



Original

Cáncer de recto localmente avanzado: resultados preliminares de la preservación del recto después de quimiorradioterapia neoadyuvante



Carlos Alberto Vaccaro^{a,*}, Federico Julio Yazzyi^a, Guillermo Ojra Quintana^a, Juan Pablo Santino^b, Mabel Edith Sardi^c, Damián Beder^a, Joaquín Tognelli^a, Fernando Bonadeo^a, José María Lastiri^c y Gustavo Leandro Rossi^a

^a Servicio Cirugía General, Sector de Coloproctología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Servicio Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^c Servicio Oncología Radiante, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de junio de 2015

Aceptado el 19 de diciembre de 2015

On-line el 12 de marzo de 2016

Palabras clave:

Cáncer de recto

Neoadyuvancia

Tratamiento conservador

«Watch and wait»

Resección local

Respuesta clínica completa

RESUMEN

Introducción: El estándar de tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado es la escisión total del mesorrecto. Sin embargo, la preservación del órgano ha sido propuesta para los tumores con buena respuesta al tratamiento neoadyuvante. El objetivo de este estudio es investigar los resultados oncológicos de esta estrategia.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en el que se analizó a los pacientes con adenocarcinoma de recto tratados con intención curativa entre 2005 y 2014 que, después de recibir quimiorradioterapia neoadyuvante, presentaron una respuesta clínica completa o casi completa y fueron tratados con preservación del recto.

Resultados: Durante el periodo de estudio, 204 pacientes con cáncer del recto recibieron neoadyuvancia. Treinta (14,7%) presentaron una respuesta clínica completa o casi completa y se trataron según una estrategia de preservación de órgano (23 *watch & wait* y 7 resecciones locales). La mediana de seguimiento fue de 46 meses (rango intercuartil: 30-68). En el grupo de *watch & wait*, 4 casos presentaron recurrencia local antes del año (tasa actuarial 18,5%). Todos pudieron ser rescatados (2 con cirugía radical y 2 con resecciones locales) sin presentar nuevas recurrencias. El índice de supervivencia libre de enfermedad a distancia a 3 años fue de 94,1% (IC 95%: 82,9-100). De los 7 casos que se trataron mediante resección local, ninguno presentó recurrencia local. Considerando toda la muestra, la proporción de conservación de órgano fue del 93%.

Conclusiones: La estrategia de preservación de órgano en el cáncer rectal localmente avanzado es factible en casos con buena respuesta a la neoadyuvancia. Implementada en un grupo altamente seleccionado de pacientes, se asocia con resultados oncológicos satisfactorios.

© 2016 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.vaccaro@hospitalitaliano.org.ar (C.A. Vaccaro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2015.12.007>

0009-739X/© 2016 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Locally advanced rectal cancer: Preliminary results of rectal preservation after neoadjuvant chemoradiotherapy

ABSTRACT

Keywords:

Rectal cancer
Neoadjuvant
Conservative treatment
Watch and wait
Local resection
Complete clinical response

Introduction: The standard treatment for locally advanced rectal cancer is total mesorectal excision. However, organ preservation has been proposed for tumors with good response to neoadjuvant treatment. The aim of this study was to evaluate the oncologic results of this strategy.

Methods: This is a retrospective cohort study (2005-2014) including a consecutive series of patients with rectal adenocarcinoma with complete or almost complete clinical response after preoperative chemo-radiotherapy, that were treated according to a strategy of preservation of the rectum.

Results: A total of 204 patients with rectal cancer received neoadjuvant therapy. Thirty (14.7%) had a good response and were treated with rectal preservation (23 «Watch and Wait» and 7 local resections). Median follow-up was 46 months (interquartile range: 30-68). In the group of «Watch & Wait», 4 patients had local recurrence before 12 months (actuarial local recurrence rate = 18.5%). All of them underwent salvage surgery (2 with radical surgery and 2 local resections) without any further recurrence. Disease-free survival actuarial rate at 3 years follow-up was 94.1% (95% CI 82.9-100). None of the 7 patients that were treated by local excision had local recurrence. The organ preservation rate for the whole group was 93%.

Conclusion: The strategy of organ preservation in locally advanced rectal cancer is feasible in cases with good response to neoadjuvant therapy. When implemented in a highly selected group of patients this strategy is associated with satisfactory oncologic results.

© 2016 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La escisión total del mesorrecto (ETM) constituye el único tratamiento curativo aceptado en la actualidad para el cáncer de recto localmente avanzado. Sin embargo, algunos grupos quirúrgicos^{1,2} han reportado resultados oncológicamente satisfactorios con la resección local después de un tratamiento neoadyuvante en pacientes seleccionados no aptos para cirugía. Por otra parte, Habr-Gama et al. han descrito resultados aceptables a largo plazo mediante un tratamiento no operatorio (*watch & wait*) en aquellos pacientes que, tras recibir quimiorradioterapia (QRT) neoadyuvante, presentaron una respuesta clínica completa³⁻⁵. Si bien la intención de preservar el recto ha demostrado resultados oncológicos similares a la cirugía radical en casos seleccionados⁶, el rol que ocupa esta estrategia continúa siendo controvertido.

El objetivo del presente trabajo es estudiar los resultados oncológicos a largo plazo de una estrategia de preservación del recto después de QRT neoadyuvante.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo observacional sobre una base de datos prospectiva de cáncer colorrectal de un centro de referencia terciario, el Hospital Italiano de Buenos Aires. Se analizó a los pacientes que entre enero del 2005 y junio del 2014 recibieron neoadyuvancia por presentar tumores de recto medio o inferior (distancia al margen anal menor a 11 cm) localmente avanzados (fijación extrarrectal marcada al tacto rectal o invasión esfinteriana o resonancia

magnética nuclear [RMN] con amenaza del margen de resección circunferencial [≤ 2 mm] o una invasión tumoral del mesorrecto superior a 5 mm). Se incluyó en el análisis a los pacientes con respuesta clínica completa o casi completa, definidas de acuerdo con los criterios de Habr-Gama et al.⁷. Se consideró como respuesta clínica completa la desaparición de la lesión con o sin cicatriz residual, mucosa blanquecina o telangectasia y como respuesta clínica casi completa la persistencia clínica o radiológica de una lesión menor a 2 cm, móvil y no ulcerada.

La estadificación preoperatoria se realizó mediante tacto rectal, colonoscopia, tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, y RMN de recto de alta resolución con técnica de difusión y CEA. La distancia del tumor al margen anal se midió con tacto rectal y rectoscopia rígida. El tratamiento neoadyuvante consistió en 5.040 cGy fraccionados en 180 cGy por día, 5 días por semana y 6 ciclos de quimioterapia con 5-fluorouracilo (1.000 mg/m²/día) y leucovorina (25 mg/m²/día). La evaluación de la respuesta clínica se realizó entre las 8 y las 12 semanas después de finalizar la radioterapia y consistió en tacto rectal y rectoscopia.

Los pacientes con respuesta clínica completa fueron reevaluados con rectoscopia, CEA, RMN y TC. Ante estudios negativos se les ofreció el protocolo de tratamiento no operatorio. Los pacientes con respuesta clínica casi completa fueron tratados mediante cirugía radical o una resección local de acuerdo con la altura de la lesión o la preferencia del cirujano y el paciente.

El grado de regresión tumoral fue informado de acuerdo con la clasificación de Dworak⁸: grado 0 = ausencia de regresión tumoral, grado 1 = tumor predominante, grado 2 = fibrosis predominante, grado 3 = muy pocas células neoplásicas y grado 4 = ausencia de células neoplásicas.

El seguimiento incluyó el examen digital y la evaluación endoscópica con rectoscopio rígido o flexible en forma mensual durante el primer año, cada 2 meses durante el segundo año y cada 6 meses desde el tercer año. A los 12 meses se realizó una colonoscopia completa. Además, se indicó una RNM de alta resolución con difusión cada 3-6 meses y una TC de tórax, abdomen y pelvis cada 3-6 meses. De acuerdo con los hallazgos, en los últimos años se incluyó en el seguimiento una PET-TC. No se realizaron biopsias de zonas cicatriciales. La recurrencia local fue definida como la reaparición de lesión tumoral tras una respuesta clínica completa o una resección local independientemente del momento de su presentación.

Todos los casos fueron discutidos en un comité multidisciplinario, en el cual participan los oncólogos, radiólogos y cirujanos a cargo del paciente. El estudio se llevó a cabo cumpliendo las directrices de la Declaración de Helsinki, respetando la confidencialidad de los datos y las normas del Comité Ético local.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como mediana y rango intercuartil. Los datos categóricos fueron expresados en número de pacientes y porcentaje. Los índices de supervivencia fueron calculados con el método actuarial de Kaplan-Meier.

Resultados

Durante el periodo de estudio, 204 pacientes con cáncer de recto recibieron QRT neoadyuvante con intención curativa. De estos, 174 (85%) fueron tratados mediante cirugía radical posneoadyuvancia: 131 resecciones anteriores (75%) y 43 amputaciones abdominoperineales (25%). De estos pacientes, en los cuales se realizó una resección radical, 7 tenían respuesta clínica completa y, de ellos, 4 tuvieron una respuesta patológica completa; otros 7 tenían una respuesta clínica casi completa y, de ellos, 2 tuvieron respuesta patológica completa. En total, la tasa de respuesta patológica completa en los pacientes que fueron tratados mediante cirugía radical fue del 13% (23 casos ypT0 ypN0). En 30 de los 204 pacientes (14,7%) se decidió una estrategia de preservación de órgano. Estos pacientes constituyen la población analizada en el presente estudio (fig. 1). La mediana de edad fue de 71 años (rango intercuartil: 45-76) y el 56% eran de sexo masculino. La mediana de distancia del borde inferior del tumor al margen anal fue de 4 cm (rango: 2-8). En 29 pacientes (93%) la lesión se localizó en el recto inferior. La mediana de seguimiento fue de 46 meses (rango intercuartil: 30-68). Veintitrés pacientes (76%) tuvieron respuesta clínica completa e iniciaron la estrategia de tratamiento no operatorio. En 7 pacientes (24%) con respuesta clínica casi completa, se decidió realizar una resección local.

De los 23 pacientes que iniciaron el tratamiento no operatorio, 4 casos presentaron recurrencia local antes del año (índice actuarial de recurrencia local: 18,5%). Estas recurrencias fueron detectadas por el tacto rectal, RNM y, en algunos casos, por PET-TC (solicitada en 7 casos de los 23) en los cuales todos salvo uno presentaron correlación entre la

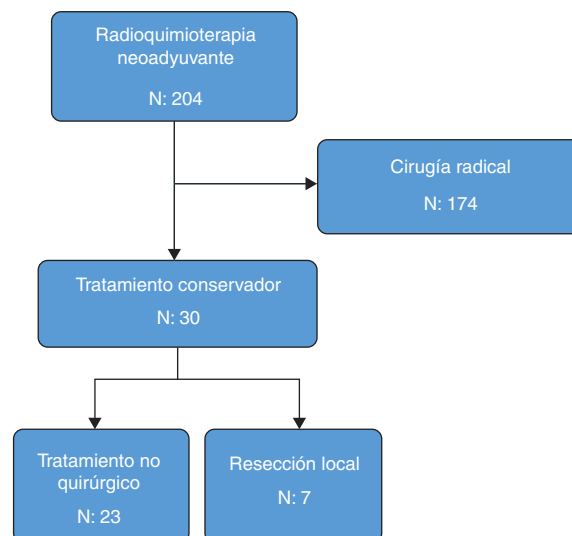


Figura 1 – Diagrama de flujo de la distribución de los pacientes con cáncer de recto entre 2005 y 2014 que realizaron neoadyuvancia y accedieron a la estrategia de preservación de órgano.

RNM y la PET-TC (un caso con tacto y RNM negativos y PET-TC positiva con recidiva confirmada). Estos pacientes fueron rescatados con cirugía radical en 2 casos y mediante una resección local en los 2 restantes, debido a que eran tumores con invasión esfinteriana y los pacientes rechazaron colostomía definitiva (tabla 1). La proporción de preservación de órgano fue del 91% (21 de 23 pacientes). De los 19 pacientes restantes con respuesta clínica completa sostenida después de un año, ninguno presentó recurrencia local, mientras que un paciente presentó una metástasis hepática a los 5 meses, la cual fue resecada mediante una segmentectomía: el paciente falleció por progresión de la enfermedad hepática a los 30 meses. El índice de supervivencia libre de enfermedad a distancia a 3 años fue de 94,1% (IC 95%: 82,9-100).

De los 7 casos con respuesta clínica casi completa tratados con resección local, la anatomía patológica reveló lesiones ypT1 en 2 casos (ambos Dworak 3) e ypT2 en los 5 casos restantes (Dworak 2). Ninguno de los pacientes presentó recurrencia local. Un paciente presentó metástasis pulmonares y hepáticas, las cuales fueron tratadas mediante lobectomía pulmonar y radiofrecuencia a los 6 y 15 meses, respectivamente. El paciente se encuentra libre de enfermedad a los 85 meses de seguimiento. En la figura 2 se describe la

Tabla 1 – Recidiva local en pacientes con tratamiento no operatorio

Recidiva (mes)	Cirugía de rescate	Anatomía patológica	Meses libre de enfermedad
6	Resección anterior	ypT1N0	24
6	Resección anterior	ypT3N1	10
9	Resección local	ypT2Nx	21
11	Resección local	ypT2Nx	44

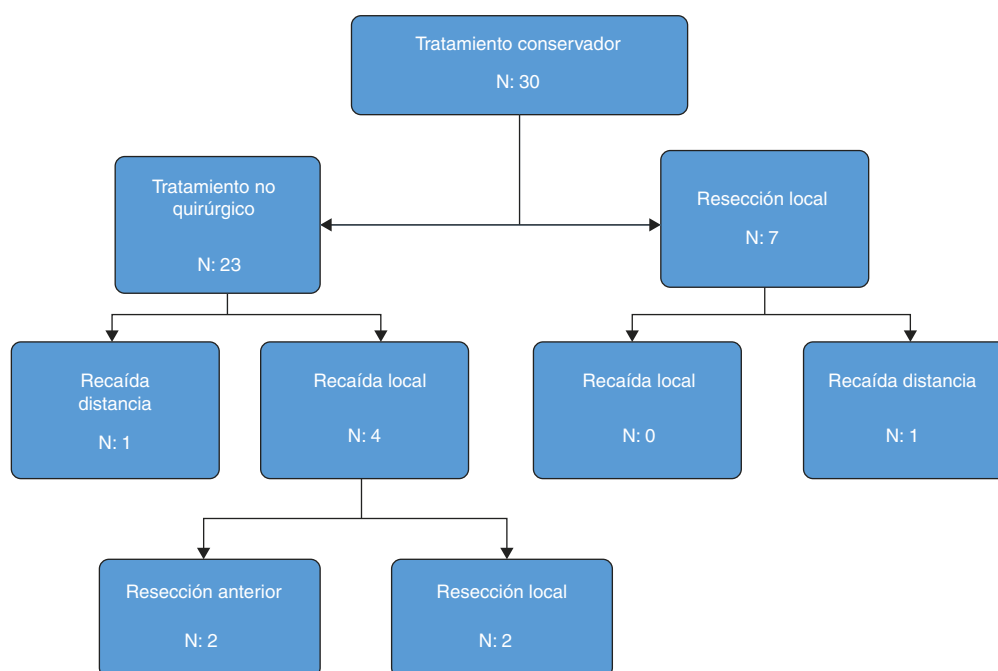


Figura 2 – Descripción de la evolución de los pacientes que accedieron a la estrategia de preservación de órgano.

evolución de los pacientes que accedieron a la estrategia de preservación de órgano.

El tipo de recidiva según estadio inicial del tumor por RNM en pacientes que accedieron a tratamiento no operatorio y a quienes se les realizó una resección local está representada en las tablas 2 y 3. La proporción global de conservación de órgano fue del 93%, ya que en 28 pacientes de la población analizada se logró conservar el recto y solo 2 debieron ser tratados mediante cirugía radical.

Tabla 2 – Recidiva según estadio inicial evaluado por RMN en el grupo de pacientes con respuesta clínica completa tratados con tratamiento no operatorio

Tratamiento no operatorio (n = 23)	Casos	Recidiva local	Recidiva a distancia
Estadio I	0	-	-
Estadio II	10	2	0
Estadio III	13	2	1

Tabla 3 – Recidiva según estadio inicial evaluado por RMN en el grupo de pacientes con respuesta clínica casi completa, tratados con resección local

Resección local (n = 7)	Casos	Recidiva local	Recidiva a distancia
Estadio I	0	-	-
Estadio II	5	-	1
Estadio III	2	-	-

Discusión

El interés en el tratamiento conservador del cáncer de recto como alternativa terapéutica a la cirugía radical se ha incrementado en la última década. En nuestra institución, esta estrategia comenzó a emplearse tras la publicación de Habr-Gama et al. en el año 2004³. En este estudio, sobre 71 pacientes los índices de recurrencia local, a distancia y global fueron del 2,8; 4,2 y 7% respectivamente. Este estudio fue cuestionado por la falta de claridad en los criterios de inclusión y por la exclusión de las recidivas presentadas durante el primer año. En el año 2013, este mismo grupo publicó un estudio prospectivo sobre 70 pacientes con una mayor dosis de radioterapia (5.400 cGy)⁴ y una respuesta clínica completa del 68%, con un índice de recurrencia local temprana del 17% (8 casos) y tardía del 10% (4 casos). La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años en los pacientes con respuesta clínica completa sostenida fueron del 94 y 75%, respectivamente.

Por su parte, Glynne-Jones et al.⁹, basados en una revisión sistematizada que incluyó 9 series con 650 pacientes, concluyen que la justificación de la estrategia del tratamiento no operatorio se basa en series retrospectivas, y que los buenos resultados observados en tumores de pequeño tamaño no se deberían extrapolar en forma indiscriminada a los tumores más avanzados.

En el año 2011, Maas et al.¹⁰ compararon los casos tratados sin cirugía con aquellos que presentaron una respuesta patológica completa en la pieza de resección radical (ypT0 ypN0). En el grupo no operado (21 pacientes), la mediana de seguimiento fue de 25 meses y la recurrencia local fue del 4% (un caso a los 22 meses tratado exitosamente con una

resección local). En el grupo control (20 pacientes) no hubo recurrencias locales. El índice de supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue del 89 y del 93% ($p = 0,77$) y la supervivencia global fue del 100 y del 91%, respectivamente ($p = 0,2$). En el año 2012, el grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center⁶ publicó un estudio similar: de los 32 pacientes tratados sin cirugía, 4 presentaron recurrencia local temprana (12%) y 2 recurrencia tardía (6%). El índice de respuesta clínica completa sostenida fue del 87% (28 casos). Todos los pacientes con recurrencia local pudieron ser tratados con una resección anterior. De los 57 pacientes que conformaban el grupo control (cirugía radical con respuesta patológica completa), ninguno desarrolló recurrencia local, mientras que 3 pacientes desarrollaron metástasis a distancia. El índice de supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes que ingresaron al protocolo de tratamiento no operatorio y los operados fue del 88 y del 98%, respectivamente ($p = 0,27$), y la supervivencia global fue del 97 y del 100%, respectivamente ($p = 0,56$). Los resultados de nuestra serie se encuentran dentro de los reportados por los grupos mencionados, coincidiendo especialmente en la relativa alta tasa de recaída durante el primer año. Si bien hubo 4 recurrencias locales durante el primer año de seguimiento, todos los casos pudieron ser rescatados sin desarrollo de nuevas recurrencias. Este fenómeno se vio compensado, como en las otras publicaciones, por la posibilidad de realizar cirugías de rescate curativas (incluso con preservación esfinteriana), gracias al estricto seguimiento implementado. En este aspecto, recientemente Habr-Gama et al.¹¹ publicaron un estudio retrospectivo que demostraba la factibilidad y los resultados oncológicos a largo plazo de aquellos casos que presentaron una recurrencia local. En el 93% de los pacientes que presentaron una recurrencia local, se logró realizar una cirugía de rescate, y en el 89% la cirugía fue R0. Un caso fue tratado con braquiterapia y los 2 restantes presentaron recurrencias locales no resecables.

Cuando se evidencia persistencia del tumor primario tras una resección local, la recomendación más segura es la resección anterior con una ETM. Esto se justifica por los altos índices de metástasis ganglionares reportados en lesiones ypT1 e ypT2 que alcanzan hasta un 17 y un 21%, respectivamente¹². Sin embargo, podría considerarse que esas incidencias fueron observadas sin considerar el grado de respuesta clínica y en pacientes operados antes de las 8 semanas de finalizada la QRT. Respecto a la resección local posneoadyuvancia, Oliva-Pérez et al.¹³ analizaron retrospectivamente a 27 pacientes a los que les realizaron una resección endoscópica transanal, observando que el índice de recurrencia local de la serie fue del 15%, con una mediana de seguimiento de 15 meses. Este elevado índice de recurrencia local ha llevado a los autores a concluir que la resección local posneoadyuvancia debería limitarse solo a pacientes con una respuesta clínica completa del tumor primario o a casos muy seleccionados de pacientes con tumor residual en los que la ETM implica una amputación abdominoperineal o cuando el paciente es de alto riesgo. Nuestra postura es coincidente con este criterio. De los casos de nuestra serie que presentaron tumor residual tras una resección local, no realizamos una ETM ya que esos tumores eran tributarios de una AAP y los pacientes rechazaron tener una colostomía definitiva (5 casos), por ser paciente de muy alto riesgo (un caso) y por progresión de la enfermedad a distancia (un caso).

También creemos importante considerar el grado de remisión tumoral cuando esta no es completa. En este sentido, Berho et al.¹⁴, en una serie de 86 pacientes, en aquellos casos con remisión completa o casi completa (Dworak 3 o 4) tuvieron una proporción de metástasis ganglionares significativamente menor que los que no tuvieron respuesta tan marcada (14 vs. 37%). En un reciente análisis de nuestra serie comunicada en la American Society of Colon & Rectal Surgeon Meeting 2015¹⁵, el grado de regresión tumoral se relacionó directamente con la proporción de metástasis ganglionares: respuesta completa, casi completa y mínima respuesta, presentaron porcentajes del 8; 27,6 y 49,2%, respectivamente ($p < 0,05$).

La principal limitación del presente estudio es la falta de uniformidad en la selección de casos. La decisión del tratamiento final se basó no solo en el grado de respuesta clínica sino también en el criterio del cirujano tratante y considerando la decisión consensuada de los pacientes. Los cambios propuestos en el tratamiento del cáncer de recto a lo largo del tiempo por los grupos de referencia y las nuevas evidencias tuvieron influencia en la selección del tratamiento de nuestros pacientes, lo que hizo que el grupo analizado con tratamiento conservador no sea homogéneo.

A partir de nuestros resultados, podemos concluir que la estrategia de preservación de órgano tras QRT neoadyuvante es factible y que, implementada en un grupo altamente seleccionado de pacientes, se asocia con resultados oncológicos muy satisfactorios. Creemos que, si bien estos resultados son alentadores, debe tenerse en cuenta que hasta el momento no se han reportado estudios aleatorizados que hayan evaluado esta estrategia. Asimismo, dado que hasta el momento ningún estudio diagnóstico puede identificar con una especificidad y sensibilidad elevadas aquellos casos que presenten una respuesta patológica completa, la selección de casos debe hacerse en el marco de un protocolo definido implementado por un comité interdisciplinario de cirugía colorrectal bien auditado y que incluya un estricto seguimiento.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de interés en este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stipa F, Picchio M, Burza A, Soricelli E, Vitelli CE. Long-term outcome of local excision after preoperative chemoradiation for ypT0 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:1245-52.
2. Belluco C, De Paoli a, Canzonieri V, Sigon R, Fornasari M, Buonadonna a, et al. Long-term outcome of patients with complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for cT3 rectal cancer: Implications for local excision surgical strategies. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3686-93.
3. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. *Ann Surg*. 2004;240:711-7.

4. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Bailão Aguiar P, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: Are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum*. 2013;56:1109-17.
5. Habr-Gama A, Perez RO, Kiss DR, Rawet V, Scanavini A, Santinho PM, et al. Preoperative chemoradiation therapy for low rectal cancer. Impact on downstaging and sphincter-saving operations. *Hepatogastroenterology*. 2004;51:1703-7.
6. Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, Saltz LB, Guillem G, Weiser MR, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg*. 2012;256:965-72.
7. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: Characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:1692-8.
8. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12:19-23.
9. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the «wait and see» approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg*. 2012;99:897-909.
10. Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SME, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:4633-40.
11. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: Impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88:822-8.
12. Park IJ, You YN, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig B, Nguyen S, et al. Comparative analysis of lymph node metastases in patients with ypT0-2 rectal cancers after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2013;56:135-41.
13. Perez RO, Habr-Gama A, Lynn PB, São Julião GP, Bianchi R, Proscurshim I, et al. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer (ypT0-2) following neoadjuvant chemoradiation therapy: Another word of caution. *Dis Colon Rectum*. 2013;56:6-13.
14. Berho M, Oviedo M, Stone E, Chen C, Noguera J, Weiss E, et al. The correlation between tumour regression grade and lymph node status after chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2009;11:254-8.
15. Vaccaro CA, Vaccarezza H, Santino J, Falconi MD, Beder D, Yazzi F, Ojea Quintana G, Rossi GL. Tumor regression grade after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: Is it related to nodal staging? En: ASCRS Annual Scientific Meeting; 2015.