

Propagación tumoral intramural distal post-neoadyuvancia en adenocarcinoma de recto

C Ignacio Raffa,¹ Lilia Schmitz,² Sebastián Fandiño,² Pablo J Sánchez,¹ Eduardo Bumashny¹

¹ Departamento de Cirugía Abdominal y Proctología, Instituto de Oncología Ángel H Roffó, Universidad de Buenos Aires.

² Departamento de Patología, Instituto de Oncología Ángel H Roffó, Universidad de Buenos Aires.

Acta Gastroenterol Latinoam 2014;44:299-304

Resumen

Antecedentes. Se denomina propagación intramural distal (PID) a la existencia de implantes tumorales microscópicos en la pared rectal, distalmente al borde macroscópico inferior de un carcinoma (sea en continuidad con el mismo o en forma discontinua). **Pacientes y métodos.** En el Instituto de Oncología Ángel H Roffó, Hospital Universitario perteneciente a la Universidad de Buenos Aires, estudiamos la frecuencia y la distancia de PID en pacientes operados por cáncer de recto (CR) que recibieron tratamiento neoadyuvante. El estudio fue observacional, descriptivo, longitudinal, prospectivo. **Resultados.** Entre marzo de 2006 y junio de 2008 se evaluaron 21 pacientes operados por CR que recibieron tratamiento neoadyuvante. La mediana de edad fue 64 años y el 66,7% de los pacientes eran de sexo masculino. Los estadios clínicos pretratamiento fueron: I en 2 pacientes (9,5%), II en 9 (42,8%), III en 7 (28,6%), IV en 2 (14,3%), y x en 1 (4,8%). Recibieron tratamiento neoadyuvante con radioterapia más quimioterapia concurrente 20 pacientes. Un paciente recibió solo radioterapia. Los estadios anatomopatológicos fueron: 0 en 1 caso (4,8%), I en 3 (14,3%), II en 6 (28,6%), III en 6 (28,6%), y IV en 2 (9,5%). Tres pacientes (14,3%) presentaron respuesta patológica completa. Hubo PID en un solo caso (4,8%) a 9 mm del borde macroscópico del tumor. **Conclusiones.** De acuerdo a nuestra experiencia, y en concordancia con lo consignado en la bibliografía, con-

cluimos que la PID en el CR es un fenómeno poco frecuente. El margen distal mínimo a conservar debe ser de por lo menos 10 mm en la pieza fijada.

Palabras claves. Cáncer de recto, propagación distal, margen, neoadyuvancia, patología.

Distal intramural spread of adenocarcinoma of the rectum after neoadjuvant therapy

Summary

Background. The existence of microscopic tumor implants in the rectal wall, distal to the inferior edge of macroscopic tumor in rectal cancer (RC) (either in continuity with, or discontinuously) is called distal intramural spread (DIS). **Patients and methods.** Between March 2006 and June 2008, in the Instituto de Oncología Ángel H Roffó, Universidad de Buenos Aires, the frequency and distance of DIS was studied in 21 patients undergoing surgery for RC who received neoadjuvant therapy. The study was observational, descriptive, longitudinal and prospective. **Results.** Median age was 64 years and 66.7% of patients were male. Stages pre-treatment were: I in 2 patients (9.5%), II in 9 (42.8%), III in 7 (28.6%), IV in 2 (14.3%), and x in 1 (4.8%). Twenty patients received neoadjuvant combined radiotherapy plus chemotherapy modality. One patient received only radiotherapy. Pathological stages were: 0 in 1 case (4.8%), I in 3 (14.3%), II in 6 (28.6%), III in 6 (28.6%), and IV in 2 (9.5%). Three patients (14.3%) had a complete pathological response. We found DIS in only one case (4.8%) at 9 mm of the macroscopic tumor edge. **Conclusions.** According to our experience and as recorded in the literature, we conclude that the DIS in RC is a rare phenomenon. The minimum distal margin to preserve must be at least 10 mm in the formalin-fixed specimen.

Correspondencia: Dr C Ignacio Raffa
Instituto de Oncología Ángel H Roffó
Av San Martín 5481 (CP: 1417)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4580-2811
E-mail: carlosignacoraffa@yahoo.com

Key words. *Neoplasms, distal spread, margin, neoadjuvant therapy, pathology.*

La diseminación del cáncer de recto (CR) se produce por vía venosa o linfática y por progresión local.¹ En este último caso puede avanzar en sentido distal, proximal o lateral (hacia el mesorrecto). Se denomina diseminación distal o propagación intramural distal (PID) a la existencia de implantes tumorales microscópicos emplazados en cualquiera de las capas de la pared rectal, distalmente al borde macroscópico inferior del tumor, ya sea en continuidad con el mismo o en forma discontinua. El hallazgo de tales implantes en el plano de sección de un espécimen quirúrgico de un CR es un fuerte predictor de la probabilidad de recidiva local.^{2,3} Ante esta evidencia, es importante tener en cuenta que el examen visual no permite asegurar la indemnidad del margen y menos aún la ausencia de tejido tumoral en el recto remanente, hecho que puede ocurrir sin continuidad manifiesta con los límites macroscópicos de la neoplasia resecada.

El afán de asegurar un margen distal sano motiva la realización de resecciones ampliadas (incluso con sacrificio del aparato esfinteriano), como lo es la coloproctectomía abdominoperineal (operación de Miles) que históricamente se basó en la necesidad de obtener un territorio indemne distal de 5 cm. Sin embargo, no se ha precisado a partir de estudios prospectivos cuál es la distancia mínima que debe mediar desde el borde macroscópico distal del tumor hasta el plano de sección (denominado margen de resección distal) a fin de asegurar la inexistencia de implantes tumorales microscópicos en el tejido remanente. Por este motivo, dicho margen es elegido en forma arbitraria en cada caso, como surge del hecho de que la tasa de operación de Miles en el CR localizado hasta 12 cm por encima del margen del ano es del 19% en nuestro medio,⁴ observándose cifras variables (muchas veces superiores) en diversas publicaciones.^{5,6}

En los últimos años cobró relevancia la importancia del estatus del margen lateral como factor de recidiva, al tiempo que se restó importancia a la magnitud de la resección en sentido distal (siempre que se pueda asegurar un margen sano).^{7,8} Este enfoque, cuyo principal objetivo es preservar la función esfinteriana, está basado en el mejor conocimiento de la biología del CR y se vio favorecido por los avances desarrollados en los estudios por imágenes y en la técnica quirúrgica (empleo de suturas mecánicas con doble grapado, escisión total del mesorrecto, disección interesfinteriana y anastomosis coloanal), a los que se suma el empleo preoperatorio de modalidades terapéuticas combi-

nadas (radio y quimioterapia neoadyuvante) que contribuyen a la regresión tumoral, a la disminución de las recidivas y al retraso en su aparición.⁹

No obstante, el margen óptimo de resección distal en los casos en que mediante neoadyuvancia se obtiene una reducción del tumor es objeto de controversias.^{10,11,12} Por este motivo, al programar una cirugía por cáncer de recto inferior en pacientes que recibieron neoadyuvancia, se plantean varias incógnitas: ¿Cuál es la frecuencia y a qué distancia puede llegar la propagación distal intramural del tumor? ¿Se debe tener en cuenta la magnitud de la reducción volumétrica macroscópica obtenida en respuesta a la neoadyuvancia, a fin de determinar el margen distal de sección del recto? ¿La reducción macroscópica del tumor se acompaña siempre de una regresión microscópica?

El presente trabajo tiene por objetivo avanzar en la respuesta al primero de estos interrogantes, estudiando desde el punto de vista patológico la frecuencia y la distancia de PID en pacientes operados por CR que recibieron tratamiento neoadyuvante.

Pacientes y métodos

El diseño del estudio fue observacional, descriptivo, longitudinal, prospectivo, no randomizado. Se llevó a cabo en el Departamento de Cirugía Abdominal y Proctología del Instituto de Oncología Ángel H Roffó entre marzo de 2006 y junio de 2008.

Se estudiaron las piezas quirúrgicas de 21 pacientes operados por CR, luego de haber recibido tratamiento neoadyuvante. En todos los casos intervino en el equipo quirúrgico uno de los autores de este trabajo. Se indicó neoadyuvancia en pacientes con CR estadios II, III y en aquellos pacientes con CR de recto inferior en los que no se consideraba segura la posibilidad de conservación esfinteriana. Los pacientes fueron estadificados mediante tomografía computada, resonancia magnética o ecografía endorrectal, más el examen clínico completo. Veinte pacientes recibieron neoadyuvancia con radioterapia (RT) (dosis entre 4.500 y 5.400 cGy) más quimioterapia (QT) concurrente. De éstos, 19 fueron tratados con 5-fluorouracilo más leucovorina y 1 recibió QT de inducción (esquema B-Fol: oxaliplatino con bolo semanal de 5-fluorouracilo y dosis baja de leucovorina) seguido de capecitabine. Un paciente recibió sólo RT por presentar comorbilidades que contraindicaban la QT.

Los especímenes quirúrgicos se enviaron para su estudio anatomopatológico estaqueados e inmersos en formol, y todos fueron evaluados por el mismo patólogo. Luego de fijadas las piezas durante 48 horas, se abrieron

longitudinalmente desde su extremo proximal hasta un punto ubicado a 2 cm por encima del borde superior del tumor y desde su extremo distal hasta 2 cm por debajo del borde inferior del mismo. El tumor se seccionó en forma perpendicular al eje longitudinal del recto. A partir del límite macroscópico distal del tumor se realizaron 4 cortes longitudinales siguiendo el eje intestinal (a los 0, 90, 180, y 270° de la circunferencia rectal) hasta el extremo de la pieza. De estos cortes se obtuvieron muestras para su estudio histológico (Figura 1). La tinción se realizó con hematoxilina-eosina (Figuras 2 y 3).

Figura 1. Foto macroscópica de examen de margen distal: sección longitudinal con posterior sección transversal para la inclusión total del tejido fijado en formol al 10%.

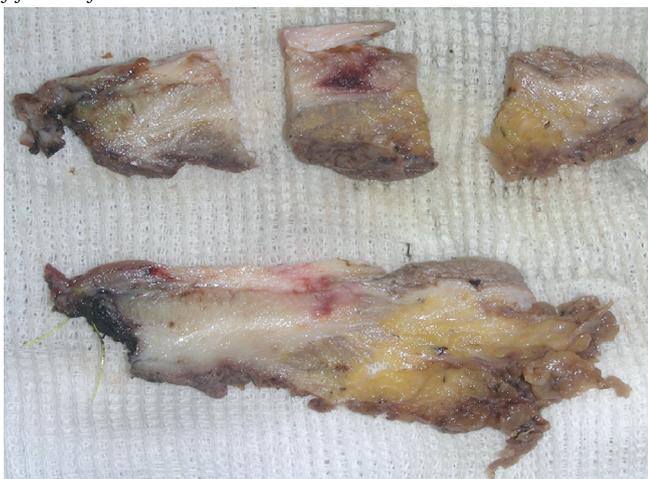


Figura 2. Foto microscópica panorámica de diseminación distal en preparado teñido con hematoxilina-eosina con objetivo de bajo aumento (4x).

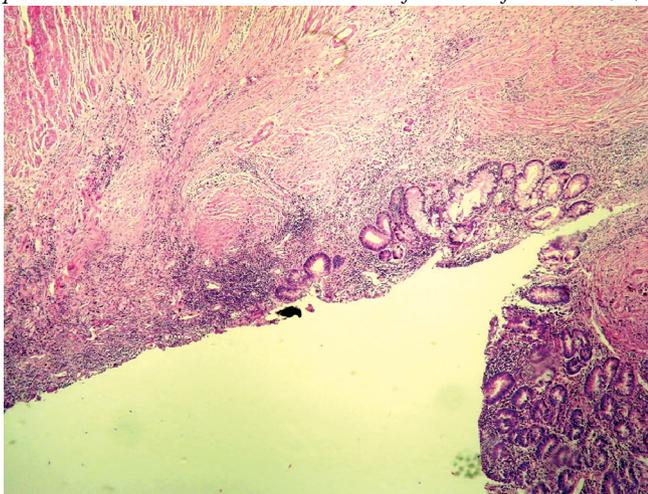
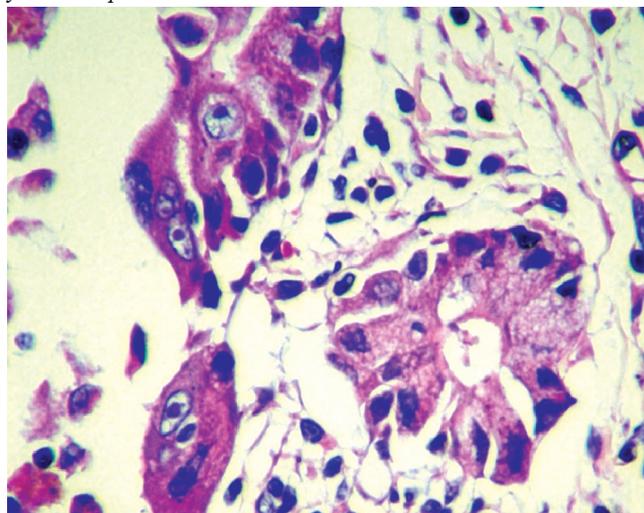


Figura 3. Foto microscópica (tinción con hematoxilina-eosina) con objetivo de gran aumento (40x). Glándulas neoplásicas con pleomorfismo y nucléolos prominentes.



Resultados

Se incluyeron 21 pacientes con CR. La mediana de edad fue de 64 años (rango 33 a 81 años); y 14 pacientes (66,7%) pertenecían al sexo masculino. Los estadios clínico-imagenológicos pretratamiento fueron: I en 2 pacientes (9,5%), II en 9 (42,8%), III en 7 (28,6%), IV en 2 (14,3%), y X en 1 (4,8%). Los estadios anatomopatológicos de acuerdo al estudio de las piezas quirúrgicas fueron: 0 (carcinoma *in situ*) en 1 caso (4,8%), I en 3 (14,3%), II en 6 (28,6%), III en 6 (28,6%) y IV en 2 (9,5%). Tres pacientes (14,3%) presentaron respuesta patológica completa.

Se comprobó PID en un solo caso (4,8%) en el que se llevó a cabo una resección anterior con escisión total del mesorrecto. El hallazgo fue un foco tumoral aislado a nivel de la submucosa, a 9 mm del borde macroscópico del tumor (estadio ypT1, N0, con 15 ganglios analizados). El margen de sección se hallaba a 15 mm del borde inferior macroscópico del tumor. Su estadio inicial era T3 N1 M0 y había recibido tratamiento neoadyuvante con 4.500 cGy más 5-fluorouracilo y leucovorina concurrentes.

Tabla 1. Estadio clínico inicial.

Estadio	n	%
I	2	9,5
II	9	42,8
III	7	28,6
IV	2	14,3
x	1	4,8
Total	21	

Tabla 2. Estadio anatomopatológico.

Estadio	n	%
0 (carcinoma <i>in situ</i>)	1	4,8
I	3	14,3
II	6	28,6
III	6	28,6
IV	2	9,5
Respuesta completa	3	14,3
Total	21	

Discusión

La cirugía del CR con intención curativa implica la exéresis completa del tumor incluyendo los territorios de drenaje linfático correspondientes, precedida en determinados casos por terapia neoadyuvante. En este sentido, la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) sugiere el empleo preoperatorio de terapia combinada (neoadyuvancia, con RT más QT concurrentes) en todos los pacientes con adenocarcinoma de recto en estadios II y III.¹³ Por su parte, la ESMO (*European Society for Medical Oncology*) recomienda el empleo de neoadyuvancia inclusive en tumores T2 del recto inferior, a los efectos de disminuir la recidiva local.¹⁴

Dada la importancia que tiene la condición patológica de los márgenes de resección en cuanto a factor pronóstico de sobrevida y de recidiva (local y a distancia),^{11, 15} conocer la frecuencia y la extensión de la PID permite una mejor planificación de la táctica quirúrgica a los fines de realizar una cirugía con intención curativa preservando en lo posible la función esfinteriana.

En el recto superior se considera estándar emplazar la sección distal a 5 cm por debajo del margen tumoral, tanto en la pared rectal como en el mesorrecto (lo que permite asegurar un margen distal sano, la resección adecuada de los ganglios linfáticos y la conservación de la función esfinteriana).^{16, 13} En los tumores del recto medio e inferior la resección del mesorrecto debe ser completa (hasta el plano de los elevadores).¹⁶ En este caso, en los pacientes que no tienen invasión del esfínter ni de los músculos elevadores del ano, se plantea la discusión acerca de a qué distancia (con respecto del borde inferior del tumor) se debe emplazar la sección distal del recto para asegurar una cirugía con intención curativa. A este respecto, en pacientes con cáncer de recto inferior, sin neoadyuvancia, se considera adecuado efectuar la sección distal a 2 cm del borde inferior del tumor.^{17, 18, 19} En cambio, si se efectuó neoadyuvancia, algunos estudios aceptan como margen histopatológico seguro la distancia de 1 cm,^{20, 11} aunque, como sostienen Watanabe y col, esta regla de 1 cm debe-

ría ser confirmada con el seguimiento oncológico a largo plazo.²¹ Estos últimos autores demostraron que la RT neoadyuvante no disminuye la frecuencia de PID, pero reduce la extensión de la misma en forma significativa: la media de PID por ellos observada fue de 3,2 mm en los pacientes tratados con RT preoperatoria y en cambio de 6,3 mm en los que no la recibieron ($P = 0,028$), aunque superó el centímetro en algunos individuos de este último grupo, lo que los lleva a concluir que en pacientes que no reciben neoadyuvancia el margen distal seguro se debe extender a los 2 cm.

Ueno y col, en un estudio sobre 556 piezas de resección de pacientes con cáncer de recto inferior sometidos a cirugía con intención curativa, encontraron PID en el 10,6% de los pacientes.²² La distancia de esta diseminación fue mayor o igual a 10 mm sólo en el 2,3% de los casos; el foco de PID más lejano se encontró a 24 mm del borde inferior del tumor. Estos autores identificaron los siguientes factores de riesgo de PID: 1) histología desfavorable de la submucosa del borde tumoral caracterizada por invasión vascular, pobre diferenciación tumoral, o *tumor budding* (presencia de pequeños cordones y agregados de células epiteliales neoplásicas, compuestos por cinco células o menos, con gran atipia citológica, que se desprenden desde las glándulas tumorales hacia el frente invasivo del tumor); 2) tipo macroscópico (mayor riesgo en tumores úlcero-infiltrantes); 3) grado de extensión circunferencial en la pared del recto -conocido como *anularidad*-, si el compromiso es igual o mayor al 75% de la circunferencia. Por otra parte, consideran que si coexisten más de uno de estos factores, el riesgo asciende al 22,2%.

En una evaluación sobre PID, llevada a cabo en 20 pacientes post-tratamiento neoadyuvante, Mezhir y col, haciendo cortes de la pieza cada 5 mm, encontraron este fenómeno en 11 casos (55%), con un promedio de PID de 5 mm (rango: 0 a 25 mm), pero solamente en uno de ellos la PID se extendía a más de 10 mm del borde distal del tumor (2,5 cm).¹⁸ Efectuando el análisis multivariado no encontraron relación entre la sobrevida y la PID. Al igual que Grinnell,¹ concluyen que un margen de 2 cm es suficiente en la mayoría de los pacientes que recibieron neoadyuvancia y que márgenes distales mayores de 2 cm no reducen el riesgo de recurrencia local. Llama la atención en el trabajo citado de Mezhir la alta incidencia de PID que contrasta con la hallada por nosotros y por otros autores.^{10, 22}

Guillem y col, analizando las piezas de resección de 109 pacientes con CR inferior que recibieron tratamiento neoadyuvante, encontraron PID en solo 2 pacientes (1,8%) y en ambos casos a una distancia menor o igual a 9,5 mm del borde macroscópico del tumor.¹⁰ Conclu-

yen que un margen de 10 mm podría ser suficiente luego de tratamiento con radio-quimioterapia. Bujko y col, a partir de un metaanálisis de publicaciones referidas a la evolución de pacientes operados con márgenes de resección menores o iguales a 1 cm distal al borde inferior del tumor (con escisión total del mesorrecto), no observaron un peor pronóstico en cuanto a la recidiva local o a la sobrevida, comparado con el de aquellos en los que el margen fue mayor.²³ A la misma conclusión llegan Rutkowski y col en un estudio prospectivo y randomizado con una mediana de seguimiento de 4 años.²⁴ Si bien la mayoría de los autores reportan una incidencia baja de PID, la dispersión de las cifras es muy elevada, ya que en la revisión bibliográfica por nosotros efectuada va del 1,8%¹⁰ al 55%,¹⁸ circunstancia que, tal como señalan Guillem y col,¹⁰ convierte a la determinación intraoperatoria del nivel de transección rectal distal en un desafío quirúrgico.

Los motivos por los que no se pueden homogeneizar los resultados para analizar las diferencias entre los distintos reportes podrían deberse a diversos factores, entre ellos: 1) la técnica de procesamiento de la pieza operatoria,⁸ 2) el número de cortes realizados para el examen histológico,²¹ 3) el intervalo entre la finalización de la RT y la cirugía, y 4) el estadio tumoral. Con respecto al primero de estos puntos, se debe tener en cuenta que se necesita un margen de 2 cm a 2,5 cm en la pieza quirúrgica en fresco para obtener al menos 1 cm de margen en la pieza fijada.²⁵

En nuestra población la PID fue un hallazgo poco frecuente, ya que ocurrió solamente en 1 de 21 casos (4,8%) en el que la PID se extendió hasta los 9 mm del borde tumoral en la pieza fijada. Es de resaltar que este fenómeno se observó a pesar de haberse obtenido en este paciente una importante regresión tumoral (*downstaging*) con la neoadyuvancia. Si bien nuestros resultados se ajustan a lo observado por la mayoría de los autores, no podemos emitir conclusiones en cuanto a recidiva local y a sobrevida relacionadas con la PID, dadas las limitaciones derivadas del número de pacientes incluidos y del tiempo de seguimiento.

En conclusión, de acuerdo a nuestra experiencia y en concordancia con la bibliografía consultada, podemos concluir que en pacientes tratados con neoadyuvancia la PID de los tumores rectales es un fenómeno poco frecuente y que el margen distal mínimo aconsejable hasta el borde de sección debe ser de por lo menos 10 mm en la pieza fijada.

Conflictos de interés. Los autores expresan que este trabajo no presenta conflictos de interés.

Referencias

1. Grinnell RS. Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastasis and spread in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1966;163:272-280.
2. Fitzgerald TL, Brinkley J, Zervos EE. Pushing the envelope beyond a centimeter in rectal cancer: oncologic implications of close, but negative margins. *J Am Coll Surg* 2011;213:589-595.
3. Guillem JG, Paty PB, Cohen AM. Surgical treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 1997;47:113-128.
4. Raffa I, Galli M, Martínez Boero M, Bumashny E, Roca E. Registro multicéntrico de las modalidades de diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de recto en la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2011;71:514-520.
5. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ, Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
6. Reshef A., Lavery I, Kiran RP. Factors associated with oncologic outcomes after abdominoperineal resection compared with restorative resection for low rectal cancer: patient- and tumor-related or technical factors only? *Dis Colon Rectum* 2012;55:51-58.
7. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A; Norwegian Colorectal Cancer Registry. What is a safe distal resection margin in rectal cancer patients treated by low anterior resection without preoperative radiotherapy? *Colorectal Dis* 2012;14:e48-55.
8. Pan ZZ, Wan DS, Zhang CQ, Shao JY, Li LR, Chen G, Zhou ZW, Wang FL. Using p53-immunostained large specimens to determine the distal intramural spread margin of rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:1626-1629.
9. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rödel C. Preoperative versus postoperative chemotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30:1926-1933.
10. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, Suriawinata A, Riedel E, Moore HG, Minsky BD, Wong WD. A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: implications for sphincter preservation. *Ann Surg* 2007;245:88-93.
11. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, Cohen AM, Guillem JG. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:80-85.
12. Nash GM, Weiss A, Dasgupta R, Gonen M, Guillem JG, Wong WD. Close distal margin and rectal cancer recurrence after sphincter-preserving rectal resection. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1365-1373.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 2-2012. www.NCCN.org.
14. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):v82-v86.
15. Rivoire M, Malerba M, Gandini A. Rectal cancer margin. *Bull Cancer* 2008;95:1177-1181.

16. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-616.
17. Hashiguchi Y, Ishikawa K, Fujimoto H, Shinto E, Hase K. Preoperative parameters expanding the indication of sphincter preserving surgery in patients with advanced low rectal cancer. *Ann Surg* 2004;239:34-42.
18. Mezhir JJ, Smith KD, Fichera A, Hart J, Posner MC, Hurst RD. Presence of distal intramural spread after preoperative combined-modality therapy for adenocarcinoma of the rectum: what is now the appropriate distal resection margin? *Surgery* 2005;138:658-663.
19. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1983;198:159-163.
20. Kuvshinoff B, Maghfoor I, Miedema B, Bryer M, Westgate S, Wilkes J, Ota D. Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: are < or = 1 cm distal margins sufficient? *Ann Surg Oncol* 2001;8:163-169.
21. Watanabe T, Kazama S, Nagawa H. A 1cm distal bowel margin is safe for rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Hepatogastroenterology* 2012;59:1068-1074.
22. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishikawa K, Fujimoto H, Shinto E, Hase K. Preoperative parameters expanding the indication of sphincter preserving surgery in patients with advanced low rectal cancer. *Ann Surg* 2004;239:34-42.
23. Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol* 2012;19:801-808.
24. Rutkowski A, Bujko K, Nowacki MP, Chmielik E, Nasierowska-Guttmejer A, Wojnar A, Polish Colorectal Study Group. Distal bowel surgical margin shorter than 1 cm after preoperative radiation for rectal cancer: is it safe? *Ann Surg Oncol* 2008;15:3124-3131.
25. Vernava AM 3rd, Moran M, Rothenberger DA, Wong WD. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:333-336.