

Original

Resultados clínico-oncológicos de la respuesta patológica completa en el cáncer de recto después de tratamiento neoadyuvante

Antonio Codina Cazador^{a,*}, Ramón Farres Coll^a, Francesc Olivet Pujol^a, Adam Martin Grillo^a, Marcel Pujadas de Palol^a, Nuria Gómez Romeu^a, David Julia Bergkvist^a, Rosa Ortiz Duran^b y Ester Diez Gómez^b

^a Unidad de Coloproctología, Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Girona Dr. J. Trueta, Gerona, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Girona Dr. J. Trueta, Gerona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de mayo de 2012

Aceptado el 25 de julio de 2012

On-line el 1 de marzo de 2013

Palabras clave:

Cáncer de recto

Respuesta patológica completa

Resultados oncológicos

RESUMEN

Introducción: La radioquimioterapia es el tratamiento de elección en el cáncer de recto para conseguir el control de la enfermedad. Los pacientes con respuesta patológica completa (RPC) presentan mejor pronóstico. El objetivo del trabajo es conocer nuestra incidencia de RPC y analizar los resultados oncológicos.

Métodos: Pacientes con neoplasia de recto estadios II/III, recogidos prospectivamente en el periodo comprendido entre 2007 y 2011. Los pacientes son sometidos a neoadyuvancia y a cirugía radical. Se dividen en 22 grupos según tengan o no RPC y se comparan las variables demográficas, clínicas e histológicas y su relación con la evolución oncológica.

Resultados: Se analizan 162 pacientes (62% varones) con una edad media de 65 a. La incidencia de RPC es del 11,7% (19 pacientes). El 50% de los pacientes son T2, el 46% son T3 y el 3% son T4, mientras que el 25% son N1 y el 53% son N2 antes de la neoadyuvancia. En 25 pacientes (15%) se ha practicado una amputación de recto y en 125 (77%) una resección anterior baja. La morbilidad global es del 26,5% (43 pacientes). Con una mediana de seguimiento de 26 meses, ningún paciente con RPC ha presentado recurrencia tumoral. En el grupo de NO-RPC la recidiva local es del 1,4% ($p = 0,78$) y las metástasis del 8,4% ($p = 0,21$), siendo la supervivencia global y la libre de enfermedad mayor en el grupo con RPC pero sin diferencias significativas ($p = 0,39$, $p = 0,23$).

Conclusión: La presencia de RPC después de tratamiento neoadyuvante se relaciona con mejores resultados oncológicos.

© 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acodinac.girona.ics@gencat.cat (A. Codina Cazador).

0009-739X/\$ – see front matter © 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.07.014>

Clinical and oncological results of the pathological complete response in rectal cancer after neoadjuvant treatment

A B S T R A C T

Keywords:

Rectal cancer
Pathological complete response
Oncological results

Introduction: Neoadjuvant chemo-radiotherapy is the treatment of choice for rectal cancer in order to reduce local recurrence. Patients with a pathological complete response (PCR) have a better prognosis. The aim of this study was to determine the influence of PCR on the oncological outcomes in our patients.

Methods: All patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant chemo-radiotherapy and radical resection between 2007 and 2011 were identified from a prospective database, and grouped based on whether they achieved PCR or not (non-PCR). Clinical, histological and oncological outcome data were compared.

Results: A total of 162 patients were included (62% men), with a mean age of 65 years. In terms of pre-operative TNM staging, 82 patients (50%) were T2, 75 (46%) were T3, and 5 (3%) were T4. Forty-two patients (25%) were N1, and 87 (53%) were N2. Low anterior resection and abdominoperineal resection were performed in 125 (77%) and 25 (15%) patients. Forty-three patients (26.5%) had postoperative morbidity. PCR was achieved in 19 patients (11.7%). After a median follow-up of 26 months, there are no recurrences in the PCR group, and in the non-PCR group, local recurrence was 1.4% ($P = .78$), and distant metastasis was 8.4% ($P = .21$). Overall survival ($P = .39$) and survival free of diseases ($P = .23$) were better in the PCR group, but the differences were not significant.

Conclusion: Patients with pathological complete response have better oncological outcome.

© 2012 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de recto es uno de los tumores más frecuentes en nuestra sociedad y por ello, objeto de continuos análisis para mejorar sus resultados.

El tratamiento de elección para los estadios II y III es la radioquimioterapia seguida de cirugía¹ siendo el objetivo de este tratamiento, por un lado, disminuir el estadio tumoral con el ánimo de disminuir la tasa de recidiva local y, por otro, conseguir la esterilización del tumor, es decir, que no exista tumor en el examen clínico. Es lo que se denomina respuesta clínica completa (RCC)².

Aunque existe una gran variabilidad de respuesta a la neoadyuvancia, entre el 10 y el 30% de los pacientes presentan ausencia de células tumorales en la pieza quirúrgica (ypTON0), es lo que se denomina respuesta patológica completa (RPC)³. Si bien las implicaciones terapéuticas de la RPC pueden ser controvertidas, parece ser que representa un factor de buen pronóstico⁴.

El objetivo del trabajo es conocer la incidencia de RPC en nuestra experiencia y analizar su relación con los resultados oncológicos.

Material y métodos

Pacientes afectos de neoplasia de recto localizado en tercio medio e inferior en estadios II y III, sometidos a tratamiento neoadyuvante en el periodo comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2011.

Los pacientes se han recogido en una base de datos prospectiva que incluye los datos demográficos, sintomatología, métodos diagnósticos y biopsia con diagnóstico de

adenocarcinoma. Los métodos de estadificación usados han sido TAC toracoabdominal y la ecografía endoanal-RMN rectal para el estudio local. Se han excluido los pacientes sometidos a cirugía urgente, los pacientes con cirugía no curativa (resecciones R1-R2) y los pacientes fallecidos en el postoperatorio, por carecer, lógicamente, de seguimiento.

Los regímenes de neoadyuvancia han sido 5-FU tanto en perfusión continua como en bolus intravenoso o mediante vía oral (capecitabina). El protocolo más usado ha sido la infusión continua durante 6 semanas. La radioterapia preoperatoria se realizó mediante la técnica de 3-4 campos con una dosis media de 50,4 Gy.

A las 4 semanas de finalizar el tratamiento, se realizó RMN rectal para reevaluar el estadio tumoral y a las 6 semanas de la neoadyuvancia se practicó cirugía radical mediante la técnica de la escisión total del mesorrecto.

El estadio patológico del tumor se describe según la American Joint Committee on Cancer⁵ y el grado de regresión tumoral según la clasificación de Dworak⁶. Los estudios fueron realizados siempre por patólogos expertos.

La RPC se define por la ausencia de células de adenocarcinoma tanto en la pared rectal como en los ganglios linfáticos mesentéricos de la pieza quirúrgica (ypTON0). Los pacientes se dividen en 2 grupos según presenten RPC o NO-RPC y se comparan las variables clínicas e histológicas y su relación con la evolución oncológica: recurrencia tumoral, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, EE. UU.). Se ha usado la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de la muestra. Los datos se exponen como media \pm desviación estándar y en el seguimiento como mediana (rango). La diferencias entre variables cualitativas se analizaron

mediante el test de χ^2 de Pearson o por la prueba exacta de Fisher, y las cuantitativas mediante el test de la t de Student. Se consideró significación estadística para p menor de 0,05. Se estimaron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y la prueba de long rank para comparar las muestras.

Resultados

El grupo de estudio está formado por 162 pacientes (62% varones), con una edad media de 65 años, presentando 19 de ellos RPC (11,7%).

No existen diferencias demográficas en el estadio clínico del tumor entre los pacientes con RPC vs. NO-RPC (tabla 1), destacando un estadio T2 pretratamiento neoadyuvante del 50% y T3 del 46% del total de la serie con una afectación ganglionar del 79,6%.

No existen tampoco diferencias en la altura del tumor desde el margen anal entre ambos grupos (7,1 vs. 6,9 cm).

En el total de la serie se ha practicado resección anterior alta en 10 casos (6,2%) y baja en 125 casos (77,2%), amputación de recto en 25 (15,5%) y la técnica de Hartmann en 4 (1,2%), no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos (RPC vs. NO-RPC) en cuanto a técnicas quirúrgicas. Se ha practicado colostomía terminal en 27 pacientes (16,7%) e ileostomía de protección en el 77,2%. En el 6,2% (10 casos) no se practicó estoma.

En la estratificación radiológica, comparando antes y después de la neoadyuvancia, aparece una disminución en el estadio tumoral, en la invasión de la pared y en la afectación ganglionar, existiendo lógicamente una diferencia significativa entre ambos grupos, con un descenso de los estadios tumorales (tablas 1 y 2).

El 26,5% de los pacientes presentan complicaciones sin diferencias entre los 2 grupos referentes al porcentaje y al tipo de complicaciones, refiriendo en la tabla 3 las más importantes: destaca una incidencia de fuga anastomótica global del 6,7% y de infección del periné del 12%.

No ha aparecido ningún caso de recurrencia tumoral en el grupo RPC mientras que 14 pacientes (9,8%) del grupo NO-RPC sí la presentan. Se trata de 2 recidivas locales (1,4%) y de 12 metástasis a distancia (8,4%).

En la tabla 4 se indican los resultados oncológicos, siendo la mediana total de seguimiento de los 156 (96,3%) pacientes vivos de 26 (0,2-63,6) meses y de los 6 (3,7%) exitus fue de 16,8 (1,5-34,8) meses, de los cuales 5 (3%) fallecieron debido al propio tumor y 1 (0,7%) por causas sin relación con el tumor. No se aprecian diferencias significativas entre ambos grupos. La mediana de seguimiento de los 145 pacientes libres de enfermedad es de 25,3 (0,2-63,6) meses existiendo 11 pacientes vivos con enfermedad metastásica.

La supervivencia global estimada a 5 años, representada por las curvas de Kaplan-Meier (fig. 1), es del 100% en el grupo RPC y del 93% en el grupo de NO-RPC, sin diferencias significativas ($p = 0,39$; *long rank*). El cálculo estimado de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es del 100% en el grupo de RPC mientras que en el grupo de NO-RPC es del 84% sin diferencias significativas ($p = 0,23$; *long rank*) (fig. 2)

La mediana de aparición de las metástasis fue de 26,5 (8-40) meses y la mediana de aparición de la recidiva local fue de 23 (14-32) meses.

Discusión

Uno de los avances más importantes en el tratamiento del cáncer de recto es la capacidad de predecir o identificar a los

Tabla 1 - Variables demográficas y clínicas

	No-RCP (%) 143 (88,3)	RCP (%) 19 (11,7)	Total (%)	Valor de p
Sexo				
Varón	87 (60,8)	14 (73,7)	101 (62,3)	0,27
Hembra	56 (34,6)	5 (26,3)	61 (37,7)	
Edad (años)	66 ± 10,1	62 ± 13,5	65,5 ± 10,6	0,12
ASA				
I	1 (0,7)	14 (73,7)	1 (0,6)	0,25
II	72 (50,3)	5 (26,3)	86 (53,1)	
III	62 (43,4)		67 (41,4)	
IV	8 (5,6)		8 (4,9)	
Distancia del margen anal	12,2 ± 10,6	13,2 ± 7,4	12,2 ± 10,5	0,84
Estadio T preneoadyuvancia				
2	74 (51,7)	8 (42,1)	82 (50,6)	0,61
3	64 (44,8)	11 (57,9)	75 (46,3)	
4	5 (3,5)		5 (3,1)	
Estadio N preneoadyuvancia				
0	29 (20,3)	4 (21,1)	33 (20,4)	0,99
1	37 (25,9)	5 (26,3)	42 (25,9)	
2	77 (53,8)	10 (52,6)	87 (53,7)	
Estadio tumoral				
II	29 (20,3)	4 (21,1)	33 (20,4)	0,57
III	114 (79,7)	15 (78,9)	129 (79,6)	

Tabla 2 – Técnica quirúrgica y variables histológicas

	NO-RCP (%) 143 (88,3)	RCP (%) 19 (11,7)	Total (%)	Valor de p
<i>Cirugía</i>				
RAR alta	9 (6,3)	1 (5,3)	10 (6,2)	0,96
RAR baja	109 (76,2)	16 (84,2)	125 (77,2)	
Miles	23 (16,1)	2 (1,2)	25 (15,5)	
Hartmann	2 (1,4)		2 (1,2)	
<i>Estadio pT</i>				
0	8 (5,6)	19 (100)	19 (11,7)	< 0,000
1	60 (42,0)		8 (4,9)	
2	70 (49,0)		60 (37,0)	
3	5 (3,5)		70 (43,2)	
4			5 (3,1)	
<i>Estadio pN</i>				
0	106 (74,1)	19 (100)	125 (77,2)	0,45
1	28 (19,6)		28 (17,3)	
2	9 (6,3)		9 (5,5)	
<i>Ganglios</i>				
Extirpados	19,5 ± 11,9	20,2 ± 10,8	19,6 ± 11,8	0,82
Afectados	0,7 ± 2	0	0,6 ± 1,9	< 0,000
<i>Estadio tumoral</i>				
0	63 (44,1)	19 (100)	19 (11,7)	< 0,000
I	44 (30,8)		63 (38,9)	
II	36 (25,2)		44 (27,2)	
III			36 (22,2)	
<i>Margen circunferencial: distancia media (mm)</i>	12,2 ± 10,6	13,3 ± 7,4	12,2 ± 10,4	0,84
<i>Recidiva local</i>	2 (1,4)		2 (1,2)	0,78
<i>Metástasis</i>	12 (8,4)		12 (7,4)	0,21

Tabla 3 – Morbilidad

	NO-RCP (%) 143 (88,3)	RCP (%) 19 (11,7)	Total (%)	Valor de p
<i>Complicaciones</i>				
No	105 (73,4)	14 (73,7)	119 (73,5)	0,61
Sí	38 (26,6)	5 (26,3)	43 (26,5)	
<i>Hemorragia herida</i>	3 (2,1)	0	3 (1,9)	0,69
<i>Infección herida</i>	7 (4,9)	0	7 (4,3)	0,41
<i>Infección periné</i>	2 (8,7)	1 (50)	3 (12)	0,21
<i>Absceso abdominal</i>	4 (2,8)	0	4 (2,5)	0,60
<i>Íleo paralítico</i>	8 (5,6)	1 (5,3)	9 (5,6)	0,71
<i>Fuga anastomosis</i>	8 (6,8)	1 (5,9)	9 (6,7)	0,68
<i>Infección orina</i>	3 (2,1)	1 (5,3)	4 (2,5)	0,40

Tabla 4 – Resultados oncológicos

	NO-RCP (%) 143 (88,3)	RCP (%) 19 (11,7)	Total (%)	Valor de p
<i>Vivos</i>	137 (95,8)	19 (100)	156 (96,3)	0,47
<i>Seguimiento (meses)</i>	26,1 (0,2-63,6)	23,9 (0,4-61)	26 (0,2-63,6)	0,41
<i>Exitus</i>	6 (4,2)	0	6 (3,7)	0,47
<i>Seguimiento (meses)</i>	16,8 (1,5-34,8)		16,8 (1,5-34,8)	
<i>Vivos libres de enfermedad</i>	126 (92)	19 (100)	145 (92,9)	0,23
<i>Seguimiento (meses)</i>	25,4 (0,2-63,8)	23,9 (0,4-61)	25,3 (0,2-63,6)	0,54
<i>Vivos con enfermedad</i>	11 (8)	0	11 (7,1)	0,23
<i>Seguimiento (meses)</i>	39,9 (24,5-62)		39,9 (24,5-62)	

pacientes que presentan una evidencia clínico-radiológica de RCC después de radioquimioterapia preoperatoria. La regresión del tumor se considera como un factor de buen pronóstico⁷ y ha dado lugar a la aparición de nuevos conceptos terapéuticos, con una conducta expectante y un follow-up

intensivo para evitar una cirugía agresiva. Es la propuesta del «wait and see» preconizada por Habr-Gama et al.^{8,9}

Aunque exista una disminución del tamaño tumoral y del estadio tumoral hasta en un tercio de los casos¹⁰, esta actitud no está exenta de riesgos ya que la RCC no siempre se

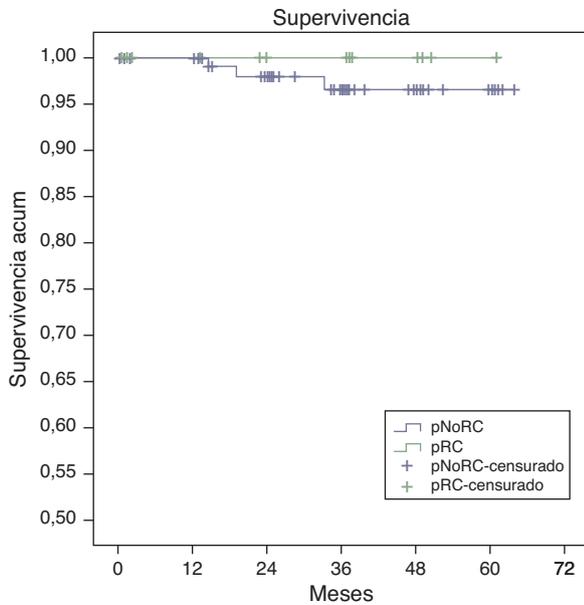


Figura 1 – Curvas de supervivencia global según método Kaplan-Meier.

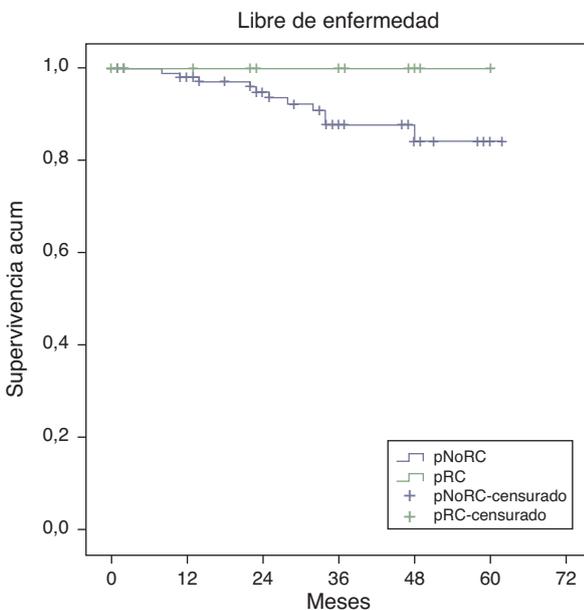


Figura 2 – Curvas de supervivencia libre de enfermedad. Curvas Kaplan-Meier.

correlaciona con la RPC pues solo en algunos (entre el 25 y el 50% de los pacientes con RCC) se confirmará (después de la cirugía radical) la presencia de una RPC. Además, tampoco se predice la respuesta ganglionar, encontrándose afectación ganglionar hasta en un 25% de los pacientes T0¹¹. Por tanto, debe demostrarse su papel como factor de buen pronóstico aunque realmente signifique un cambio de actitud en enfermos seleccionados¹².

Las variables demográficas de nuestra serie son similares a las descritas en la literatura¹² con una edad media centrada en

la sexta década y con predominio del sexo masculino. Respecto al estadio tumoral, nuestra serie presenta una menor incidencia de estadio II respecto a la publicada en un reciente metaanálisis (20 vs. 34%) y una mayor incidencia de estadio III (79 vs. 64%) siendo la distancia media del tumor respecto al margen anal similar¹² (5,3 vs. 7,1 cm).

Nuestra incidencia de RPC del 11,7%, dentro de los límites descritos (10-30%), es inferior a otras tasas descritas^{8,9}. Los trabajos procedentes de Brasil^{2,8,9} han demostrado que ante una ausencia de tumor (RCC) detectable mediante exploraciones clínico-endoscópicas-radiológicas, se pueden aplicar conductas expectantes con la misma supervivencia que la obtenida con cirugía radical, confirmándose la existencia de una RPC posteriormente en la pieza quirúrgica. Pero estos mismos autores¹⁰ señalan que esta actitud puede fallar en una quinta parte de los casos, por tanto, el principal problema es identificar a los pacientes que puedan beneficiarse de este cambio de conducta. Con la intención de re-estadificar a nuestros pacientes, realizamos una RM posradioquimioterapia pero no hemos encontrado en ningún caso una RCC radiológica que hubiera podido cambiar nuestra actitud, aunque este cambio debe efectuarse bajo un ensayo clínico controlado.

Nuestros resultados son similares a los descritos^{13,14} respecto a que no existe ninguna diferencia entre los estadios clínico-histológicos ni respecto al tratamiento efectuado dependiendo de la presencia o no de RPC.

Diversos factores influyen en la obtención de RPC. Por un lado, el propio estadio del tumor, ya que cuanto menor es la invasión de la pared, mayor respuesta¹⁵ y, por otro, los distintos regímenes de neoadyuvancia¹⁶. Sin lugar a dudas, uno de los factores más importantes es el intervalo entre la neoadyuvancia y la cirugía. El efecto de la radioquimioterapia es variable en extensión y en duración siendo un proceso continuo por lo que es un motivo de controversia el intervalo óptimo entre el fin del tratamiento y la fecha de la cirugía¹⁷.

Después del ensayo Lyon se consideró como tratamiento estándar la cirugía a las 6 semanas consiguiendo tasas de RPC del 26%¹⁸, pero algunos tumores pueden tener RPC después de las 8 semanas, encontrando valores de RPC del 16% antes de las 8 semanas y valores del 31% de RPC después de 8 semanas¹⁹. Incluso se plantea que el efecto radiosensibilizador puede durar hasta las 12 semanas²⁰, beneficiándose los pacientes de ciclos adicionales de quimioterapia²¹.

Nuestro protocolo se ha basado en la realización de cirugía a las 6 semanas de finalizar la neoadyuvancia pero, en vista de los resultados obtenidos, hemos cambiado la cirugía a las 8 semanas realizando una nueva RM de re-estadificación del tumor a las 6 semanas del fin de la radioquimioterapia.

Los resultados respecto a las técnicas quirúrgicas utilizadas como a la morbilidad están dentro del rango nacional²², siendo los resultados clínicos también similares a los descritos, sin diferencias entre los pacientes con RPC y los que no la presentan²³.

Los resultados histológicos y la morbilidad son similares a los descritos en otra serie nacional con una media de seguimiento parecida²⁴, destacando un descenso en los estadios finales histológicos tanto referente a la invasión de la pared como a la ganglionar, ya que después de la neoadyuvancia y de la cirugía, el examen histológico nos muestra un descenso significativo en el estadio tumoral global

de la serie con un 22% en estadio III, un 27% en estadio II y un 38% en estadio I.

La optimización de la técnica quirúrgica mediante la realización de la escisión total del mesorrecto ha provocado un descenso en la tasa de recidiva local, pasando de valores del 30-40% a un 4% con mejora de estos resultados mediante programas docentes quirúrgicos. El impacto de la RPC en la recidiva local también es importante ya que provoca otro descenso en sus valores con tasas medias del 0,7% y una supervivencia global superior al 90% y con supervivencias libres de enfermedad del 87%¹².

Nuestra tasa de recidiva local del 1,4% y de metástasis del 8,4% en el grupo NO-RPC y la ausencia de recurrencia tumoral en el grupo RPC es similar a los datos publicados¹² y refuerzan el impacto de la RPC en los resultados oncológicos, sin ninguna recidiva en este grupo, con una mediana de seguimiento de 23,9 meses (rango: 0,4-61). Estos resultados son concordantes con los descritos²⁵ con recidivas del 0,9% y metástasis del 8,9% pero con un mayor seguimiento (46 meses) aunque la mediana de detección de la recidiva pélvica fue de 26 meses, siendo en nuestra serie de 23 meses.

La incidencia de recidiva local en pacientes con RPC es muy baja, sin embargo la tasa de metástasis no ha descendido tanto e indica la necesidad de quimioterapia adyuvante. El reto actual es cómo identificar a los pacientes que puedan beneficiarse de más dosis de quimioterapia²¹.

Considerando que el 55-80% de las recidivas locales del cáncer de recto ocurren dentro de los 2 primeros años de seguimiento^{12,26}, a pesar de que nuestra serie tenga una mediana de seguimiento de 26 meses, podemos destacar que los pacientes con RPC presentan mejores resultados oncológicos. Pero también es importante destacar que, hoy en día, han aparecido recidivas locales hasta en un tercio de los pacientes a partir de los 5 años de seguimiento tras recibir neoadyuvancia², mientras que en otros trabajos la mediana de recidiva local es de 26 meses²⁵, lo cual puede generar controversias en la elaboración de los esquemas de seguimiento.

Todos los pacientes que han fallecido, en nuestra serie, en relación con el tumor, eran del grupo NO-RPC, con una mayor supervivencia tanto global (100 vs. 93%; $p = 0,39$) como libre de enfermedad (100 vs. 84%; $p = 0,23$) en el grupo RPC respecto al grupo NO-RPC.

En conclusión, la presencia de RPC después de radioquimioterapia implica mejores resultados oncológicos siendo un factor pronóstico positivo indicativo de menor recurrencia y mayor supervivencia, aunque en nuestra experiencia, debido al pequeño número de pacientes y al corto periodo de seguimiento, no existen diferencias significativas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gollins S. Radiation, chemotherapy and biological therapy in the curative treatment of locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2010;12 Suppl 2:2-24.
- Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010;19:829-45.
- Smith FM, Waldrom D, Winter DC. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Br J Surg.* 2010;97:1752-64.
- Singh-Ranger G, Kumar D. Current concepts in the non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Anticancer Res.* 2011;31:1795-800.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC-Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer. 2010.
- Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12:19-23.
- Taylor F, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II and III rectal cancer best managed by surgery alone. *Ann Surg.* 2011;253:711-9.
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro Jr U, Silva Sousa Jr AH. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004;204:711-7.
- Habr-Gama A, Perez RO, Sao Juliao GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol.* 2011;21:234-9.
- Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1319-28.
- Glynn-Jones R, Wallace M, Livingstone JJ, 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.
- Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2012;99:918-28.
- Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010;11:835-44.
- Biondo S, Navarro M, Marti-Rague J, Arriola E, Pares D, del Río C, et al. Response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: influence on long-term results. *Colorectal Dis.* 2005;7:472-9.
- Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesy L, Klimpfinger M, Fietkan R. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:8688-96.
- Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al., EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1114-23.
- O'Neill BDP, Brown G, Heald RJ, Cunningham D, Tait DM. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol.* 2007;8:625-33.
- Glehen O, Chapet O, Adham M, Nemoz JC, Gerard JP, Lyons Oncology Group. Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer. *Br J Surg.* 2003;90:996-8.
- Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stochi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, et al. Predictive factors of pathologic

- complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg.* 2009;250:582-9.
20. Habr-Gama A, Perez RO, Sao Juliao GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. The need for effective radiosensitizing agents: experience in patients with complete pathological response. *Anticancer Drugs.* 2011;22:308-10.
 21. Garcia-Aguilar J, Smith D, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg R. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg.* 2011;254:97-102.
 22. Rodriguez-Cuellar E, Ruiz P, Romero M, Landa JI, Roig JV, Ortiz H. Análisis de la calidad asistencial del tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal en 2008. Estudio de ámbito nacional. *Cir Esp.* 2010;88:238-46.
 23. Campos-Lobato LF, Stocchi L, Moreira A, Geisler D, Dietz D, Lavery I, et al. Pathological complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1590-8.
 24. Suarez J, Balen E, Gomez M, Zazpe C, Herrera J, Lera JM. Valor pronóstico de la afectación del margen circunferencial en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado. *Cir Esp.* 2007;81:18-22.
 25. Capirci C, Valentini V, Cionini L, de Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72:99-107.
 26. Kapitejin E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Eng J Med.* 2001;345:638-46.