



Artículo especial

Cáncer de recto: qué pacientes se benefician de la radioterapia

Guillermo Ais Conde^{a,*}, Begoña Fadrique Fernández^a, Pablo Vázquez Santos^a, Juan López Pérez^a, Miguel Picatoste Merino^a y Javier Manzanares Sacristán^b

^aUnidad de Coloproctología, Hospital General de Segovia, Segovia, España

^bServicio de Cirugía General, Hospital General de Segovia, Segovia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de diciembre de 2009

Aceptado el 6 de marzo de 2010

On-line el 21 de abril de 2010

Palabras clave:

Cáncer de recto

Radioterapia

Estadificación preoperatoria

RESUMEN

El pronóstico de los pacientes con cáncer de recto ha mejorado en los últimos años, sobre todo en relación con la menor probabilidad de recidiva local. Estos resultados se consiguen con una correcta estadificación preoperatoria, una adecuada escisión quirúrgica de la lesión y un abordaje terapéutico multidisciplinar. Basándonos en la evidencia científica disponible, nuestro propósito es tratar de clarificar el marco en el cual se toman las decisiones terapéuticas, especialmente en relación con la estadificación preoperatoria y sus limitaciones y con el tratamiento con radioterapia y sus indicaciones, así como resaltar la necesidad de un enfoque individualizado en cada caso.

© 2009 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Rectal cancer: Which patients benefit from radiotherapy

ABSTRACT

The prognosis of patients with rectal cancer has improved in recent years, particularly as regards the lower probability of local recurrence. These positive results are obtained through correct preoperative staging and an adequate surgical resection of the affected lesion, as well as a multidisciplinary therapeutic approach. Based on the available scientific evidence, our aim is to clarify the framework in which options for the right therapy can be taken, especially in relation to the preoperative staging and its limitations, with regards to radiotherapy and its indications. We also emphasize the need of a tailor-made approach for each case.

© 2009 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El cáncer de recto y la recidiva local

El cáncer de recto, a pesar de compartir una identidad de comportamiento biológico con el cáncer de colon, siempre ha tenido peor pronóstico que este¹. Este hecho está

condicionado por las especiales características anatómicas de la zona donde asientan estos tumores y la dificultad que ello supone para conseguir una resección R0.

En los últimos años se han hecho esfuerzos considerables para disminuir la probabilidad de una recidiva local, en 2 sentidos:

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guillermoais@hotmail.com (G. Ais Conde).

mejorando la técnica quirúrgica, introduciendo el concepto de escisión total del mesorrecto², para obtener márgenes circunferenciales libres de afectación tumoral^{3,4}, y mejorando los métodos diagnósticos con el objeto de estadificar con más precisión los tumores de forma preoperatoria⁵.

La estadificación preoperatoria correcta es la base del éxito terapéutico. El objetivo es discriminar en qué casos será posible lograr una resección R0 únicamente con la cirugía y en qué casos no. Cuando la extensión local del proceso tumoral indique que será imposible obtener un espécimen quirúrgico con márgenes libres, los pacientes deberían recibir un tratamiento preoperatorio con intención de conseguir la regresión del tumor y así posibilitar una resección R0, minimizando el riesgo de recidiva local^{6,7}.

La radioterapia preoperatoria es el tratamiento inicial de elección en el caso de tumores rectales localmente avanzados⁸⁻¹⁰, generalmente acompañada de tratamiento sistémico con quimioterapia¹¹. Se ha demostrado la disminución de probabilidad de recidiva local en pacientes tratados de esta forma^{12,13}. Pero la radiación pélvica no está exenta de riesgos. Problemas como la presencia de disfunción eréctil, pérdida de fertilidad, fibrosis retroperitoneal y ureterohidronefrosis secundaria a la misma e incluso fallo renal, cistitis rádica, disminución de la función hematopoyética de la pelvis ósea, además de problemas en la función defecatoria y retraso en la cicatrización de heridas perineales, entre otros, están relacionados con las dosis y técnicas empleadas durante la radiación^{14,15}. En el caso de la radioterapia postoperatoria, además de ser menos eficaz, estos problemas están magnificados, como consecuencia de la mayor probabilidad de alojamiento de asas de intestino delgado fijas en la pelvis por adherencias quirúrgicas y, por lo tanto, incluidas en el campo sometido a radiación¹⁶ (aunque existen técnicas que disminuyen este riesgo, no lo eliminan). Sin duda estos efectos secundarios de la radioterapia pueden condicionar el futuro de los pacientes¹⁷.

Por lo tanto, nuestra obligación será tratar con radioterapia a todos los pacientes que se beneficien de ella, evitando ese mismo tratamiento cuando no es previsible una mejora de los resultados obtenidos por una cirugía correcta. Sin embargo, hoy por hoy este objetivo, con los métodos diagnósticos a nuestra disposición, es difícilmente alcanzable. Deberíamos plantearnos como objetivo más realista disminuir al mínimo el número de pacientes infratratados y el número de pacientes sobretratados, utilizando para ello la evidencia disponible.

La estadificación preoperatoria

Hemos señalado la importancia que tiene el conocer preoperatoriamente el alcance local del tumor con el fin de saber si será posible o no una resección R0. El problema estriba, como ya adelantábamos, en la fiabilidad de los métodos de imagen disponibles para la estadificación tumoral. La ecografía endorrectal permite conocer con precisión el grado de penetración en la pared rectal, discriminando entre T1, T2 y T3¹⁸. Sin embargo en el caso de los tumores T3, este método no permite saber la distancia del tumor a la fascia mesorrectal. La RMN permite distinguir con claridad entre tejido muscular y tejido tumoral, y además, permite conocer

la distancia del tumor a la fascia mesorrectal con una notable precisión (que en el estudio Mercury alcanza para la T el 92,5% de correlación positiva con los estudios anatomopatológicos)^{19,20}.

La predicción por RMN de afectación del margen rectal circunferencial por el tumor se ha correlacionado con una mayor probabilidad de recidiva²¹. Se considera margen afecto, siguiendo las recomendaciones de Quirke et al³, cualquier espécimen que tenga tumor a 1 mm o menos del margen circunferencial. Sin embargo, datos recientes provenientes de un estudio aleatorizado y prospectivo¹⁰, ampliarían el grupo de especímenes con margen afecto (es decir, con un elevado riesgo de recidiva local) a todos aquellos en los que se puede identificar tumor (tumor primario o ganglio linfático con metástasis) a 2 mm o menos del margen rectal circunferencial. La posibilidad por tanto de poder conocer con antelación a cualquier decisión terapéutica este dato con fiabilidad, utilizando la RMN, es clave en el manejo de estos pacientes.

Pero, como se desprende del anterior aserto al hacer referencia a los ganglios linfáticos con depósitos metastásicos, hay un factor que distorsiona y hace más difícil la adopción de una decisión. Se trata del factor N. No es comparable la fiabilidad de los estudios radiológicos a la hora de identificar ganglios afectados con su fiabilidad en la afectación T. Un estudio reciente²² indica que la utilización de contrastes específicos podría aumentar la capacidad de la RMN de discriminar entre ganglios metastásicos y ganglios tumorales. Sin embargo, aunque en un futuro es probable que se avance sustancialmente en este campo, lo que abre perspectivas de una estadificación preoperatoria cada vez más precisa, hoy en día debemos decir que la aplicabilidad clínica de estos avances debe ser contrastada con estudios adicionales. Así, otro trabajo²³ estima que alrededor de un 22% de los pacientes tratados con neoadyuvancia y estadificados como T3N0 preoperatoriamente, finalmente, en el estudio anatomopatológico postoperatorio, presentaban ganglios afectados. Esta es una cifra excesivamente alta, que haría dudar sobre la conveniencia de tomar una decisión terapéutica relevante basándose en la RMN.

Pero habría que matizar estos datos. Posiblemente de este 22% una cifra considerable habría recibido tratamiento neoadyuvante en consideración a otros factores. A mayor profundidad de penetración del tumor en la pared rectal, mayor es el riesgo de presencia de ganglios metastásicos. Aunque no se cite específicamente en este trabajo, extrapolando los datos provenientes de otros estudios²⁴, hasta un 50% de los T3 podrían tener márgenes afectados según los criterios anteriormente expresados y este subgrupo tendrá mayor riesgo de metástasis ganglionar. De tal manera que de este 22% con ganglios afectados no detectados preoperatoriamente habrían sido tratados con neoadyuvancia en consideración a su T posiblemente más de la mitad: esos pacientes no serían, por tanto, infratratados. Del mismo modo, otro estudio¹⁰ indica que de todos los pacientes estadio III, en un 25% la afectación del margen viene determinada por los ganglios afectados, por su cercanía a la fascia mesorrectal. En el trabajo al que hemos hecho referencia no se describe la posición de los ganglios afectados en relación a la fascia mesorrectal. Considerando este factor, en un porcentaje quizá no despreciable estos ganglios estarán situados a una

distancia de 2 mm o más de dicha fascia, con el consiguiente bajo riesgo de recidiva local que se produce en estos casos, y el bajo rendimiento por consiguiente de la radioterapia.

Aunque es cierto que la aplicación de nuevas técnicas diagnósticas aumentará el rendimiento y disminuirá el número de pacientes infraestadificados^{25,26}, no podemos aspirar en estos momentos al mismo resultado en la detección de ganglios afectos que en el caso de la T. En cualquier caso debemos ser conscientes de que la infraestadificación y por tanto el infratratamiento, son riesgos siempre presentes. Nuestra obligación será reducirlo al mínimo. Pero el riesgo contrario también es real: la radioterapia, como hemos visto, tiene efectos secundarios, ocasionalmente letales. Por ello también debe ser una preocupación evitar el sobretratamiento. Posiblemente nunca lleguemos a evitar por completo uno u otro extremos.

El papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de recto

Para tomar una decisión lo más favorable posible para el paciente no tenemos otra opción que recurrir a la evidencia disponible. Y esta tiene sus limitaciones.

Entre los años 1980-1993 se desarrollaron los proyectos Estocolmo I y Estocolmo II, que demostraron una menor probabilidad de recidiva local cuando a la cirugía convencional (sin ETM) se le añadía radioterapia preoperatoria²⁷. Cuando en los años siguientes, continuando con el mismo estudio, se incluyó la técnica de ETM, los resultados respecto a la recidiva local y los grupos de cirugía convencional mejoraron²⁸.

Con la implantación de la técnica de escisión total del mesorrecto se consiguieron unas cifras de recidiva local realmente bajas. Así se han descrito cifras de recidiva local tras resecciones anteriores bajas del 9% utilizando de forma marginal la radioterapia preoperatoria, en una época en la que la experiencia con la estadificación preoperatoria no tenía la fiabilidad actual²⁹. La experiencia noruega nos ha transmitido la idea de que estas cifras pueden obtenerse minimizando el empleo de la radioterapia, reservándola para aquellos pacientes en grave riesgo de presentar márgenes afectos tras la cirugía²⁴. El estudio realizado por el Dutch Colorectal Cancer Group³⁰ ha tratado de clarificar el papel de la radioterapia en este contexto. Se asignó de forma aleatoria a los pacientes candidatos con cáncer de recto, sin discriminar en función del estadio, a sendos grupos de tratamiento: uno incluía radioterapia preoperatoria y el otro exclusivamente cirugía. El grupo que recibió radioterapia preoperatoria seguida de ETM demostró de una forma consistente a lo largo del tiempo (media de seguimiento de 6 años) mejores resultados en cuanto a recidiva local que el grupo tratado solo con cirugía. La presencia del mesorrecto incompletamente extirpado en casi un 24% del total de los pacientes de este estudio quizá haya influido en estos resultados³¹. Los autores sugieren que esta diferencia se produce a expensas de los pacientes con estadio III, no encontrando diferencias significativas entre los pacientes en estadios I y II. No es claro si este último dato puede estar condicionado por el pequeño tamaño de la muestra en cada subgrupo. De tal manera que

pacientes con T3 y T4 pero sin ganglios afectos, según estos datos, no se beneficiarían de la radioterapia preoperatoria. Desde este punto de vista, las prácticas recomendadas en las diferentes guías de actuación³²⁻³⁴ no siguen la evidencia de este estudio, puesto que en este subgrupo de pacientes la recomendación de radioterapia preoperatoria es la norma. Por otra parte, si consideramos los datos globalmente, sin discriminar en función del estadio, y aplicando sus conclusiones, estaríamos administrando radioterapia preoperatoria a pacientes con T1 y T2 sin ganglios afectos, lo que tampoco es práctica habitual ni recomendada. La ausencia de datos sobre los distintos grados de penetración tumoral en pacientes con ganglios positivos impide conocer si hay diferencias en las cifras de recidiva local entre los 2 brazos del estudio según se trate de T1, T2 o T3 (y aún más, según la cercanía del tumor a la fascia mesorrectal subdividiendo los T3). El estudio MRC CR07³⁵ muestra resultados superponibles al anterior, con el matiz de la aplicación de radioterapia postoperatoria a los pacientes previamente no tratados en los que se aprecia afectación de márgenes. Habría que señalar que posiblemente la mayoría de estos pacientes con afectación de márgenes podrían haber sido identificados preoperatoriamente, según hemos visto, y por lo tanto beneficiarse de la más eficaz radioterapia preoperatoria. Por lo demás, las mismas consideraciones con respecto a la no discriminación en función del T que en el estudio anterior nos preocupaban, lo hacen también en este caso. Por otra parte, otro estudio prospectivo³⁶ nos indica que la radioterapia, en este caso postoperatoria, no aporta nada a los resultados de una cirugía correcta a los pacientes con tumores T1 y T2 con ganglios afectos, aunque no analiza el subgrupo de pacientes T3 con tumor alejado de la fascia.

Enlazando con lo anterior, debemos comentar la práctica recomendada en los casos en que un paciente previamente clasificado en un estadio II (y que por lo tanto no ha recibido tratamiento neoadyuvante), resulta ser un estadio III en el estudio postoperatorio: se indica la administración de radioterapia postoperatoria. Sin embargo, no se considera en estos casos el estado del MRC. No hay evidencia de que en T1 y T2 o incluso T3 con márgenes libres, la radioterapia aporte un efecto positivo que no se consiga con una cirugía correcta. Solo si los ganglios afectos están en el mesorrecto (aunque no es práctica habitual discriminar en los informes anatomopatológicos si los ganglios están en el mesorrecto o en el mesosigma o en la raíz) y cercanos a su margen estaría justificado el uso de la radioterapia, dado el mayor riesgo de recidiva local en estos casos¹⁰. Como ya indicamos y se ha puesto en evidencia tanto en estudios prospectivos como retrospectivos^{10,37}, cuando el ganglio afecto está a más de 2 mm de la fascia, el riesgo de recidiva local es bajo.

Parece evidente que cuando el tumor afecta ganglios linfáticos no debemos confiar únicamente en el tratamiento quirúrgico, pues la enfermedad tiene un componente sistémico, que debe ser abordado mediante tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, a la vista de lo anteriormente expuesto hay que concluir que no siempre la presencia de ganglios afectos compromete la radicalidad local de la exéresis. Dado que el objeto de la radioterapia es disminuir la probabilidad de recidiva local³⁸, no es probable que estos pacientes se beneficien de su aplicación.

Se deduce de lo anterior que la labor del patólogo es clave. El esfuerzo en la localización de ganglios, especificando si son ganglios situados en meso intraperitoneal o en mesorrecto (ganglios por encima o por debajo de la reflexión peritoneal), y en este último caso, concretando su relación con la fascia mesorrectal tiene su recompensa en una más precisa evaluación de los riesgos a los que está sometido el paciente.

Como podemos ver, el problema que supone alcanzar un diagnóstico preoperatorio preciso y la indicación de un tratamiento eficaz no tiene una respuesta sencilla. Ante esta situación, no se trataría tanto de hacer una nueva propuesta como de trasladar a nuestro ámbito la experiencia que ha acreditado, de una forma consistente a lo largo de los años, que es posible obtener buenos resultados en términos de recidiva local y supervivencia³⁹. Así, en tumores T1 y T2 podemos evitar el uso de la radioterapia, pues es esperable con una correcta cirugía conseguir una resección R0. La experiencia indica que podrían conseguirse estos mismos resultados con los T3 en los que el tumor está a 2 mm o más de la fascia³⁹ (dato que puede obtenerse con fiabilidad). En el resto de T3 y en todos los T4 parece obligada la aplicación de radioterapia preoperatoria con el objeto de disminuir el tamaño del tumor, evitar la presencia de márgenes circunferenciales afectos y aumentar la probabilidad de obtener una resección R0⁴⁰.

Cuando hablamos de estadio III, la afectación ganglionar complica la decisión. En primer lugar, como ya indicamos, a la hora de su identificación. En segundo lugar, la radioterapia sí podría actuar de forma beneficiosa sobre los ganglios pélvicos laterales no incluidos en la resección ETM⁴¹, esterilizándolos y explicando así mejores resultados en este estadio con radioterapia que sin ella (aunque es cierto que la experiencia japonesa de linfadenectomía pélvica lateral no se corresponde con la europea). Pero con respecto al T, es dudoso que en pacientes con ganglios afectos y tumores T1 y T2, e incluso, como hemos visto, T3 alejados de la fascia al menos 2 mm, la aplicación de radioterapia aporte un beneficio al paciente, salvo que estos ganglios estén a su vez cercanos a la fascia. La capacidad de determinar con esta precisión la presencia o no de ganglios afectos es la clave. Pero, como ya indicamos, el porcentaje de pacientes en los que este factor es determinante en cuanto a afectación del margen circunferencial y por tanto indicativo de la necesidad de radioterapia, probablemente sea muy bajo.

Por otra parte, como ya señalamos, incluso en centros con dedicación específica, no siempre es fácil obtener una escisión completa del mesorrecto³¹. En este sentido quizá la radioterapia podría compensar este hecho.

Cada centro concreto debiera revisar continuamente estos aspectos de su práctica para decidir en función de ellos y mantener en el mínimo el riesgo de infratratamiento.

La radioterapia en el tratamiento conservador del cáncer de recto

Existe otro campo específico en la cirugía del cáncer de recto en el que la radioterapia también tiene un papel relevante. Con el desarrollo de la microcirugía endoscópica transanal del cáncer de recto en estadios precoces, cada vez se han

ampliado más las indicaciones de cirugía conservadora. La exéresis local incluso de tumores T2 y T3 implica el riesgo cierto de presencia de ganglios linfáticos con afectación tumoral sobre los que no se actúa quirúrgicamente. Las recomendaciones sugieren que en casos seleccionados, la aplicación de radioterapia pélvica en este contexto puede contribuir a mejorar los resultados de este tipo de cirugía, de manera más evidente si se utiliza de forma preoperatoria^{42,43}.

Es conocida la existencia de respuestas clínicas completas al tratamiento con quimiorradioterapia⁴⁴. Este hecho ha abierto la puerta a la actitud de «esperar y ver», en el sentido de no tratar quirúrgicamente a este subgrupo de pacientes que así han respondido. Actitud que hoy no es aceptable para la mayoría de los pacientes, pero que sin embargo abre posibilidades a quienes o bien se niegan a una intervención, o bien no están en condiciones de soportarla. Quizá técnicas más eficientes de radiación y quimioterapia en un futuro amplíen las indicaciones de esta actitud.

El futuro de la estadificación

Es posible que en un futuro cercano otros datos distintos de los referidos (T, N), puedan contribuir a la toma de decisiones sobre estos pacientes. En este sentido se están haciendo esfuerzos en distintos campos. La utilización del PET/TAC para medir la actividad metabólica en relación con la respuesta al tratamiento neoadyuvante y poder discriminar qué pacientes se beneficiarán del tratamiento y cuales no, es uno de ellos⁴⁵. El análisis de marcadores moleculares que permitan identificar a los pacientes que presenten tumores con mayor agresividad y riesgo incrementado de recidiva, o bien a aquellos tumores que responderán mejor a la radioterapia, es otro⁴⁶. Sin embargo, la aplicabilidad clínica de estos esfuerzos no está contrastada, y no se pueden recomendar aún líneas de actuación siguiendo criterios emanados de estos esfuerzos.

También es probable que en un futuro las técnicas de administración de radioterapia evolucionen. El papel de la radioterapia intraoperatoria, así como la braquiterapia endorrectal a dosis elevadas sin lugar a dudas tendrán un papel en esta evolución.

Tras analizar los datos precedentes nos planteamos dudas sobre la idoneidad de nuestras prácticas actuales en lo que concierne al uso de la radioterapia, esperando que quizá el limitar su uso a los casos con riesgo de margen afecto redunde en beneficio de nuestros pacientes. Sin duda serán necesarios nuevos estudios dirigidos a dirimir las dudas que actualmente nos surgen sobre cual es el tratamiento ideal en función de las características de cada paciente. Nuevas herramientas, como insinuamos, acudirán en nuestro auxilio. Pero hoy por hoy debemos asumir la limitación de los estudios de que disponemos y ser conscientes de que sea cual sea la decisión que tomemos, habrá siempre un margen para el error. Nuestro objetivo será que ese margen sea mínimo y esperamos que el análisis de los datos y nuestras reflexiones sobre el tema puedan ayudar a ello.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Phillips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following "curative" surgery for large bowel cancer: 1. The overall picture. *Br J Surg.* 1984;71:12-6.
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982;69:613-6.
- Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams MS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet.* 1986;2:996-9.
- Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol.* 2008;26:303-12.
- Wiggers T. Staging of rectal cancer. *Br J Surg.* 2003;90:895-6.
- Walter J, Quirke P. Prognosis and response to therapy in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2002;38:880-6.
- Sasapu KK, Sebag-Montefiore D, Chalmers AG, Sagar PM, Burke D, Finan PJ. Evaluation of a protocol-based management of rectal cancer. *Dis Colon rectum.* 2006;49:1703-9.
- Glimelius B. Radiotherapy in rectal cancer. *Br Med Bull.* 2002;64:141-57.
- Lee SH, Hernández de Anda E, Finne ChO, Madoff RD, García-Aguilar J. The effect of circumferential tumor location in clinical outcomes of rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:2249-57.
- Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, van de Velde CJH, van Krieken JHJM. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma. Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:350-7.
- Glimelius B, Oliveira J. Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008;19(suppl 2):ii31-2.
- Martling AL, Hola T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the county of Stockholm. *Lancet.* 2000;356:93-6.
- Ulrich A, Schmidt J, Weitz J, Büchler MW. Total mesorectal excision: the Heildelberg results after TME. *Recent Results Cancer Res.* 2005;165:112-9.
- Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:1847-58.
- Marijnen CA, Kapteijn E, van de Velde CJ. Acute side-effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:817-25.
- Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolf BG, Pemberton JH, Martensen JA. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg.* 1994;220:676-82.
- Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Palman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:543-51.
- García-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernández de Anda E, Mellgren A, Wong WD, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:10-5.
- Strassberg J. Magnetic resonante imaging in rectal cancer: the MERCURY experience. *Tech Coloproctol.* 2004;8(suppl 1):S16-8.
- Beets-Tan RG. MRI in rectal cancer: the T stage and circumferential resection margin. *Colorectal Dis.* 2003;90:895-6.
- Wieder HA, Rosenberg R, Florian L, Geinitz H, Ber A, Becker K, 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;243:744-51.
- Wu L, Cao Y, Liao C, Huang J, Gao F. Diagnostic performance of USPIO-enhanced MRI for lymph-node metastases in different body regions: a meta-analysis. *Eur J Radiol.* Artículo en prensa. Disponible en la red desde el 4 enero 2010.
- Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Seung-Yong J, Rodríguez-Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol.* 2008;26:368-73.
- Eriksen MT, Wibe A, Haffner J, Wiig JN. Prognostic groups in 1,676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:156-67.
- Vliegen RFA, Beets GL, Lammering G, Dresen RC, Rutten HJ, Kessels AG, et al. Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced rectal cancer: accuracy of MR imaging for prediction. *Radiology.* 2008;246:454-62.
- Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AGH, Beets-Tan RGH. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol.* 2004;52:78-83.
- Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long term follow up of a population-based study. *Cancer.* 2001;92:896-902.
- Martling A, Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Moran BJ, Heald RJ, et al. Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Surg.* 2005;92:225-9.
- García-Granero E, Martí-Obiol R, Gómez-Barabadillo J, García-Armengol J, Esclápez P, Espí A, et al. Impact of surgeon organization and specialization in rectal cancer outcome. *Colorectal Dis.* 2001;3:179-84.
- Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years. Increased control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007;246:693-704.
- Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol.* 2002;20:1729-1734.
- Nccn.org [pág en internet] National comprehensive cancer network. Practice guidelines in oncology. Rectal cancer-v.1.2009. Disponible en www.nccn.org.
- Valentín V, Aristeo C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borras JM. Multidisciplinary rectal cancer management: 2nd european rectal cancer consensus conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol.* 2009;92:148-63.
- Glimelius B, Oliveira J. Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008;19(suppl2):ii31-2.
- Sebag-Montefiori D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, 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;373:811-20.

36. Kariv Y, Kariv R, Hammel JP, Lavery IC. Postoperative radiotherapy for stage IIIA rectal cancer: Is it justified? *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1459-66.
37. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89:327-34.
38. Law WL, Ho JWC, Chan R, Au G, Chu KW. Stage II rectal cancer without radiation: the role of adjuvant chemotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:218-26.
39. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg*. 2009;96:1348-57.
40. Guillem JG. As in fly fishing, "matching the hatch" should govern the management of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg*. 2007;246:702-4.
41. Watanabe T, Matsuda K, Nozawa K, Kobunai T. Lateral pelvic lymph node dissection or chemoradiotherapy: which is the procedure of choice to reduce local recurrence rate in lower rectal cancer? *Ann Surg*. 2007;246:754-62.
42. Serra X, Bombardó J, Mora L, Alcántara M, Ayguavives I, Damell A, et al. Lugar de la cirugía local en el adenocarcinoma de recto T2N0M0. *Cir Esp*. 2009;85:103-9.
43. Guerrieri M, Baldarelli M, Organetti L, Grillo Ruggeri F, Mantello G, Bartolacci S, et al. Transanal endoscopic microsurgery for the treatment of selected patients with distal rectal cancer: 15 years experience. *Surg Endosc*. 2008;22:2030-5.
44. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? *Dis Colon Rectum*. 2008;51:10-20.
45. Rosenberg R, Herrmann K, Gertler R, Küntzli B, Essler M, Lordick F, et al. The predictive value of metabolic response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer measured by PET/CT. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:191-200.
46. Kuremsky JG, Tepper JE, McLeod HL. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:673-88.