

# Resonancia magnética e invasión vascular extramural en pacientes con cáncer rectal y metástasis hepáticas

Alberto Seehaus,<sup>1</sup> Carlos Vaccaro,<sup>2</sup> Marcos Quadrelli,<sup>1</sup> Mariana Calvo,<sup>1</sup> Gustavo Rossi,<sup>2</sup> Lorena Savluk,<sup>1</sup> Juan Pablo Santino,<sup>3</sup> Guillermo Ojea Quintana,<sup>2</sup> Ricardo García Mónaco<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Diagnóstico por Imágenes,

<sup>2</sup> Servicio de Cirugía,

<sup>3</sup> Servicio de Anatomía Patológica,

Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2015;45:031-036

## Resumen

**Antecedentes.** La invasión vascular extramural (IVE) en pacientes con cáncer rectal (CR) se asocia con tumores localmente avanzados siendo un factor de predicción independiente de recidiva local, recurrencia a distancia y pobre supervivencia global. **Objetivo.** Determinar la asociación entre IVE y metástasis hepáticas sincrónicas en pacientes con CR. **Material y métodos.** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó una serie de pacientes con diagnóstico endoscópico e histológico de cáncer de recto medio e inferior a los cuales se les realizó un estudio de resonancia magnética (RM) para estadificación inicial desde enero de 2011 hasta enero de 2012 inclusive. A fin de evaluar la presencia o ausencia de metástasis hepáticas sincrónicas, se incluyeron únicamente a aquellos pacientes que habían realizado algún estudio por imágenes que evaluara el hígado durante 1 año posterior a la RM de inicio (enero de 2012 hasta enero de 2013 inclusive). Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística. **Resultados.** Se incluyeron 68 pacientes. Veinte pacientes desarrollaron metástasis hepáticas durante el período de observación (29,41%), de los cuales 15 presentaban signos de IVE por RM (75%). La incidencia de metástasis hepáticas sincrónicas tuvo una asociación marginalmente significativa con la presencia de IVE (RR 3,35, IC 95%: 1,0001-11,2187,  $P = 0,050$ ). **Conclusión.** La presencia de IVE por RM es un factor de mal pronóstico dado que aumenta el riesgo de desa-

rollar metástasis hepáticas sincrónicas en pacientes con CR.

**Palabras claves.** Cáncer rectal, resonancia magnética, invasión vascular extramural, metástasis hepáticas sincrónicas.

## Magnetic resonance and extramural vascular invasion in patients with rectal cancer and liver metastases

### Summary

**Background.** Extramural vascular invasion (EMVI) in patients with rectal cancer (RC) is associated with more locally advanced tumors, and independently predicts local and distant recurrence and poor overall survival. **Objective.** To determine the association between EMVI and synchronous liver metastases in patients with RC. **Methods.** We performed a retrospective cohort study including patients with cancer of middle and lower rectum, which were evaluated with magnetic resonance (MRI) for initial staging in the period from January 2011 to January 2012 inclusive. All patients were evaluated with MRI for EMVI and were followed for a year to detect synchronous liver metastases by imaging methods (January 2012 to January 2013 inclusive). Multivariate analysis was performed by logistic regression. **Results.** We included 68 patients. Twenty had liver metastases during the observation period (29.41%), of whom 15 had signs of MRI EMVI (75%). The incidence of synchronous liver metastases had a marginally significant association with the presence of EMVI (RR 3.35, 95% CI: 1.0001-11.2187,  $P = 0.050$ ). **Conclusion.** The presence of MRI EMVI is a poor prognostic predictor factor of development of synchronous liver metastases in patients with RC.

**Correspondencia:** Alberto Cristian Seehaus  
Sección Radiología, Hospital Italiano de Buenos Aires  
Juan D Perón 4190 (1181) CABA, Argentina  
Teléfono: 4959 0200 (interno 8979)  
E-mail: alberto.seehaus@hospitalitaliano.org.ar

**Key words.** *Rectal cancer, magnetic resonance imaging, extramural vascular invasion, synchronous liver metastases.*

El cáncer rectal (CR) representa aproximadamente el 35% de los tumores colorrectales, siendo esta entidad potencialmente curable, si bien al igual que muchos tumores, presenta riesgo de recurrencia local o diseminación a distancia.<sup>1,2</sup> Los factores que están estrechamente relacionados con el pronóstico del CR son el grado de invasión en la pared rectal, la extensión hacia el mesorrecto, la presencia de compromiso ganglionar, la afectación de la fascia propia rectal y la invasión vascular extramural (IVE).<sup>3</sup>

Al momento del diagnóstico, hasta 30% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan metástasis hepáticas sincrónicas. El tratamiento de estos pacientes sigue siendo controvertido y sin ningún criterio dominante basado en la evidencia. La detección precoz de las metástasis hepáticas es crucial para seleccionar adecuadamente a los pacientes que pueden beneficiarse de la resección hepática y los que necesitan quimioterapia, para mejorar la supervivencia a los 5 años. Los avances en las técnicas de imagen han contribuido en gran medida al manejo de estos pacientes. Para determinar la reseabilidad del tumor y evitar un tratamiento excesivo con la terapia sistémica, todos los pacientes deben ser evaluados por métodos de imágenes de alta calidad y por un cirujano hepatobiliar antes de comenzar la quimioterapia.<sup>4-11</sup>

Hunter y col incluyeron pacientes con resultados positivos de IVE en la resonancia magnética (RM) dentro del grupo de alto riesgo de enfermedad metastásica sincrónica. Según los autores, estos pacientes se beneficiarían de una estadificación preoperatoria más cuidadosa y regímenes de quimioterapia neoadyuvante alternativos.<sup>12-14</sup>

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar la relación existente entre la presencia de IVE observada por RM y el desarrollo de metástasis hepáticas sincrónicas en pacientes con CR.

## Métodos

Se realizó un estudio analítico de cohorte retrospectivo de una serie de pacientes durante un período de 12 meses (de enero de 2011 a enero de 2012 inclusive) en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Se incluyeron pacientes con diagnóstico endoscópico e histológico de cáncer de recto medio e inferior.

A fin de evaluar la presencia o ausencia de metástasis hepáticas sincrónicas, se incluyeron únicamente a aquellos pacientes que habían realizado algún estudio por imágenes que evaluara el hígado durante 1 año posterior a la RM de inicio, abarcando este período de observa-

ción desde enero de 2012 a enero de 2013 inclusive. En numerosos estudios se establece 1 año como límite entre metástasis hepáticas sincrónicas y metacrónicas.<sup>15</sup> Por tal motivo en nuestro trabajo consideramos como metástasis sincrónicas a aquellas diagnosticadas en un intervalo menor a 12 meses luego del diagnóstico del tumor primario.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de recto superior y de la unión recto sigmoidea, en virtud a que los tumores con esta localización al igual que del resto del colon son evaluados en nuestra institución mediante otros métodos diagnósticos, particularmente con tomografía computada *multislice* y colonoscopia virtual.<sup>16</sup> Fueron también excluidos aquellos pacientes que no realizaron estudios por imágenes dentro de nuestra institución durante el período de seguimiento.

Se realizó un análisis multivariado mediante una regresión logística a fin de demostrar la asociación entre IVE por RM y metástasis hepáticas sincrónicas.

## Anatomía patológica

Después de la cirugía de escisión total del mesorrecto (TME), la pieza quirúrgica se fijó en formol al 10%, realizándose cortes histológicos con coloreo con hematoxilina-eosina. El examen histopatológico se realizó de acuerdo a las normas del colegio americano de patólogos (CAP, *College of American Pathologists*). La revisión de los tacos estuvo a cargo de un médico especialista en Anatomía Patológica (PA), focalizado en patología digestiva (con más de 10 años de experiencia). La presencia de IVE se definió en las piezas quirúrgicas como tejido tumoral dentro de vasos sanguíneos venosos adyacentes al tumor.

## Preparación del paciente previo a la realización de la RM

A fin de evitar restos de materia fecal en el recto que pudieran dificultar la interpretación de los resultados, los pacientes realizaron una preparación con un enema evacuante con fosfato de sodio, cuatro horas antes del estudio. Diez minutos antes de iniciar el examen se les administró 40 mg de bromuro de N-butilioscina por vía intramuscular con el fin de disminuir la peristalsis intestinal. Una vez situado el paciente en la camilla del equipo, se les administró 70 cm<sup>3</sup> de gel por vía endorrectal a través de jeringas con punta catéter, con el fin de lograr una adecuada distensión del recto.

## Técnica del estudio

Todos los pacientes fueron examinados en posición supina en un equipo de RM de 1,5 T (*Magnetom Avanto*,

Siemens, Erlangen, Alemania). Se realizaron secuencias de alta resolución con cortes finos ponderados en T2 (TR/TE 4.200/88, espesor de corte de 3 mm, *gap* 0, matriz de 256 x 256, FOV de 150 x 150 mm) en los planos axial, sagital y coronal. El protocolo incluyó secuencias de difusión con tres adquisiciones en el plano axial utilizando en el modo b valores de 50, 500 y 800 mm<sup>2</sup>/s y un mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC). Los exámenes fueron realizados utilizando bobina de superficie *phase array*, sin administración de contraste endovenoso (gadolinio).

### Análisis por RM

Los estudios de RM fueron revisados en una estación de trabajo por dos médicos radiólogos con 15 años y 8 años de experiencia en radiología digestiva. Se definió como IVE positiva la visualización de vasos con alteración en su señal y/o con aumento de su calibre en contacto con la lesión tumoral rectal.

### Diagnóstico de las metástasis hepáticas

En numerosos estudios se establece un año como límite para diferenciar entre metástasis hepáticas sincrónicas y metacrónicas. Por este motivo consideramos como metástasis sincrónicas aquellas que aparecieron en un intervalo igual o menor a 12 meses luego del diagnóstico del tumor primario rectal. Los métodos por imágenes utilizados a tal fin fueron la RM de abdomen, la tomografía computada, la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) y la ecografía.

### Resultados

Se incluyeron 68 pacientes, 44 mujeres y 24 hombres, con una edad promedio de 64,27 ± 14,24 años. Treinta y dos pacientes (47,06%) presentaron tumores con localización en el recto medio y 36 pacientes (52,94%) con localización en el recto inferior (Tabla 1). Veinte pacientes desarrollaron metástasis hepáticas durante el período de observación (29,41%), de los cuales 15 presentaban signos de IVE por RM (75%) (Tabla 2).

La incidencia de metástasis hepáticas sincrónicas tuvo una asociación marginalmente significativa con la presen-

**Tabla 2.** Asociación de invasión vascular extramural (IVE) por resonancia magnética (RM) con metástasis hepáticas.

Metástasis hepáticas	IVE por RM		Total
	(-)	(+)	
No	24	24	48 (70,59%)
Sí	5	15	20 (29,41%)
<b>Total</b>	29 (42,65%)	39 (57,35%)	68 (100%)

cia de IVE detectada por RM. El riesgo relativo (RR) para la variable “IVE detectada por RM” fue de 3,35 (intervalo de confianza del 95%: 1,0001-11,2187,  $P = 0,050$ ). No se encontró asociación para las variables “sexo” y “edad”.

### Discusión

La IVE se define como la presencia de células tumorales dentro de vasos sanguíneos más allá de la muscular propia en vecindad al tumor primario colónico o rectal. Este hallazgo está presente en el 17% al 52% de los pacientes con cáncer colorrectal, estando asociado a lesiones localmente avanzadas con estadios T3 y T4. La IVE es reconocida como un factor de pronóstico independiente en cuanto a recurrencia local, metástasis a distancia y menor sobrevida global, existiendo una clara asociación entre la presencia de IVE y el desarrollo de metástasis hepáticas.<sup>17</sup>

Así como el compromiso ganglionar presenta bajo valor en cuanto a la predicción de riesgo de recurrencia local en pacientes sometidos a una cirugía cuidadosa de resección total mesorrectal, la presencia de IVE se ha establecido como un factor independiente importante de recurrencia local.

La identificación antes de la cirugía de IVE por RM es de suma importancia, dado que este signo constituye un factor de riesgo de recurrencia local y sistémica a mediano y largo plazo, colocando a estos pacientes ante la necesidad de un tratamiento de neoadyuvancia pre-quirúrgico a fin de reducir este riesgo potencial.

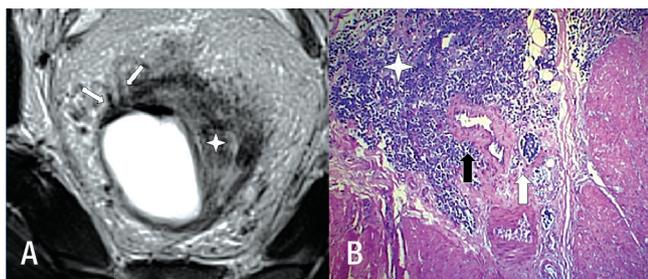
La escala de IVE por RM se basa en un *score* de 5 grados, de acuerdo a los siguientes criterios: grado de extensión tumoral, relación de los vasos con el tumor, alteración en la señal y calibre de los vasos y apariencia nodular dentro de la luz del vaso. El grado 0, 1 y 2 se correlacionan con la ausencia de cualquier característica sugestiva de invasión vascular extramural por RM, con vasos con calibre y señal normal sin contacto con la lesión tumoral. El grado 3 se establece cuando el vaso en contacto con el tumor presenta alteración en su señal pero con calibre conservado, estableciéndose como

**Tabla 1.** Características de la población.

Edad promedio	Sexo	Localización
64,27 ± 14,24 años	Mujeres: 44 (64,71%)	Recto medio: 32 pacientes (47,06%) Recto inferior: 36 pacientes (52,94%)
	Hombres: 24 (35,29%)	

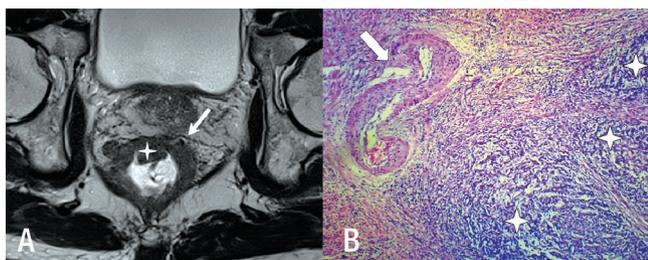
grado 4 cuando el vaso muestra contornos irregulares, aumento de calibre y alteración de su señal.<sup>17</sup> En nuestro análisis se clasificó como positiva cuando se evidenciaron vasos con alteración en la señal y/o aumento en su calibre en contacto con el tumor rectal (Figura 1) y como negativa cuando los vasos presentaban calibre conservado y vacío de señal (Figura 2).

**Figura 1.** Paciente con invasión vascular extramural (IVE) positiva por resonancia magnética (RM) y anatomía patológica (AP).



A. RM ponderada en T2. Lesión tumoral que se extiende más allá de la muscular propia hacia la grasa del mesorrecto (estrella). Se asocia a alteración en la señal de las estructuras vasculares adyacentes (flechas). B. Sección histopatológica (100x) del caso anterior que muestra el tumor (estrella) y estructuras vasculares adyacentes. El lumen de la vénula se encuentra lleno de glándulas neoplásicas (flecha blanca). La arteriola adyacente no contiene células tumorales (flecha negra).

**Figura 2.** Paciente con invasión vascular extramural (IVE) negativa por resonancia magnética (RM) y anatomía patológica (AP).



A. RM ponderada en T2. Tumor vegetante que crece comprometiendo la parte anterior del recto (estrella). Adyacente a la lesión, se identifica una estructura vascular con calibre e intensidad de señal conservados (flecha). B. Correlación histopatológica (100x). Se observa tejido tumoral (estrellas) y un vaso sanguíneo adyacente permeable no comprometido (flecha).

En el trabajo publicado por Smith y col la sensibilidad y especificidad de la RM para la detección de IVE en pacientes operados sin tratamiento neoadyuvante fue 62% y 88%, respectivamente. En esta publicación el período libre de enfermedad a los 3 años fue alcanzado en 35% de los pacientes con hallazgos positivos de IVE por RM y en 74% de los pacientes sin signos de IVE por este método.

Estos valores fueron similares a los hallados en pacientes con IVE positiva y negativa por AP (34% y 73,7%, respectivamente). Los autores concluyen que la detección por RM de IVE brinda información a fin de predecir recurrencia de la enfermedad, resultando una herramienta importante en la toma de decisiones por el equipo multidisciplinario tratante.<sup>17</sup>

La incidencia de IVE por RM en nuestro trabajo fue de 45,45% mientras que la incidencia de IVE por AP fue de 36,36%. Estos valores son cercanos a los reportados en otros trabajos.<sup>17-20</sup> De acuerdo a nuestros resultados, se evidencia cierta tendencia a la sobreestimación de la IVE por parte de la RM en comparación con la AP.

La mayoría de los pacientes que presentan IVE en la RM inicial, deben completar un tratamiento neoadyuvante previo al quirúrgico. De esta manera, existen modificaciones histológicas en la pieza quirúrgica debidas al tratamiento radiante y a la quimioterapia, que invalidan la utilización de estos casos para el cálculo de sensibilidad y especificidad. Por tal motivo se incluyeron en este cálculo solamente los pacientes que luego de la RM inicial fueron operados sin mediar tratamiento neoadyuvante. Como prueba diagnóstica la RM arrojó en nuestro análisis una sensibilidad de 75% y una especificidad de 71% para detectar IVE en comparación con la AP (Tabla 3), siendo estos valores comparables con los reportados por Smith y col.<sup>17</sup>

La RM con técnica de alta resolución es el único método por imágenes capaz de demostrar la presencia de IVE, aportando información adicional a la AP en aquellos pacientes candidatos a neoadyuvancia basal, dado que luego de la misma existe la posibilidad de destrucción de las paredes vasculares, mostrando en estos casos el análisis anatomopatológico solamente la presencia depósitos tumorales extramurales sin células endoteliales recubriéndolos.<sup>17, 21, 22</sup> Creemos por este motivo de suma importancia la realización de una RM de recto prequirúrgica a fin de

**Tabla 3.** Sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética (RM) para detectar invasión vascular extramural (IVE).

		IVE por anatomía patológica		Total
		(+)	(-)	
IVE por RM	(+)	6	4	10 (45,45%)
	(-)	2	10	12 (54,55%)
<b>Total</b>		8 (36,36%)	14 (63,64%)	22 (100%)
<b>Sensibilidad:</b>	75%			
<b>Especificidad:</b>	71%			

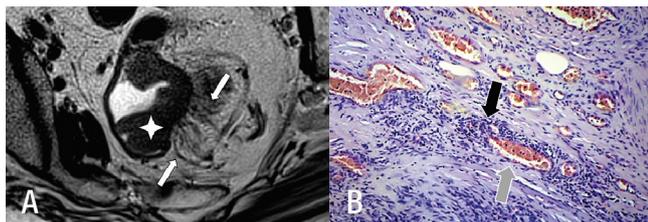
brindar información complementaria a la aportada por la AP para optimizar la estadificación final en estos pacientes.

De acuerdo a nuestros resultados, aquellos pacientes con CR e IVE positiva tienen 3,35 veces más probabilidad de desarrollar metástasis hepáticas en el transcurso del primer año en comparación con los pacientes con IVE negativa. Estos datos resultan importantes para el equipo tratante dado que establecen que los pacientes que muestran este signo deberán ser monitoreados en forma más intensa dado el mayor riesgo que presentan de desarrollar metástasis hepáticas sincrónicas.

En nuestro trabajo encontramos 4 casos con IVE positiva por RM y negativa en la AP (falsos positivos) y 2 casos con IVE negativa por RM y positiva en la AP (falsos negativos). A fin de establecer la causa de los mismos revisamos las muestras de AP. En los preparados de AP de los casos falsos positivos encontramos invasión tumoral neural e infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular. En virtud de su proximidad con las estructuras vasculares podemos inferir que ellos serían la causa de los falsos positivos hallados en la RM (Figuras 3 y 4). En la revisión de los casos falsos negativos encontramos sectores con depósitos intravasculares tumorales microscópicos, los cuales se encuentran por debajo del límite de resolución de la RM (Figura 5).

Dentro de las limitaciones de nuestro trabajo debemos mencionar el análisis retrospectivo, el bajo número de pacientes evaluados y el escaso tiempo de evaluación (un año) que limitó la búsqueda a la presencia de metástasis hepáticas sincrónicas únicamente. Se plantea en futuros trabajos establecer la asociación de la IVE con el desarrollo de metástasis hepáticas metacrónicas y también con el desarrollo de metástasis en otras localizaciones.

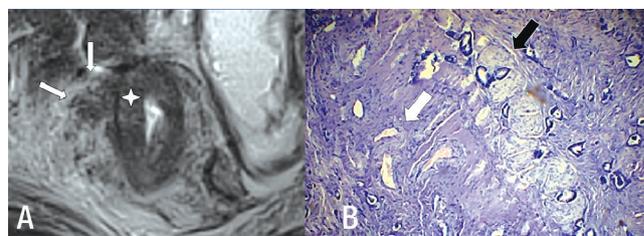
**Figura 3.** Paciente con invasión vascular extramural (IVE) positiva por resonancia magnética (RM) y negativa por anatomía patológica (AP) (falso positivo).



A. RM ponderada en T2. Tumor vegetante que crece en la pared lateral izquierda del recto (estrella). Se visualizan estructuras tubulares que emergen radialmente desde el borde del tumor, interpretadas como IVE positiva (flechas blancas). B. Sección histopatológica (400x) del caso anterior. Infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular (flecha negra). La vénula adyacente no contiene células tumorales (flecha gris). El infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular puede simular IVE en RM debido a su proximidad con las estructuras vasculares.

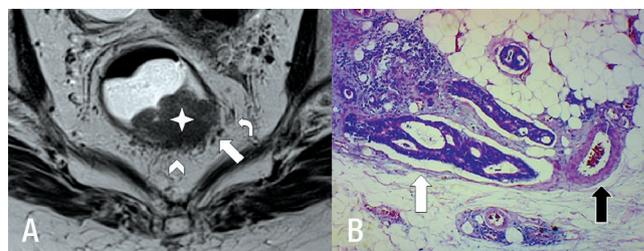
Concluimos que la presencia de IVE por RM es un factor de mal pronóstico dado que aumenta el riesgo de desarrollar metástasis hepáticas sincrónicas en pacientes con CR, por lo que creemos conveniente establecer una estricta valoración del parénquima hepático en aquellos pacientes con IVE positiva en la RM inicial, dado que el riesgo de presentar metástasis es considerablemente superior respecto de aquellos pacientes que no presentan este hallazgo.

**Figura 4.** Paciente con invasión vascular extramural (IVE) positiva por resonancia magnética (RM) y negativa por anatomía patológica (AP) (falso positivo).



A. RM ponderada en T2. Tumor que crece comprometiendo la pared lateral derecha del recto (estrella). Se observan múltiples estructuras lineales que se extienden radialmente desde el borde del tumor con señal alterada, que fueron interpretadas como IVE positiva (flechas blancas). B. Sección histopatológica (100x) del caso anterior que muestra una estructura neuronal invadida por glándulas neoplásicas (flecha negra). La vénula adyacente no contiene células tumorales (flecha blanca). La invasión neural puede simular IVE en RM debido a su proximidad con los vasos (paquete neurovascular).

**Figura 5.** Paciente con invasión vascular extramural (IVE) negativa por resonancia magnética (RM) y positiva por anatomía patológica (AP) (falso negativo).



A. RM ponderada en T2. Tumor vegetante en pared posterolateral izquierda del recto (estrella). Las estructuras vasculares adyacentes parecen estar conservadas teniendo en cuenta su tamaño e intensidad de señal (flecha recta). Se observa reacción desmoplásica peritumoral (cabeza de flecha) y ganglio linfático de aspecto inflamatorio (flecha curva). B. Sección histopatológica (100x) del caso anterior que muestra depósitos tumorales microscópicos dentro de un vaso venoso (flecha blanca). La arteriola adyacente no contiene células tumorales (flecha negra). Los depósitos tumorales intravasculares microscópicos que escapan a la resolución de la RM pueden dar falsos negativos.

## Referencias

1. Haraldsdottir S, Einarsdottir HM, Smaradottir A, Gunnlaugsson A, Halfdanarson TR. Colorectal cancer - review. Laeknabladid 2014;100:75-82.

2. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014;383:1490-1502.
3. Dieguez A. Rectal cancer staging: focus on the prognostic significance of the findings described by high-resolution magnetic resonance imaging. *Cancer Imaging* 2013;13:277-297.
4. de Mestier L, Manceau G, Neuzillet C, Bachet JB, Spano JP, Kianmanesh R, Vaillant JC, Bouche O, Hannoun L, Karoui M. Primary tumor resection in colorectal cancer with unresectable synchronous metastases: a review. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6:156-169.
5. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2014;259:861-872.
6. Dupre A, Gagniere J, Chen Y, Rivoire M. Management of synchronous colorectal liver metastases. *Bull Cancer* 2013;100:363-371.
7. Mentha G, Terraz S, Andres A, Toso C, Rubbia-Brandt L, Majno P. Operative management of colorectal liver metastases. *Sem Liver Dis* 2013;33:262-272.
8. Tzeng CW, Aloia TA. Colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2013;17:195-201.
9. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg* 2013;148:385-391.
10. 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. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
11. Siriwardena AK, Mason JM, Mullamitha S, Hancock HC, Jegatheeswaran S. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:1446-1459.
12. Hunter CJ, Garant A, Vuong T, Artho G, Lisbona R, Tekkis P, Abulafi M, Brown G. Adverse features on rectal MRI identify a high-risk group that may benefit from more intensive preoperative staging and treatment. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1199-1205.
13. Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, Okada K, Saito G. Preoperative chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the rectum: current outcomes and perspectives. *Nihon Rinsho* 2014;72:108-113.
14. Tudyka V, Blomqvist L, Beets-Tan RG, Boelens PG, Valentini V, van de Velde CJ, Dieguez A, Brown G. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: the radiology experts review. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:469-475.
15. Tsai MS, Su YH, Ho MC, Liang JT, Chen TP, Lai HS, Lee PH. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:786-794.
16. Hermanek P, Hermanek PJ. Role of the surgeon as a variable in the treatment of rectal cancer. *Sem Surg Oncol* 2000;19:329-335.
17. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 2008;95:229-236.
18. Knudsen JB, Nilsson T, Sprechler M, Johansen A, Christensen N. Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative survival of patients with resectable cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1983;26:613-617.
19. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ben Ari G. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988;61:1018-1023.
20. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Potentially curative surgery of colon cancer: patterns of failure and survival. *J Clinical Oncol* 1988;6:106-118.
21. Smith NJ, Shihab O, Arnaout A, Swift RI, Brown G. MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1517-1522.
22. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, Valentini V, Gambacorta MA, Vecchio FM, Rizzo G, Coco C, Crucitti A, Ratto C, Bonomo L. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2009;250:730-739.