

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Endosonografía rectal y radioquimioterapia preoperatoria en cáncer de recto

Drs. GONZALO SOTO D, FRANCISCO LÓPEZ K, ALEJANDRO ZÁRATE C,
GEORGE PINEDO M, ALVARO ZÚÑIGA D, ALEJANDRO RAHMER O

Departamento de Cirugía Digestiva. Pontificia Universidad Católica de Chile

RESUMEN

Introducción: pareciera que la interpretación endosonográfica (ER) del tumor y linfonodos de pacientes con cáncer de recto se dificulta después de la radioquimioterapia (RQT). *Objetivo:* estudiar las modificaciones en el tumor y los linfonodos después de la RQT, y evaluar la utilidad de la ER en la etapificación del paciente irradiado. *Material y Método:* los pacientes con tumor del tercio medio e inferior, T3/T4 y/o N(+) ingresaron a nuestro protocolo de RQT que consiste en 4500 cG, y 5- FU durante 5 semanas; luego de 4 a 6 semanas se realizó la cirugía. Se estudió retrospectivamente 18 pacientes con evaluación ER antes y después de la RQT. Se comparó los resultados de la ER antes de la RQT con la anatomía patológica (AP); los resultados de la ER antes y después de la RQT; y los resultados de la ER después de la RQT con la AP. *Resultados:* la AP mostró una reducción del T en 44% de los casos, y del N en el 67%, produciendo una disminución de pacientes en etapa III de 77% a 16%. La ER informó una reducción post RQT del T en 33% de los casos, y del N en 61%, produciendo una disminución de pacientes en etapa III de 77% a 22%. La concordancia entre la ER post RQT y la AP fue de 50% para el T, y de 69% para el N. El valor predictivo positivo de la ER para predecir un valor T igual o menor a T2 fue de 80%, y para predecir ausencia de compromiso linfonodal de 86%. *Conclusiones:* después de la RQT, la precisión de la ER para evaluar el compromiso parietal es menor que en el paciente no irradiado; en cambio, para predecir la ausencia de compromiso linfonodal, pareciera alcanzar valores similares.

PALABRAS CLAVES: *Endosonografía rectal, radioterapia preoperatoria, neoadyuvancia, cáncer de recto*

SUMMARY

Introduction. Apparently ultrasound interpretation of tumors and lymphnodes in patients with rectal cancer is difficult after radio and chemotherapy (RC). *Objectives.* To study the changes in the tumor and lymphnodes after RC, and evaluate if rectal endosonography (RE) is useful in the etapification of the irradiated patient. *Material and Methods.* Patients with rectal tumors of the middle and lower thirds of the rectum, with T3/T4 tumors or N(+) were included in our RC protocol. This consists in 4500 cG and 5-Fu during 5 weeks; after 4-6 weeks surgery was performed. Eighteen patients were studied retrospectively with RE evaluation before and after RC. We compared RE results before RC with pathology; RE results before RC with ER results after RC, and RE results after RC with pathology results. *Results.* The pathology reports showed a reduction of T in 44% of the cases and of N in 67% of cases, producing a decrease of the number of patients in Stage III from 77% to 16%. The RE informed a decrease post RC of T in 33% of the cases and of N in 61% of cases, producing a decrease of the number of patients in Stage III from 77% to 22%.

The concordance between RE post RC and pathology was 50% for T and 69% for N. The positive predictive value of RE to predict T0, T1 or T2 was 80%, and to predict the absence of lymphnodes was 86%. *Conclusions.* After RC, the precision of RE to evaluate parietal invasion is less accurate than in non irradiated patients; nevertheless, the accuracy to predict absence of lymphnodes involvement seems not to be altered.

KEY WORDS: *Rectal ultrasonography, preoperative radiotherapy, neoadjuvant therapy, rectal cancer*

INTRODUCCIÓN

La radioquimioterapia (RQT) preoperatoria ha sido incorporada en la mayoría de los centros como terapia neoadyuvante para los pacientes con cáncer de recto en que se sospecha una invasión tumoral transmural (T3-T4) y/o metástasis ganglionares (N(+)).^{1,2} Estudios multicéntricos han demostrado su capacidad en disminuir la tasa de recidiva local, y en aumentar la sobrevida global.³⁻⁵ Desde un punto de vista conceptual, la reducción del tamaño tumoral permitiría un mejor acceso a la pelvis lo que a su vez se traduce en una tasa menor de resecciones R1 y R2. La RQT ha logrado disminuir el tamaño del tumor y de este modo la invasión parietal ("downstaging") en rangos de 41 a 48%. Por otra parte, entre un 48 y 78% de los linfonodos sospechosos de presentar metástasis, han resultado negativos después de la aplicación de RQT. La mayor parte de los autores concuerda en que entre 5 y 36% de los pacientes sometidos a RQT presenta una respuesta tumoral completa (T0 N0).⁶⁻⁹ Intentando homologar estos resultados con aquellos observados por Nigro¹⁰ en el tratamiento del cáncer espinoceleular del ano, algunos autores han planteado la posibilidad de no operar a los pacientes con cáncer de recto después de una respuesta tumoral completa.¹¹

Esta importante respuesta parcial y o total a la RQT ha hecho necesario el poder contar con un examen de etapificación preoperatoria efectivo. La endosonografía rectal (ER) constituye en la actualidad uno de los exámenes de elección en la etapificación preoperatoria de los pacientes con cáncer de recto no sometidos a RQT. Los valores de concordancia para la invasión del tumor en la pared rectal (T) varían entre 69 y 94%, en tanto que para el compromiso linfonodal (N) fluctúan entre 64 y 86%.^{6,8,12-14}

Sin embargo, los cambios secundarios a la RQT dificultan la interpretación de la ER en el paciente irradiado. Los valores de concordancia descritos varían entre 50 y 58% para el T, y entre 40 y 86% para el N, y probablemente se deban a la dificultad en diferenciar el tumor propiamente tal, del edema y la fibrosis secundarios a la RQT.^{6,8,14-16}

Los objetivos de este trabajo son estudiar las modificaciones en el tumor y los linfonodos inducidas por la RQT, y, además, evaluar la utilidad de la ER post RQT en la etapificación de los pacientes con cáncer de recto.

MATERIAL Y MÉTODO

Desde diciembre 1999, todos los pacientes de nuestro hospital con diagnóstico de adenocarcinoma del recto, son estudiados en el preoperatorio con ER. Los resultados del examen son ingresados en forma prospectiva a una base de datos computacional. El endosonógrafo utilizado es un Bruel & Kjaer provisto de un brazo rígido 1850, con un transductor, para la evaluación rectal, de 7 MHz que gira en 360°. Estudiamos la infiltración tumoral en la pared (uT) y en los linfonodos (uN) según la clasificación sonográfica TNM. Nuestra capacidad de distinguir una lesión T1, T2 de una T3, T4 alcanza, en el paciente no irradiado, valores predictivos positivos (VPP) de 93%, y valores predictivos negativos (VPN) de 71%. Para el compromiso linfonodal el VPP es de 70%, y el VPN de 63%.¹⁷ Antes del procedimiento, se realiza una rectoscopia rígida para medir la distancia entre el borde inferior del tumor y el margen anal, con lo que ubicamos el tumor en alguno de los tercios del recto: inferior (0-7cm), medio (8-11) y superior (12-15).

Desde la introducción de la ER, incluimos los pacientes con tumor uT3, uT4, y/o N(+) en un protocolo de neoadyuvancia que incluye 5-Fu (750mg/m²) por 5 días, descanso de una semana, y luego un total de 4500 cGy más infusión continua de 5 FU (200mg/m²), durante 5 semanas. Luego de 4 a 6 semanas de concluida la RQT, se realiza la resección oncológica correspondiente.

Entre diciembre 1999 y agosto 2002, se han efectuado 417 ER en nuestro Hospital. De éstas, 137 se realizaron por un tumor rectal; 60 de estos pacientes fueron tratados en nuestra Institución. De acuerdo a los criterios señalados en el protocolo de neoadyuvancia, 38 pacientes fueron seleccionados para RQT preoperatoria concurrendo a un control con ER post RQT 21 de ellos. Tres pacientes rechazaron la cirugía, uno de los cuales presentaba

una respuesta tumoral completa a la ER. De este modo, 18 pacientes con ER pre y post RQT se operaron y son quienes constituyen este estudio.

Todos los pacientes fueron evaluados por el mismo observador, tanto antes como después de la RQT. Se comparó los resultados de la ER pre RQT con aquellos de la anatomía patológica (AP) en cuanto a infiltración tumoral en la pared y en los linfonodos. Por otro lado, se evaluó los cambios endosonográficos post RQT mediante la comparación de los resultados de la ER realizada antes y después de la RQT en cuanto a tamaño tumoral, invasión tumoral de la pared y compromiso linfonodal. Finalmente, se evaluó la capacidad de la ER para etapificar el compromiso tumoral parietal y linfonodal después de la RQT.

El estudio estadístico para evaluar la efectividad de la ER post RQT se realizó mediante dos tipos de análisis. El primero correspondió al grado de concordancia entre el informe ER y aquel de la AP, en cuanto al T y N de cada paciente. El segundo tipo de análisis se realizó con el fin de evaluar la capacidad de la ER para predecir grados menores de invasión en la pared (uT0, uT1, uT2), y la ausencia de compromiso linfonodal. Para ello, se calcularon los VPP y VPN para detectar una infiltración parietal igual o menor a T2, y para predecir el compromiso linfonodal.

RESULTADOS

La muestra quedó constituida por 11 hombres (61%) y 7 mujeres (39%), la edad mediana fue 61 años (37-83). El 72% de los pacientes presentó un tumor en el tercio inferior, y el 28% en el tercio medio, siendo la distancia mediana al margen anal de 5 cm.³⁻⁹ La distribución por uTNM pre RQT se muestra en la Tabla 1; destaca que el 77% de los pacientes se encontraban en etapa III antes de la RQT.

Todos los pacientes se irradiaron según protocolo. La irradiación promedio fue de 4632 cGy (4500- 5040), y se realizó luego de un tiempo mediano de 19 días (11-32) después de la primera ER. El 93,75% de los pacientes recibió quimioterapia concomitante, a una dosis promedio de 5-FU de 199,5 mg/m²/d por una duración promedio de 4,9 semanas. La duración mediana de la neoadyuvancia fue de 35 días (22-50) y la cirugía se llevó a cabo luego de una mediana de 42 días (33-70). El lapso mediano entre la ER post RQT y la cirugía fue de 7 días (1-27).

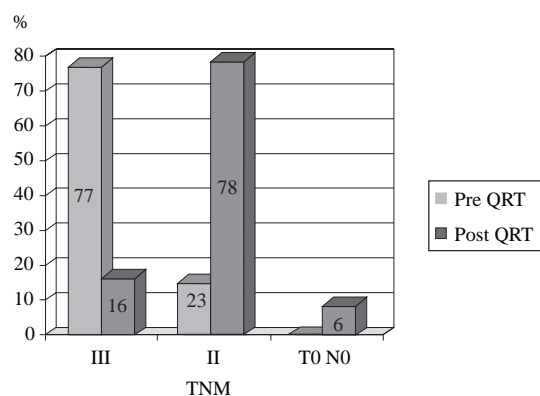
Los resultados TNM de la anatomía patológica (AP) post RQT se muestran en la Tabla 1. La comparación entre la ER pre RQT y la AP en cuanto a

Tabla 1
INFILTRACIÓN EN LA PARED Y COMPROMISO LINFONODAL EN LA ENDOSONOGRAFÍA RECTAL PRE Y POSTRADIOQUIMIOTERAPIA, Y EN LA PIEZA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

Paciente	ER PRE RQT (uTNM)	ER POST RQT (uTNM)	AP (pTNM)
1	T3 N+	T0 N0	T1 N0
2	T3 N0	T3 N0	T3 N0
3	T3 N+	T3 N0	T2 N0
4	T3 N0	T3 N0	T3 N0
5	T3 N+	T1 N0	T2 N0
6	T3 N+	T2 N0	T0 N0
7	T3 N+	T2 N0	T3 N1
8	T3 N+	T0 N+	T0 N1
9	T3 N+	T3 N+	T3 N0
10	T3 N+	T3 N0	T4 N0
11	T3 N0	T3 N0	T2 N0
12	T4 N0	T3 N0	T2 N0
13	T3 N+	T3 N0	T2 N1
14	T3 N+	T3 N0	T3 N0
15	T3 N+	T3 N0	T3 N0
16	T3 N+	T3 N+	T3 N0
17	T3 N+	T3 N0	T3 N0
18	T3 N+	T3 N+	T3 N0

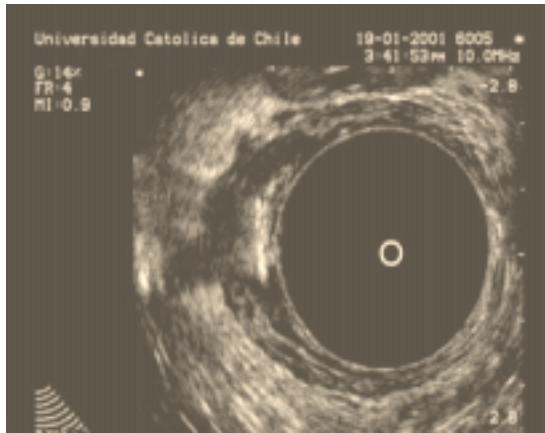
ER: Endosonografía rectal; RQT: Radioquimioterapia; AP: Anatomía patológica.

compromiso parietal y linfonodal se muestra en la Figura 1. Se aprecia que el 44% de los pacientes presentó una disminución del T, y el 67% del N. Al

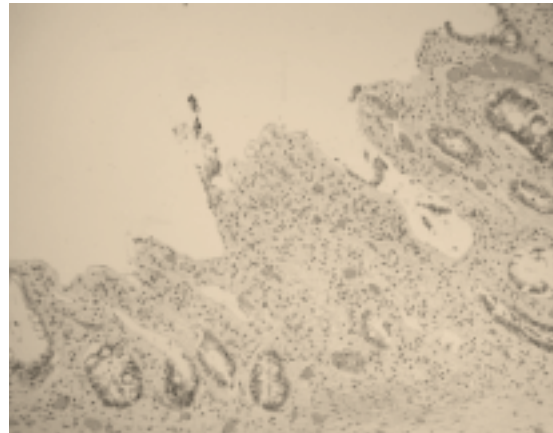


T		N	
Downstaging	44%	Downstaging	67%
Sin variaciones	50%	Sin variación	33%
Upstaging	6%		

Figura 1. Cambios en la invasión tumoral de la pared (T), los linfonodos (N), y en la etapificación TNM después de radioquimioterapia (AP versus ER preRQT).



A) Endosonografía rectal antes de radioquimioterapia (uT3N+)



B) Corte histopatológico: no hay evidencia de tumor residual

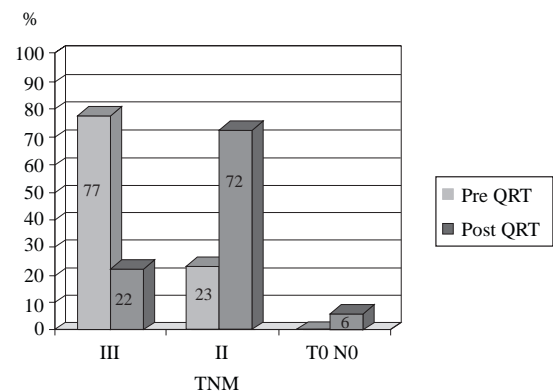
Figura 2. Paciente con regresión tumoral completa después de radioquimioterapia.

reagrupar estas mismas cifras por etapa TNM, se evidencia una disminución de la tasa de pacientes en etapa III de un 77 a un 16%; por otra parte, la tasa de pacientes en etapa II aumentó de 23% antes de la RQT, a 78% luego de ésta (Figura 1). Se evidencia también la regresión patológica completa del tumor y sus linfonodos en un caso (5,5%); se trata de un tumor uT3 N(+) ubicado a 4 cm del margen anal, irradiado con 4500 cGy, operado a las 10 semanas post RQT, y cuya pieza quirúrgica mostró una lesión ulcerada con cortes seriados repetidamente negativos para células neoplásicas (Figura 2). Este paciente fue catalogado por la ER post RQT como uT2 N(0).

Al comparar los resultados de la ER antes y después de la RQT, se evidenció una disminución endosonográfica del tamaño tumoral en el 65% de los casos, y en el número de cuadrantes comprometidos en 41% de los tumores. Los cambios endosonográficos post RQT en el compromiso parietal y linfonodal se muestran en la Figura 3. Se aprecia que según la ER, el 33% de los pacientes presentó una disminución del uT, y el 61% en el uN. Al reagrupar éstas mismas cifras por etapa TNM, se aprecia una disminución de la tasa de pacientes en etapa III de un 77 a un 22%; por otra parte, la tasa de pacientes en etapa II aumentó de 23% antes de la RQT, a 72% después de ésta (Figura 3). Debe destacarse que en dos pacientes, la ER post RQT sugirió regresión completa de la invasión tumoral parietal, uno de los cuales tampoco evidenciaba compromiso linfonodal (Figura 4).

Al comparar los resultados de la ER post RQT con la AP, se aprecia una concordancia para la invasión parietal (T) en el 50%, una sobrestapificación en el 28%, y una subetapificación en el 22% de los

casos. En cuanto al compromiso ganglionar (N), la concordancia se logra en el 69%, se sobrestapifica en el 19%, y se subetapifica en el 12% de los casos. Ahora, al evaluar la capacidad de la ER post RQT de predecir grados menores de invasión parietal como linfonodal, se aprecia que el VPP, para predecir un tumor T2 o menos, es de 80%, y el VPN de 69%. Por otra parte, el VPP para predecir compromiso linfonodal es de 25%, y el VPN de 86%. Por tanto, el valor predictivo para diagnosticar un tumor T2 o menos, sin compromiso linfonodal, supera el 80%.



T		N	
Downstaging	44%	Downstaging	67%
Sin variaciones	50%	Sin variación	33%
Upstaging	6%		

Figura 3. Cambios endosonográficos en la invasión tumoral de la pared (T), los linfonodos (N), y en la etapificación TNM después de radioquimioterapia (ER post RQT versus ER pre RQT).

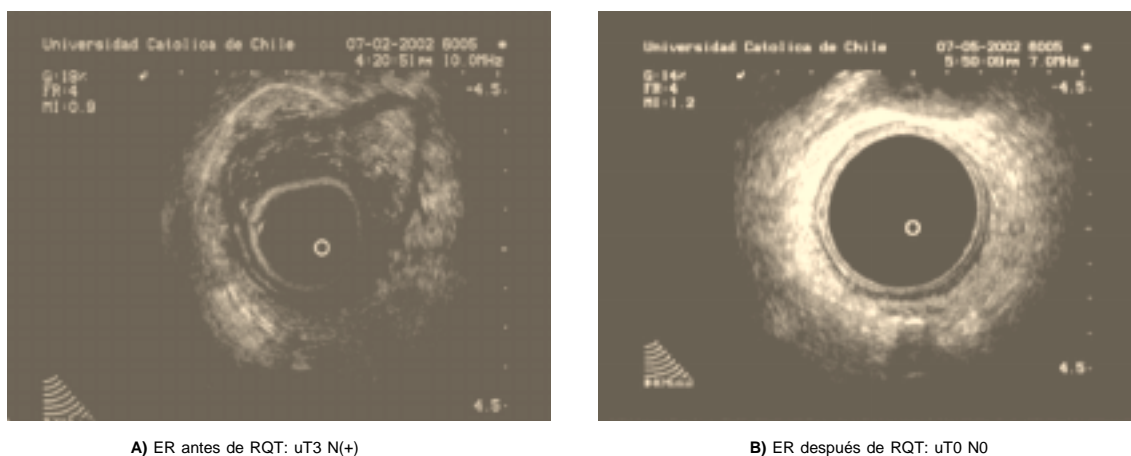


Figura 4. Regresión endosonográfica completa después de radioquimioterapia.

DISCUSIÓN

La endosonografía rectal (ER) ha sido incorporada estas últimas décadas con el objetivo de mejorar la etapificación preoperatoria de los pacientes con cáncer de recto. Aun cuando los resultados son comparables a la resonancia nuclear magnética, su principal ventaja consiste en su menor costo, accesibilidad, y posibilidad de ser realizado por el mismo cirujano.¹⁸ La literatura describe, en el paciente no irradiado, concordancias globales entre sus resultados y aquellos de la anatomía patológica que varían entre 69 y 94% para la invasión en la pared, y entre 73 a 86% para el compromiso linfonodal.^{6, 8, 12-14}

Por su parte, la terapia adyuvante para el cáncer de recto localmente avanzado ha sido incorporada esencialmente en un intento de disminuir las tasas de recidiva local y de sobrevida, así como para incrementar las operaciones preservadoras del esfínter anal.¹ Estudios multicéntricos han demostrado la superioridad de la radioquimioterapia (RQT) sobre la radioterapia y la cirugía sola en lo que refiere esencialmente al control local.^{4,5} Más recientemente también se ha evidenciado un aumento significativo en la sobrevida global de los pacientes que reciben radioterapia preoperatoria, al compararlos con la cirugía sola.^{3,19} Existen estudios contradictorios acerca de los efectos colaterales, especialmente a nivel de la función esfintérica y de la toxicidad por radioterapia; estudios prospectivos en curso debieran precisar su real impacto en el futuro.²⁰⁻²² Actualmente, la mayoría de los centros administra RQT preoperatoria para los pacientes con cáncer de recto del tercio medio e

inferior T3- T4 y/o N(+). La respuesta a la RQT preoperatoria ha sido estudiada en varios trabajos, describiéndose una disminución del tamaño tumoral, de la penetración parietal (T), así como del compromiso linfonodal (N); de esta forma se describe un "downstaging" que varía entre 41 y 48% para el T y de 48 a 78% para el N.^{6-9,23} La mayoría de las series describen incluso respuestas tumorales completas tanto en la pared como en los linfonodos (TON0) que varían entre 5 y 36%.^{6,8,9,15,24} Por ello, algunos autores han planteado la posibilidad de realizar tratamientos locales, o incluso solamente una observación cuidadosa para los casos con respuesta tumoral completa.^{11,25,26}

Sin embargo, la determinación de tales tratamientos conservadores requiere de una evaluación confiable del tumor residual, tanto respecto de la invasión parietal como linfonodal. La literatura describe cifras variables respecto de la concordancia de la ER con la AP, las casuísticas son pequeñas, los estudios generalmente retrospectivos, por lo que no se puede aún sacar conclusiones definitivas.²⁵

Nuestro trabajo muestra una respuesta tumoral importante a la RQT, con tasas de disminución en la invasión parietal (44%) y linfonodal (67%) comparables con lo que se describe en la literatura; esto es más evidente al ver que el porcentaje de pacientes en etapa III pasó de 77% antes, a 16% después, de la RQT. Desde el punto de vista endosonográfico esta respuesta se expresa en una disminución importante del tamaño tumoral (65%), y de los valores T y N. Sin embargo, la endosonografía tiende a sobrevaluar la penetración en la pared del tumor residual, y, por tanto, a subvalorar el impacto de la RQT.

En el paciente irradiado, se produce cambios inflamatorios, edematosos y fibrosos que dificultan la interpretación endosonográfica, especialmente de la pared rectal. Las capas endosonográficas clásicas no se vislumbran tan precisamente, y el engrosamiento e irregularidades de las distintas capas dificultan precisar su origen inflamatorio o tumoral.^{6,13-16,27} La presencia de estos cambios post RQT pudieran explicar el 28% de sobreestimación endosonográfica para el T que observamos en nuestra serie; la mejor ilustración de este fenómeno lo constituye el caso de respuesta tumoral completa que había sido informado por la ER post RQT como uT2 uN0. Los valores de concordancia absoluta entre el T de la ER y aquél de la AP paciente a paciente (50%), son claramente inferiores a aquellos del paciente no irradiado probablemente por las dificultades ya mencionadas. Sin embargo, los VPP para determinar niveles menores de invasión parietal (T0, T1, T2) son superiores (80%), pero evidentemente requieren de casuísticas mayores para su validación. Significan que la capacidad de la ER para predecir un tumor T2 o menos en nuestra serie, es de 80%. Nos pareció interesante poder reagrupar estos estadios tempranos, ya que su correcta identificación después de la RQT pudiera influir en la eventualidad de un tratamiento conservador. Además, nos permitió realizar el cálculo de los valores predictivos positivos y negativos.

Respecto de la evaluación del compromiso linfonodal, pareciera que la RQT dificultara en menor medida la interpretación endosonográfica. El VPN de 86% concuerda con lo descrito en la literatura y se compara en forma favorable con el observado en el paciente no sometido a radioterapia (López y cols). Esto sugiere que la capacidad de predecir la ausencia de compromiso linfonodal es de 86%. Aun cuando estos resultados se encuentran distantes del 100% de predicción (ideal), consideramos que estos valores pueden ser de importancia cuando se deba decidir respecto a un alternativa terapéutica más conservadora especialmente en el paciente de alto riesgo quirúrgico.

A modo de conclusión podemos decir que la RQT, además de disminuir el compromiso parietal y linfonodal de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, produce modificaciones que dificultan la interpretación endosonográfica de la invasión tumoral parietal. Se sugiere que la capacidad de la ER para predecir el compromiso linfonodal luego de la RQT no se afecta.

Se requiere realizar estudios prospectivos con casuísticas mayores de tal forma de poder evaluar la real capacidad de la ER para planificar con seguridad tratamientos conservadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lavery I, Lopez K F, Pelley R, Fine R: Treatment of colon and rectal cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 535- 69.
2. Casillas S, Pelley R, Milsom J: Adjuvant therapy for colorectal cancer. Present and future perspectives. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 977-92.
3. Trial SRC: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Eng J Med* 1997; 336: 980-7.
4. Group GTS: Prolongation of the disease-free interval in surgical treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-72.
5. Krook J, Moertel G, Gunderson L *et al*: Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-15.
6. Williamson P, Hellinger M, Larach S, Ferrara A: Endorectal ultrasound of T3 and T4 rectal cancers after preoperative chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 45-9.
7. Theodoropoulos G, Wise W, Padmanabhan A *et al*: T- Level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 895- 903.
8. Fleshman J, Myerson R, Fry R, Kodner I: Accuracy of transrectal ultrasound in predicting pathological stage of rectal cancer before and after preoperative radiation therapy. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 823-9.
9. Read T, McNevin M, Gross E *et al*: Neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the rectum: tumor response and acute toxicity. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 513-22.
10. Nigro N: Multidisciplinary management of cancer of the anus. *World J Surg* 1987; 11: 446-51.
11. Habr-Gama A, Souza P, Ribeiro U *et al*: Multimodality therapy in low rectal cancer. Long term outcome of complete responders. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: A5- A26.
12. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee S *et al*: Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 10-5.
13. Kumar A, Howard Scholefield J: Endosonography of the canal anal and rectum. *World J Surg* 2000; 24: 208-15.
14. Napoleon B, Pujol B, Berger P *et al*: Accuracy of endosonography in the staging of rectal cancer treated by radiotherapy. *Br J Surg* 1991; 78: 785-8.
15. Gavioli M, Bagni A, Piccagli I *et al*: Usefulness of endorectal ultrasound after preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1075-83.
16. Kahn H, Alexander A, Rakinic J *et al*: Preoperative staging of irradiated rectal cancers using digital rectal examination, computed tomography, endorectal ultrasound, and magnetic resonance imaging does not accurately predict T0, N0 pathology. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 140-4.

17. López KF, Pinedo G, Soto DG, Avendaño R: In press.
18. Kim N, Kim M, Yun S *et al*: Comparative of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon rectum* 1999; 42: 770-5.
19. Delaney C, Lavery I, Brenner A *et al*: Preoperative radiotherapy improves survival for patients undergoing total mesorectal excision for T3 low rectal cancers. *Ann Surg* 2002; 236: 203-7.
20. Frykholm G, Glimelius B, Pahlman L: Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 564-73.
21. Birnbaum E, Dreznik Z, Myerson R, *et al*. Early effect of external beam radiation therapy of the anal sphincter: a study using anal manometry and transrectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 757-61.
22. Tjandra J, Reading D, McLachlan S, *et al*. Phase II clinical trial of preoperative combined chemoradiation for T3 and T4 resectable rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1113-22.
23. Bozzetti F, Baratti D, Andreola S *et al*: Preoperative radiation therapy for patients with T2- T3 carcinoma of the middle- to- lower third rectum. *Cancer*; 86: 398-404.
24. Onaitis M, Noone R, Hartwig M *et al*: Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcome from a 13-year institution experience. *Ann Surg* 2001; 233: 778-85.
25. Sengupta S, Tjandra J: Local excision of rectal cancer. What is the evidence? *Dis Colon rectum* 2001; 44: 1345-61.
26. Kim C, Yeatman T, Coppola D *et al*: Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg* 2001; 234: 352-9.
27. Hiotis S, Weber S, Cohen A *et al*: Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 131-6.