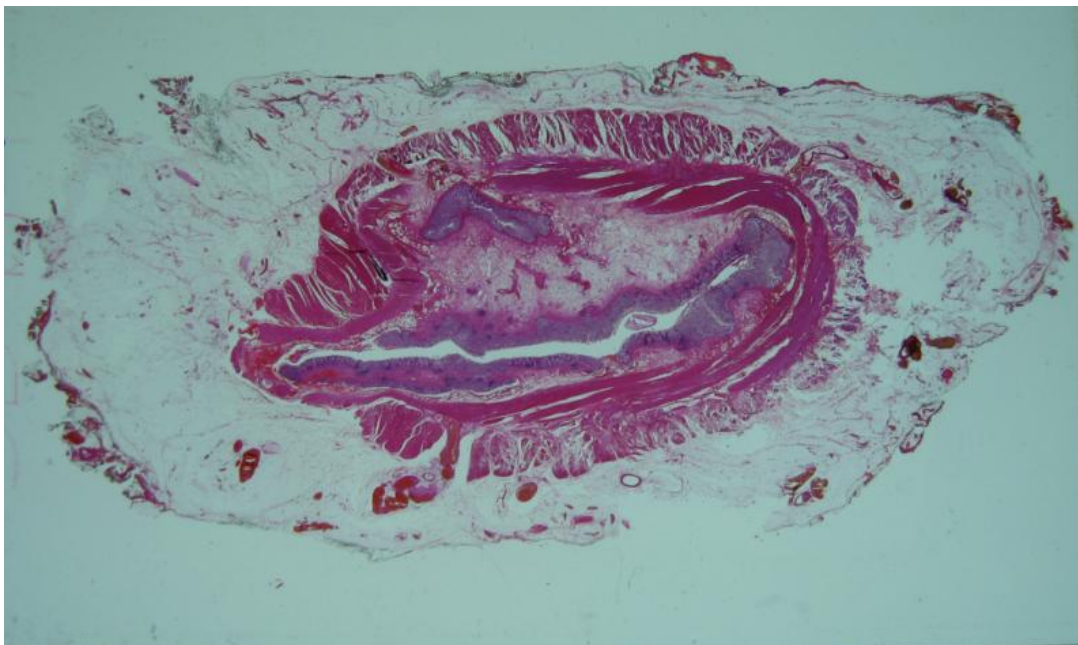
Realizada en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Los informes incluyen las clasificaciones de Dukes y TNM 6ª edición y otros factores pronósticos como el grado de diferenciación celular, el componente mucinoso y la infiltración vascular y perineural. En todos los casos se ha evaluado además la afectación del MRC y, en la mayoría de los casos, la calidad del mesorrecto, determinada a partir del 1998.

La evaluación en fresco de la calidad del mesorrecto,<sup>139</sup> tanto en su cara anterior como posterior, se subdivide en tres categorías (*Figura 21*) como ha sido descrito previamente en la Introducción.<sup>66, 96, 98, 155</sup>



**Figura 21.** Evaluación macroscópica del mesorrecto. A: mesorrecto completo. B: mesorrecto parcial. C: mesorrecto incompleto.

La pieza de resección, sin abrir longitudinalmente y fijada con formol durante unas 72 horas, se pincela con tinta china para marcar el MRC. El estudio del MRC sólo es aplicable a los planos mesorrectales intervenidos quirúrgicamente, y no a las superficies peritonealizadas. A continuación se secciona transversalmente el espécimen, y el tumor debe cortarse en cortes finos (3-5mm) de manera transversal desde 2cm por debajo a 2cm por encima del tumor. Los cortes también deben fotografiarse como valiosa prueba de la calidad de la cirugía. Se disecan y separan los ganglios linfáticos peri, supra, e infra tumorales. Valoración microscópica del MRC (*Figura 22*): el margen se ha considerado afecto si el tumor se extiende hasta dentro de 1 mm del MRC.<sup>93</sup> La afectación focal anatomopatológica por implantes tumorales o ganglios linfáticos no ha sido considerada en este estudio como MRC afecto ya que no puede preverse por las pruebas de imagen con la misma fiabilidad.



**Figura 22.** Evaluación patológica del margen de resección circunferencial.

## **5. Seguimiento Oncológico**

Se considerarán en este estudio la tasa de RL, SLE y SEC. Se define RL la presencia de tumor recidiva a nivel de la anastomosis, de la pelvis o del periné, documentada con recto-sigmoidoscopia, exámenes radiológicos, endoscópicos o muestras patológicas. Se define la recidiva a distancia como la recidiva del tumor en cualquier otra localización.

El cálculo de las recidivas locales incluye tanto los pacientes con RL aislada y RL con recidiva a distancia. La tasa de recidiva global se establecerá con la presencia de cualquier tipo de recidiva.

El seguimiento oncológico incluye el examen clínico y el CEA cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo e anualmente en adelante. La TC tóraco-abdominal ha sido realizada cada 6 meses durante los 2 primeros años. La colonoscopia fue realizada en el primer año tras la cirugía si era incompleta y cada 3-5 años en adelante en función del riesgo individual de cada paciente.

En caso de sospecha de recidiva, otros métodos diagnósticos han sido aplicados de forma individualizada. El oncólogo del GMD actúa como observador independiente para establecer la presencia de recidiva.

## **6. Evaluación y método estadístico.**

El almacenamiento de los datos se realiza en una base de datos (Access para Windows) desarrollada por la Unidad de Coloproctología, al sistema. El análisis estadístico ha sido realizado con el programa SPSS para Windows, versión 15.0 (Chicago, IL, USA).

Para este estudio cuando la estadificación preoperatoria era discordante entre ER y RM, se consideró como verdadero el rango superior de cT, cN y MRC (clasificado como libre, amenazado (margen libre  $\leq 2\text{mm}$ ) o afecto).

Las variables continuas han sido reflejada como media y desviación estándar, mientras las variables categóricas como número de pacientes y porcentaje.

La fiabilidad de los métodos diagnósticos se ha expresado mediante la exactitud: es la probabilidad de que al realizar la prueba ésta clasifique correctamente a los pacientes. Además, se ha especificado la tasa de sobre e infra- estadificación.

Las variables categóricas han sido comparadas con Chi cuadrado y el test exacto de Fisher. Las variables continuas han sido analizadas con test no paramétricos (Mann-Whitney U). La influencia sobre la supervivencia ha sido representada con la curva de Kaplan-Meier y comparada con el test Log-Rank (Mantel-Cox). Un modelo multifactorial de regresión logística ha sido aplicado para evaluar las variables pronósticas independientes (han sido incluidas variables con  $p < 0,1$  en el análisis univariante). Una  $p < 0,05$  ha sido considerada estadísticamente significativa.

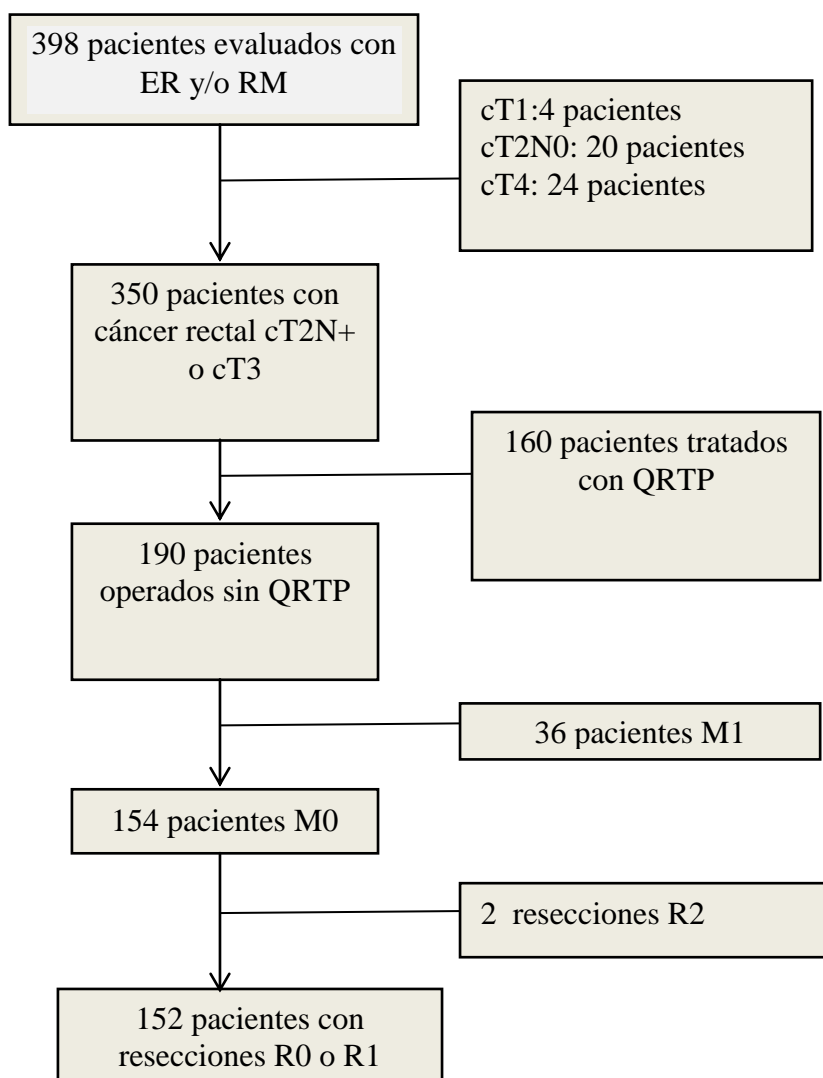


## ***V. RESULTADOS***



## 1. Análisis descriptivo de las variables paciente, tumor, cirugía, anatomía patológica y tratamiento post operatorio.

En el periodo de estudio en nuestro centro fueron evaluados con ER y/o RM y operados con intención curativa 398 pacientes con cáncer de recto. Se excluyeron del análisis: 48 pacientes con estadificación preoperatoria cT1, cT2N0 o cT4, 160 pacientes tratados con QRTP, 36 pacientes con metástasis al diagnóstico (Estadio IV) y 2 pacientes con resección local R2. Por tanto, según los criterios de inclusión y exclusión se analizaron en el presente estudio 152 pacientes (*Figura 23*).



**Figura 23.** Diagrama de la selección de los pacientes. QRTP: quimio-radioterapia preoperatoria

La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 67,8 años (DE 11,3, Mediana 70,0, Rango 38-90) y la relación hombre/mujer de 92/60 (Tabla 2). La distribución por tercios, según la localización del tumor rectal, ha sido: 11,2% (n=17) del tercio superior (11-15 cm de margen anal), 36,2% (n= 55) del tercio medio (7-10cm) y 52,6% (n=80) del tercio inferior (0-6cm), siendo la media de la distancia del tumor al margen anal, medida con rectoscopia rígida, de 6,9 cm (DE 2,9, Mediana 6,0, Rango 1,0-15,0).

El 49,3% de los pacientes fu estadificado solamente con ER. Estos pacientes pertenecen al periodo pre-RM. A partir del 2001-02 la mayoría de los pacientes fueron estadificados con ambas técnicas.

En cuanto a la cirugía, todos los pacientes fueron intervenidos con intención curativa (R0 o R1). La proporción de cirugía preservadora de esfínteres fue de 72.4 % (n = 110) de los casos, realizándose una intervención de Hartmann en un 10.0% de estos (n=11) por comorbilidad asociada o incontinencia previa. La AAP se llevó a cabo en 42 pacientes (27,6%). Al analizar únicamente los tumores del tercio inferior del recto, la tasa de cirugía preservadora de esfínteres fue del 48,8% (n = 39). En 56 de los 99 pacientes (56,6%) con anastomosis, se realizó una ileostomía de protección.

La tasa de transfusión global (intraoperatoria y postoperatoria) fue del 40,1% con una media de 914 cc de derivados hemáticos transfundidos por paciente (desviación estándar 900, mediana 600, rango 300-5400).

La tasa de reintervención fue del 10,5% (11 pacientes por fuga anastomotica, 3 por oclusión intestinal, 1 por evisceración, 1 por hemorragia pélvica) con una mortalidad del 3,9% (4 pacientes por fuga, 1 por hemorragia pélvica, 1 por infarto agudo de miocardio).

<b>Edad (años)</b>		67,8 (11,3)
<b>Sexo</b>	<b>Masculino</b>	92 (60,5)
	<b>Femenino</b>	60 (39,5)
<b>Distancia del tumor al margen anal (cm)</b>		6,9 (2,9)
<b>Localización de tumor</b>	<b>Recto superior</b>	17 (11,2)
	<b>Recto medio</b>	55 (36,2)
	<b>Recto inferior</b>	80 (52,6)
<b>Estadificación preoperatoria</b>	<b>Solo ER</b>	75 (49,3)
	<b>Solo RM</b>	15 (9,9)
	<b>ER y RM</b>	62 (40,8)
<b>MRC preoperatorio</b>	<b>Libre</b>	110 (72,4)
	<b>Amenazado</b>	18 (11,8)
	<b>No Evaluable</b>	24 (15,8)
<b>Cirugía</b>	<b>Operación de Miles</b>	42 (27,6)
	<b>Conservación de esfínteres</b>	110 (72,4)
<b>Pacientes con transfusión intraoperatoria</b>		41 (27,0)
<b>Pacientes con transfusión perioperatoria (intra y/o postoperatoria)</b>		61 (40,1)
<b>Reoperación</b>		16 (10,5)
<b>Mortalidad post-operatoria</b>		6 (3,9)
<b>Terapia Post-Operatoria</b>	<b>QT + RT</b>	3 (2,0)
	5-FU	3 (2,0)
	<b>QT</b>	34 (22,4)
	5-FU	17 (11,2)
	Xelox	0(6,6)
	Xeloda	7(4,6)

**Tabla 2** - Datos clínicos, operatorios y patológicos. Los datos están reflejados como media (desviación estándar) o número (porcentaje) de pacientes. ER: Ecografía Rectal. RM: Resonancia Magnética. QT: Quimioterapia. RT: Radioterapia. 5-FU: 5 Fluoracilo.

## 2. Estadificación anatómo-patológica

El pTN queda reflejado en la *Tabla 3*. Cabe destacar que la tasa de afectación ganglionar fue del 42,1% de la serie (n=64).

		Estadificación Patológica pN			Total
		0	1	2	
Estadificación Patológica pT	1	10 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (6,6%)
	2	35 (23,0%)	4 (2,6%)	3 (2,0%)	42 (27,6%)
	3	41 (27,0%)	35 (23,0%)	20 (13,2%)	96 (63,2%)
	4	2 (1,3%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	4 (2,6%)
Total		88 (57,9%)	40 (26,3%)	24 (15,8%)	152

**Tabla 3-** Estadificación patológica pTN. Los datos están reflejados como número (porcentaje) de pacientes.

La media de ganglios aislados fue de 14,3 (desviación estándar 9,7, mediana 12, rango 2 - 45). Al analizarlo por años, el número de ganglios aislados en las piezas quirúrgicas ha ido aumentando en el último periodo del estudio, con una diferencia significativa a partir del 2006 (23,9 vs. 9,2 ganglios,  $p < 0,0001$ ) (*Tabla 4*).

La evaluación de las características anatomopatológicas y la estadificación patológica del estadio tumoral quedan representadas en la *Tabla 4*. La calidad del mesorrecto, en los pacientes evaluados respecto a esta variable (n = 111), fue clasificada como satisfactoria en un 68,4 % (n=76), parcialmente satisfactoria en un 23,4% (n=26) e

insatisfactorio en un 8,1% (n=9). El MRC estaba afecto en un 16,4% (n=25). De estos 25 pacientes, 9 tenían un cMRC libre, 8 lo tenían amenazado y en los 8 restantes el cMRC no fue evaluable.

En los 80 pacientes con tumores localizados en el tercio inferior de recto la tasa de MRC afectos fue significativamente más alta que en los pacientes con tumor del recto medio-superior (22,5% vs 9,7%,  $p = 0,03$ ).

<b>Calidad del mesorrecto</b>	<b>Completo</b>	76 (50,0)
	<b>Parcial</b>	26 (17,1)
	<b>Incompleto</b>	9 (5,9)
	<b>No Evaluado</b>	41 (27,0)
<b>Diferenciación del tumor</b>	<b>Bien Diferenciado</b>	21 (13,8)
	<b>Moderadamente Diferenciado</b>	129 (84,9)
	<b>Poco Diferenciado</b>	2 (1,3)
<b>Infiltración venosa o/y neural o/y linfática</b>		55 (36,2)
<b>Infiltración venosa</b>		26 (17,1)
<b>Infiltración neural</b>		29 (19,1)
<b>Infiltración linfática</b>		33 (21,7)
<b>pMRC</b>	<b>Libre</b>	127 (83,6)
	<b>Afecto</b>	25 (16,4)
<b>Numero de ganglios aislado</b>	<b>Toda la muestra</b>	14,3 (9,7)
	<b>1997-2005</b>	9,2 (5,0)
	<b>2006-2008</b>	23,9 (9,2)
<b>Estadio tumoral</b>	<b>I</b>	45 (29,6)
	<b>II</b>	23 (28,3)
	<b>III</b>	64 (42,1)

**Tabla 4** – Datos anatomo - patológicos. Los datos están reflejados como media (desviación estándar) o número (porcentaje) de pacientes. pMRC: margen de resección circunferencial en la estadificación anatomo-patológica.

### 3. Evaluación de la fiabilidad de la estadificación preoperatoria comparada con la estadificación anatomo - patológica.

Se ha analizado la exactitud del estadio T y N (cTN) determinado mediante la ER y la RM comparándolos con el resultado histopatológico de la pieza de resección (pTN).

La exactitud global de la estadificación preoperatoria para la determinación del estadio T fue del 66,4% (cT2 46,7%, cT3 70,1%). El porcentaje de tumores sobre estadificados por la estadificación T preoperatoria fue del 28,3% y los infra estadificados del 5,2% (Tabla 5). Se puede destacar la elevada tasa de sobreestadificación (27,7%) de los tumores clasificados preoperatoriamente como cT3, que al examen anatomo-patológico han revelado ser pT2 en 35 casos (25,5%) o pT1 en 5 casos (2,2%); en muchos centros Europeos estos pacientes habrían recibido QRTP basándose en un dato preoperatorio no fiable.

	pT1	pT2	pT3	pT4	Total	Sobrestadificación (%)	Infraestadificación (%)	Exactitud (%)
<b>cT2</b>	5	7	2	1	15	33,3	20,0	46,7
<b>cT3</b>	5	35	94	3	137	27,7	2,2	70,1
<b>Total</b>	10	42	96	4	152	28,3	5,2	66,4

**Tabla 5.** Resultados comparativos entre la estadificación preoperatoria (cT) y la anatomía patológica (pT) según el grado de infiltración tumoral. Los datos están expresados como número de pacientes o porcentaje.



La exactitud global de la estadificación preoperatoria para la determinación de la afectación ganglionar fue del 61,2% (cN- 78,2%, cN+ 54,3%). El porcentaje de tumores sobre estadificados por la estadificación preoperatoria fue del 27,6% y los infra estadificados del 7,9% (Tabla 6).

	<b>pN-</b>	<b>pN +</b>	<b>Total</b>	<b>Sobrestadificación (%)</b>	<b>Infraestadificación (%)</b>	<b>Exactitud (%)</b>
<b>cN -</b>	43	12	55	-	21,8	78,2
<b>cN +</b>	42	50	92	45,7	-	54,3
<b>cN x</b>	3	2	5	-	-	-
<b>Total</b>	88	64	152	27,6	7,9	61,2

**Tabla 6.** Resultados comparativos entre la estadificación preoperatoria (cN) y la anatomía patológica (pN) según el grado de afectación ganglionar. Los datos están expresados como número de pacientes o porcentaje.

El MRC fue evaluado preoperatoriamente como libre en 110 pacientes; en 9 de ellos (8,1%) el MRC resultó finalmente afecto en el estudio anatómo-patológico mientras que en los restante 101 se confirmó libre. La tasa de afectación anatómo-

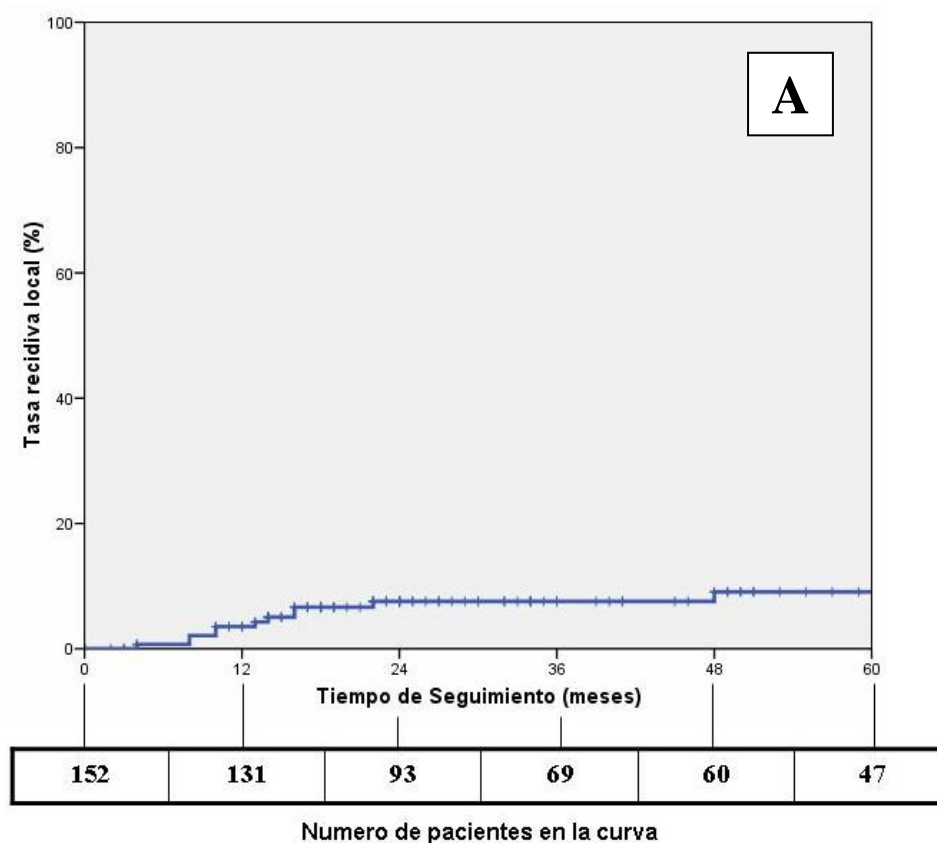
patológica de MRC resultó significativamente más alta ( $p < 0,0001$ ) en los pacientes con margen evaluado preoperatoriamente como amenazado (8/18, 44,4%) o no evaluado (8/24, 33,3%) (Tabla 7).

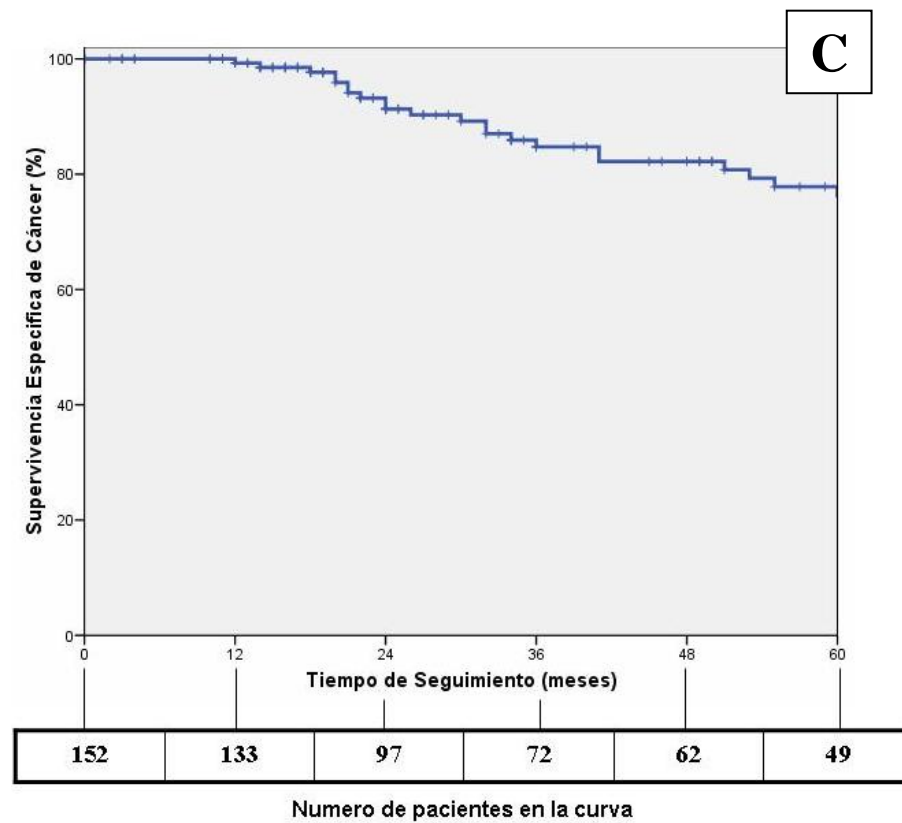
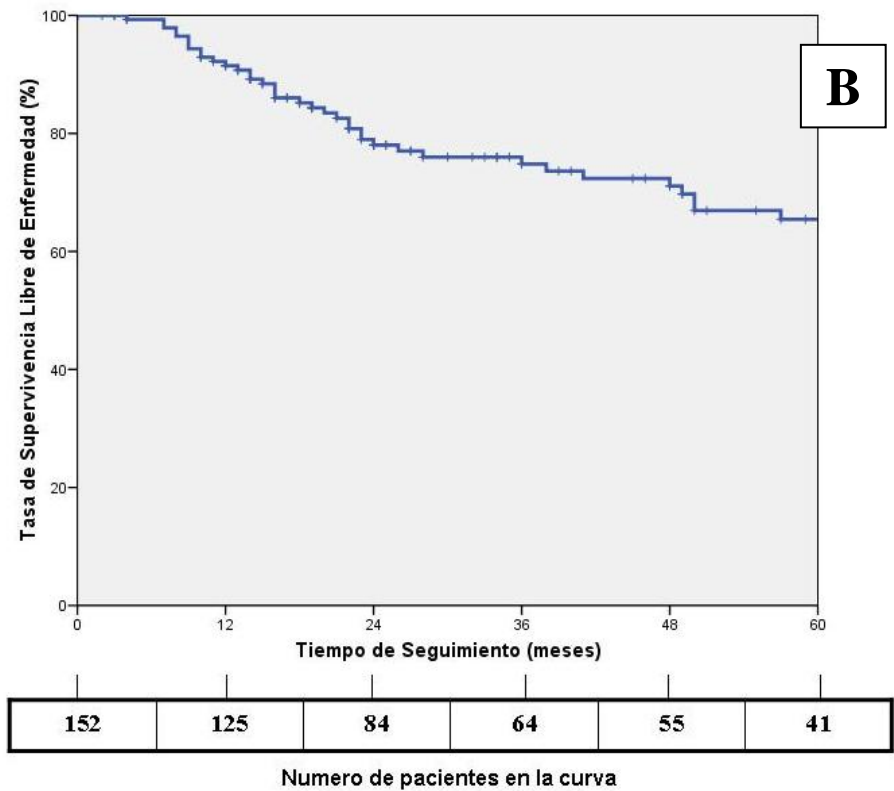
		<b>MARGEN CIRCUNFERENCIAL PATOLOGICO</b>		<b>TOTAL</b>
		<b>LIBRE</b>	<b>AFECTO</b>	
<b>MARGEN CIRCUNFERENCIAL PREOPERATORIO</b>	<b>LIBRE</b>	101	9	110
	<b>AMENAZADO</b>	10	8	18
	<b>NO EVALUADO</b>	16	8	24
<b>TOTAL</b>		127	25	152

**Tabla 7.** Margen de resección circunferencial preoperatorio y patológico. Los datos están expresados como número de pacientes.

#### 4. Resultados Oncológicos

La mediana de seguimiento fue de 39 meses (rango 12-152 meses). Once pacientes (7,2%) presentaron RL con una mediana de seguimiento entre la operación y la RL de 15 meses (rango 4-48 meses). La tasa actuarial a los 5 años de RL, SLE y SEC correspondiente a todo el grupo fue de 9,1%, 65,4% y 77,8% respectivamente (*Figura 24*).





**Figura 24.** Resultados oncológicos por toda la muestra (curvas de Kaplan-Meier).  
 A: Recidiva Local.  
 B: Supervivencia Libre de Enfermedad  
 C: Supervivencia Especifica de Cáncer

#### 4.1 Características Preoperatorias y Resultados Oncológicos

La *Tabla 8* refleja mediante el análisis univariante las variables preoperatorias que pueden influir en los resultados oncológicos. La afectación del MRC en la estadificación preoperatoria se asocia de forma estadísticamente significativa a una tasa más elevada de RL (19,4% vs. 5,4% a 5 años,  $p = 0,007$ ), una inferior SLE (52,7% vs. 69,4%,  $p = 0,007$ ) y SEC (64,0% vs. 82,3%,  $p = 0,05$ ), mientras que la presencia de ganglios afectados en el estudio preoperatorio se asocia con una SLE inferior (62,7% vs. 77,4%,  $p = 0,04$ ). Ningún otro factor preoperatorio ha demostrado una asociación estadísticamente significativa con los resultados oncológicos.

		Tasa Cruda (%)	Tasa Actuarial 5 años (%)	Riesgo Relativo	95% IC	<i>p</i> univariante
<b>MRC</b> Preoperatorio Amenazado o No Evaluable vs. Libre	<b>RL</b>	16,7 vs. 3,6	19,4 vs. 5,4	5,39	1,6 – 18,5	0,007
	<b>SLE</b>	59,5 vs. 79,1	52,7 vs. 69,4	2,38	1,3 – 4,5	0,007
	<b>SEC</b>	69,0 vs. 86,4	64,0 vs. 82,3	2,1	1,0 – 4,5	0,05
<b>N</b> Preoperatorio N + vs. N-	<b>RL</b>	8,7 vs. 5,5	11,9 vs. 6,1	1,84	0,5 – 7,0	0,36
	<b>SLE</b>	69,6 vs. 78,2	62,7 vs. 77,4	2,02	1,0 – 4,0	0,04
	<b>SEC</b>	79,3 vs. 83,6	68,7 vs. 82,9	2,02	0,9 – 4,5	0,08
<b>T</b> Preoperatorio T2 vs. T3	<b>RL</b>	7,7 vs. 7,8	7,7 vs. 9,2	0,88	0,1 – 6,9	0,90
	<b>SLE</b>	66,7 vs. 74,5	45,3 vs. 67,6	1,36	0,5 – 3,5	0,52
	<b>SEC</b>	86,7 vs. 81,0	64,3 vs. 78,6	1,06	0,2 – 4,5	0,94
<b>Sexo</b> Varón vs. Mujer	<b>RL</b>	7,6 vs. 6,7	10,1 vs. 7,9	1,20	0,3 -4,1	0,76
	<b>SLE</b>	72,8 vs. 75,0	62,2 vs. 69,7	1,21	0,6 – 2,4	0,56
	<b>SEC</b>	80,4 vs. 83,3	75,5 vs. 80,6	1,41	0,6 – 3,1	0,38
<b>Tipo de Cirugía</b> CCE vs. Miles	<b>RL</b>	5,6 vs. 11,9	6,3 vs. 16,9	0,46	0,1 – 1,5	0,20
	<b>SLE</b>	77,3 vs. 64,3	77,0 vs. 52,0	0,63	0,3 – 1,2	0,16
	<b>SEC</b>	85,5 vs. 71,4	80,2 vs. 66,4	0,50	0,2 – 1,1	0,07
<b>Edad (años)</b> < 70 vs ≥70	<b>RL</b>	6,8 vs. 7,7	9,0 vs. 9,1	0,88	0,2 – 2,5	0,71
	<b>SLE</b>	73,0 vs. 74,4	67,4 vs. 63,0	0,95	0,5 – 1,8	0,88
	<b>SEC</b>	83,8 vs. 79,5	80,4 vs. 75,6	0,65	0,3 – 1,4	0,26
<b>Localización</b> Recto Inferior vs. Recto Medio y Superior	<b>RL</b>	8,7 vs. 5,6	11,1 vs. 6,1	1,49	0,4 – 5,1	0,52
	<b>SLE</b>	67,5 vs. 80,6	59,0 vs. 75,4	1,46	0,8 – 2,8	0,24
	<b>SEC</b>	75,0 vs. 88,9	70,8 vs. 84,4	1,86	0,8 – 4,2	0,14

**Tabla 8.** Análisis univariante de las variables preoperatorias que pueden influir en los resultados oncológicos.

IC: intervalo de confianza. MRC: margen de resección circunferencial. N: estadio N. CCE: cirugía conservadora de esfínteres. RL: recidiva local. SLE: supervivencia libre de enfermedad. SEC: supervivencia específica de cáncer.

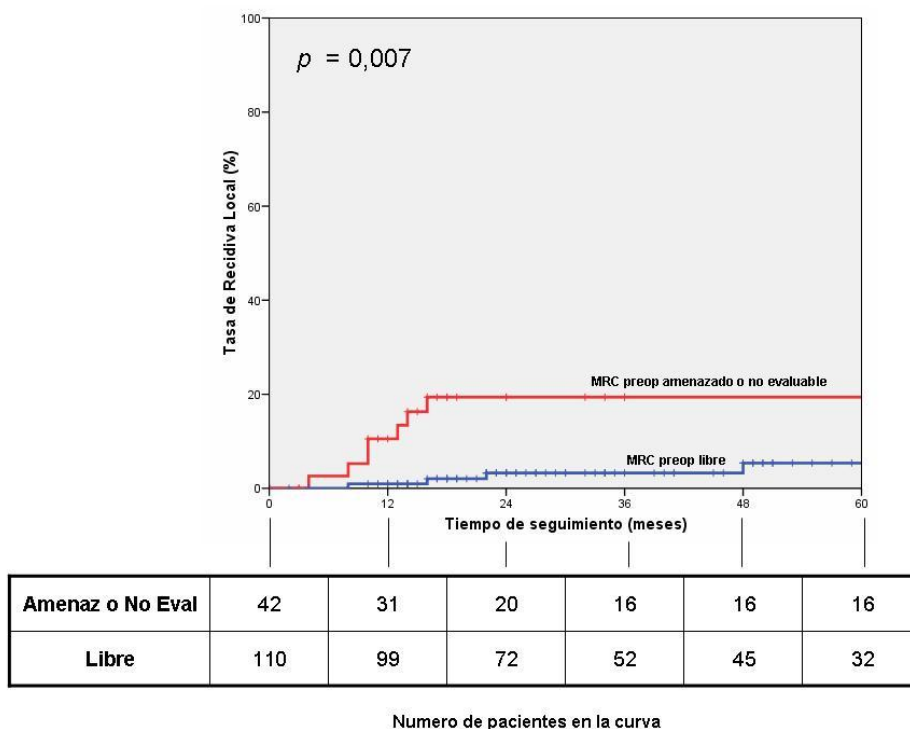
En el análisis multivariada (Tabla 9), la amenaza o no evaluación del MRC en la estadificación preoperatoria (ER y RM) fue la única variable pronóstica preoperatoria independiente para predecir un alto riesgo de RL (RR 5,9, IC 95% 1,6 - 18,5,  $p = 0,007$ )

(Figura 25); así como, una inferior SLE (Figura 26) (RR 2,47, IC 95% 1,3 – 4,7,  $p = 0,005$ ) y una inferior SEC (Figura 27) (RR 2,17, IC 1,0 – 4,7,  $p = 0,05$ ).

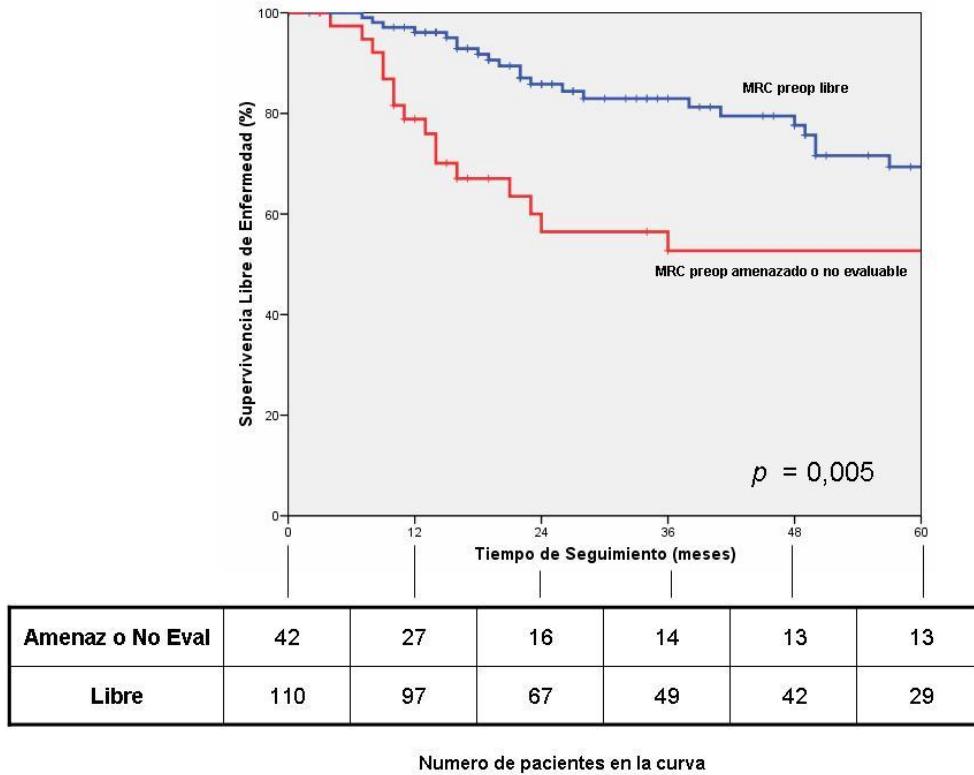
		Riesgo Relativo	95% IC	$p$
<b>MRC Preoperatorio Amenazado o No Evaluable vs. Libre</b>	<b>RL</b>	5,39	1,6 – 18,5	0,007
	<b>SLE</b>	2,47	1,3 – 4,7	0,005
	<b>SEC</b>	2,17	1,0 – 4,7	0,05
<b>N Preoperatorio N + vs. N-</b>	<b>SLE</b>	1,81	0,9 – 3,6	0,09
	<b>SEC</b>	1,56	0,7 – 3,6	0,30
<b>Tipo de Cirugía Miles vs. CCE</b>	<b>SEC</b>	1,87	0,9 – 4,0	0,11

**Tabla 9.** Análisis multivariante de las variables preoperatorias que pueden influir en los resultados oncológicos.

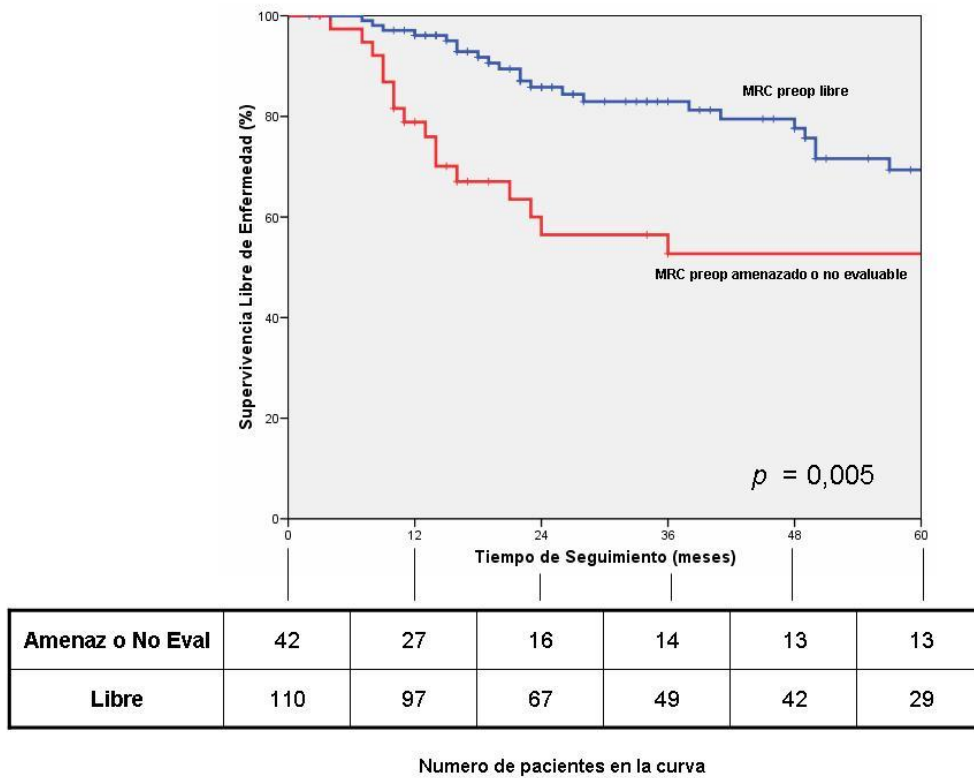
IC: intervalo de confianza. MRC: margen de resección circunferencial. N: estadio N. CCE: cirugía conservadora de esfínteres. RL: recidiva local. SLE: supervivencia libre de enfermedad. SEC: supervivencia específica de cáncer.



**Figura 25.** Recidiva local en pacientes con margen de resección circunferencial (MRC) preoperatorio libre vs. amenazado o no evaluable.



**Figura 26.** Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con margen de resección circunferencial (MRC) preoperatorio libre vs. amenazado o no evaluable.



**Figura 27.** Supervivencia cáncer-específica en pacientes con margen de resección circunferencial (MRC) preoperatorio libre vs. amenazado o no evaluable.



## 4.2 Características Anatómo-Patológicas y Resultados Oncológicos

Al considerar los factores intra y postoperatorios mediante análisis univariante (*Tabla 10*), la afectación del MRC anatómo-patológico ha resultado asociarse con un aumento de la tasa de RL (32,4% vs. 4,9% a 5 años,  $p < 0,0001$ ) y una inferior SLE (29,8% vs. 72,9% a 5 años,  $p < 0,0001$ ) y SEC (44,3% vs. 85,8% a 5 años,  $p < 0,0001$ ). Igualmente, la presencia de ganglios metastáticos fueron asociados a una tasa superior de RL (14,6% vs. 5,0% a 5 años,  $p = 0,04$ ), a una inferior SLE (42,9% vs. 81,8% a 5 años,  $p < 0,0001$ ) y SEC (54,4% vs. 93,1% a 5 años,  $p < 0,0001$ ). La infiltración de estructuras linfáticas, vasculares o neuronales ha resultado asociarse con una SLE inferior (51,9% vs. 72,4% a 5 años,  $p = 0,008$ ), de forma similar al número de los ganglios aislados en la pieza ( $< 12$  vs.  $\geq 12$ , SLE 57,8% vs. 81,3% a 5 años,  $p = 0,05$ ), así como el grado diferenciación del tumor (Bien diferenciado vs. Moderadamente/Mal Diferenciado, SLE 94,1% vs. 60,3% a 5 años,  $p = 0,04$ ). Ningún otro factor patológico ha resultado asociarse de forma estadísticamente significativa con los resultados oncológicos.

		Tasa Cruda (%)	Tasa Actuarial 5 años (%)	Riesgo Relativo	95% IC	<i>p</i> univariante
<b>Transfusión Perioperatoria</b> Si vs. No	<b>RL</b>	9,8 vs. 5,5	11,5 vs. 8,9	1,84	0,6 – 6,0	0,31
	<b>SLE</b>	68,9 vs 76,9	59,3 vs 70,0	1,28	0,7 – 2,4	0,42
	<b>SEC</b>	75,4 vs 85,7	74,6 vs 79,6	1,47	0,7 – 3,1	0,31
<b>Calidad mesorrecto</b> Insatisf/No evaluado vs. Satisf/Parc Satisf	<b>RL</b>	9,0 vs. 6,9	8,7 vs 7,1	1,11	0,3 – 3,8	0,87
	<b>SLE</b>	68,0 vs. 78,5	63,8 vs. 66,3	1,09	0,6 – 2,1	0,78
	<b>SEC</b>	72,0 vs. 86,3	72,5 vs. 80,0	1,35	0,6 – 2,9	0,44
<b>MRC Patológico</b> Afecto vs. Libre	<b>RL</b>	28,0 vs. 3,2	32,4 vs. 4,9	11,90	3,5 – 41,0	< 0,0001
	<b>SLE</b>	40,0 vs. 80,6	29,8 vs. 72,9	4,81	2,5 – 9,3	< 0,0001
	<b>SEC</b>	52,0 vs. 87,9	44,3 vs. 85,8	5,42	2,5 – 11,7	< 0,0001
<b>N Patológico</b> N + vs. N-	<b>RL</b>	12,5 vs. 3,4	14,6 vs. 5,0	3,92	1,0 – 14,0	0,04
	<b>SLE</b>	54,7 vs. 87,5	42,9 vs. 81,8	4,80	2,4 – 9,6	< 0,0001
	<b>SEC</b>	65,6 vs. 93,2	54,4 vs. 93,1	6,15	2,4 – 15,1	< 0,0001
<b>T Patológico</b> pT1/2 vs. pT3/4	<b>RL</b>	3,0 vs. 9,0	7,1 vs. 11,1	0,43	0,9 – 2,0	0,28
	<b>SLE</b>	82,7 vs. 69,0	72,9 vs. 69,6	0,54	0,3 – 1,1	0,11
	<b>SEC</b>	92,3 vs. 76,0	87,1 vs. 73,5	0,38	0,1 – 1,1	0,08
<b>Infiltración linfo/vasc/neural</b> Si vs. No	<b>RL</b>	11,3 vs. 5,1	13,6 vs. 6,6	2,55	0,8 – 8,4	0,12
	<b>SLE</b>	62,3 vs. 79,8	51,9 vs. 72,4	2,31	1,2 – 4,3	0,008
	<b>SEC</b>	73,6 vs. 85,9	70,5 vs. 81,6	1,89	0,9 -4,0	0,09
<b>Ganglios Aislados</b> < 12 vs. ≥12	<b>RL</b>	10,7 vs. 3,9	12,2 vs. 4,5	2,33	0,6 – 8,9	0,21
	<b>SLE</b>	61,3 vs. 85,7	57,8 vs. 81,3	2,0	1,0 – 4,0	0,05
	<b>SEC</b>	66,7 vs. 96,1	69,7 vs. 89,1	4,5	1,4 – 15,2	0,13
<b>Diferenciación Tumor</b> Bien Dif vs. Moderat/Mal Dif	<b>RL</b>	0,0 vs 8,6	0,0 vs. 10,7	0,04	0,0 – 52,6	0,38
	<b>SLE</b>	95,2 vs. 69,5	94,1 vs. 60,3	0,13	0,0 – 0,9	0,04
	<b>SEC</b>	100,0 vs. 78,1	100,0 vs. 74,0	0,15	0,0 – 3,4	0,15

**Tabla 10.** Análisis univariante de las variables postoperatorias y patológicas que pueden influir en los resultados oncológicos.

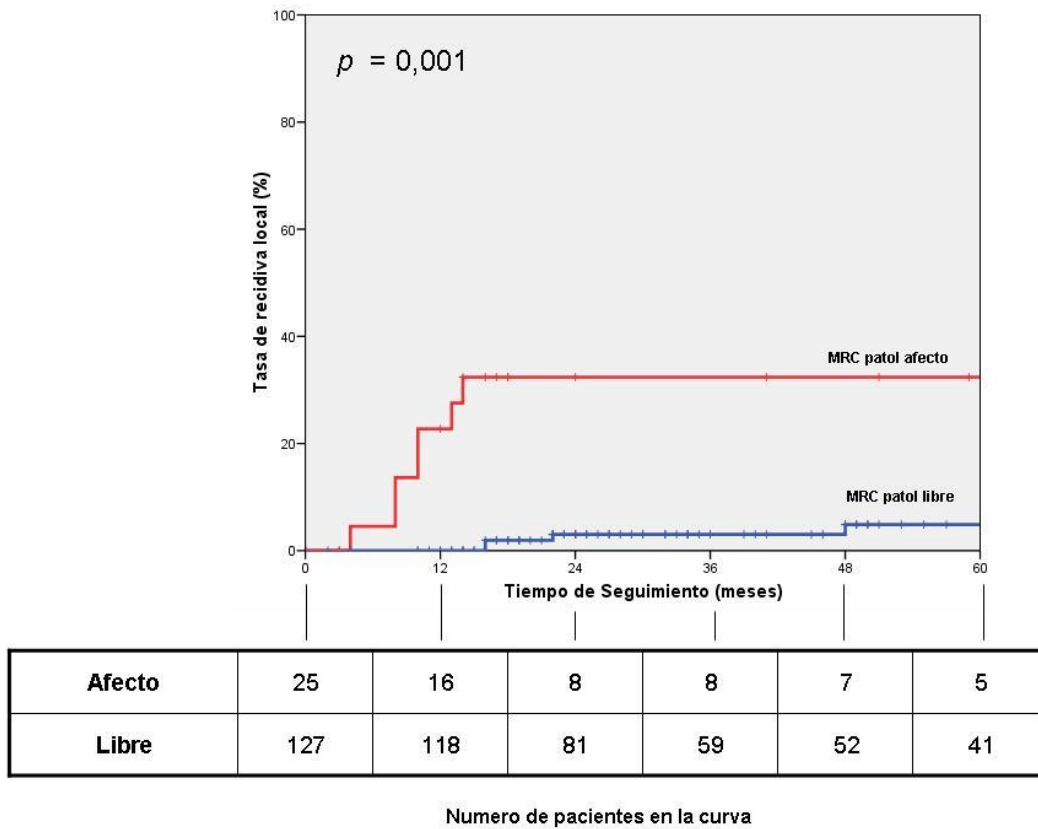
IC: intervalo de confianza. MRC: margen de resección circunferencial. N: estadio N. RL: recidiva local. SLE: supervivencia libre de enfermedad. SEC: supervivencia específica de cáncer.

En el análisis multivariante (*Tabla 11*) la afectación del MRC en la estadificación anatómo-patológica fue la única variable postoperatoria pronostica independiente para predecir un alto riesgo de RL (RR 9,6, IC 95% 2,4 - 38,5,  $p = 0,001$ ) (*Figura 28*).

		Riesgo Relativo	95% IC	<i>p</i>
<b>MRC Patológico</b> Afecto vs. Libre	<b>RL</b>	9,62	2,4 – 38,5	0,001
	<b>SLE</b>	2,60	1,3 -5,3	0,006
	<b>SEC</b>	2,66	1,1 – 6,3	0,03
<b>N Patológico</b> N + vs. N-	<b>RL</b>	1,63	0,3 – 7,1	0,5
	<b>SLE</b>	3,92	1,8 – 8,5	0,001
	<b>SEC</b>	5,93	1,8 – 19,2	0,003
<b>T Patológico</b> pT3/4 vs. pT1/2	<b>SEC</b>	1,05	0,3 – 4,3	0,9
<b>Infiltración linfo/vasc/neural</b> Si vs. No	<b>SLE</b>	1,23	0,6 – 2,5	0,6
	<b>SEC</b>	1,17	0,5 – 2,7	0,7
<b>Ganglios Aislados</b> < 12 vs. ≥12	<b>SLE</b>	1,53	0,7 – 3,2	0,3
<b>Diferenciación Tumor</b> Moderat/Mal Dif vs. Bien Dif	<b>SLE</b>	3,36	0,4 – 26,0	0,2

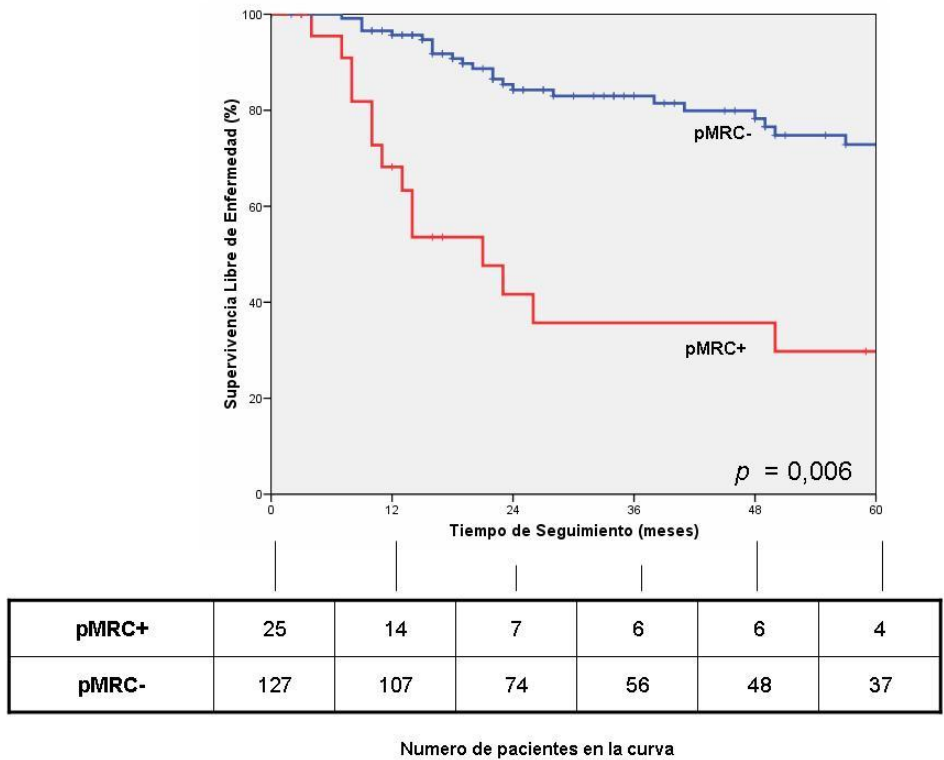
**Tabla 11.** Análisis multivariante de las variables patológicas que pueden influir en los resultados oncológicos.

IC: intervalo de confianza. MRC: margen de resección circunferencial. N: estadio N. RL: recidiva local. SLE: supervivencia libre de enfermedad. SEC: supervivencia específica de cáncer.

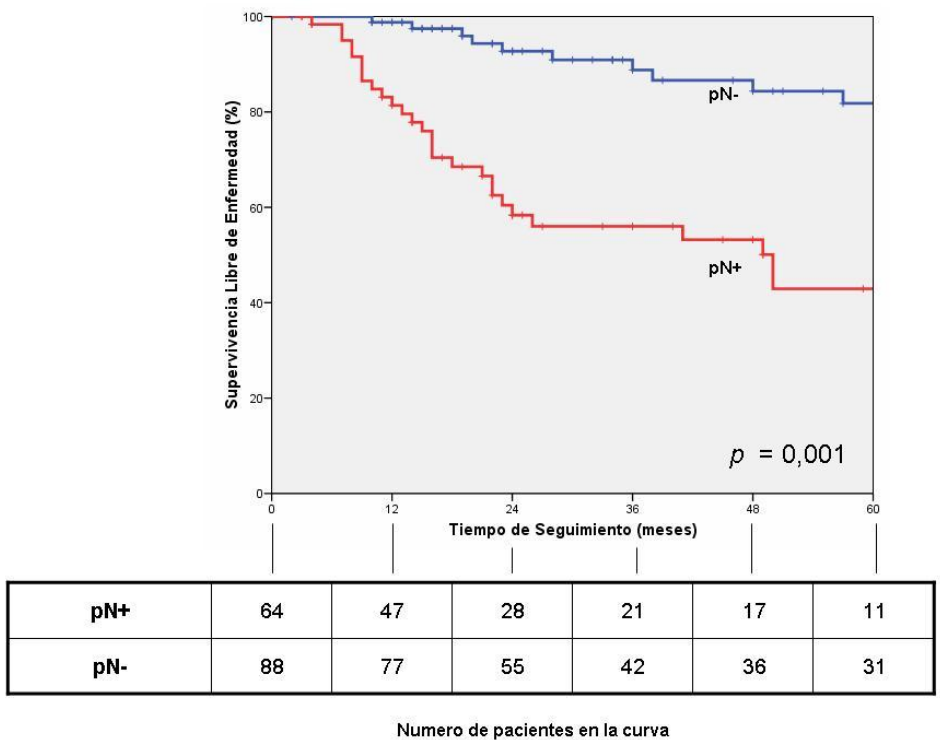


**Figura 28.** Recidiva local en pacientes con margen de resección circunferencial anatomo-patológico libre vs. afecto.

Factores pronósticos independientes para una inferior SLE resultaron ser la afectación del MRC (RR 2,6, IC 95% 1,3 - 5,3,  $p = 0,006$ ) (Figura 29) y la presencia de ganglios metastáticos en la estadificación patológica (RR 3,9, IC 95% 1,8 - 8,5,  $p=0,001$ ) (Figura 30).

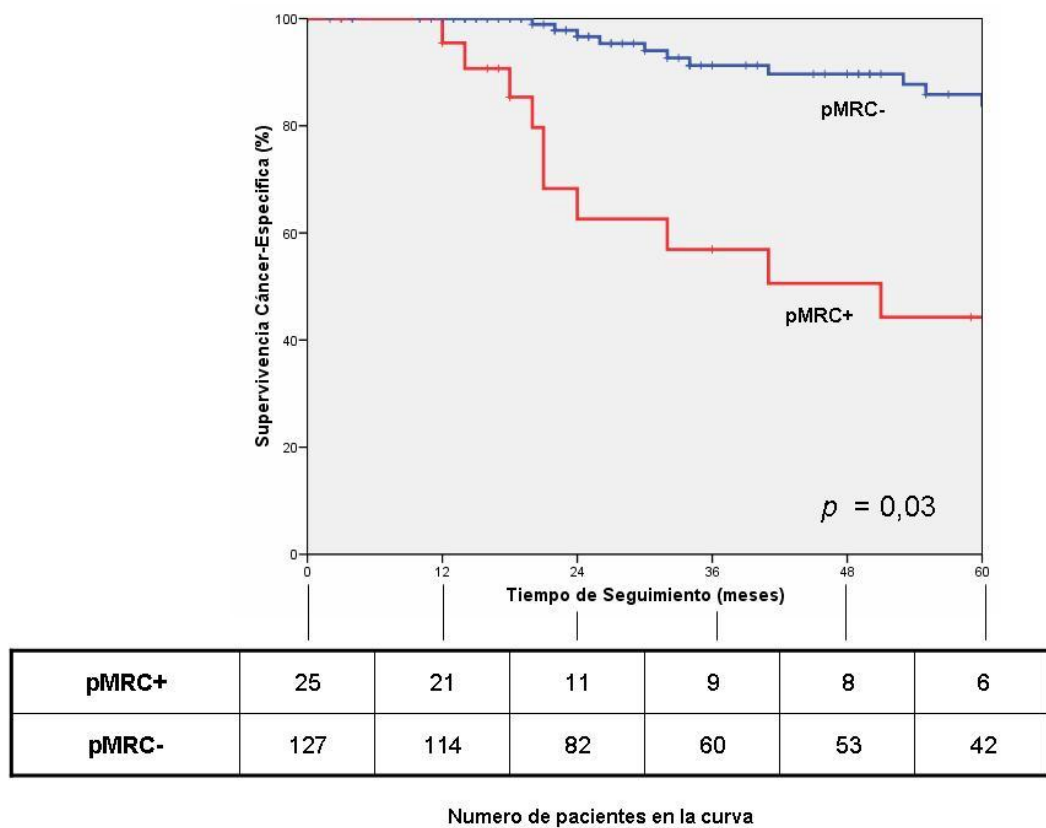


**Figura 29.** Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con Margen de Resección Circunferencial patológico afecto (pMRC+) vs. libre (pMRC-).

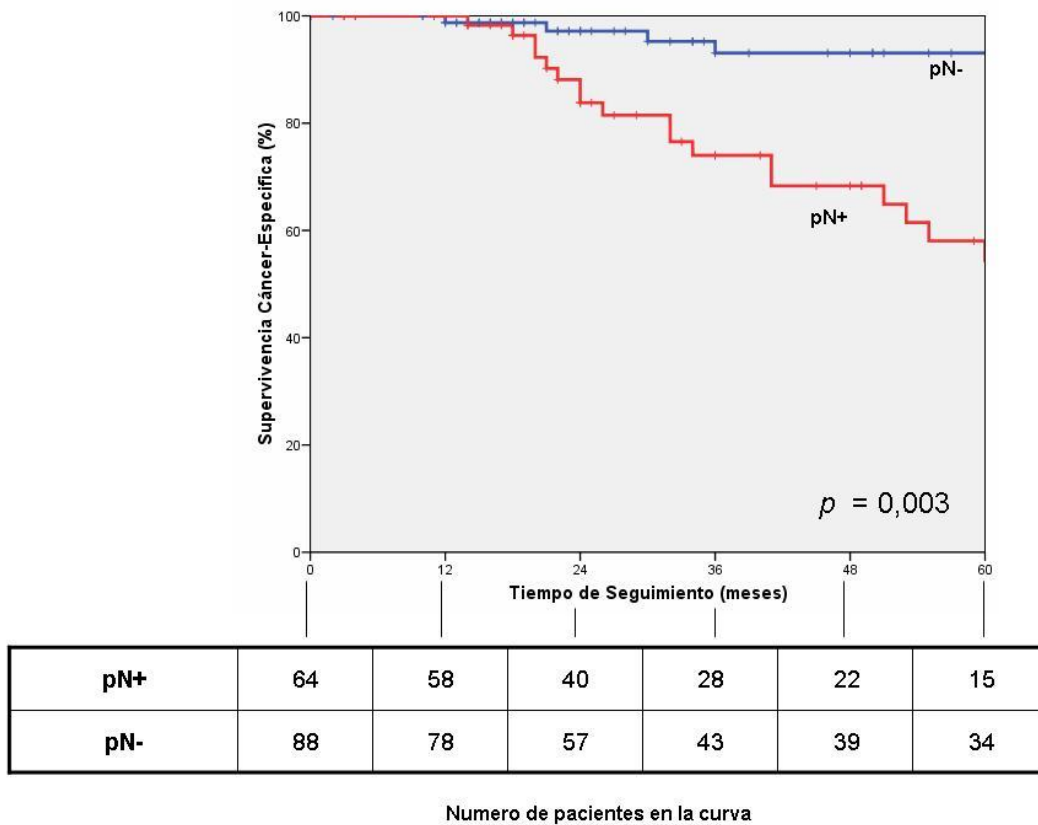


**Figura 30.** Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con estadificación patológica de los ganglios positiva (pN+) vs. negativa (pN-)

De forma similar, estas mismas dos variables patológicas han resultado ser factores pronósticos independientes para una peor SEC: la afectación del MRC con un RR de 2,6 (IC 95% 1,1 – 6,3,  $p = 0,03$ ) (Figura 31) y la presencia de ganglios metastáticos con un RR de 5,9 (IC 95% 1,8- 19,2,  $p = 0,003$ ) (Figura 32).



**Figura 31.** Supervivencia cáncer-específica en pacientes con Margen de Resección Circunferencial patológico afecto (pMRC+) vs. libre (pMRC-).



**Figura 32.** Supervivencia cáncer-específica en pacientes con estadificación patológica de los ganglios positiva (pN+) vs. negativa (pN-)





## ***VI. DISCUSSION***



Nuestro estudio sugiere que los pacientes con cáncer del recto estadificados clínicamente como cT3N0/+ o cT2N+ con un MRC preoperatorio libre, con una distancia > 2 mm de la fascia mesorrectal, sin otros criterios de mal pronóstico, podrían tratarse con ETM sin tratamiento neoadyuvante con un riesgo de RL menor al 6%, evitando así el sobre tratamiento de la QRTP.

En 1990, la “*US National Institutes of Health Consensus Conference*” recomendó el uso de quimiorradioterapia post-operatoria para el cáncer del recto con estadio II y III.<sup>1</sup> Sin embargo esta estrategia del tratamiento del cáncer del recto localmente avanzado ha cambiado radicalmente en los últimos 20 años. El principal motor de este cambio es la implantación y difusión de la técnica quirúrgica de la ETM que permite reducir las cifras de RL a porcentajes menores al 10%, en series sin ningún tipo de tratamiento adyuvante.<sup>86, 177</sup> Otros factores del cambio se deben a la demostración de los efectos adversos de la RT post-operatoria y su menor eficacia en comparación con la RT preoperatoria.<sup>4,49</sup> Estos hechos, junto con el progreso de los métodos de imagen para la estadificación preoperatoria llevaron a la aplicación de la RT en el pre-operatorio en los estadios II y III establecidos inicialmente con ER y TC y finalmente con RM. Así pues, la estrategia de tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia para todos los estadios II y III, ha sido paulatinamente extrapolada a la era de la neoadyuvancia con QRTP y todavía continúa vigente hoy en día en todos los estadios II y III, en distintos centros de prestigio sobre todo en USA, incluso en centros pioneros en la implantación de la ETM<sup>178-180</sup> y ha marcado la pauta en distintos grupos, ensayos y guías de tratamiento oncológico del cáncer de recto.<sup>4, 181, 182</sup>

Sin embargo, actualmente estos criterios no son aceptados en distintos ambientes europeos que comparten la metodología de trabajo de GMDs basados en el objetivo de conseguir un MRC libre a partir de una correcta estadificación con RM, una indicación

selectiva de la QRTP, una cirugía de ETM de calidad, auditada, y un análisis periódico de los resultados.<sup>9, 13, 14, 63, 183-185</sup> Nuestro estudio es una muestra de esta línea de tratamiento integrado y multidisciplinar del cáncer de recto.

Diversos estudios han demostrado que la RT preoperatoria también se asocia con toxicidad, complicaciones postoperatorias tempranas, disfunciones sexuales e incontinencia.<sup>180, 186</sup> Así, el estudio nacional Holandés sobre la implantación de la ETM refiere una tasa de incontinencia fecal del 61,5% en los pacientes con RT preoperatoria comparado con el 38,8% en los que recibieron solo tratamiento quirúrgico con ETM.<sup>187</sup>

Por otro lado en los años noventa, la estandarización de la ETM y sus buenos resultados obtenidos ha llevado a cuestionar esta estrategia de RT generalizada<sup>5</sup> para tumores localmente avanzados. Según las estimaciones existentes provenientes de ensayos recientes entre el 18 y el 30 % de los pacientes son sobre-estadificados y por lo tanto recibirán una terapia potencialmente dañina e innecesaria,<sup>4</sup> e incluso se llega a cuestionar la QRTP en los casos de ganglios afectos al considerar que la ETM extirpa los ganglios alojados en el estuche del mesorrecto.<sup>15</sup>

En el mismo sentido, Simunovic *et al*,<sup>14</sup> analizando una serie de 152 pacientes consecutivos intervenidos con ETM concluye que la gran mayoría de los pacientes pueden operarse sin RT, si la intervención se realiza de forma correcta, aunque en esta serie la estadificación preoperatoria se limitaba a la exploración rectal digital para evaluar la fijación, administrando RT de ciclo corto o largo en el 23% de los pacientes. Con esta conducta los autores señalan una tasa cruda de RL a los 2 años del 2,6% en los pacientes no irradiados, de los cuales el 52 % eran N+ y del 17,1% en los tratados con ETM tras RT.

El estudio nacional Noruego, sobre la ETM, fue desarrollado inicialmente con unas indicaciones muy restrictivas de RT postoperatoria, para solo aquellos casos con bordes afectados o perforación intraoperatoria. El análisis de los resultados patológicos de esta serie demostró la importancia de la afectación del MRC como variable pronóstica independiente en el desarrollo de RL, metástasis y muerte relacionada con el cáncer, de lo cual se deducía la importancia de evaluar el pCRM como instrumento para indicar la RT postoperatoria.<sup>124</sup> Un aspecto importante de este proyecto nacional fue el análisis específico de 1.676 tumores T3 tratados directamente con ETM y con información disponible acerca del MRC. El estudio demostró que la tasa de RL fue del 11% cuando el pMRC era > a 3 mm y N0, y en cambio era del 36.6% cuando este margen era igual o < a 1mm o el estadio ganglionar era N2. Así concluían señalando la heterogeneidad del estadio T3 y que estos grupos de mal pronóstico serían los indicados para la selección de neoadyuvancia si se establecieran por métodos de imagen en el preoperatorio.<sup>11</sup>

En las últimas dos décadas, los métodos de estadificación local del cáncer del recto han evolucionado de forma notable con la incorporación en los años 90 de la ER y de la RM de alta resolución en los años 2000, y nuestra serie refleja estos cambios pero es importante destacar el hecho de que la evaluación de T y N en general ha sido realizada de forma habitual con la clasificación inicial de Hildebrandt,<sup>173</sup> descrita en el 1985. Esta clasificación nace con la ER para el cálculo de la exactitud de “T” y de “N” comparada con la anatomía patológica y posteriormente ha sido extrapolada a la RM. Sin embargo, esta clasificación no ha experimentado modificación alguna, pese a la heterogeneidad pronóstica de los tumores T3 demostrada en numerosos estudios.<sup>23,27</sup>

En la década de los noventa introdujimos la ER en la estadificación del cáncer de recto y nuestro grupo estableció de forma original una subdivisión del uT3 en relación al espesor tumoral (mayor o menor a 19 mm) que permitió demostrar su heterogeneidad

pronostica en cuanto al desarrollo evolutivo de RL.<sup>27</sup> Recientemente, hemos demostrado que esta subdivisión se correlaciona con los hallazgos de la RM de tal modo la subdivisión de uT3 puede compararse a efectos terapéuticos con la subdivisión por RM del estadio T3 establecida en T3 “precoz” o T3 “avanzado” en relación a la penetración del tumor en la grasa mesorrectal mayor o menor a 5 mm.<sup>9, 30</sup>

La ER y la RM son dos métodos de imagen indiscutibles empleados para la estadificación local del cáncer de recto.<sup>6, 27, 32</sup> La estadificación local preoperatoria del cáncer de recto es indispensable para ofrecer a los pacientes con cáncer de recto un tratamiento adecuado y establecer o no la indicación de un tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia preoperatoria. Sin embargo, en la literatura son escasos los trabajos que podemos encontrar que comparen ambas técnicas entre sí aplicadas a la estadificación local del cáncer de recto.<sup>26, 188-190</sup>

Actualmente ambos métodos pueden considerarse complementarios para la estadificación y la discusión de cada caso en el GMD. Sin embargo ambos métodos tienen limitaciones importantes para establecer con fiabilidad el estadio T y N y este hecho tiene trascendencia cuando se consideran las indicaciones de QRTP. Mediante ER alrededor del 30% de los tumores T3 y el 48% de los N positivos son sobre-estadificados.<sup>6, 24, 191</sup> Además, la exactitud para T y N mediante la ER o la RM parece similar, con amplias variaciones, del 59% y 95% para el T y del 63% y 86% para el N.<sup>27, 192</sup>

Numerosos trabajos previos señalaban una exactitud para T alrededor del 77% para la ER<sup>60</sup> y del 85% para la RM.<sup>193, 194</sup> En los últimos años ha sido referida una exactitud para la ER del 63% por García-Aguilar *et al*<sup>6</sup> coincidente con nuestro estudio. Para este último autor la exactitud disminuye porque los tumores avanzados son tratados con neoadyuvancia excluyéndose del análisis y aumentando por tanto porcentualmente el

análisis de los uT2. La sobre-estadificación del T2 tanto con la ER como con la RM es elevada y distintos estudios comparativos refieren una sobre-estadificación del T2 del 32% y del 23% para la ER y la RM, respectivamente.<sup>26</sup> En el presente estudio esta tasa es del 33%. La importancia de esta sobre-estadificación es evidente (T2 sobre-estadificado como T3) por el riesgo elevado de sobre-tratamiento innecesario con neoadyuvancia, cuando se aplican las indicaciones clásicas de tratamiento adyuvante.<sup>1</sup> Además, en nuestra serie hemos constatado una exactitud del 70,1% para los tumores T3 y del 61,2% para el N, un valor relativamente bajo al considerar el peor valor de T y N incluyendo la ER y la RM globalmente, elevando el riesgo de sobre-estadificación. Nuestro estudio confirma por tanto la elevada tasa de sobre-estadificación en este subgrupo de pacientes tanto para el T como para el N.

Actualmente, en los pacientes tratados con ETM, el MCR afecto histopatológicamente se considera la variable con mayor impacto pronóstico en el desarrollo de RL, metástasis a distancia y en la disminución de supervivencia<sup>124,172</sup> y por ello existe una corriente de opinión de extrapolar la evaluación del MCR libre o afecto por RM a las indicaciones selectiva de neoadyuvancia. La evaluación del MRC afecto por RM tiene una elevada fiabilidad de alrededor del 92-97%.<sup>8, 37, 40, 44, 158, 195</sup>

En este sentido, el estudio de Martling *et al*,<sup>45</sup> demostraba en una serie de 115 pacientes que la determinación preoperatoria con la RM de un MCR potencialmente afecto incrementa significativamente el riesgo de recurrencia y la mortalidad relacionada con el cáncer. Aunque el 70,5% de los pacientes había sido sometido a RT preoperatoria, a la luz de sus resultados oncológicos relacionados con la afectación de MCR en la RM, Martling afirma que tal parámetro tiene un valor pronóstico en cáncer de recto y que podría utilizarse para seleccionar QRTP o una cirugía más radical.

Nuestro estudio se dirige en esta línea y demuestra la utilidad del MRC preoperatorio, evaluado tanto con RM así como con ER en los tumores anteriores,<sup>30</sup> para la selección del tratamiento. Recientemente, según el estudio de Phang *et al*<sup>31</sup> la ER se correlaciona con la RM en la determinación del MRC  $r=0.56$  ( $p < 0.0001$ ) en el 81% de los casos, pero no analizan de forma específica la exactitud de la ER en la determinación del MCR según la situación predominante del tumor anterior o posterior.

El estudio de Peschaud *et al*<sup>196</sup> resalta que la exactitud de la RM varía según la localización del tumor y demuestra que en los cánceres de tercio inferior localizados a nivel anterior la exactitud en la determinación del MRC amenazado o afecto ( $< 2\text{mm}$ ) disminuye al 63%. La ER tiene claramente la limitación espacial con respecto a la RM. En este estudio hemos evaluado el MRC con ER en todos aquellos cánceres rectales situados en la cara anterior o lateral, siempre que tuviesen una estructura visible con cambio de señal ecográfica (vagina, próstata, seminales) que permitiera evaluarlo.

La exactitud de la ER para determinar el MRC amenazado o afecto es del 85% pero asciende a un 89% cuando analizamos únicamente aquellos tumores localizados en el tercio inferior.<sup>30</sup> En relación a los resultados de Peschaud *et al*<sup>196</sup> consideramos que la evaluación del MRC por ER es complementaria con la determinación de este parámetro por RM, especialmente en el tercio inferior del recto donde la RM disminuye su exactitud.

Sin embargo, a pesar de la aceptación conceptual de que el cMRC, amenazado o afecto por la imagen, es útil como parámetro de selección de QRTP, apenas existe constancia bibliográfica sobre su aplicación a la práctica con un análisis correspondiente de resultados oncológicos.<sup>185</sup> Strassburg *et al* 2008,<sup>13</sup> plantea la hipótesis de si es posible reducir la QRTP basándose en la planificación de la cirugía según la RM y conseguir una tasa de pMRC+ menor al 10%. En este trabajo alemán que incluye 181



pacientes, las indicaciones de neoadyuvancia fueron: a) tumor fijo o trabado (cT4), b) tumor móvil pero con CRM+ (<1mm de la fascia mesorrectal), c) tumor móvil a < de 6 cm del margen anal con invasión más allá de la muscularis propia, valorado como T3 por ER o RM (cT3). Como conclusión la tasa de QRTP fue solo del 34.3 % y el pCRM libre fue del 95.8% destacando la necesidad de confirmar estos resultados en un estudio prospectivo multicéntrico con control de calidad de la RM, cirugía y anatomía patológica. Recientemente, el mismo grupo publica los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico sobre 230 pacientes en los cuales la QRTP fue indicada con los criterios previamente descritos.<sup>63</sup> En este estudio la tasa de QRTP fue del 41.7% y la tasa del pMRC afecto en el grupo de cirugía directa de solo el 1,5 %; la calidad del mesorrecto fue adecuada en el 90%, moderada en el 7% y pobre, en el plano de la muscular propia, en solo el 2,2%. Así, el estudio concluye que la baja positividad de CRM y la alta calidad de la cirugía apoya el uso de la RM para la selección de neoadyuvancia, evitable en un 45% de casos con estadios II y III sin riesgo significativo de infra-tratamiento y por lo tanto la RM permite identificar los pacientes con alto riesgo de RL a tratar selectivamente con QRTP.

Posteriormente a nuestro artículo,<sup>64</sup> Taylor *et al*<sup>185</sup> publican en *Annals of Surgery* su estudio acerca de la utilidad de la RM de alta resolución en la identificación de los cánceres de recto de buen pronóstico, estadios I, II y III, y tratados solo con cirugía de ETM. Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico europeo que incluye 11 centros dentro del proyecto MERCURY. En este estudio se incluyen 122 de 374 pacientes equivalente al 33%, considerados de buen pronóstico. En ese estudio los criterios de selección de buen pronóstico eran: MRC mayor a 1 mm, ausencia de invasión venosa, T2, T3 con penetración en la grasa mesorrectal inferior a 5 mm, independientemente de la afectación ganglionar.

Nuestro estudio puede considerarse pionero en este sentido y nuestro GMD, en su evolución, siempre ha tratado de identificar grupos de buen pronóstico y establecer indicaciones de QRTP selectiva. A diferencia de Taylor,<sup>185</sup> en el presente estudio hemos considerado el MRC preoperatorio libre cuando era superior a 2 mm.

Otro aspecto importante a considerar en las indicaciones actuales de la neoadyuvancia es el de las adenopatías. La identificación de adenopatías mesorrectales por métodos de imagen (N+), supone todavía en muchos centros la indicación de QRTP por la extrapolación de los criterios de la conferencia de consenso del “*US National Institutes of Health*” del 1990.<sup>1</sup> Sin embargo, la exactitud de la ER y de la RM para “N” es todavía menor que la referida para “T” y por tanto el riesgo de sobre-tratamiento es mayor.

Según la experiencia del grupo,<sup>30</sup> la exactitud para la detección de adenopatías tumorales por ER es sólo del 63%. Esta incapacidad para predecir el estatus de los ganglios en los pacientes con cáncer rectal es considerada una limitación importante de las técnicas actuales de imagen. La exactitud de la ER en la estadificación ganglionar varía del 63% al 86%.<sup>6, 23, 188, 197</sup> La RM tiene dificultades similares a la ER para evaluar la presencia de ganglios metastásicos a pesar de proporcionar un campo más amplio. La fiabilidad de la RM para la valoración de N en este estudio también ha sido baja, del 67%. De hecho, la inmensa mayoría de trabajos concluyen que la exactitud global tanto de la ER como de la RM para la detección de los ganglios es baja.<sup>188, 190</sup> Además, existe una alta tasa de sobre-estadificación, que en nuestra serie alcanza un 45.7% que implica un riesgo muy elevado de sobre-tratamiento innecesario con neoadyuvancia. Por ello, Hermanek *et al.*<sup>36</sup> abogan por la QRTP únicamente en los pacientes con 4 o más ganglios positivos y por tanto, no dar tratamiento neoadyuvante a todos los pacientes N positivos.

La variabilidad en la exactitud de N positivo puede deberse a los diferentes criterios empleados para establecer la positividad de los ganglios. Brown<sup>39</sup> considera criterios RM de malignidad de un ganglio un diámetro > 5 mm, un borde irregular o una densidad irregular. Hacen falta más estudios para incrementar la fiabilidad para el diagnóstico de las adenopatías positivas. La baja exactitud para N ha desencadenado nuevas investigaciones para mejorar la precisión diagnóstica como es el empleo de partículas de hierro, USPIO (Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide).<sup>46,198,199</sup> Varios estudios comparativos han demostrado en los tumores pélvicos que los estudios con USPIO tienen una mayor sensibilidad y especificidad en la evaluación de los ganglios linfáticos que si se tienen en cuenta únicamente los criterios de tamaño, señal y márgenes utilizados habitualmente.<sup>46</sup> Recientemente el empleo de gadofosveset, que es un nuevo agente potenciador de la imagen obtenida mediante técnicas de RM ya comercializado en España ha sido demostrado aumentar la exactitud para el diagnóstico de los ganglios linfáticos.<sup>200</sup>

Por otro lado la implantación de la ETM a nivel institucional y nacional ha hecho reconsiderar el riesgo relativo de RL en caso de pN+ o estadio C de Dukes.<sup>15,124</sup> En el presente estudio el análisis multivariante demuestra que pN+ es una variable pronóstica independiente de metástasis a distancia pero no de RL y este hallazgo es coincidente con otros.<sup>36,124,139</sup> Sin embargo existen otras series en la era de la ETM que consideran N+ como una variable pronóstica independiente relacionada con el desarrollo de la RL siendo el HR de 1,57 para N1 y 3,17 para N2 ( $p < 0,001$ ).<sup>201</sup>

Una situación que plantea duda sobre la indicación de la QRTP es la presencia en un ganglio próximo a la fascia mesorrectal en el sentido de considerarlo CRM amenazado o afecto. El estudio de Shihab<sup>202</sup> analiza 408 pacientes del estudio MERCURY observando que solo el 10% de todos los pMRC afectados se deben a la afectación focal

por un nódulo linfático, pero ninguno de estos casos había sido previsto por la RM. Al contrario, de los 36 casos con sospecha por la RM de cMRC afecto por un nódulo linfático patológico a menos de 1 mm, ninguno de ellos fue finalmente considerado pMRC afecto. Por ello, concluye recomendando cautela en la indicación de QRTP por la presencia de un ganglio sospechoso próximo a la fascia mesorrectal debido a la escasa probabilidad de que sean causa de un pMRC afecto. Esta misma afirmación había sido realizada por Quirke previamente en una comunicación personal.<sup>15</sup>

En el presente estudio se demuestra que el MRC preoperatorio es útil para seleccionar los pacientes con tumores cT3 o cT2N+, tributarios de neoadyuvancia, evitando el sobre tratamiento de un amplio porcentaje de casos. De hecho, en nuestra serie el MRC preoperatorio es la única variable preoperatoria pronostica independiente en relación a los resultados oncológicos analizados. El estudio de Wieder,<sup>203</sup> en una serie de tumores cT3 Nx M0 demuestra la importancia pronostica del MRC determinado por RM, de modo que cuando el cMRC es < 1 mm la tasa de RL es del 33% mientras que cuando el cMRC es >1 mm la RL es del 5%. Sin embargo todos los pacientes de este estudio fueron tratados con QRTP. En cambio, nuestro estudio demuestra que se pueden obtener una tasa de RL similar a la referida por Wieder, cuando el MRC preoperatorio esta libre, sin necesidad de neoadyuvancia.

En el mismo sentido otros autores apoyan indirectamente esta estrategia de selección de la QRTP en relación a la posible afectación de MRC y especialmente al punto de corte establecido de cMRC < a 2 mm. Así, Eriksen *et al*,<sup>172</sup> en una serie de 1676 pacientes con cáncer del recto pT3, intervenidos con ETM sin QRTP, demostró una tasa de RL significativamente inferior en los pacientes con un pMRC > 3 mm concluyendo que este debería ser un criterio para la selección de neoadyuvancia, aunque en esta serie no se realizó la evaluación preoperatoria por métodos de imagen del MRC.

Recientemente, también procedente del estudio nacional,<sup>201</sup> se analiza el impacto de pMRC en los pacientes operados de cáncer de recto sin neoadyuvancia. El análisis de una amplia muestra 3196 casos tratados con ETM directa e información acerca del estado del pMRC, evidenció que los tumores con un MRC menor a 2 mm presentaban un porcentaje de RL, recidiva sistémica y supervivencia global del 23,7, 43,9 y 44,5 % comparado con el 8,9, 21,7 y 66,7 % respectivamente, en los pacientes con un MRC mayor a 2 mm. Así, el estudio concluye que este valor ( $MRC \leq 2$  mm) detectado por RM sería el criterio para indicar la neoadyuvancia.<sup>201</sup>

El proyecto MERCURY (*The Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study*) constituye un estudio prospectivo observacional que incluye 11 centros europeos para evaluar la equivalencia de la RM de alta resolución y la histopatología tumoral del cáncer de recto en cuanto a la invasión de la grasa mesorrectal y el MRC en los especímenes de resección. En la línea del proyecto MERCURY, Burton *et al*,<sup>9</sup> investigan la validez de la RM para evaluar la positividad del MRC preoperatorio. En un estudio multicéntrico establecen que la evaluación preoperatoria del MRC mediante RM, junto con otros parámetros como la penetración en la grasa mesorrectal  $> 5$  mm, la presencia de más de 4 ganglios sospechosos de malignidad y la presencia de infiltración venosa extra-mural serían los elementos para decidir la estrategia terapéutica. En el estudio establecen tres grupos. El Grupo 1 estaría constituido por tumores con MRC potencialmente negativos incluyendo los T1, T2 y los T3 con una penetración extramural  $< 5$  mm, con menos de 4 ganglios afectados y ausencia de infiltración vascular extra-mural. La propuesta terapéutica en este grupo sería la ETM sin neoadyuvancia. El Grupo 2 incluye los tumores que muestren cualquiera de los siguientes factores pronósticos adversos: afectación de la reflexión peritoneal (T4), los T3 con penetración en la grasa  $> 5$  mm, presencia de invasión venosa extramural o

presencia de más de 4 ganglios afectados. Finalmente el Grupo 3 está constituido por los tumores que potencialmente presenten afectación del MRC (margen < 1 mm). La estrategia propuesta para los grupos 2 y 3 sería QRTP seguida de ETM. Con esta conducta los autores señalan una incidencia de MRC patológico afecto del 1% en el Grupo 1, 0% en el Grupo 2 y 25% en el Grupo 3. Sin embargo, en ese artículo, los autores no refieren los resultados oncológicos como la tasa de RL o la supervivencia.

Recientemente, Taylor et al <sup>185</sup> publican los resultados oncológicos del estudio multicéntrico europeo MERCURY en lo referente al subgrupo de pacientes de estadios II y III considerados por la RM de buen pronóstico y tratados solo con la ETM. Los tumores considerados de buen pronóstico eran básicamente aquellos que la RM predecía un MRC libre > 1 mm, sin evidencia de invasión venosa extramural, T2/T3 con menos de 5 mm de penetración en la grasa mesorrectal, independientemente del estadio N. Una excepción eran los tumores del tercio inferior alojados en el estuche de los elevadores, en cuyo caso los T3 por la escasez anatómica de grasa mesorrectal se consideran de alto riesgo de pCRM afecto y por tanto tributarios de neoadyuvancia. De los 374 pacientes incluidos en el estudio, 122 (33%) entraron en este subgrupo de buen pronóstico. La tasa de RL fue de solo el 3% y la supervivencia global y libre de enfermedad fue del 68% y 85% respectivamente. El estudio demuestra, como el nuestro, que la RM permite seleccionar los pacientes de buen pronóstico que pueden ser tratados solo con cirugía de ETM. La limitación de este estudio es que es un estudio observacional de una serie consecutiva de pacientes reclutados en 11 centros europeos y no un ensayo aleatorizado. Tampoco se ha valorado el impacto de la QT adyuvante; no obstante, como señalan los autores la práctica en todos ellos ha sido semejante al tratar los pacientes pN+ con QT pero no con RT o quimiorradioterapia postoperatoria.

La estrategia del nuestro GMD ha evolucionado a lo largo de los años hasta llegar a un esquema semejante al referido por estos autores.<sup>13, 63, 185, 201, 204</sup> Nuestros resultados demuestran que los pacientes estadificados de MRC libre presentaron un MRC patológico afecto del 8% (9/110) con una tasa actuarial a 5 años de RL de solo el 5,4%. En cambio los pacientes con MRC no evaluado preoperatoriamente cuando, antes del año 2001, solo utilizábamos la ER como método de estadificación, obtuvimos en ese subgrupo un MRC patológico del 33%, y una tasa de RL a 5 años del 18,9%. Del mismo modo, Burton señala que en un grupo de pacientes (24%) con cánceres potencialmente extirpables con intención curativa que no fueron evaluados por el GMD la tasa de MRC patológico afecto fue del 26%. Todo ello demuestra la importancia de estadificar preoperatoriamente el MRC y la importancia de este parámetro para estratificar el riesgo de RL y la indicación de neoadyuvancia.

El presente estudio tampoco es un ensayo aleatorio; se trata de un estudio retrospectivo observacional con recogida prospectiva de los datos. Por otra parte el estudio demuestra en el tiempo la importancia del abordaje multi-disciplinar y de la auditoria de los resultados. La cirugía ha sido realizada por un grupo de cirujanos especializados y su calidad queda reflejada por el bajo porcentaje de mesorrectos evaluados como insatisfactorios en esta serie, reflejo de nuestra experiencia ya publicada.<sup>139</sup> La calidad de la cirugía auditada mediante el análisis de la calidad del mesorrecto es un requisito imprescindible para adoptar estos criterios de neoadyuvancia selectiva hecho que ha sido resaltada por otros grupos que trabajan con la misma hipótesis.<sup>13, 63, 155, 185</sup>





## ***VII. CONCLUSIONES***



- En el presente estudio la única variable preoperatoria predictiva de recidiva local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia específica de cáncer fue la presencia de un margen circunferencial  $\leq 2$  mm o no evaluado según la estadificación con ecografía rectal o resonancia magnética.
- La presencia de un margen circunferencial patológico afecto es la única variable pronóstica postoperatoria independiente respecto a la recidiva local.
- El margen circunferencial afecto y la presencia de metástasis ganglionares en el análisis anatómico-patológico fueron las únicas variables postoperatorias pronósticas independientes respecto a la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica de cáncer.

En resumen, los resultados de nuestro estudio abogan por una estrategia selectiva de neoadyuvancia en el cáncer de recto localmente avanzado intervenido con intención curativa, basada en una estadificación preoperatoria adecuada acerca del MRC. La decisión terapéutica basada en este parámetro parece más fiable que la evaluación cTN de forma aislada y lleva a replantear el criterio ampliamente aceptado en la práctica de irradiar todos los cánceres del recto clasificados preoperatoriamente como cT2N+ o cT3.



## ***VIII. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS***



## 1. TABLAS

**Tabla 1.** Clasificación uTN según Hildebrandt.

**Tabla 2.** Datos clínicos, operatorios y patológicos.

**Tabla 3.** Estadificación patológica pTN

**Tabla 4.** Datos anatomo - patológicos.

**Tabla 5.** Resultados comparativos entre la estadificación preoperatoria (cT) y la anatomía patológica (pT)

**Tabla 6.** Resultados comparativos entre la estadificación preoperatoria (cN) y la anatomía patológica (pN).

**Tabla 7.** Margen de resección circunferencial preoperatorio y patológico.

**Tabla 8.** Análisis univariante de las variables preoperatorias que pueden influir en los resultados oncológicos.

**Tabla 9.** Análisis multivariante de las variables preoperatorias que pueden influir en los resultados oncológicos.

**Tabla 10.** Análisis univariante de las variables postoperatorias y patológicas que pueden influir en los resultados oncológicos.

**Tabla 11.** Análisis multivariante de las variables patológicas que pueden influir en los resultados oncológicos.

## 2. FIGURAS

**Figura 1.** Formulario de la Base de datos de la Unidad de Coloproctología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

**Figura 2.** Clasificación de la localización del tumor.

**Figura 3:** Ecógrafo Brüel & Kjaer Medical Systems modelo 3535.

**Figura 4:** Ecógrafo Brüel & Kjaer Medical Systems modelo Pro Focus 2202.

**Figura 5:** uT0.

**Figura 6:** uT1.

**Figura 7:** uT2.

**Figura 8:** uT3.

**Figura 9:** uT4.

**Figura 10:** uN1.

**Figura 11:** uMRC afecto

**Figura 12:** uMRC amenazado.

**Figura 13:** uMRC no valorable.

**Figura 14:** rT1/T2.

**Figura 15:** rT3.

**Figura 16:** rT4.

**Figura 17:** rN1.

**Figura 18:** rMRC.

**Figura 19.** Técnica quirúrgica: escisión total del mesorrecto.

**Figura 20:** Imagen del mesorrecto íntegro.

**Figura 21.** Evaluación macroscópica del mesorrecto.

**Figura 22.** Evaluación patológica del margen de resección circunferencial.

**Figura 23.** Diagrama de la selección de los pacientes.

**Figura 24.** Resultados oncológicos por toda la muestra.

**Figura 25.** Recidiva local en pacientes con margen de resección circunferencial preoperatorio libre vs. amenazado o no evaluable.

**Figura 26.** Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con margen de resección circunferencial preoperatorio libre vs. amenazado o no evaluable.

**Figura 27.** Supervivencia cáncer-específica en pacientes con margen de resección circunferencial preoperatorio libre vs. amenazado o no evaluable.



- Figura 28.** Recidiva local en pacientes con margen de resección circunferencial anatomo-patológico libre *vs.* afecto.
- Figura 29.** Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con Margen de Resección Circunferencial patológico afecto (pMRC+) *vs.* libre (pMRC-).
- Figura 30.** Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con estadificación patológica de los ganglios positiva (pN+) *vs.* negativa (pN-)
- Figura 31.** Supervivencia cáncer-específica en pacientes con Margen de Resección Circunferencial patológico afecto (pMRC+) *vs.* libre (pMRC-).
- Figura 32.** Supervivencia cáncer-específica en pacientes con estadificación patológica de los ganglios positiva (pN+) *vs.* negativa (pN-).



## ***IX. BIBLIOGRAFIA***



- 1 National Institutes of Health consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264:1444-1450.
- 2 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, *et al.*: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638-646.
- 3 Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, *et al.*: Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373:811-820.
- 4 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkan R, Martus P, Tschmeilitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
- 5 Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, *et al.*: Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133:894-899.
- 6 Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, *et al.*: Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:10-15.
- 7 Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, *et al.*: Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-364.
- 8 MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006; 333:779.

- 9 Burton S, Brown G, Daniels IR, *et al.*: MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer* 2006; 94:351-357.
- 10 Cervantes A, Chirivella I, Rodriguez-Braun E, Campos S, Navarro S, García Granero E. A multimodality approach to localized rectal cancer. *Ann Oncol.* 2006; 17 Suppl 10:x129-34.
- 11 Eriksen MT, Wibe A, Haffner J, Wiig JN; Norwegian Rectal Cancer Group. Prognostic groups in 1,676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum.* 2007; 50: 156-67.
- 12 Hermanek P, Hohenberger W, Fietkau R, Rödel C: Individualized MRI-based neoadjuvant chemoradiation for middle and lower rectal carcinoma. *Colorectal Dis* 2011;13: 39-47.
- 13 Strassburg J, Junginger T, Trinh T, Püttcher O, Oberholzer K, Heald RJ, Hermanek P. Magnetic resonance imaging (MRI)-based indication for neoadjuvant treatment of rectal carcinoma and the surrogate endpoint CRM status. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1099-1107.
- 14 Simunovic M, Sexton R, Rempel E, *et al.*: Optimal preoperative assessment and surgery for rectal cancer may greatly limit the need for radiotherapy. *Br J Surg* 2003; 90:999-1003.
- 15 Cecil TD, Sexton R, Moran BJ, Heald RJ: Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1145-1149; discussion 1149-1150.
- 16 Cervantes A, Rosello S, Rodriguez-Braun E, *et al.*: Progress in the multidisciplinary treatment of gastrointestinal cancer and the impact on clinical practice: perioperative management of rectal cancer. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 7:vii266-272.
- 17 Wiggers T. Staging of rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 895-896.

- 18 Phillips RKS. Rectal cancer. In: Phillips RKS (ed). Colorectal Surgery. WB Saunders Company. London 1998;77-95.
- 19 Nicholls RJ. Surgery for rectal carcinoma. In: Nicholls RJ and Dozois RR (ed). Surgery of the Colon and Rectum. Churchill Livingstone. New York 1997; 427-473.
- 20 Nicholls RJ, Galloway DJ, Mason AY, Boyle P. Clinical local staging of rectal cancer. *B J Surg* 1985;72:S51-S52.
- 21 Solomon MJ, McLeod RS, Cohen EK, Simons ME, Wilson S. Reliability and validity studies of endoluminal ultrasonography for anorectal disorders. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 546-551.
- 22 Goh V, Halligan S, Bartram CI. Local radiological staging of rectal cancer. *Clinical Radiology* 2004; 59: 215-226.
- 23 Schaffzin DM, Wong WD. Surgeon-performed ultrasound: endorectal ultrasound. *Surg Clin N Am* 2004;84:1127-1149.
- 24 Herzog U, von Flue M, Tondelli P, Schuppisser JP. How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 127-134.
- 25 Nielsen MB, Pedersen JF, Christiansen J. Rectal endosonography in the evaluation of stenotic rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 1993;36:275-279
- 26 Fernandez-Esparrach G, Ayuso-Colella J, Sendino O, Pagés M, Cuatrecasas M, Pellisé M, Maurel J, Ayuso-Colella C, Gonzalez-Suarez B, Llach J, Castells A, Gines A. EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cáncer: a prospective and comparative study. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 347-54.
- 27 Esclapez P, Garcia-Granero E, Flor B, Garcia-Botello S, Cervantes A, Navarro S, LledóS. Prognostic heterogeneity of endosonographic T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 685-91.

- 28 Glaser F, Schlag P, Herfarth Ch. Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement. *Br J Surg* 1990; 77: 883-887.
- 29 Dinter DJ, Hofheinz RD, Hartel M, Kähler G, Neff KW, Diehl SJ. Preoperative staging of rectal tumors: comparison of endorectal ultrasound, hydro-CT, and high-resolution endorectal MRI. *Onkologie* 2008; 31: 230-5.
- 30 Muñoz E. Tesis Doctoral: estudio prospectivo comparativo entre la ecografía rectal y la resonancia magnética pélvica para la estadificación preoperatoria del cáncer de recto. Valencia 2011.
- 31 Phang PT, Gollub MJ, Loh BD, *et al.* Accuracy of endorectal ultrasound for measurement of the closest predicted radial mesorectal margin for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 59-64.
- 32 Bartram C, Brown G. Endorrectal ultrasoun and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 827-839.
- 33 Saitoh N, Okui R, Sarashina H, Suzuki M, Arai T, Nunomura M. Evaluation of echographic diagnosis of rectal cancer using intrarectal ultrasonic examination. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 234-242.
- 34 Rifkin MD, Wechsler RJ. A comparison of computed tomography and endorectal ultrasound in staging rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1986; 1: 219-223.
- 35 Beynon J, Mortensen NJ, Foy DM, Chaner JL, Rigby H, Virjee J: Preoperative assessment of mesorectal lymph node involvement in rectal cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 276-279.
- 36 Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W. Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TNM surgery. Implications for treatment decisions. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 359-368.



- 37 Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, Dallimore NS, Radcliffe AG, Carey DP, Bourne MW, Williams G T. Rectal carcinoma: Thin-section MRImaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999; 211: 215-222.
- 38 Brown G, Blethyn J, Richards CJ, Phillips CJ, Williams GT.: Rectal cancer using thin slice MRI compared with EUS in 100 patients. *Radiology* 2000; 217: 231.
- 39 Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe RG, Dallimore NS, Williams. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003; 227: 371-377.
- 40 Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, *et al*: Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357: 497-504.
- 41 Radcliffe A, Brown G: Will MRI provide maps of lines of excision for rectal cancer? *Lancet* 2001; 357: 495-496.
- 42 Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: how accurate can imaging predict the T stage and the circumferential resection margin? *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 385-391.
- 43 Branagan G, Chave H, Fuller C, McGee S, Finnis D. Can magnetic imaging predict circumferential margins and TNM stage in rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1317-1322.
- 44 Botterill ID, Blunt DM, Quirke P, Sebag-Montefiore D, Segar PM, Finan PJ, Chalmers AG. Evaluation of the role of pre-operative magnetic resonance imaging in the management of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2001; 3: 295-303.
- 45 Martling A, Holm T, Bremner S, Lindholm J, Cedemark B, Blomqvist L. Pronostic value of preoperative magnetic resonance imaging of the pelvis in rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 1422-1248.

- 46 Koh D-M, Brown G, Temple L, Raja A, Toomey P, Bett N, Norman AR, Husband JE. Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings-initial observations. *Radiology* 2004; 231: 91-99.
- 47 Holzer B, Urban M, Hölbling N, Feil W, Novi G, Hruby W, Rosen HR, Schiessel R. Magnetic resonance imaging predicts sphincter invasion of low rectal cancer and influences selection of operation. *Surgery* 2003; 133: 656-661.
- 48 Urban M, Rosen HR, Hölbling N, Feil W, Hochwarther G, Hruby W, Schiessel R. MR Imaging for the preoperative planning of sphincter-saving surgery of the lower third of the rectum: Use of intravenous and endorectal contrast materials. *Radiology* 2000; 214: 503-508.
- 49 Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.
- 50 Lavery IC, Fazio VW, Lopez-Kostner F. Radiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997; 337: 346-347.
- 51 Kapiteijn E, Putter H, Van de Velde CJH, and cooperative investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg* 2002; 89: 1142-1149.
- 52 Van den Brink M, Stiggelbout AM, Van den Hout WB, Kievit J, Kranenburg Ek, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Rutten HJT, Wiggers T, Van de Velde CJH. Clinical nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3958-3964.
- 53 Lele S, Radstone D, Eremin J, Kendall R, Hoise KB. Prospective audit following the introduction of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2000; 87: 97-99.

- 54 Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer. Results of a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 543-551.
- 55 Gibbs P, Chao MW, Tjandra JJ. Optimizing the outcome for patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 389-402.
- 56 Wheeler JMD, Warren BF, Jones AC, Mortensen NJMcC. Preoperative radiotherapy for rectal cancer: implications for surgeons, pathologists and radiologists. *Br J Surg* 1999; 86: 1108-1120.
- 57 Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kühnbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Sauer R, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK; Deutschen Gesellschaft für Verdauungs. S3-Guidelines Conference "Colorectal Carcinoma" 2004. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1129-77.
- 58 Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 298-304.
- 59 Willet CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, Shellito PC. Prognostic factors in stage T3N0. Do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 167-173.
- 60 Steel MCA, Woods R, Mackay JM, Chen F. Extent of mesorectal invasion is a prognostic indicator in T3 rectal carcinoma. *ANZ J Surg* 2002; 72: 483-487.
- 61 Merchant NB, Guillem JG, Paty PB, Enker WE, Minsky BD, Quan SH, Wong D, Cohen AM. T3 N0 rectal cancer: results following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 642-7.

- 62 Nissan A, Shia J, Klimstra D, Paty P, Guillem j, Wang R, Wong W. Can endorectal ultrasound stratify T-staging of primary rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2001; 44: A34.
- 63 Strassburg J, Ruppert R, Ptok H, Maurer C, Junginger T, Merkel S, Hermanek P. MRI-Based indications for neoadjuvant radiochemotherapy in rectal carcinoma: interim results of a prospective multicenter observational study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2790-9.
- 64 Frasson M, Garcia-Granero E, Roda D, Flor-Lorente B, Roselló S, Esclapez P, Faus C, Navarro S, Campos S, Cervantes A. Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cáncer. *Cancer* 2011; 117: 3118-25.
- 65 Delaney CP, Lavery IC, Brenner A, Hammel J, Senagore AJ, Noone RB, Fazio VW. Preoperative radiotherapy improves survival for patients undergoing total mesorectal excision for stage T3 low rectal cancers. *Ann Surg* 2002; 236: 203-207.
- 66 Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 2003; 4: 695-702.
- 67 Chan CLH, Bokey EL, Chapuis PH, Renwick A.A, Dent OF. Local recurrence after curative resection for rectal cancer is associated with anterior position of the tumour. *Br J Surg* 2006; 93:105-112
- 68 Lee S, Hernandez de Anda E, Finne ChO, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. The effect of circumferential tumor location in clinical outcomes of rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:2249-2257
- 69 García-Granero E, Faiz O, Flor-Lorente B, García-Botello S, Esclápez P, Cervantes A. Prognostic implications of circumferential location of distal rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2011;13:650-7.

- 70 Desai GR, Myerson RJ, Higashikubo R, Birnbaum E, Fleshman J, Fry R, Kodner I, Kucik N, Lacey D, Ribeiro M. Carcinoma of the rectum: possible cellular predictors of metastatic potential and response to radiation therapy. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1090-1096.
- 71 Fu C-G, Tominaga O, Nagawa H, Nita ME, Masaki T, Ishimaru G, Higuchi Y, Tsuruo T, Muto T. Role of p53 and p21/WAF1 detection in patient selection for preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 68-74.
- 72 Giralt J, Eraso A, Armengol M, Rosello J, Majo J, Ares C, Espin E, Benavente S, De Torres I. Epidermal growth factor receptor is a predictor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1460-1465.
- 73 Garcia-Aguilar J, Chen Z, Smith DD, Li W, Madoff RD, Cataldo P, Marcet J, Pastor C. Identification of a biomarker profile associated with resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in rectal cancer. *Ann Surg* 2011; 254: 486-93.
- 74 Dukes CE. The spread of cancer of the rectum. *Br J Surg* 1930; 17: 643-648.
- 75 Dukes CE. The classification of cancer of the colon. *J Pathol* 1932; 35: 323-332.
- 76 Wood CB, Ratcliffe JG, Burt TW, Malcom AJH, Bulmgart LH. Local tumour invasion as a prognostic factor in colorectal carcinoma *Br J Surg* 1981; 68: 326-328.
- 77 Cawthorn SJ, Parums DV, Gibbs NM, A'hern RP, Caffarey SM, Broughton CIM, Marks CG. Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer. *Lancet* 1990; 335: 1055-1059.
- 78 Dworak O, Keilholz L, Hoffman A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 19-23.

- 79 Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, *et al.* Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
- 80 O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, *et al.* Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluoruracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-507.
- 81 Paty PB, Enker WE, Cohen AM, Minsky BD, Friedlander-Klar H. Long-term functional result of coloanal anastomosis for rectal cancer. *Am J Surg* 1994; 167: 90-4.
- 82 Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolf BG, Pemberton JH, Martenson JA, Ilstrup DM. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994; 220: 676-682.
- 83 Picon AI, Moore HG, Sternberg SS, Minsky BD, Paty PB, Blumberg D, Quan SH, Wong WD, Cohen AM, Guillem JG. Prognostic significance of depth of gross or microscopic perirectal fat invasion in T3 N0 M0 rectal cancers following sharp mesorectal excision and no adjuvant radiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 487-492.
- 84 Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1: 1479-1482.
- 85 Heald RJ, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran BJ. Abdominoperineal excision of the rectum – an endangered operation. *Dis Colon Rectum* 1997;40:747-751.
- 86 MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341(8843):457-460.
- 87 Aitken RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:214-6.

- 88 Hermanek P, Sobin LH: Colorectal cancer. In Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, *et al.* (eds): "UICC prognostic factors in cancer." Berlin: Springer; 1995; p. 64–79.
- 89 Soreide O, Norstein J. Local recurrence after operative treatment of rectal carcinoma: a strategy for change. *J Am Coll Surg* 1997;184:84-92.
- 90 Martling L, Holm T, Rutqvist L-E, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B, for the Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000;356:93-96.
- 91 Tagliacozzo S, Accordino M. Pelvic recurrence after surgical treatment of rectal and sigmoid cancer. A prospective clinical trial on 274 patients. *Int J Colorectal Dis* 1992;7:135-40.
- 92 Chan KW, Boey J, Wong SKC. A method of reporting radial invasion and surgical clearance of rectal carcinoma. *Histopathology* 1985;9:1319-1327.
- 93 Quirke P, Durdey P, Dixon Mf, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-999.
- 94 Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, Langendijk JA, Schouten LJ, Volovics A, Arends JW. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 781-785.
- 95 Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707-11.
- 96 Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, Van de Velde CJH, Van Krieken JHJM. Circumferential margin involvements is still an important predictor of local

recurrence in rectal carcinoma. Not one millimetre but two is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 350-357.

97 Nagtegaal ID, Van de Velde CJH, Van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, Van Krieken HJM. Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 20:1729-1734.

98 Quirke P. Limitation of existing system of staging for rectal cancer: the forgotten margin. In: Soreide O, Norstein J (eds). *Rectal cancer surgery. Optimisation – standardisation – documentation*. Springer, Berlin Heidelberg New York 1997, pp 63-81.

99 Hermanek P. What can the pathologist tell the surgeon about rectal cancer resection? In: Scholefield JH (ed). *Challenges in Colorectal Cancer*. Blackwell Science. Oxford 2000; 80-90.

100 Fielding LP. Clinical-pathological staging of large-bowel cancer: a report of the ASCRS committee. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:204-209.

101 Goldberg PA, Nicholls RJ. Prediction of local recurrence and survival of carcinoma of the rectum by surgical and histopathological assessment of local clearance. *Br J Surg* 1995; 1054-1056.

102 Marks CG, Reid FDA, Lewis CE, Jackson PA, Cook MG. What determines the outcome after total mesorectal excision for rectal carcinoma- 15 years experience of specialist surgical unit. *Colorectal Dis* 2000; 2: 270-276.

103 Martling A, Singnomklao T, Holm T, Rutqvist LE, Cedermark. Prognostic significance of both surgical and pathological assessment of curative resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91:1040-1045.



- 104 Anwar RM, Britton A, Stevens W. Curative resection for rectal carcinoma. Definition influences outcome in terms of local recurrence. *Colorectal Dis* 2001; 3:312-317.
- 105 Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D; National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:583-96.
- 106 Martling A, Holm T, Rutqvist L E, Johansson H, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B. Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Surg* 2005; 92:225-229.
- 107 Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Soreide O, on behalf of the Norwegian Rectal Cancer Group. Oncological outcome after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:48-57.
- 108 Laurent C, Leblanc F, Wütrich P, Scheffler M, Rullier E. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Ann Surg* 2009; 250:54-61.
- 109 Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96:982-9.
- 110 Braga M, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Capretti G, Di Carlo V. Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50 :464-71.
- 111 Biondo S, Ortiz H, Lujan J, Codina-Cazador A, Espin E, Garcia-Granero E, Kreisler E, de Miguel M, Alos R, Echeverria A. Quality of mesorectum after laparoscopic resection for rectal cancer- results of an audited teaching programme in Spain. *Colorectal Dis* 2010; 12:24-31

- 112 Breukink SO, van Driel MF, Pierie JP, Dobbins C, Wiggers T, Meijerink WJ. Male sexual function and lower urinary tract symptoms after laparoscopic total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23:1199-205.
- 113 García-Armengol J, Martínez-Soriano F, García-Granero E, Lledó S. Anatomía quirúrgica de la pelvis aplicada a la escisión mesorrectal en la cirugía del cáncer de recto. *Cir Andal* 2001; 12: 277-281.
- 114 Hollabaugh RS Jr, Steiner MS, Sellers KD, Sann BJ, Dmochowski R. Neuroanatomy of the pelvis: implications for colonic and rectal resection. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1390-1397.
- 115 Havenga K, De Ruiter MC, Enker WE, Welvaart K. Anatomic basis of autonomic nerve-preserving total mesorectal. *Br J Surg* 1996; 83:384-388.
- 116 Lee J, Maurer M, Block GE. Anatomic relations of pelvic autonomic nerves to pelvic operations. *Arch Surg* 1973; 107:324-328.
- 117 Heald RJ and Goligher JC (1993) Anterior resection of the rectum. In: Fielding LP, Goldberg SM (eds). *Rob and Smith Operative Surgery. Surgery of the Colon Rectum and Anus*. 5th edition. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford pp 456-471.
- 118 Church JM, Raudkivi PJ, Hill GL. The surgical anatomy of the rectum-a review with particular relevance to the hazards of rectal mobilisation. *Int J Colorect Dis* 1987; 2:158-166.
- 119 Rutegard J, Sandzen B, Stenling R, Wiig J, Heald RJ. Lateral ligaments contain important nerves. *Br J Surg* 1997; 84:1544-1545.
- 120 Nano M, Dal Corso HM, Lanfranco G, Ferronato M, Hornung JP. Contribution to the surgical anatomy of the ligaments of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1592-1598.

- 121 Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994; 81:1224-1226.
- 122 Scott N, Jackson P, Al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82:1031-1033.
- 123 Hall NR, Finan PJ, Al-Jaberi T, Tsang CS, Brown SR, Dixon MF, Quirke P. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent: predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum* 1998;41:979-983.
- 124 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Søreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002; 89: 327-34.
- 125 López-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio, VW. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998; 4:612-618.
- 126 Umpleby HC, Bristol JB, Rainey JB, Williamson RCN. Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells. *Br J Surg* 1984; 71:659-663.
- 127 Tytherleigh MG, Mortensen NJ. Options for sphincter preservation in surgery for low rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 922-933.
- 128 Parks AG. Transanal technique in low rectal anastomosis. *Proc R Soc Med* 1972; 65:975-976.
- 129 Milsom JW, Stolfi VM.. Low rectal and midrectal cancers. In: Wanebo, HJ (ed). *Colorectal Cancer*. Mosby. London 1993; 214-241.

- 130 Moran BJ, Heald RJ. Risk factors for, and management of anastomotic leakage in rectal surgery. *Colorectal Dis* 2000; 3:135-137.
- 131 Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, Strong SA, Oakley JR. Factors associated with the occurrence of leaks in Stapled Rectal Anastomoses: A Review of 1014 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185:105-113.
- 132 Rullier E, Laurent C, Garrelon JL *et al.* Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85:355-358.
- 133 Lazorthes F, Gamagami R, Chiotasso P, Istvan G, Muhammad S. Prospective, randomized study comparing clinical results between small and large colonic J-pouch following coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:1409-1413.
- 134 Tiret E, Poupardin B, McNamara D, Dehni N, parc R. Ultralow anterior resection with intersphincteric dissection- Wat is the limit of safe sphincter reservation? *Colorectal Dis* 2003; 5:454-457.
- 135 Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P; Dutch Colorectal Cancer Group; Pathology Review Committee. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005; 23:9257-64.
- 136 Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons WJ, Dixon MF, Mapstone NP, Sebag-Montefiore D, Scott N, Johnston D, Sagar P, Finan P, Quirke P. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005; 242:74-82.
- 137 Maslekar S, Sharma A, Macdonald A, Gunn J, Monson JR, Hartley JE. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:168-75.
- 138 Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 2004; 240: 260-8.

- 139 Garcia-Granero E, Faiz O, Muñoz E, Flor B, Navarro S, Faus C, Garcia-Botello S, Lledó S. Macroscopic assessment of mesorectal excision in rectal cancer: a useful tool for improving quality control in a multidisciplinary team. *Cancer* 2009; 115: 3400-11.
- 140 Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94:232-8.
- 141 West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3517-22.
- 142 West NP, Anderin C, Smith KJ, Holm T, Quirke P; European Extralevator Abdominoperineal Excision Study Group. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97:588-99.
- 143 Molina Rodriguez JL, Flor-Lorente B, Frasson M, Garcia-Botello S, Esclapez P, Espi A, Garcia-Granero E. Low rectal cancer: abdominoperineal resection or low Hartmann resection? A postoperative outcome analysis. *Dis Colon Rectum* 2011; 54:958-62.
- 144 Dukes CE, Bussey HJ. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 1958; 12: 309-320.
- 145 Sobin, LH, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours* 6th edition. Wiley-Blackwell, New York, 2002.
- 146 Sobin, LH, Gospodarowicz, MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours* 7th edition. Wiley-Blackwell, New York, 2009.
- 147 Nagtegaal ID, Quirke P, Schmol HJ. Has the new TNM classification for colorectal cancer improved care? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 9:119-23.

- 148 Pocard M, Panis Y, Malassagne B, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 839-845.
- 149 Greene FL. The American Joint Committee on Cancer: updating the strategies in cancer staging. *Bull Am Coll Surg* 2002; 87:13-5.
- 150 Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent JJ, Taylor CR, Welton M, Willett C. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979-94.
- 151 Scott K, Grace R. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989; 76: 1165-1167.
- 152 Frasson M, Faus C, Garcia-Granero A, Puga R, Flor-Lorente B, Cervantes A, Navarro S, Garcia-Granero E. Pathological evaluation of mesocolic resection quality and ex vivo methylene blue injection: what is the impact on lymph node harvest after colon resection for cancer? *Dis Colon Rectum* 2012; 55:197-204.
- 153 Kerwel TG, Spatz J, Anthuber M, Wunsch K, Arnholdt H, Märkl B. Injecting methylene blue into the inferior mesenteric artery assures an adequate lymph node harvest and eliminates pathologist variability in nodal staging for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:935-41.
- 154 Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 798-804.
- 155 Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with

operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009; 373:821-8.

156 Leite JS, Martins SC, Oliveira J, Cunha MF, Castro-Sousa F. Clinical significance of macroscopic completeness of mesorectal resection in rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2011; 13: 381-6.

157 Jeyarajah S, Sutton CD, Miller AS, Hemingway D; Leicester Colorectal Specialist Group. Factors that influence the adequacy of total mesorectal excision for rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2007; 9:808-15.

158 Beets-Tan RG: MRI in rectal cancer: the T stage and circumferential resection margin. *Colorectal Dis* 2003;5:392-395.

159 Birbeck K, Macklin C, Tiffin N, Parsons W, Dixon M F, Mapstone P, Abbott CR, Scott N, Finnan P, Johnston D, Quirke P. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002; 235:449-457.

160 Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, Langmark F, Myrvold HE, Soreide O, for The Norwegian Rectal Cancer Group. A national strategic change in the treatment policy for rectal cancer-implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:857-866.

161 Wheeler JMD, Warren BF, Mortensen NJMcC, Ekanyaka N, Kulacoglu H, Jones AC, George BD, Kettlewell MGW. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1051-1056.

162 Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aguilar, Khanduja KS. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased pS recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:895-903.

- 163 Garcia-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:298-304.
- 164 Kelly MJ, Lloyd DR, Marshall D, Garcea G, Sutton CD, Beach M. A snapshot of MDT working and patient mapping in the UK colorectal cancer centres in 2002. *Colorectal Dis* 2003; 5: 557-581.
- 165 Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the Management of Colorectal Cancer. 2001.
- 166 Codina-Cazador A, Espín E, Biondo S, Luján J, de Miguel M, Alós R, Garcia-Granero E, Echeverría-Balda A, Ortiz H. Audited teaching program for the treatment of rectal cancer in Spain: results of the first year. *Cir Esp* 2007; 82:209-13.
- 167 Mroczkowski P, Ortiz H, Penninckx F, Pählman L. European quality assurance programme in rectal cancer--are we ready to launch? *Colorectal Dis*. 2012 A; 14:960-6.
- 168 McCall JL, Wattoo DA. Failure after curative surgery alone. In: Soreide O, Norstein J (eds). *Rectal cancer surgery. Optimisation –standardisation – documentation*. Springer, Berlin Heidelberg New York 1997, pp 63-81.
- 169 Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E, Heald RJ. Effect of introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85:526-529.
- 170 Carter D. The surgeon as a risk factor. Determinants of outcome include technical skill, volume of work, and case mix. *BMJ* 2003; 326: 832-833.



- 171 García-Granero E, Martí-Obiol R, Gómez-Barbadillo J, García-Armengol J, Esclapez P, Espi A, Jiménez E, Millán M, Lledó S. Impact of surgeon organization and specialization in rectal cancer outcome. *Colorectal Dis* 2001; 3:179-184.
- 172 Eriksen MT, Wibe A, Hestvik UE, *et al.*: Surgical treatment of primary locally advanced rectal cancer in Norway. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:174-180.
- 173 Hildebrandt U, Feifel G. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1985;28:42-6.
- 174 Daniels IR, Fisher SE, Heald RJ, Moran BJ. Accurate staging, selective preoperative therapy and optimal surgery improves outcome in rectal cancer: a review of the recent evidence. *Colorectal Dis* 2007; 9:290-301.
- 175 Moran B, Brown G, Cunningham D, Daniels I, Heald R, Quirke P, Sebag-Montefiore D. Clarifying the TNM staging of rectal cancer in the context of modern imaging and neo-adjuvant treatment: 'y'u' and 'p' need 'mr'and 'ct'. *Colorectal Dis* 2008; 10:242-3.
- 176 Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR images. *Radiology* 2004; 232:335-346.
- 177 Enker WE. Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med.* 1997; 29:127-33.
- 178 Balch GC, De Meo A, Guillem JG. Modern management of rectal cancer: a 2006 update. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3186-95.
- 179 Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, Coco C, Leon R, Hernandez-Lizoain JL, Aristu JJ, Riedel ER, Nitti D, Wong WD, Pucciarelli S. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 368-73.

- 180 Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-1304.
- 181 Platell C, Cassidy B, Heywood J, Claringbold P. Use of adjuvant, preoperative chemo-radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *ANZ J Surg.* 2002; 72: 639-42.
- 182 Manchon Walsh P, Borràs JM, Ferro T, Espinàs JA; Colorectal Cancer OncoGuia Group. Colorectal Cancer OncoGuia. *Clin Transl Oncol.* 2010;12:188-210.
- 183 Crawshaw A, Hennigan T, Smedley FH, Leslie MD. Peri-operative radiotherapy for rectal cancer: the case for a selective pre-operative approach - the third way. *Colorectal Dis.* 2003;5: 367-72.
- 184 Mackay G, Downey M, Molloy RG, O'Dwyer PJ. Is pre-operative radiotherapy necessary in T-T rectal cancer with TME? *Colorectal Dis.* 2006; 8: 34-6.
- 185 Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, Sebag-Montefiore DJ, Tekkis P, Brown G; MERCURY study group. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg.* 2011; 253:711-9.
- 186 Camma C, Giunta M, Fiorica F, *et al.*: Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008-1015.
- 187 Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, *et al.*: Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6199-6206.

- 188 Halefoglu AM, Yildirim S, Avlanmis O, Sakiz D, Baykan A. Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14:3504-3510.
- 189 Chun HK, Choi D, Kim MJ, Lee J, Yun SH, Kim SH, Lee SJ, Kim CK. Preoperative staging of rectal cancer: comparison of 3-T high-field MRI and endorectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 1557-62.
- 190 Beets GL, Beets-Tan RG. Pretherapy imaging of rectal cancers: ERUS or MRI? *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19:733-41.
- 191 Kruskal JB, Kane RA, Sentovich SM, Longmaid HE: Pitfalls and sources of error in staging rectal cancer with endorectal us. *Radiographics* 1997;17:609-626.
- 192 Skandarajah AR, Tjandra JJ: Preoperative loco-regional imaging in rectal cancer. *ANZ J Surg* 2006;76:497-504.
- 193 Hünerbein M, Pegios W, Rau B, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM. Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors. Preliminary results. *Surg Endosc* 2000; 14:1005-9.
- 194 Thaler W, Watzka S, Martin F, La Guardia G, Psenner K, Bonatti G, Fichtel G, Egarter-Vigl E, Marzoli GP. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:1189-93.
- 195 Blomqvist L, Rubio C, Holm T, Machado M, Hindmarsh T. Rectal adenocarcinoma: assessment of tumour involvement of the lateral resection margin by MRI of resected specimen. *Br J Radiol.* 1999; 72:18-23.
- 196 Peschard F, Cuenod CA, Benoist S, Julie C, Beauchet A, Siauve N, Taieb-Kasbi F, Penna C, Nordlinger B. Accuracy of magnetic resonance imaging in rectal cancer depends on location of the tumor. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1603-9.

- 197 Li JC, Liu SY, Lo AW, Hon SS, Ng SS, Lee JF, Leung KL. The learning curve for endorectal ultrasonography in rectal cancer staging. *Surg Endosc* 2010; 24:3054-9.
- 198 Lahaye MJ, Engelen SM, Kessels AG, de Bruine AP, von Meyenfeldt MF, van Engelshoven JM, van de Velde CJ, Beets GL, Beets-Tan RG. USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer: predictive criteria. *Radiology* 2008; 246:804-811.
- 199 Will O, Purkayastha S, Chan C, Athanasiou T, Darzi AW, Gedroyc W, Tekkis PP. Diagnostic precision of nanoparticle-enhanced MRI for lymph-node metastases: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7:52-60.
- 200 Lambregts DM, Beets GL, Maas M, Kessels AG, Bakers FC, Cappendijk VC, Engelen SM, Lahaye MJ, de Brüne AP, Lammering G, Leiner T, Verwoerd JL, Wildberger JE, Beets-Tan RG. Accuracy of gadofosveset-enhanced MRI for nodal staging and restaging in rectal cancer. *Ann Surg* 2011; 253:539-45.
- 201 Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A; Norwegian Colorectal Cancer Group. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg*. 2009; 96:1348-57.
- 202 Shihab OC, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Brown G. Magnetic resonance imaging-detected lymph nodes close to the mesorectal fascia are rarely a cause of margin involvement after total mesorectal excision. *Br J Surg* 2010; 97: 1431–1436
- 203 Wieder HA, Rosenberg R, Lordick F, *et al.*: Rectal cancer: MR imaging before neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for prediction of tumor-free circumferential resection margins and long-term survival. *Radiology* 2007;243:744-751.
- 204 Jullumstrø E, Wibe A, Lydersen S, Edna TH. Violation of treatment guidelines - hazard for rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27:103-9.