

Cáncer de recto: impacto de la altura del tumor en los resultados postoperatorios y oncológicos en cirugía laparoscópica

Francisco Schlottmann, José M Álvarez Gallesio, Alejandro Sánchez Ruiz, Manuel E Maya, Maximiliano E Bun, Nicolás A Rotholtz

División de Cirugía Colorrectal, Departamento de Cirugía General, Hospital Alemán de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2017;47(2):110-116

Recibido: 13/06/2016 Aprobado: 08/08/2016 Publicado en www.actagastro.org el 03/07/2017

Resumen

Existe pobre evidencia del impacto de la altura de los tumores de recto extraperitoneal en los resultados postoperatorios y oncológicos. No obstante, se ha reportado que aquellos tumores de recto inferior tendrían peor pronóstico oncológico y mayor tasa de complicaciones. Sin embargo, se desconoce si la laparoscopia podría disminuir dichas dificultades en tumores bajos. El objetivo de este trabajo fue evaluar si la altura de los tumores de recto extraperitoneal afecta los resultados utilizando un abordaje laparoscópico. Se incluyeron pacientes con tumores de recto extraperitoneal operados por vía laparoscópica entre el 2003 y el 2012. La cohorte fue dividida en dos grupos de acuerdo a la distancia del tumor con respecto al margen anal, G1: cáncer de recto bajo (0-7 cm) y G2: cáncer de recto medio (7-11 cm). Se compararon variables demográficas, resultados quirúrgicos, histopatológicos y oncológicos entre ambos grupos. Se incluyeron 87 pacientes: 40 en G1 (46%) y 47 en G2 (54%). No hubo diferencias en variables demográficas entre ambos grupos. La incidencia de complicaciones tempranas fue homologable y las complicacio-

nes tardías fueron más frecuentes en G1 (30% vs 12,7 %, $p = 0,04$). Las variables anatomopatológicas (escisión total del mesorrecto, margen de resección circunferencial y estadios patológicos) no presentaron diferencias entre ambos grupos. Con una mediana de seguimiento de 41,8 meses (rango: 6-120), las tasas de recurrencia y supervivencia fueron comparables. La altura de los tumores de recto extraperitoneal no afectaría los resultados quirúrgicos ni oncológicos en la escisión total del mesorrecto laparoscópica.

Palabras claves. Cáncer de recto, altura, morbilidad postoperatoria, resultados oncológicos.

Rectal cancer: impact of the height of the tumor on postoperative and oncological outcomes in laparoscopic surgery

Summary

There is weak evidence that the height of the tumor affects the outcomes in patients with rectal cancer. It has been hypothesized that those with low rectal cancer could present higher rate of complications and worse oncologic prognosis. Howe-

Correspondencia: Francisco Schlottmann
Departamento de Cirugía General. Hospital Alemán de Buenos Aires,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Av. Pueyrredón 1640 (ATT 1118)
Tel: +54 (011) 4827 7000 - Fax: +54 (011) 4827 7000 (2807)
Correo electrónico: fschlottmann@hotmail.com

ver, is not clear if the use of the laparoscopic approach may avoid these difficulties. The aim of this study was to evaluate whether the height of extra peritoneal rectal tumors affects the outcomes in laparoscopic surgery. Patients with extra peritoneal rectal tumors who underwent laparoscopic surgery from 2003 to 2012 were included. The cohort was divided in two groups according to the height of the tumor; G1: low rectal cancer (0-7 cm) and G2: medium rectal cancer (7-11 cm). Demographics, surgical results, histopathologic report and oncologic outcomes were compared. Eighty-seven patients were included. Forty (46 %) belonged to G1 and 47 (54 %) to G2. There was no difference in demographic variables between the groups. The incidence of early postoperative complications did not differ while late complications were more frequent in G1 (30% vs. 12.7%, $p = 0.04$). Complete mesorectal excision, positive circumferential resection margins and pathologic stages were comparable in both groups. After a median follow-up of 41.8 months (range: 6-120), there were no differences in the rate of local recurrence, distant recurrence and overall survival between the groups. The height of the tumor does not seem to affect the surgical and oncologic outcomes of patients with extra peritoneal rectal cancer when laparoscopic approach is used.

Key words. Rectal cancer, height, postoperative results, oncologic outcomes.

Abreviaturas

ETM: escisión total del mesorrecto.

AAP: amputación abdominoperineal.

MRC: margen de resección circunferencial.

RM: resonancia magnética.

EE: ecografía endorrectal.

TC: tomografía axial computada.

CEA: antígeno sérico carcinoembrionario.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

RA: resección anterior.

No existió soporte financiero para la realización del trabajo.

La escisión total del mesorrecto (ETM) ha mejorado de forma sustancial el pronóstico del cáncer de recto extraperitoneal, con menor tasa de recurrencia y mayor sobrevida.¹ La razón principal por la que dichos tumores requieren ETM es el alto riesgo de recidiva local en com-

paración con el cáncer de recto superior. El fundamento fisiopatológico correspondería a la propagación de las células cancerosas radialmente a lo largo del mesorrecto.²

Entre los tumores de recto extraperitoneal, los resultados oncológicos serían diferentes en relación a la altura de la lesión. Los tumores de recto bajo tendrían peor pronóstico debido a una mayor tasa de perforación y recurrencia local.³ Este fenómeno sería parcialmente atribuible a la experiencia del cirujano y a la dificultad técnica de la disección en la estrechez de la pelvis menor.^{4,5} Dicha dificultad se ve reflejada en la discrepancia entre las tasas de amputación abdominoperineal (AAP), 5 y 55 % en Inglaterra⁶, y 6 al 100% en Estados Unidos.⁷ Otra de las razones asociadas al peor pronóstico oncológico en los cánceres de recto inferior sería un comportamiento biológico más agresivo con diferente respuesta a la terapia neoadyuvante.⁸

El impacto de la vía de abordaje en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto ha sido analizado en reportes previos. En el 2005 el estudio CLASSIC⁹ demostró un 12% de margen de resección circunferencial (MRC) positivo para el abordaje laparoscópico en comparación con un 6% para la cirugía abierta. El COLOR II,¹⁰ estudio publicado en el 2013, señaló que los pacientes con cáncer de recto inferior operados por vía laparoscópica tendrían una incidencia de MRC positivo del 9% mientras que para la cirugía abierta dicho valor ascendería a 22%. Estos resultados sugieren que el abordaje laparoscópico podría mejorar la visualización y la accesibilidad de la pelvis menor permitiendo mejores resultados. Si bien la laparoscopia ha demostrado ser una herramienta útil en el tratamiento de los tumores de recto, hasta el momento ningún estudio ha analizado cuál es la influencia de la altura del tumor en los resultados en cirugía laparoscópica.

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la altura de los tumores de recto extraperitoneal en los resultados postoperatorios y oncológicos en la cirugía laparoscópica.

Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo sobre una base de datos electrónica cargada de manera prospectiva que incluyó una serie consecutiva de pacientes con ETM lapa-

roscópica como tratamiento de cáncer de recto extraperitoneal en un periodo comprendido entre 2003 y 2012 en un único hospital.

La distancia del tumor al margen anal fue medida por tacto rectal o por rectoscopio rígido. La estadificación local se realizó con resonancia magnética (RM) de alta resolución o ecografía endorrectal (EE). La estadificación se completó con tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, y antígeno sérico carcinoembrionario (CEA). Un equipo multidisciplinario constituido por cirujanos, radiólogos, oncólogos y radioterapeutas evaluó a cada uno de los pacientes en forma individual antes de iniciar el tratamiento. La indicación de neoadyuvancia con radioquimioterapia fue indicada en base al criterio de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).¹¹ A partir del 2009 la indicación fue exclusivamente para aquellos tumores T3 > 5mm, MRC < 1, adenopatías metástasis o invasión venosa extramural, toda previa valoración con RM. En el caso de los tumores de recto bajo la terapia neoadyuvante también fue indicada en aquellos con compromiso del plano interesfinteriano o de los músculos elevadores.

Las cirugías realizadas fueron: resección anterior (RA), RA con disección interesfinteriana y amputación abdominoperineal (AAP), todas ellas con ETM. Las cirugías con preservación de esfínteres fueron acompañadas con ileostomía de protección.

La población fue dividida en dos grupos de acuerdo a la distancia del tumor al margen anal. Grupo 1 (G1): cáncer de recto bajo (0-7 cm) y grupo 2 (G2): cáncer de recto medio (7-11 cm). Se compararon las variables demográficas, quirúrgicas, histopatológicas y oncológicas entre ambos grupos.

Las complicaciones tempranas fueron definidas como aquellas ocurridas dentro de los primeros 30 días luego de la cirugía y fueron categorizadas según la clasificación de Dindo-Clavien,¹² mientras que las complicaciones tardías se establecieron como aquellas luego de los 30 días de la cirugía.

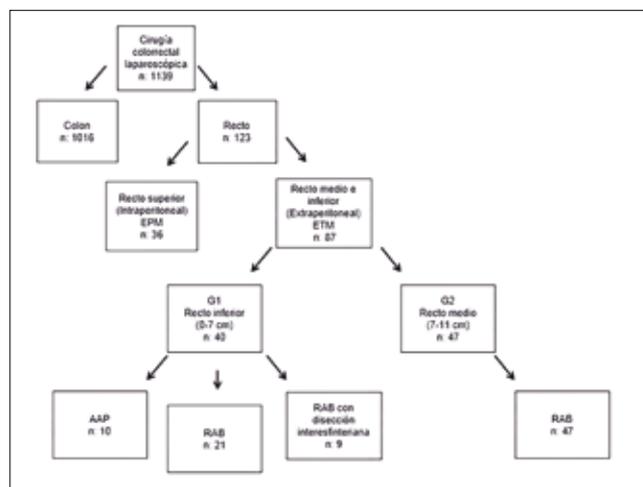
El análisis histopatológico fue realizado por médicos patólogos de la institución de manera estandarizada.¹³ La ETM completa se definió como una superficie de mesorrecto con un mínimo de irregularidades con una profundidad menor a 5 mm y ETM incompleta con defectos hasta la muscular propia. El margen de resección circunferencial (MRC) fue considerado positivo si las células malignas eran encontradas a una distancia menor a 1 mm entre el extremo más lateral del tumor y el MRC o entre márgenes comprometidos y el MRC. El seguimiento oncológico de cada paciente se realizó de acuerdo a las guías de cáncer colorrectal de la NCCN.¹¹

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS (versión 22, *SPSS Inc*, Chicago, IL, EE.UU.). Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de Chi y las variables continuas con la prueba t de *Student*. Las curvas de supervivencia fueron desarrolladas utilizando el método de Kaplan-Meier y las diferencias en la supervivencia a largo plazo se compararon mediante la prueba de *log-rank*. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Se realizaron 1.139 cirugías laparoscópicas para el tratamiento de cáncer colorrectal en el periodo analizado. Del total, 123 (10,8%) fueron por cáncer de recto, siendo 87 (70,7%) ETM laparoscópicas por cáncer de recto medio o inferior. Cuarenta pertenecieron a G1 (46%) y 47 (54%) a G2 (Figura 1). Las características demográficas fueron homologables entre ambos grupos (Tabla 1). La neoadyuvancia se indicó en 22 pacientes en G1 (55%) y en 21 pacientes en G2 (44,7%) ($p = NS$).

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes.



EPM: escisión parcial del mesorrecto.

ETM: escisión total del mesorrecto.

AAP: amputación abdominoperineal.

RAL: resección anterior baja.

No se encontraron diferencias en tiempo operatorio (G1: 4,5 vs G2: 4,1 horas, $p = \text{NS}$), mientras que la tasa de conversión fue superior para los tumores de recto medio (G2 29% vs G1 12%, $p = 0,05$). La estadía hospitalaria fue homologable en ambos grupos (G1: 5,3 vs G2 5,7 días, $p = \text{NS}$) y no se encontraron diferencias en el inicio de ruidos hidroaéreos e ingesta de líquidos y sólidos (Tabla 2). Las complicaciones globales postoperatorias dentro de los primeros 30 días no mostraron diferencias. La dehiscencia de la anastomosis tuvo una prevalencia de 3,3% (1/30) en G1 y 4,2% (2/47) en G2 ($p = \text{NS}$). No hubo mortalidad perioperatoria. Las complicaciones tardías fueron más frecuentes en G1 (30% vs 12,7%, $p = 0,04$) (Tabla 3).

Tabla 1. Variables demográficas.

	G1	G2	p
Edad	62,5 (29-85)	65,5 (30-86)	NS
Sexo (M:F)	18:22	31:16	NS
IMC *	25 (16-36)	27 (20-35)	NS
ASA ** > 2	4 (10%)	8 (17%)	NS

*IMC: índice de masa corporal.

**ASA: American Society of Anaesthesiologists physical status classification.

Tabla 2. Variables intraoperatorias y de recuperación postoperatoria.

	G1	G2	p
Tiempo quirúrgico (hs)	4,5 (2,3-8,5)	4,1 (2-8)	NS
Tasa de conversión	5 (12%)	14 (29%)	0,05
Estadía hospitalaria (días)	5,3 (3-24)	5,7 (2-37)	NS
RHA* (días)	1,2 (0-11)	1,2 (0-6)	NS
Ingesta de líquidos (días)	2,4 (1-14)	1,9 (0-7)	NS
Ingesta de sólidos (días)	3,5 (1-15)	3,0 (1-10)	NS

* Ruidos hidroaéreos.

La ETM fue completa en 85% de los pacientes en G1 y 89% de G2 ($p = \text{NS}$). El MRC fue positivo en 2 pacientes de cada grupo (G1 5% vs G2 4,2%, $p = \text{NS}$).

Los estadios anatomopatológicos fueron comparables en ambos grupos (Tabla 4).

Luego de una mediana de seguimiento de 41,8 meses

Tabla 3. Complicaciones postoperatorias.

Complicaciones	G1 (%)	G2 (%)	p
Tempranas			
Clavien I-II	13 (32,5)	9 (19,1)	NS
Clavien III-IV	4 (10)	7 (14,8)	NS
Clavien V	-	-	NS
Total	17 (42,5)	16 (34)	NS
Tardías			
Eventración	5 (12,5)	4 (8,5)	NS
Estenosis anastomótica	4 (10)	1 (2,1)	NS
Incontinencia	2 (5)	-	NS
Disfunción eréctil	1 (2,5)	-	NS
Fistula rectovaginal	-	1 (2,1)	NS
Total	12 (30)	6 (12,7)	0,04

Tabla 4. Variables anatomopatológicas.

	G1 (%)	G2 (%)	p
ETM completa*	34 (85)	42 (89)	NS
MRC positivo**	2 (5)	2 (4,2)	NS
Perforación tumoral	1 (2,5)	-	NS
Estadios			
0	4 (10)	2 (4,3)	NS
I	10 (25)	18 (38,3)	NS
II	8 (20)	8 (17)	NS
III	17 (42,5)	15 (31,9)	NS
IV	1 (2,5)	4 (8,5)	NS

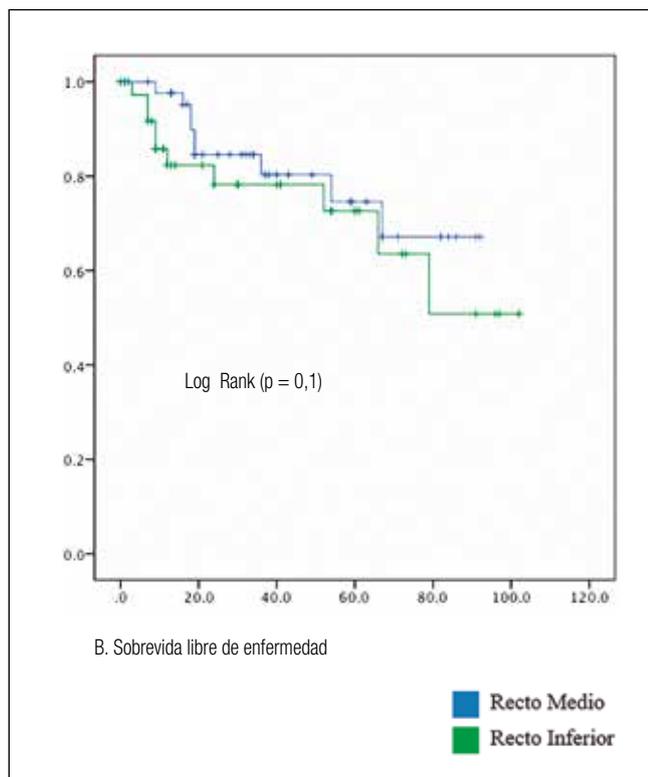
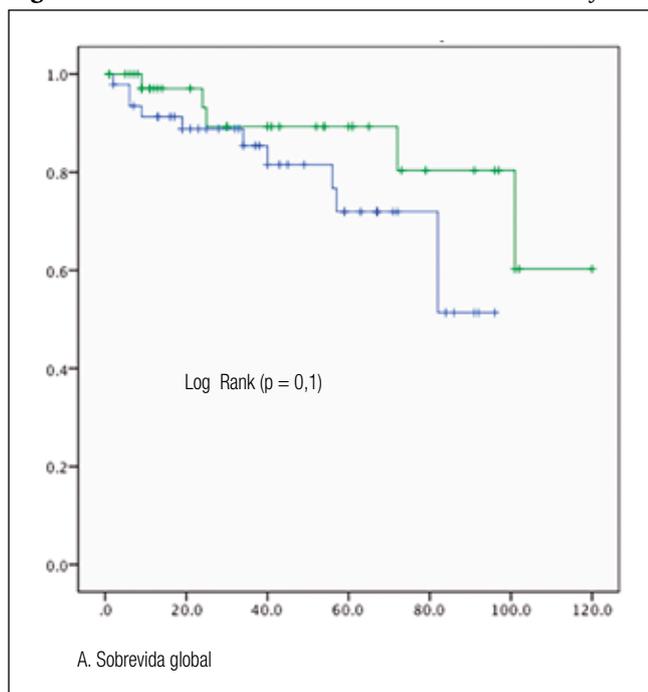
* ETM: escisión total del mesorrecto.

** MRC: margen de resección circunferencial.

(rango: 6-120) la recurrencia local y la distancia fue de 7,5% y 22,5% para G1 y de 10,6% y 14,9% para G2, respectivamente ($p = \text{NS}$). La sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue del 63% en G1 y del 74% en G2 ($p = 0,3$). La

sobrevida global a 5 años fue del 89% en G1 y del 72% en G2 ($p = 0,1$) (Figura 2 A y B).

Figura 2. Curvas de supervivencia en tumores de recto medio e inferior.



Discusión

Si bien los principios oncológicos de las técnicas resectivas del cáncer de recto han sido bien establecidos, no existen hasta el momento estudios que comparen la relación entre la altura del tumor de recto y los resultados postoperatorios y oncológicos en cirugía laparoscópica. En el presente estudio se evidenció que los tumores de recto bajo tuvieron resultados postoperatorios y oncológicos comparables con aquellos de recto medio mediante el abordaje laparoscópico.

La ETM es considerada un elemento crucial para lograr buenos resultados oncológicos en el cáncer de recto.² El abordaje laparoscópico del cáncer de recto ha demostrado ser seguro, con menor dolor postoperatorio, recuperación más temprana y similar supervivencia oncológica en comparación con la cirugía abierta.¹⁴⁻¹⁶ Sin embargo, a pesar de ofrecer una mejor visualización y ergonomía en la pelvis, la ETM laparoscópica continúa siendo un desafío en pacientes obesos, con pelvis estrecha o en tumores de recto muy bajos. En esta serie, la ETM completa se logró en el 85% de los pacientes con tumores de recto bajo y en el 89% de aquellos con tumores de recto medio. Por lo tanto, la factibilidad técnica de lograr una ETM completa no se veía afectada significativamente en centros con experiencia en cirugía colorrectal laparoscópica.

El MRC también afectaría los resultados oncológicos. Nagtegaal y col evidenciaron una recurrencia local del 16% a dos años de la cirugía en pacientes con MRC < 2 mm, mientras que en pacientes con un margen > 2 mm esta cifra disminuyó a un 5,8%.¹⁷ Wibe y col describieron una recurrencia local del 22% en pacientes con MRC < 1 mm en contra de un 5% en aquellos con MRC negativo, mientras que la recurrencia a distancia fue del 40% en el primer grupo y de 12% en el segundo.¹⁸ La cirugía laparoscópica parecería mejorar los márgenes libres en el cáncer de recto. En el estudio COLOR II la tasa de MRC positivo fue significativamente menor en aquellos con abordaje laparoscópico en comparación con la cirugía abierta (9% vs 22%, respectivamente).¹⁰ En la presente cohorte, el MRC resultó negativo en el 95% de los pacientes con cáncer de recto inferior y en el 95,8% de aquellos con cáncer de recto medio. Es probable que la laparoscopia mejore la visualización en la pelvis menor con imágenes magnificadas y bien iluminadas, provocando similares resultados en términos de márgenes quirúrgicos en tumores de recto medio e inferior.

Los tumores de recto inferior se han asociado a un peor pronóstico oncológico con tasas aumentadas de recurrencia local.^{3, 4} Si bien la mayor dificultad técnica

durante la disección en tumores más distales podría contribuir a estos resultados, también ha sido reportada una peor respuesta a la terapia neoadyuvante en tumores cercanos al margen anal.^{19,20} En la presente serie, no se logró identificar un comportamiento biológico diferente entre los tumores de recto medio e inferior, con similar tasa de respuesta patológica completa luego de la neoadyuvancia (4,3% vs 10%, $p = NS$). Sumado a esto, las tasas de recurrencia local y a distancia fueron comparables en ambos grupos y no se encontraron diferencias significativas en términos de sobrevida entre aquellos pacientes con cáncer de recto medio e inferior. Por lo tanto, no existiría relación entre la altura del tumor y los resultados oncológicos cuando se emplea el abordaje laparoscópico.

En cuanto a los resultados postoperatorios, estudios previos han descripto que la dehiscencia anastomótica sería más frecuente en tumores cercanos al margen anal. Rullier y col reportaron que aquellos tumores a una distancia < 5 cm del margen anal tenían mayor prevalencia de dehiscencia.²¹ Morán y Heald encontraron resultados similares en anastomosis que se encontraban a 6 cm o menos.²² En nuestra serie, la frecuencia global de dehiscencia de anastomosis fue del 3,9%, sin diferencias significativas entre tumores de recto medio e inferior (4,2% vs 3,3%, respectivamente). Sin embargo, en tumores de recto inferior encontramos mayor prevalencia de complicaciones tardías (30% vs 12,7%). Es esperable que en pacientes con tumores de recto muy bajos en los que se realiza una disección interesfinteriana el riesgo de incontinencia sea mayor. En la presente cohorte, se realizaron nueve resecciones anteriores bajas con disección interesfinteriana y dos pacientes (22%) presentaron incontinencia en el seguimiento a largo plazo. Además, un 50% de los pacientes sometidos a AAP presentaron una eventración paracolostómica.

A pesar del carácter retrospectivo del presente trabajo, se logró una completa recolección de datos con seguimiento a largo plazo de los pacientes y sin exclusión de ningún paciente por pérdida de seguimiento. Otra limitación sería el relativo número bajo de pacientes de nuestra serie. Sin embargo, según nuestro conocimiento no existen hasta el momento estudios previos que hayan evaluado el impacto en los resultados de acuerdo a la altura de los tumores de recto extraperitoneal en cirugía laparoscópica.

En conclusión, los pacientes con tumores de recto medio e inferior sometidos a ETM laparoscópica poseen similares resultados en términos de morbilidad quirúrgica, MRC libre, resección completa del mesorrecto, recurrencia y sobrevida. Por lo tanto, la altura tumoral no afecta

los resultados quirúrgicos ni oncológicos cuando se emplea el abordaje laparoscópico en pacientes con cáncer de recto extraperitoneal. Se requieren estudios prospectivos y con mayor número de pacientes para confirmar estos resultados.

Referencias

1. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-899.
2. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 335-356.
3. Haward RA, Morris E, Monson JR, Johnston C, Forman D. The long term survival of rectal cancer patients following abdominoperineal and anterior resection: results of a population-based observational study. *Eur J SurgOncol* 2005; 31: 22-28.
4. Wexner SD, Rotholtz NA. Surgeon influenced variables in resectional rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1606-1627.
5. Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons WJ, Dixon MF, Mapstone NP, Sebag-Montefiore D, Scott N, Johnston D, Sagar P, Finan P, Quirke P. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005; 242: 74-82.
6. Morris E, Quirke P, Thomas JD, Fairley L, Cottier B, Forman D. Unacceptable variation in abdominoperineal excision rates for rectal cancer: Time to intervene? *Gut* 2008; 57: 1690-1697.
7. Ricciardi R, Roberts PL, Read TE, Marcello PW, Schoetz DJ, Baxter NN. Variability in reconstructive procedures following rectal cancer surgery in the United States. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 874-880.
8. Den Dulk M, Putter H, Collette L, Marijnen CA, Folkesson J, Bosset JF, Rödel C, Bujko K, Pahlman L, van de Velde CJ. The abdominoperineal resection itself is associated with and adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomized clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45:1175-1183.
9. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718-1726.
10. Bonjer HJ, Deijen CL, Haglind E, COLOR II study group. A randomized trial of Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 194.
11. NCCN guidelines for treatment of cancer by site. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf. April 2015; Accessed 2 November 2015.

12. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6.336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213.
13. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, Frankel WL, Jessup JM, Kakar S, Minsky B, Nakhleh RE, Vauthey JN. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1539-1551.
14. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, Athanasiou T, Purkayastha S, Paraskeva P, Darzi AW, Heriot AG. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 413-424.
15. Abraham NS, Byrne CM, Young JM, Solomon MJ. Meta-analysis of non-randomized comparative studies of the short-term outcomes of laparoscopic resection for colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2007; 77: 508-516.
16. Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, Nishiguchi Y, Maeda K, Hirakawa K. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and conventional open surgery for colorectal cancer. *J Cancer* 2011; 2: 425-434.
17. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 350-357.
18. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Soreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 327-334.
19. Guillem J, Chessin D, Shia J, Suriawinata A, Riedel E, Moore HG, Minsky BD, Wong WD. A prospective pathologic analysis using whole-amount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy. *Ann Surg* 2007; 245: 88-93.
20. Restivo A, Zorcolo L, Cocco IM, Manunza R, Margiani C, Marongiu L, Casula G. Elevated CEA levels and low distance of the tumor from the anal verge are predictors of incomplete response to chemoradiation in patients with rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 864-871.
21. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 355-358.
22. Moran B, Heald R. Anastomotic leakage after colorectal anastomosis. *Semin Surg Onco* 2000; 118: 244-248.