

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

**RESECCIÓN MULTIVISCERAL EN EL CÁNCER DE
COLON Y RECTO: FACTORES PRONÓSTICOS.**

Trabajo de tesis doctoral presentada por M^a José Mañas Gómez para obtener el grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona, dirigida por el Prof. Eloy Espin Basany, Dr. Manuel López Cano y Prof. Manel Armengol Carrasco.

Barcelona Octubre 2015



Universitat Autònoma de Barcelona

El Prof. Eloy Espin, Dr. Manuel López Cano y el Prof. Manel Armengol Carrasco, del Hospital Universitario Vall d'Hebron, certifican que la tesis doctoral titulada **“Resección multivisceral en el cáncer de colon y recto: factores pronósticos”** presentada por M^a José Mañas Gómez ha sido realizada bajo su dirección y cumple todos los requisitos que dicta la normativa para la presentación de tesis doctorales como compendio de publicaciones vigente en la Universidad Autónoma de Barcelona y en la Facultad de Medicina.

Prof. Eloy Espin

Dr. Manuel López Cano

Prof. Manel Armengol

Barcelona, a 22 de Octubre de 2015

*A mis padres,
a Manolo, Xavi y Sonia*

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por todo su esfuerzo y dedicación, por sus enseñanzas y por ser un ejemplo para mí. Sin ellos no hubiera alcanzado mis metas y objetivos. Sin ellos no sería la persona que soy.

A Manolo, por ser un apoyo incondicional, por toda una vida juntos, por su paciencia, por haberme enseñado a ser mejor persona.

A mi hermana Sonia, por el cariño y el amor que me ha dado desde que nací. Por su protección y por haber sido y ser un ejemplo de superación y constancia.

A mi abuela, por toda una vida dedicada a la familia, por ser un ejemplo de trabajo y perseverancia, por todo el amor recibido.

A mi hijo, Xavi, por enseñarme una parte del mundo desconocida para mí, sin duda me hace ser mejor.

Al Prof. Eloy Espin, por todo el tiempo dedicado como tutor. Por su esfuerzo realizado como jefe, compañero y mentor quirúrgico. Por todo lo que me ha enseñado, y por la confianza depositada en mí.

Al Dr. Manuel López Cano y Prof. Manel Armengol por su trabajo como co-directores de esta tesis doctoral, y por su enseñanzas durante mi periodo de residencia.

Al Dr. Vallribera, adjunto y compañero. Por sus ganas de enseñar, trabajar, por su apoyo en momentos buenos y malos. Por hacerme crecer como profesional y como persona.

A todos los adjuntos de la Unidad de Cirugía Colorrectal, por su paciencia y sus enseñanzas. A todos los adjuntos con los que he coincidido durante mi período de residencia, que han influido de alguna manera en mi formación.

A todos mis compañeros de residencia, y especialmente a Rafa Villalobos, que desde el primer día me protegió, me enseñó y me ayudó.

A Cristina Mauriz, secretaria de la Unidad de Cirugía Colorrectal, por su constante ayuda.

A mi equipo actual, por ser compañeros y amigos. Por su motivación, por su ayuda, por hacer que siga disfrutando, aprendiendo y superándome en el día a día.

RELACIÓN DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

CCR	Cáncer colorrectal.
TC	Tomografía Axial Computarizada.
RMN	Resonancia Magnética Nuclear.
CEA	Antígeno Carcinomaembrionario.
TNM	Clasificación TNM: Tumor, Nodul, Metastasis.
UICC	Union Against Cancer.
AJCC	American Joint Comittee on Cancer.
R	Clasificación R: radicalidad.
QT	Quimioterapia.
RT	Radioterapia.

INDICE

INTRODUCCIÓN	17
1.1 Epidemiología Cáncer Colorrectal	17
1.2 Diagnóstico	19
1.3 Estadiaje del Cáncer Colorrectal	22
1.4 Tratamiento quirúrgico del Cáncer Colorrectal	25
1.5 Seguimiento	26
1.6 Cáncer Colorrectal localmente avanzado	28
JUSTIFICACIÓN	35
OBJETIVO	39
COPIA DE LAS PUBLICACIONES	43
Artículo I: Multivisceral Resection for Colon Cancer: Prognostic Factors	45
Artículo II: Multivisceral resection for locally advanced rectal cancer: prognostic factors influencing outcome	53
DISCUSIÓN	63
CONCLUSIONES	77
REFERENCIAS	81

INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es un problema mundial, con una incidencia anual de aproximadamente 1 millón de casos y una mortalidad anual de más de 500.000 personas. El número absoluto de casos aumentará en las próximas dos décadas como resultado del envejecimiento y la expansión de las poblaciones, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo (1). El CCR es una de las neoplasias malignas más frecuentes en la Unión Europea (2). Así mismo es el cáncer más frecuente en España, cuando se consideran ambos sexos (3, 4, 5), con aproximadamente 30000 casos nuevos anuales (3), y constituye la segunda causa de muerte por cáncer, detrás del de pulmón, aunque las cifras se sitúan por debajo de la media europea (6-7). Todo ello supone un problema importante de salud generando además un gran gasto sanitario.

La distribución mundial de este tumor es muy heterogénea, existiendo una asociación con la prevalencia de los diferentes factores de riesgo, observándose diferencias en áreas geográficas de un mismo país. Las tasas de incidencia ajustada por edad más elevada corresponden a Estado Unidos, en hombres (caucásicos 46.5 por 100.000 habitantes y afroamericanos 48.3) y en mujeres (caucásicas 30.1 y afroamericanas 36.6 por 100.000). La menor incidencia corresponde a los países africanos y a la India. Hong Kong, con una población singular, presenta una incidencia similar a las tasas occidentales más elevadas (35.1 por 100.000 hombres, 28.0 en mujeres), y muy superiores a las habituales en China (Tianjin 12.8 en hombres, 10.5 en mujeres) (8-9). En cuanto a mortalidad, en España el CCR supone la segunda causa de muerte por cáncer, tanto en varones como en mujeres, como cuando se consideran conjuntamente ambos sexos (10). El CCR es la segunda causa de muerte

por cáncer en la mayoría de países desarrollados. En Europa, las tasas de mortalidad normalizadas por edad han aumentado en Europa del este y meridional, mientras que se han nivelado en el resto de países Europeos; España ocupa una posición intermedia en cuanto incidencia y mortalidad por CCR (11).

El sexo es un factor relacionado con la incidencia del CCR, existiendo diferencias estimadas a través de la razón de tasas hombre/mujer, siendo superiores en el hombre, tanto en el cáncer de colon (Navarra = 1.3; Detroit = 1.5; Ontario = 1.4; Torino = 1.5) como en el cáncer de recto (Navarra = 2; Detroit = 1.6; Ontario = 1.8; Torino = 1.5) (9).

La incidencia del CCR varía en función de la edad, aumentando de forma notoria a partir de los 50 años (figura 1), incrementándose cada década entre 1.5 y 2 veces. El 92.5% de los casos se producen por encima de los 50 años de edad y el 78% se registran antes de los 80 años de edad (6, 12).

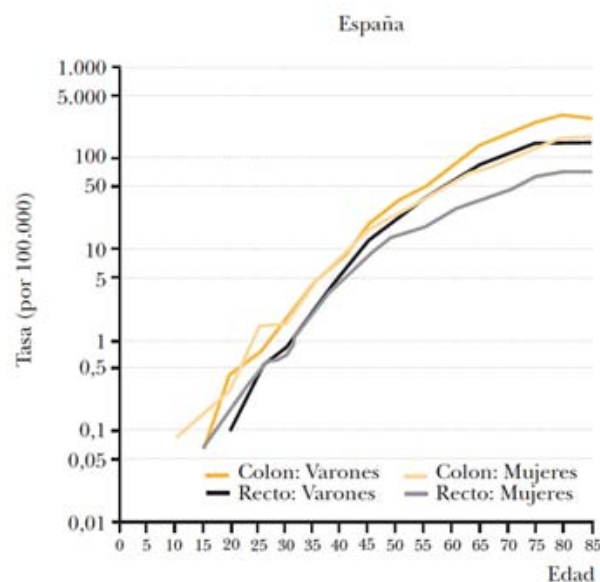


Figura 1. Incidencia de cáncer de colon y recto en España en el años 2002 (varones y mujeres).

La mayoría de los tumores colorrectales son esporádicos (70-75%). Se estima que en un 15-20% adicional de los casos puede haber un componente hereditario aún no bien establecido (4, 12), mientras que una pequeña proporción de ellos corresponden a formas hereditarias bien establecidas, ya sea en forma de síndromes polipósicos (como la poliposis adenomatosa familiar – PAF -) (1-2%) o el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Lynch (2-5%).

Al igual que ocurre en otras patologías neoplásicas, ni la etiología ni patogenia del carcinoma colorrectal es conocido en toda su extensión (13). Diversos factores y condiciones intrínsecas (13-14), como la secuencia pólipo-cáncer, factores genéticos, la enfermedad inflamatoria intestinal, factores dietéticos, la irradiación, el ejercicio físico, el alcohol y el tabaquismo, se consideran importantes en su génesis y precursoras de la enfermedad neoplásica colorrectal.

En el 20-25% de los casos, el CCR se identifica en un estadio metastásico (estadio IV) y entre un 5 y 20% de los casos se presenta como un estadio localmente avanzado (T4b) en el momento del diagnóstico (15). Aproximadamente entre el 25-50% de los pacientes intervenidos de CCR presentará una recidiva locorregional y/o metástasis a distancia posteriormente a su tratamiento quirúrgico (16).

1.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en el CCR resulta de una combinación de la sospecha clínica y las exploraciones complementarias. El estadio clínico del cáncer de colon y recto es el factor más importante que influirá en la actitud terapéutica, determinando si requerirá tratamiento neoadyuvante o no.

Los síntomas de presentación del CCR son muy variados. En un informe de la Comisión del Cáncer, en la que se analizan 16.527 pacientes diagnosticados de carcinoma de colon, la frecuencia de presentación de síntomas fueron: dolor abdominal (40.5%), cambio del hábito deposicional (33.2%), sangrado rectal (28.5%), sangre oculta en heces (34.3%), malestar (16%), obstrucción intestinal (14.9%), presentación como complicación urgente (6.6%) e ictericia (1%) (13, 17). La anemia ferropénica se reconoce como una complicación del CCR, especialmente en la localización derecha de las lesiones. El sangrado rectal es probablemente el síntoma más común de la patología maligna colorrectal (18), a pesar que la causa más frecuente de rectorragia son las hemorroides. El diagnóstico de carcinoma se ha de tener presente ante el sangrado rectal y pacientes de media o avanzada edad. Beart y col. (17) encontraron que en pacientes de 40 años o mayores, con historia de rectorragia y hemorroides conocidas, el 6% presentan CCR y el 14% tiene pólipos colónicos.

En el cáncer de recto es más frecuente la presencia de rectorragia, tenesmo rectal, urgencia defecatoria e incluso incontinencia, en función de la localización y tamaño del tumor. La exploración física con tacto rectal en el cáncer de recto permite una estimación de la localización del tumor, su proximidad al esfínter anal y su profundidad.

Existen síntomas más inespecíficos e infrecuentes como astenia, anorexia, pérdida de peso, anemia, fiebre esporádica, apendicitis (en caso de afectación del orificio apendicular por la neoplasia) o síntomas urinarios (poliuria, disuria, pneumaturia, etc) en caso de invasión o compresión por el tumor, masa abdominal palpable, que suelen ser indicativos de un proceso neofornativo avanzado (19).

La colonoscopia con biopsia es la prueba considerada como mejor herramienta en el estudio y diagnóstico de la patología colorrectal (18, 20-23), permitiendo evidenciar pólipos neoplásicos o carcinomas sincrónicos (existen en el 2-7% de los casos) (18, 20-21), cuando la exploración se realiza en la totalidad de la luz colónica. La rectoscopia rígida o la rectosigmoidoscopia serían suficientes para el diagnóstico del cáncer de recto, sin embargo, no permitiría descartar la presencia de tumores sincrónicos en el resto de marco colónico. La rectoscopia rígida permite, para el cáncer de recto, una valoración más exacta de la localización del tumor midiendo su distancia respecto la línea dentada y su relación con los esfínteres.

La colonoscopia virtual es la prueba más utilizada para el estudio del marco colónico cuando el tumor no permite una exploración completa por colonoscopia convencional (hasta un 10% de procedimientos) (24-26). No permite la toma de biopsia pero consigue una sensibilidad y especificidad del 100% para pólipos mayores de 10 mm, y una sensibilidad del 100% con una especificidad del 96% para el CCR (27).

La tomografía computerizada (TC) es útil en la estadificación preoperatoria para la detección de metástasis hepáticas (28) y/o pulmonares, e invasión de pared abdominal u órganos contiguos (29). La TC elimina la necesidad de realización de otras pruebas diagnósticas, mejora la estadificación preoperatoria y permite tener un punto de partida para posterior comparación si existe sospecha de recurrencia o durante el seguimiento.

La resonancia nuclear magnética (RMN) pélvica junto con la ecografía endoanal permite el estudio de extensión local del recto estableciendo una estadificación rTNM preoperatoria que ayuda a la decisión terapéutica a seguir. Hoy en día se recomienda

realizar ambas de forma complementaria en la mayoría de los casos.

Los marcadores tumorales más utilizados en el CCR son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el CA 19.9. El CEA presenta niveles elevados en sangre especialmente cuando existe afectación hepática, siendo su detección entre el 30-40% en tumores localizados en mucosa y submucosa. Los niveles de CEA no se deben utilizar como método diagnóstico de los tumores colorrectales, pero si para la valoración pronóstica en pacientes con CCR, de forma que la elevación de este marcador tras su normalización (post-intervención) implica, en la mayoría de ocasiones, una recurrencia del tumor. La determinación de CEA preoperatorio y postoperatorio identifica algunos pacientes con mal pronóstico que se benefician de iniciar el tratamiento adyuvante de forma precoz. Pacientes con enfermedad localizada y elevados niveles de CEA preoperatorio tienen mayor riesgo de recurrencia que aquellos con niveles de CEA bajos (30-31). El CA 19.9 es un antígeno no específico, ya que puede estar elevado en otros tumores como el de vesícula, hígado, estómago y mama, o en enfermedades no neoplásicas como pancreatitis, hepatopatías y enfermedades autoinmunes. No hay evidencia que sugiera que el CA 19.9 es superior que el CEA en la predicción de recurrencia en el CCR, aunque puede presentar algunas ventajas en el cribado de los pacientes de alto riesgo para padecer CCR (32).

1.3 ESTADIAJE DEL CÁNCER COLORRECTAL

La realización de los estudios diagnósticos y pruebas complementarias nos permiten obtener un estadio del tumor. El más utilizado hoy en día es la clasificación TNM (tabla 1 y tabla 2), que nos ayuda a planificar el tratamiento, dar indicaciones

sobre el pronóstico y evaluar resultados de tratamiento. El TNM es un sistema desarrollado por la International Union Against Cancer (UICC) (33) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (34), que utiliza tres descriptores: T “tumor depth”, N “nodal involvement” y M “metastasis”. Una vez realizada la intervención se obtiene una clasificación histopatológica que sigue los mismos parámetros que la clasificación TNM pero que se precede con un prefijo pTNM o ypTNM (si ha realizado tratamiento adyuvante).

Tabla 1:		Clasificación TNM 7th ed. 2009 (UICC/AJCC)
Tumor primario (T)	Tx	No puede evaluarse el tumor primario.
	T0	No hay evidencia de tumor primario.
	Tis	Carcinoma in situ: confinado a la membrana basal glandular (intraepitelial) y/o invasión de la lámina propia (intramucoso).
	T1	Tumor que invade la submucosa.
	T2	Tumor que invade la muscular propia.
	T3	Tumor que a través de la muscular propia invade la serosa o los tejidos pericólicos o perirectales no peritonizados.
	T4	Tumor que perfora peritoneo visceral (T4a) o invade directamente otros órganos o tejidos (t4b).
Ganglios linfáticos regionales (N)	Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
	N0	No metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
	N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales. N1a: metástasis en 1 ganglio linfático regional. N1b: metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales. N1c: presencia de tumor en subserosa, mesenterio o en tejidos pericolónicos o perirectales no peritonizados, sin metástasis ganglionares regionales.
	N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales. N2a: metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales. N2b: metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales.
Metástasis a distancia (M)	Mx	No puede evaluarse las metástasis a distancia.
	M0	No metástasis a distancia.
	M1	Metástasis a distancia: M1a: metástasis confinadas en un órgano o lugar (ej: hígado, pulmón, ovario, ganglios linfáticos no regionales). M1b: metástasis en más de un órgano / lugar o peritoneo.

Tabla 2:		Estadios TNM 7th ed. 2009 (UICC/AJCC).	
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
Estadio IIC	T4b	N0	M0
Estadio IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T3	N2a	M0
Estadio IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Estadio IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Otros factores histopatológicos para el pronóstico del CCR (35), además del TNM, son:

- Grado de diferenciación tumoral: en 1989 la OMS reconoció dos grados, bajo grado para los adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados, y alto grado para los poco diferenciados o indiferenciados.
- Precisar la presencia de embolias vasculares. También apreciar la existencia de infiltración perineural que, para algunos autores, es un factor predictivo de metástasis hepáticas (36).

Por último, se debe precisar la calidad de la resección quirúrgica en cuanto a la radicalidad (clasificación R – tabla 3) y el grado de regresión tumoral tras la neoadyuvancia (tabla 4).

Tabla 3: Clasificación R (UICC/AJCC)	
Rx	La presencia de tumor residual no puede evaluarse.
R0	No tumor residual.
R1	Tumor residual microscópico.
R2	Tumor residual macroscópico.

Tabla 4: Grado de regresión tumoral (Dworak 1997).	
0	No hay regresión.
1	Predominio de las células neoplásicas sobre la fibrosis y /o vasculopatía rádica.
2	Predominio de los cambios fibróticos sobre las células neoplásicas.
3	Escasas células neoplásicas en un tejido fibrótico con o sin sustancia mucosa.
4	Regresión completa. Ausencia de células neoplásicas, sólo tejido fibrótico.

1.4 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CÁNCER COLORRECTAL

La cirugía sigue siendo hoy en día el único tratamiento curativo en el CCR a pesar de los importantes avances de los tratamiento neoadyuvantes y adyuvantes quimio (QT) y radioterápicos (RT). La cirugía es un factor de gran influencia en las tasas de recidiva y supervivencia, siendo el cirujano una variable pronóstica independiente (37-39).

Como todas las intervenciones por patología maligna, el objetivo del tratamiento quirúrgico para el carcinoma de colon y recto es resecaer ampliamente con adecuados

márgenes y extrayendo el tumor con su drenaje linfático, haciendo especial atención en dejar un adecuado aporte sanguíneo al segmento restante, y creando una anastomosis sin tensión. En cuanto al margen de resección proximal y distal al tumor, a pesar de que puede existir discordancia, se acepta actualmente un margen mínimo de 5 cm a nivel de colon (35) y de 0.5 a 1 cm en recto bajo.

Las operaciones más frecuentemente realizadas en tumores por encima del recto incluyen: hemicolectomía derecha más o menos ampliada, colectomía transversa (discutida por varios autores), hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía, colectomía subtotal y colectomía total. Otras resecciones más limitadas y atípicas son realizadas con menor frecuencia y normalmente con intención paliativa, no siendo aconsejadas por presentar un mal aporte sanguíneo, no son técnicas oncológicas y aporta mayor tensión a la anastomosis. Las resecciones a nivel de recto incluyen: resección anterior de recto, resección anterior baja de recto y amputación abdominoperineal.

1.5 SEGUIMIENTO

La guía o forma de seguimiento más eficaz para los pacientes intervenidos por CCR no ha sido establecida. A pesar de no existir ninguna guía definitiva, cualquier programa debe centrarse en la detección de recidivas asintomáticas en anastomosis o locoregional, metástasis hepáticas y pulmonares, y lesiones metacrónicas, que permita el tratamiento más efectivo de estas lesiones, en comparación a aquellos pacientes en que se detecta la recidiva en estadios más avanzados. En general el seguimiento incluye historia clínica y examen físico, endoscopia, CEA, test de función hepática, ecografía y/o TC toraco-abdominal (tabla 5).

Los objetivos del seguimiento tras la cirugía por CCR son:

- Diagnóstico de la recidiva tumoral en periodo asintomático.
- Diagnóstico de adenomas y tumores metacrónicos de colon y recto.
- Valoración de factores pronósticos.
- Análisis y valoración del efecto de tratamiento adyuvante.
- Conocimiento de la historia natural y eficacia de la intervención quirúrgica.

	8-12º	18º	24º	36º	48º	60º
Clínica/exploración	*	*	*	*	*	*
Analítica (general/hepática + CEA)	*	*	*	*	*	*
Ecografía abdominal	*	*	*	*	*	*
Radiografía tórax	*	*	*	*	*	*
Colonoscopia *	*		*	-	-	-
TC pélvico / RMN **	*		*			

** Casos seleccionados de cáncer de recto.
* Adaptada a cada paciente

El 30-50% de pacientes intervenidos de CCR presentarán adenomas resecables por colonoscopia, y en un 2-8% se detectan tumores (16).

El 25-50% de los pacientes con CCR que, reciben una cirugía curativa presentan recidiva locorregional o a distancia, produciéndose la gran mayoría de estas en los primeros dos años de seguimiento (16). Aproximadamente la mitad de pacientes con CCR presentará metástasis hepáticas (40) en algún momento de su evolución, y entre un 10-15% tendrán metástasis pulmonares (41). Solo un 5% de los pacientes intervenidos de CCR podrá beneficiarse de la resección por metástasis hepáticas y exclusivamente el 1-2% serán susceptibles de resección de una metástasis pulmonar.

1.6 CÁNCER COLORRECTAL LOCALMENTE AVANZADO

Entre un 5-15% de los pacientes con cáncer de colon se diagnostican en un estadio localmente avanzado (29), siendo este porcentaje entre un 5-20% en el cáncer de recto (29, 42-44). Las guías clínicas del National Cancer Institute (45) y la American Society of Colon and Rectal Surgeons (46) enfatizan en que el tratamiento adecuado en estos pacientes debe incluir la resección multivisceral, en que el tumor y las estructuras adheridas deben ser resecadas en bloque. Estas guías clínicas se basan en estudios que concluyen que el 40-84% de estas adherencias son debidas a invasión tumoral, siendo el resto de ellas secundarias a un proceso inflamatorio.

En pacientes con tumores localmente avanzados (T4b), el diagnóstico sigue los mismos pasos que para pacientes con tumores localizados, siendo las exploraciones complementarias (TC abdominal y RM pélvica y/o ecografía endoanal) las que nos darán una información más precisa sobre su extensión local. La indicación de cirugía programada se realiza inicialmente con intención curativa, con ayuda de las pruebas de radiodiagnóstico se debe definir la técnica quirúrgica y el tipo de cirugía, aunque debido a que la información que nos aportan estas pruebas puede ser limitada, en ocasiones la estrategia quirúrgica se convierte en una decisión intraoperatoria. La técnica utilizada en el cáncer de colon localmente avanzado es teóricamente la misma que para tumores no invasivos a estructuras vecinas, asegurando siempre que sea posible la resección curativa, y con la diferencia que el tumor y los órganos adheridos deben resecarse en bloque con las consiguientes anastomosis que sean necesarias, dependiendo del o de los órganos implicados. La cateterización de los uréteres es un gesto simple que en los casos de grandes tumores con gran infiltración puede ser útil a la hora de realizar una buena identificación e incluso reconstrucción si fuera

necesario (32).

El cáncer de recto localmente avanzado puede ser curado pero requiere de técnicas más complejas y agresivas. A diferencia del cáncer de colon, la cirugía del cáncer de recto está condicionada en muchas ocasiones por el marco óseo que lo rodea. En su presentación localmente avanzada el cáncer de recto puede afectar a la base o trigono vesical, próstata, útero, vagina y hueso, requiriendo la realización de una exenteración pélvica y/o resección sacra.

Se ha mencionado en la literatura (29) que tan solo un tercio de los pacientes con tumores localmente avanzados reciben resección multivisceral. Existen factores asociados al paciente que influyen en la resección multivisceral. Se ha visto que en pacientes jóvenes se realiza más frecuentemente, probablemente porque los pacientes de mayor edad presentan mayor riesgo de morbilidad y mortalidad (47-49). Sin embargo, la edad avanzada en el momento de la cirugía no es una contraindicación por sí misma para este tipo de cirugía, ya que recientes estudios han demostrado que en la selección cuidadosa de pacientes añosos los resultados pueden ser excelentes (50-52). El sexo es otro factor que influye a la hora de la realización de una resección multivisceral, siendo en el cáncer de recto, cuatro veces más realizada en mujeres que en hombres (50, 53-55), lo que refleja la potencial morbilidad asociada con la resección genitourinaria y reconstrucción cuando el tumor afecta a estructuras urológicas masculinas como la próstata (56-58). Conseguir una resección R0 es un factor pronóstico en la mayoría de series, influyendo en la supervivencia y asegurando un mejor control local (29, 45, 59). Se ha visto que pacientes con cánceres localmente avanzados del colon proximal al ángulo esplénico (derecho y transversal) tiene menor probabilidad de recibir una resección multivisceral

que pacientes con cáncer distal al mismo (izquierdo, sigma y unión recto-sigma), debido a que el margen de resección negativo en las lesiones derechas puede ser muy difícil de conseguir por la invasión de estructuras (hígado, vía biliar o páncreas) que pueden limitar la capacidad del cirujano para una disección adecuada.

Al igual que la en el CCR no localmente avanzado, la presencia de metástasis ganglionares es el factor pronóstico más importante (60). En el estudio de Govindarajan et al (29) se ha encontrado que los pacientes con ganglios negativos son más susceptibles de recibir una resección multivisceral que aquellos con ganglios positivos. A pesar de ello, este estudio y otros (61) confirman que la resección multivisceral confiere un beneficio en la supervivencia de los pacientes independientemente del estado ganglionar.

En los pacientes con CCR localmente avanzado se ha demostrado que la resección multivisceral en bloque, permite obtener una supervivencia similar o cercana a los pacientes con cáncer de CCR no localmente invasivo, entre el 35 al 80% a los 5 años en el cáncer de colon (51, 53-54, 20, 62-66), y entre el 35 al 71% en el cáncer de recto (15, 29, 42-43, 67-68), siendo su pronóstico sombrío cuando se realiza resección incompleta o paliativa. En diversos estudios se demuestra una mayor morbilidad en la resección multivisceral probablemente influenciada, según el estudio realizado por Yuji Nakafusa y col (22), por el tiempo operatorio, la pérdida sanguínea y transfusión; siendo la resección multivisceral por sí misma un factor de riesgo para presentar complicaciones. Esta morbimortalidad se considera aceptable (51, 54, 60, 63, 69, 70-71) dada la magnitud de la cirugía y los beneficios que aporta en comparación con una resección incompleta.

El tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado es importante. La QT-RT neoadyuvante asociado a cirugía por cáncer de recto localmente avanzado proporciona una mejoría en la supervivencia (72) y control local (59, 73-74), disminuye el tamaño del tumor, facilita la resección con márgenes laterales y distales seguros e incrementa la posibilidad de preservación esfinteriana (75-77). Dicha combinación permite márgenes libres de lesión (R0) en más del 80% (78). El tratamiento multidisciplinario cura alrededor del 50% de los pacientes con tumor de recto localmente avanzado sin metástasis a distancia, con un control locoregional aceptable (15). El efecto de disminución del estadiaje (downsizing) se describe en más del 86% de los casos con tasas de remisión de más del 30% (79-81). A pesar de todos los beneficios que aporta el tratamiento neoadyuvante, no debemos olvidar sus efectos negativos, sobretodo en cuanto a calidad de vida o función anorectal (78, 82).

La recurrencia en los pacientes con resección multivisceral por CCR localmente avanzado es muy variable según las diferentes series, con una oscilación entre el 13.6% y 56% (42, 54, 59) siendo más frecuente en estadios III y IV. Estudios realizados por Izbicki JR y col (51) y Montesani C y col (65), presentan recurrencias del 20 y 26% respectivamente.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de colon y recto se presenta con afectación de los órganos adyacentes (T4b) (53, 62, 83-84), en un 5-20% de los casos. Hasta el día de hoy, el tratamiento central del CCR, incluyendo el cáncer localmente avanzado, continúa siendo la cirugía.

Según la revisión realizada en la literatura, la resección multivisceral, a pesar de ser un tratamiento agresivo con un aumento de la morbilidad, está justificada para el tratamiento del CCR localmente avanzado (50-51, 54, 60-63, 69-71, 83). Dicha cirugía no implica un incremento de la mortalidad a corto plazo (50-51, 60-61, 63), alcanzando cifras de supervivencia comparables a los pacientes con CCR no adherido a órganos vecinos (60-61, 66, 70-71, 85). Dada la controversia que ha existido en torno al tratamiento del CCR localmente avanzado, nos planteamos los estudios que presentamos.

OBJETIVOS

Objetivo general:

1. Evaluación del resultado del tratamiento quirúrgico en una serie de pacientes con cáncer de colon y recto localmente avanzado intervenidos y tratados con resección multivisceral en la Unidad de Cirugía Colorectal del Hospital Vall d'Hebron.

Objetivos específicos:

En el cáncer de colon localmente avanzado.

2. Identificar factores pronósticos asociados con la supervivencia en la cirugía multivisceral.
3. Evaluar la utilidad de las pruebas radiodiagnósticas para establecer el estadiaje y la estrategia quirúrgica.

En el cáncer de recto localmente avanzado:

4. Identificar factores pronósticos asociados con la supervivencia y la recurrencia en la cirugía multivisceral.

COPIA DE LAS PUBLICACIONES

Esta tesis doctoral se ha elaborado por un compendio de dos artículos publicados a partir de dos estudios realizados sobre los resultados de la resección multivisceral en el tratamiento del cáncer colorectal localmente avanzado. El primer estudio centrado en el cáncer de colon y el segundo en el de recto.

ARTÍCULOS ORIGINALES:

ARTÍCULO I.

Manuel López-Cano, María José Mañas, Eduardo Hermosilla, Eloy Espin.

Multivisceral Resection for Colon Cancer: Prognostic Factors.

Dig Surg 2010;27:238-245.

(Factor de impacto (2010): 1.266).

ARTÍCULO II.

M.J. Mañas, E. Espin, M. López-Cano, F. Vallribera, M. Armengol-Carrasco.

Multivisceral resection for locally advanced rectal cancer: prognostic factors influencing outcome.

Scand J Surg 2015;10:154-60.

(Factor de impacto (2015) – Factor impacto actual: 1.260).

Multivisceral Resection for Colon Cancer: Analysis of Prognostic Factors

Manuel López-Cano^a Maria José Mañas^a Eduardo Hermosilla^b Eloy Espín^a

^aColorectal Unit, Department of Surgery, and ^bService of Preventive Medicine and Epidemiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

Key Words

Acute abdomen · Colectomy · Colonic neoplasms · Digestive system surgical procedures · Intestine

Abstract

Background/Aims: To assess outcome of multivisceral resection in colon cancer patients and to identify predictors of survival. **Methods:** One hundred and thirteen consecutive patients with primary locally advanced colon cancer infiltrating adjacent organs undergoing multivisceral resection between 1998 and 2007 were reviewed. Overall survival and disease-free survival were analyzed by the Kaplan-Meier method. The relative risk for clinical outcome was obtained using a Cox multivariate model. **Results:** The median follow-up was 74.9 months. Fifty-two patients had sigmoid tumors and 48 involvement of the small intestine. Complications occurred in 54 patients. The diagnosis was conventional adenocarcinoma in 94 patients. R0 resection was achieved in 96 patients (85%). Eighty-three patients received postoperative adjuvant therapy. The operative mortality was 7.1% (8 patients). Sixty-seven patients died at follow-up. Of the 46 patients who were alive, 38 were free of disease. In 73 patients with pT4a disease, 42 patients died (57.5%) and of the 31 survivors, recurrence was documented in 6. Hematochezia and adjuvant chemotherapy were independent factors of favorable outcome and grade G3 and tumor stage III–IV of poor

survival. **Conclusion:** Hematochezia and adjuvant chemotherapy were associated with a better survival, and poorly differentiated tumors and stage IV disease with a poor survival.

Copyright © 2010 S. Karger AG, Basel

Introduction

Surgery remains the primary modality of colon cancer treatment [1]. In approximately 5–15% of patients, the primary cancer directly invades adjacent organ structures [2]. Recent guidelines adopted by the National Cancer Institute [3] and the American Society of Colon and Rectal Surgeons [4] emphasize that appropriate surgical management of these locally advanced colon cancers should include multivisceral resection, in which the cancer and adherent structures are removed en bloc. Despite these recommendations, the majority of patients did not receive a multivisceral resection [2–10].

The objective of this study was to analyze the outcome of multivisceral resection in a large group of patients ex-

This study was presented as a poster (P132) at the ASCRS Annual Meeting of the American Society of Colon and Rectal Surgeons, Boston, Mass., June 7–11, 2008.

clusively affected by primary colon cancer infiltrating neighboring organs and to identify predictors of survival.

Patients and Methods

We conducted a retrospective review of all consecutive patients with primary locally advanced colon cancer infiltrating adjacent organs undergoing multivisceral resection at our institution between November 1998 and July 2007. The criteria included histologic confirmation of adenocarcinoma, tumor location 15 cm above the anal verge, and potentially curative en bloc resection of the tumor and involving structures. Patients not undergoing multivisceral resection despite tumor attachment to adjacent organs were excluded. All patients were operated on via the open method.

The medical history and the operative and pathology reports were reviewed by two of the authors (M.L.-C. and M.J.M.). The following data were recorded: (a) demographics; (b) clinical and diagnostic features including urgent or nonurgent presentation, American Society of Anesthesiologists Physical Status classification, laboratory data (hematocrit, carcinoembryonic antigen, CEA, and cancer antigen 19.9), colonoscopy, abdominal computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), ultrasound studies, and virtual colonoscopy; (c) perioperative data, such as tumor location, presence of liver metastases, type and organs resected, need of intraoperative or postoperative blood transfusion, and major and minor complications; (d) histopathologic data including the histologic type, radicality of the surgical procedure (R0: no residual tumor, R1: microscopic residual tumor, R2: macroscopic residual tumor), number of lymph nodes excised, and grade (G1: well differentiated, G2: moderately differentiated, G3: poorly differentiated). Major complications were defined as those that required prolonged hospital stay (>2 weeks) [11] and/or that required surgical reintervention, intra-abdominal abscess drainage, or medical treatment. Other complications were defined as minor. Tumors were classified by the American Joint Committee on Cancer and International Union against Cancer stage classification [12].

Details of oncological treatment were also recorded. Indications of chemotherapy included R1 resections, stages III and IV and high-risk stage II tumors (e.g. perforation, venous/lymphatic invasion, mucinous component more than 50%). The chemotherapy regimen was selected according to the medical oncologist's criteria after discussion with the patient. Chemotherapy regimens used for treating the patients (some of them in the framework of clinical trials) included 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, irinotecan, and capecitabine). The reasons for not receiving chemotherapy were patient choice or high morbidity. Radiation therapy was also indicated according to the oncologist in charge (mean total doses about 50 Gy).

Operative mortality was defined as death within 30 days after surgery. Date of operation was defined as the start of follow-up. Survival was calculated to date of death attributable to the disease or from any cause or to date at the end of follow-up period (July 2009). Local or distant relapse was defined as the presence of histologically or radiologically proven tumor recurrence at the end of the follow-up. Local recurrence was defined as recurrence in

the original tumor bed or surrounding structures, and distant recurrence as recurrence in the parenchyma of any organ, including the soft tissue outside the original tumor bed, and peritoneal carcinomatosis.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as median and interquartile range (25th–75th percentile), and categorical variables as numbers and percentages. The time of survival was defined as the interval between the date of operation and the date of observation of the event, i.e. death, or the date of the last follow-up visit. Disease-free survival was defined as the interval between the date of operation and the date at which progression of disease was documented. Overall survival and disease-free survival were analyzed by the Kaplan-Meier method; differences were assessed with the log-rank test. The relative risk for clinical outcome was then obtained using a Cox multivariate model in which only statistically significant variables in the log-rank test were considered. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

A total of 113 patients with primary adenocarcinoma of the colon received multivisceral resection, which accounted for 6.4% of all patients with primary colon cancers ($n = 1,766$) operated on during the study period. There were 55 males and 58 females with a median age of 71 (range 57–81 years). The follow-up was complete in 100% of patients, with a median of 74.9 months.

Only 21 (18.6%) patients presented with an acute abdomen, with intestinal occlusion in 13 and peritonitis in 8. Clinical and diagnostic data are shown in table 1.

None of the patients received neoadjuvant treatment. The most frequent tumor location was the sigmoid in 52 patients (46%). In addition to infiltration of adjacent organs, liver metastases were found in 23 patients (20.3%), with a synchronous resection of the hepatic mass in 6 cases. The adjacent organ most frequently involved was the small intestine in 48 patients (42.5%). Details of the surgical procedure and perioperative data are shown in table 2.

The histopathologic diagnosis was conventional adenocarcinoma of the colon in 94 patients. R0 resection was achieved in 96 patients (84.9%). The most frequent TNM stage was III (61 patients, 54%). The tumor spread to adjacent organs in 73 patients (64.6%); it was staged as pT4a. Postoperative adjuvant treatment was indicated in 83 patients (73.4%); TNM distribution in these patients was T4 in 68, T3 in 14 and T2 in 1; N0 in 27, N1 in 29 and N2 in 27; M0 in 69 and M1 in 14. In 77 (92.7%) of these 83 patients, chemotherapy was administered (most regimens included 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin).

Table 1. Clinical and diagnostic features of 113 patients with colon cancer undergoing multivisceral resection

Clinical manifestations	
Abdominal pain	63 (55.7%)
Change of bowel habits	48 (42.4%)
Weight loss	48 (42.4%)
Anorexia	34 (30.1%)
Hematochezia	28 (24.7%)
Abdominal mass	16 (14.1%)
Mode of presentation	
Nonurgent	92 (81.4%)
Urgent	21 (18.6%)
Occlusion	13
Peritonitis	8
Laboratory tests	
Hematocrit, %	31 (28–37.2)
Serum CEA level, IU/l	4.8 (2.4–20)
Serum CA 19.9 level, IU/l	15.9 (7.5–61.8)
Diagnostic studies	
Colonoscopy	94 (83.2%)
TAC	89 (78.8%)
MRI	3 (2.6%)
Echography	44 (38.9%)
Virtual colonoscopy	6 (5.3%)
Suspicion of adjacent organ involvement	
TAC	40
MRI	1
Echography	4
ASA grade	
I	15 (13.3%)
II	66 (58.4%)
III	30 (26.5%)
IV	2 (1.8%)

Values for laboratory tests are expressed as median (interquartile range). CA = Cancer antigen; TAC = abdominal computed tomography; ASA = American Society of Anesthesiologists.

Only 6 patients received postoperative radiation therapy. Radicality of surgery, histopathological features, and adjuvant treatment are summarized in table 3.

The operative mortality rate was 7.1% (n = 8). A total of 67 patients died during the follow-up period. As shown in figure 1, of the 46 patients who were alive, 38 were free of disease and 8 had recurrence of colon cancer (local recurrence 2, distant metastases 6). In the subgroup of 73 patients with pT4a disease, 42 patients died (mortality rate 57.5%) and of the 31 survivors, local recurrence was documented in 2 and distant recurrence in 4 (fig. 2).

By the Kaplan-Meier analysis method, a lower probability of survival was observed in the absence of hematochezia at the time of diagnosis (vs. presence; log-rank,

Table 2. Surgical details of 113 patients with colon cancer undergoing multivisceral resection

Data	Patients
Tumor location	
Cecum	19 (16.8)
Ascending colon	6 (5.3)
Hepatic angle	10 (8.8)
Transverse colon	5 (4.4)
Splenic flexure	9 (7.9)
Descending colon	7 (6.2)
Sigmoid	52 (46.0)
Rectosigmoid junction	5 (4.4)
Liver metastases	
Resected	6 (5.3)
Organs resected/operations	
Splenectomy	5 (4.4)
Right nephrectomy	3 (2.6)
Pancreatectomy	4 (3.5)
Duodenal wedge	4 (3.5)
Gastric wedge	7 (6.2)
Small intestine	48 (42.5)
Appendectomy	5 (4.4)
Cholecystectomy	3 (2.6)
Hysterectomy	12 (10.6)
Oophorectomy	32 (28.3)
Urinary bladder wall	22 (19.5)
Left ureter	2 (1.8)
Abdominal wall	21 (15.6)
Blood transfusion intraoperative/postoperative	51 (45.1)
Complications	
Minor	
Surgical wound infection	11 (9.7)
Cardiologic	3 (2.6)
Neurologic	2 (1.8)
Respiratory	9 (8.0)
Paralytic ileus	3 (2.6)
Eventration	2 (1.8)
Nephrologic	4 (3.5)
Major	
Pulmonary embolism	2 (1.8)
Wound dehiscence	4 (3.5)
Intra-abdominal abscess	9 (8.0)
Gastrointestinal bleeding	3 (2.6)
Peritonitis	2 (1.8)

Figures in parentheses indicate percentages.

p = 0.014), presence of liver metastases (vs. absence; log-rank, p < 0.001), grade of histological differentiation (G1–G2 vs. G3; log-rank, p = 0.002), tumor stage (stage II vs. stage III vs. stage IV; log-rank, p = 0.003), and adjuvant chemotherapy (yes vs. no; log-rank, p < 0.01). In the multivariate analysis, hematochezia and adjuvant chemo-

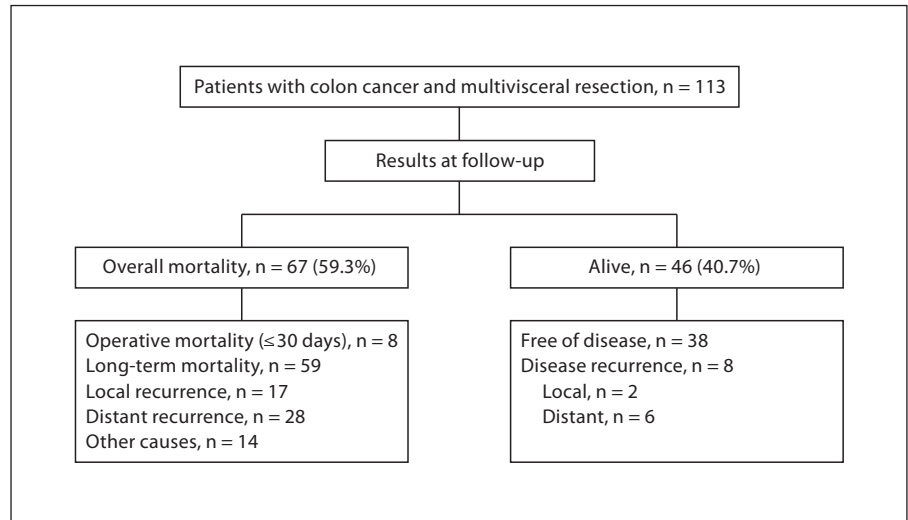


Fig. 1. Follow-up results in 113 patients with colon cancer treated with multivisceral resection.

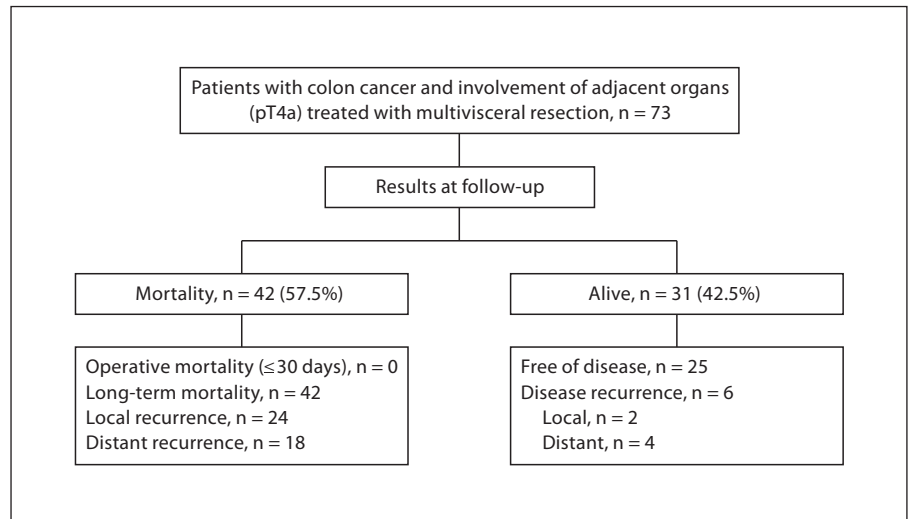


Fig. 2. Follow-up results in 73 patients with colon cancer pT4a treated with multivisceral resection.

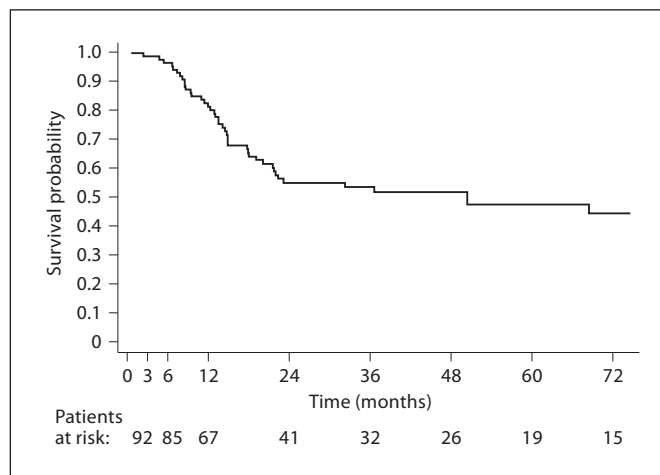


Fig. 3. Actuarial curve for disease-free survival.

Table 3. Histopathological features, stage and adjuvant treatment in 113 patients with colon cancer undergoing multivisceral resection

TNM classification and stage	
T2	1 (0.9%)
T3	19 (16.8%)
T4	93 (82.3%)
T4a	73 (64.6%)
N0	39 (34.5%)
N1	36 (31.8%)
N2	38 (33.6%)
M0	90 (79.6%)
M1	23 (20.3%)
Stage I	1 (0.9%)
Stage IIA	19 (16.8%)
Stage IIB	9 (7.0%)
Stage III	61 (54.0%)
Stage IV	23 (20.3%)
Grade of differentiation	
G1	10 (8.8%)
G2	72 (63.7%)
G3	31 (27.4%)
Type of tumor	
Conventional adenocarcinoma	94 (83.2%)
Mucinous adenocarcinoma	14 (12.4%)
Signet-ring cell adenocarcinoma	4 (3.5%)
Adenosquamous carcinoma	1 (0.9%)
Radicality of surgery	
R0	96 (84.9%)
R1	17 (15.0%)
R1 with pT4a	17 (23.2%)
Type of R1 resections	
Right nephrectomy	1
Pancreatectomy	1
Duodenal wedge	2
Gastric wedge	3
Left ureter	2
Small intestine	3
Urinary bladder wall	5
Positive lymph nodes	74 (65.5%)
Lymph nodes excised	19 (14–25)
Adjuvant treatment	
Chemotherapy	
Yes	77 (68.1%)
No	36 (31.9%)
Radiotherapy	
Yes	6 (5.3%)
No	107 (94.7%)

Values for lymph nodes excised are expressed as median (interquartile range).

Table 4. Prognostic factors associated with survival in 113 patients with colon cancer undergoing multivisceral resection

Variable	RR (95% CI)	p value
Hematochezia at the time of diagnosis		
Absent	1	
Present	0.39 (0.9–0.81)	0.011
Histological grade		
G1–G2	1	
G3	1.82 (0.99–3.31)	0.051
Tumor stage		
II	1	
III	2.36 (1.17–4.77)	0.016
IV	5.23 (2.32–11.8)	<0.001
Adjuvant chemotherapy		
Absent	1	
Present	0.27 (0.15–0.47)	<0.001

therapy were independent factors significantly associated with a better prognosis, whereas histological grade G3 and tumor stages III and IV were independent predictors of poor survival (table 4).

The median disease-free survival was 46.3 months. The 5-year survival rate was 48.0%. In the logistic regression analysis, presence of venous invasion (risk ratio, RR = 2.34, 95% CI 1.12–4.89, $p = 0.023$) and four or more positive lymph nodes (N2; RR = 3.99, 95% CI 1.76–9.08, $p = 0.001$) were significant predictors of disease progression. Disease-free survival is shown in figure 3.

Discussion

The incidence of 6.4% (113 patients) of multivisceral resection in our series is similar to that reported by others [2, 5–7]. Some studies [2] in which patients with colorectal cancer treated with multivisceral resection were analyzed have shown a bias towards the female sex based on the limitations of the male pelvis for multi-resection surgery. In our patients with cancer of the colon only, theoretically these limitations are absent. The male:female sex ratio was 1:1.05. It has been suggested that multivisceral resection in elderly patients may be associated with an increase in morbidity and mortality [13, 14]. In our study, the median age of the patients was 71 years and did not represent a specific inconvenience for this type of surgery. Recent reports have shown that selected elderly patients benefit from colorectal surgery [15, 16].

Presenting clinical features were similar to those associated with a conventional colonic tumor [17]. Colonoscopy is the standard screening procedure in a patient with colon cancer, excluding patients with an acute abdomen [18], and was performed in the majority of patients. However, current evidence does not support that routine preoperative CT scans for locoregional staging in colon cancer are cost-effective or able to alter the treatment plans [19, 20], which is in agreement with our experience. Nevertheless, detection of liver metastasis or advanced metastatic disease by CT studies prevents unnecessary surgery in these patients. In most patients, the surgical strategy was decided intraoperatively since in 89 patients in whom a preoperative CT scan was performed, the radiologist indicated the suspicion of invasion of adjacent organs in less than one half of cases (40 patients). Results of preoperative abdominal ultrasound studies were also poor because suspicion of locoregional spread was documented in only 4 of 44 patients undergoing this examination. It has been recently recommended to obtain a preoperative CT scan for those patients with a CEA value twice that of normal or greater [21]. In our patients, high levels serum CEA values were observed. Other diagnostic radioimaging studies, such as abdominal MRI or virtual colonoscopy, were rarely performed. It is possible that new exciting advances in imaging techniques, including rapid technologic evolution of multislice helical CT imaging, higher field strength MRI magnets (3 T), positron emission tomography combined with CT (fusion technology) may help to define multivisceral involvement in the preoperative stage [19].

In this study, tumors were mainly located in the distal colon, particularly in the sigmoid in 52 patients (46%). In our study, like in others [2, 5, 6, 22], the small intestine was the organ most frequently resected followed by pelvic organs. It has been shown that in selected patients, simultaneous resection of the colorectal primary tumor and liver metastases does not increase morbidity as compared with delayed resection [23]. Because only 6 of our patients required simultaneous hepatic resection, no conclusions regarding an increase in morbidity can be drawn. Previous studies have emphasized the high morbidity rate of multivisceral resection [7]. In the present series, complications were observed in 54 patients (48%), although major complications occurred in only 20 patients (17.6%). In agreement with others [7, 24], the size of the tumor together with operative factors, such as blood loss, might affect the occurrence of complications. Blood transfusion was needed in 51 patients (45%). On the other hand, the number

of anastomoses and width of dissection may increase the rate of infectious complications.

In our experience, most tumors were moderately differentiated conventional adenocarcinomas, with positive lymph nodes in 74 patients (66%) and stage III in 61 patients (54%). Interestingly, a population-based study indicated that the probability of receiving multivisceral resection in colon cancer patients was higher when lymph nodes were negative than positive. Nevertheless, it has been shown that multivisceral resection itself confers a benefit for survival independently of lymph node involvement [25]. In addition, it seems that patients with locally advanced tumors proximal to the splenic flexure of the colon (right colon and transverse) have a lower probability to receive multivisceral resections than patients with tumors located distally to the splenic flexure (left colon, sigma, and rectosigmoid junction). In these patients, adhesion to the liver, biliary tract and pancreas may limit the surgeon's ability to perform adequate margin-free resections. Surgeon's reluctance or inexperience in performing multivisceral resection may account for suboptimal management of some patients. Evidence suggests that multivisceral resection rates may be higher at specialty centers [2, 8]. Alternatively, patients' perspectives on multivisceral resection or comorbidities that might render patients less likely to tolerate operative morbidity may result in a decision to avoid multivisceral resection.

In our experience, the resection margin was microscopically positive (R1) in 17 patients and more than half of them (9 patients) had colon tumors proximal to the splenic flexure. Invasion of surrounding organs was confirmed by histopathologic examination (pT4a) in 73 patients (65%). The 17 patients with R1 resection belonged to this group. However, it is impossible to differentiate inflammatory from tumor adhesions at the time of surgery and, in fact, this is the key for the indication of multivisceral resection.

After a median follow-up of 74.9 months, the overall survival rate was 40.7% (46 patients). More than half of survivors were free of recurrence. During the follow-up, 59 patients died, 8 of them within the first month of surgery due to major complications. Local or distant recurrence was the most frequent cause of late death in the remaining 35 patients. The survival rate of patients with pT4a disease was 42.5% (31 patients). No case of operative mortality was registered, with local or distant recurrence as the most frequent cause of death at follow-up. In 17 patients undergoing R1 resections, local recurrence was present. These cases of positive margin resection reduce

the benefit that multivisceral resection can offer to colon cancer patients in terms of overall survival [26, 27]. However, although in the presence of R1 resection in some cases, multivisceral resection combined with adjuvant treatment can improve the survival in patients with otherwise very poor survival expectancy.

With regard to prognostic factors, hematochezia was associated with a better survival. It may be argued that rectal bleeding favors early diagnosis and prompt surgical treatment. On the other hand, tumors of the left colon are a common cause of rectal bleeding [16]; in our series, tumors of the left colon were the most frequent (most cases were T4 N0 M0) and the better results obtained may be related to the theoretically more favorable surgical approach of left-sided tumors. The use of adjuvant chemotherapy was significantly associated with a better survival. Prospective randomized studies have demonstrated the effectiveness of adjuvant chemotherapy in colon cancer with lymph node involvement [28], and it may be speculated that if in our series most cases were adenocarcinomas with positive nodes, it seems logical that adjuvant chemotherapy may have had a beneficial effect on

survival. Moreover, it is consistent that the presence of liver metastases, poorly differentiated histological grades, and advanced tumor stages (III and IV) have been associated with a worse survival in our patients. Finally, hematochezia at the time of diagnosis and adjuvant chemotherapy were independent predictors of better survival. Poorly differentiated tumors (G3) and stages III and IV were independent predictors of poor prognosis.

In summary, the low perioperative mortality and a long-term survival of 40.7% (46 patients) justify the risks of multivisceral resection in patients with locally advanced colon cancer. Factors associated with a better survival were hematochezia and postoperative chemotherapy, whereas poorly differentiated tumors and stage IV disease were associated with a poor survival.

Acknowledgement

The authors thank Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and for editorial assistance.

References

- Czito BG, Bendell J, Willett CG: Radiation therapy for resectable colon cancer. Is there a role in the modern chemotherapy era? *Oncology (Williston Park)* 2006;20:873–895.
- Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, Rabeneck L, Smith AJ, Law CH: Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1474–1481.
- Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D: Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583–596.
- Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P, Church J, Cohen J, Dentsman F, Ellis CN, Kilkenny JW 3rd, Ko C, Moore R, Orsay C, Place R, Rafferty J, Rakinic J, Savoca P, Tjandra J, Whiteford M, Standards Practice Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1269–1284.
- Gebhardt C, Meyer W, Ruckriegel S, Meier U: Multivisceral resection of advanced colorectal carcinoma. *Arch Surg* 1999;348:194–199.
- Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez SE, Gutiérrez de la Barrera M, Zeferino M, Labastida S: Multivisceral resection for colon cancer. *J Surg Oncol* 2002;80:100–104.
- Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, Kitajima Y, Sato S, Miyazaki K: Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2055–2063.
- Hunter JA, Ryan JA Jr, Schultz P: En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. *Am J Surg* 1987;154:67–71.
- Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI: Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006;15:71–78.
- Amos EH, Mendenhall WM, McCarty PJ, Gage JO, Emler JL, Lowrey GC, Peterson CA, Amos WR: Postoperative radiotherapy for locally advanced colon cancer. *Ann Surg Oncol* 1996;3:431–436.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213.
- Greene FI, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM: *AJCC Cancer Staging Handbook*, ed 6. New York, Springer, 2002.
- Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavery IC: Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2015–2024.
- Ouellette JR, Small DG, Termuhlen PM: Evaluation of Charlson-Age Comorbidity Index as predictor of morbidity and mortality in patients with colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1061–1067.
- Monson K, Litvak DA, Bold RJ: Surgery in the aged population: surgical oncology. *Arch Surg* 2003;138:1061–1067.
- Colorectal Cancer Collaborative Group. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. *Lancet* 2000;356:968–974.
- Weiss EG, Lavery I: Colon cancer evaluation and staging; in Wolff BG, Beck DE, Church JM, Fleshman JW, Garcia-Aguilar J, Pemberton JH, Roberts RL, Saclarides TJ, Stamos MJ, Wexner SD (eds): *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. New York, Springer, 2007, p 385.

- 18 Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Waye JD, Hall D, Hamlin JA, Schapiro M, O'Brien MJ, Sternberg SS, Gottlieb LS: A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000;342:1766–1772.
- 19 Gollub MJ, Schwartz LH, Akhurst T: Update on colorectal cancer imaging. *Radiol Clin North Am* 2007;45:85–118.
- 20 Mauchley DC, Lynge DC, Langdale LA, Stelzner MG, Mock Ch N, Billingsley KG: Clinical utility and cost-effectiveness of routine preoperative computed tomography scanning in patients with colon cancer. *Am J Surg* 2005;189:512–517.
- 21 Holt AD, Kim JT, Murrell Z, Huynh R, Stamos MJ, Kumar RR: The role of carcinoembryonic antigen as a predictor of the need for preoperative computed tomography in colon cancer patients. *Am Surg* 2006;72:897–901.
- 22 Kroneman H, Castelein A, Jeekel J: En bloc resection of colon carcinoma adherent to other organs: an efficacious treatment? *Dis Colon Rectum* 1991;34:780–783.
- 23 Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D: Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003;90:956–962.
- 24 Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ: Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Br J Surg* 2000;87:1553–1562.
- 25 Poeze M, Houbiers JG, van de Velde CJ, Wobbes T, von Meyenfeldt MF: Radical resection of locally advanced colorectal cancer. *Br J Surg* 1995;82:1386–1390.
- 26 Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C: Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002;235:217–225.
- 27 Izbicki JR, Hosch SB, Knoefel WT, Passlick B, Bloechle C, Broelsch CE: Extended resections are beneficial for patients with locally advanced colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1251–1256.
- 28 Engstrom PF, Benson AB 3rd, Saltz L, National Comprehensive Cancer Network: Colon cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:40–53.

MULTIVISCERAL RESECTION FOR LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER: PROGNOSTIC FACTORS INFLUENCING OUTCOME

M.J. Mañas, E. Espín, M. López-Cano, F. Vallribera, M. Armengol-Carrasco

Colorectal Surgery Unit, General Surgery Service, Department of Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

ABSTRACT

Aims: To assess outcome in patients with locally advanced rectal cancer undergoing multivisceral resection.

Methods: Retrospective study of 30 consecutive patients (mean age 67.8 years) with primary locally advanced rectal cancer undergoing en bloc multivisceral resection of the organs involved with curative intent between 1998 and 2010. Overall survival, local and distal recurrence, and disease-free survival were analyzed by the Kaplan–Meier method. Risk factors for clinical outcome were obtained using a Cox multivariate model.

Results: Postoperative complications occurred in 76.7% of patients and the in-hospital mortality rate was 10%. The median follow-up was 28.8 months. A total of 19 patients died at follow-up. Of the 11 patients who were alive, 7 were free of disease. In the multivariate analysis, lymph node involvement, stage II, and lymph vascular invasion were significantly associated with survival, and stage III showed a strong trend towards significance. Suture dehiscence (peritonitis and intra-abdominal abscess) showed a significant trend towards a higher local recurrence. Lymph vascular invasion was associated with a higher distant recurrence.

Conclusion: Lymph node involvement was associated with worse survival, whereas stage II and absence of lymph vascular invasion were associated with a better survival. Lymph vascular invasion was associated with a higher distant recurrence.

Key words: Multivisceral resection; prognostic factors; rectal cancer; locally advanced; survival; locoregional recurrence

INTRODUCTION

The incidence of locally advanced rectal carcinoma ranges between 5% and 20% (1–6). Total mesorectal

excision and the protocolized use of neoadjuvant and adjuvant radiation therapy and chemotherapy (4, 6) have been essential to reduce the local recurrence rate and to increase survival in patients with locally advanced rectal tumors. Recent guidelines of the National Cancer Institute (7) and the American Society of Colon and Rectal Surgeon (8) emphasize that appropriate surgical management of these locally advanced colorectal cancers should include multivisceral resection, in which the cancer and adherent structures are removed en bloc. These clinical guidelines are based on studies showing that 40%–84% of adhesions to neighboring structures are due to tumor invasion, with the remaining adhesions being inflammatory in nature. However, neither preoperative nor intraoperative assessments are adequate to distinguish between these two types of adhesions. Despite

Correspondence:

María José Mañas, M.D.
Colorectal Surgery Unit
General Surgery Service
Department of Surgery
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona
Passeig Vall d'Hebron 119-129
E-08035 Barcelona
Spain
Email: mjmanas@hotmail.com

these recommendations, the majority of patients did not receive a multivisceral resection, probably in relation to surgeon- and/or patient-related factors (3).

Different studies have reported the results of multivisceral resection for locally advanced colorectal cancer (3, 5, 7, 9–12), but few clinical studies have focused solely on locally advanced rectal cancer, possibly because of the lower number of cases and the difficulty of recruiting large case series (1, 2, 4, 6, 8, 13, 14). Therefore, this study was undertaken to analyze the outcome of multivisceral resection in patients exclusively affected by primary rectal carcinoma infiltrating adjacent structures and to identify predictors of recurrence and survival.

METHOD

We conducted a retrospective review of all consecutive patients with primary locally advanced rectal cancer infiltrating adjacent organs undergoing multivisceral resection at the Colorectal Surgery Unit of the Department of Surgery of Hospital Universitari Vall d'Hebron in Barcelona, Spain, between November 1998 and September 2010. Inclusion criteria were as follows: histological confirmation of adenocarcinoma, tumor location within 15 cm from the anal verge, and potentially curative en bloc resection of the tumor and involving structures. Exclusion criteria were multivisceral resection for local recurrence and/or preoperative detection of metastasis. All patients were operated on via the open method.

The medical history and pathology reports were reviewed by two of the authors (M.J.M. and E.E.). For each patient, the following data were included in the database: demographics; family history of cancer; clinical presentation; laboratory data (hematocrit, leukocyte count, liver function tests, carcinoembryonic antigen (CEA) and cancer antigen (CA) 19.9); diagnostic studies (colonoscopy/rectoscopy, virtual colonoscopy); locoregional assessment (magnetic resonance imaging (MRI), transrectal endoscopic ultrasound) and extension study (abdominal computed tomography (CT), abdominal ultrasound); American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA) classification; surgical procedure and perioperative data (intraoperative findings, need of intraoperative or postoperative blood transfusion, intraoperative complications); histopathological data, including the histologic type, radicality of the surgical procedure (R0: no residual tumor, R1: microscopic residual tumor \leq 1 mm, R2: macroscopic residual tumor); number of lymph nodes excised, number of lymph nodes affected and grade (G1: well differentiated, G2: moderately differentiated, G3: poorly differentiated); neoadjuvant and adjuvant treatment; postoperative morbidity (major complications were defined as those that required prolonged hospital stay (>2 weeks) and/or that required surgical reintervention, other complications were defined as minor (15)); anastomotic dehiscence defined as peritonitis secondary to anastomotic failure; hospital mortality (death within 30 days after surgery); survival; and locoregional and systemic recurrence. Tumors were classified by the American Joint Committee on Cancer and International Union against Cancer stage classification.

Oncological treatment was indicated by the oncologist in charge. Details of oncological treatment were recorded, differentiating neoadjuvant (chemotherapy and/or radiation therapy) treatment from adjuvant treatment. Radiation therapy usually included mean total doses of 50 Gy, although some patients received short cycles as neoadjuvant therapy. Chemotherapy regimens usually included 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan. In most patients, oncological treatment was indicated by the Committee of Colorectal Cancer of our hospital according to radiological criteria (suspicion of involvement of the mesorectal fascia, lymph node involvement, or invasion of adjacent structures) for neoadjuvant treatment and histopathological criteria (R1 resections, stages III and IV, and high-risk stage II tumors (perforation, venous/lymphatic invasion, mucinous component >50%)) for adjuvant treatment.

Date of operation was defined as the start of follow-up. Survival was calculated to date of death attributable to the disease or for any cause or to date at the end of follow-up period (September 2010). Local recurrence was defined as the presence of histologically or radiologically proven tumor in the original tumor bed or surrounding structures. Distant recurrence was defined as the presence of histologically or radiologically proven tumor in the parenchyma of any organ and peritoneal carcinomatosis. Disease-free survival was defined as the period between the date of operation and the date at which progression of disease was documented.

STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables are expressed as mean and standard deviation (SD) and categorical variables as frequencies and percentages. The chi-square (χ^2) test was used for the comparison of categorical variables. Overall survival and disease-free survival were analyzed with the Kaplan–Meier method. Differences were assessed with the log-rank test. Variables related to survival were analyzed using a Cox multivariate model in which only statistically significant variables in the log-rank test were considered. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

During the study period, a total of 741 patients with rectal cancer were operated on, 30 (4%) of which received multivisceral resection for locally advanced primary rectal cancer. There were 12 men and 18 women with a mean (SD) age of 67.8 (12.6) years. The follow-up was complete in 100% of patients, with a median of 28.8 months. Clinical and diagnostic data are shown in Table 1. The most frequent clinical findings were positive digital rectal examination (66.7%), rectal bleeding (60%), weight loss, asthenia and anorexia (53.3%), and change of bowel habits (50%). Fiberoptic colonoscopy and abdominopelvic CT were the most common diagnostic procedures (CT showed a sensitivity of 80% in the diagnosis of locally advanced tumors).

A total of 10 patients received neoadjuvant radiochemotherapy and 6 patients received radiation

TABLE 1
Clinical and diagnostic features of 30 patients with locally advanced primary rectal cancer undergoing multivisceral resection.

Data	No. patients (%)
Clinical manifestations	
Rectal bleeding	18 (60)
Weight loss, asthenia, and anorexia (toxic syndrome)	16 (53.3)
Change of bowel habits	15 (50)
Abdominal pain	10 (33.3)
Tenesmus	5 (16.7)
Urologic symptoms	2 (6.7)
Mode of presentation	
Nonurgent	30 (100)
Urgent	0
Laboratory tests, mean (SD)	
Hematocrit, %	35.1 (5.1)
Serum CEA level (IU/L)	30.7 (55.4)
Serum CA 19.9 level (IU/L)	46.1 (123.6)
Diagnostic studies	
Colonoscopy	30 (100)
Abdominopelvic CT scan	28 (93.3)
Pelvic MRI	3 (10)
Abdominal echography	7 (23.3)
Rectal echography	7 (23.3)
Virtual colonoscopy	3 (10)
Suspicion of adjacent organs involvement	
Abdominopelvic CT scan, n=28	15 (53.6)
Pelvic MRI, n=3	1 (33.3)
Abdominal echography, n=7	2 (28.6)
Rectal echography, n=7	2 (28.6)
ASA grade	
I	8 (26.7)
II	13 (43.3)
III	9 (30)

SD: standard deviation; CEA: carcinoembryonic antigen; CA: cancer antigen; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; ASA: American Society of Anesthesiologists Physical Status.

therapy only. In the remaining 14 patients, neoadjuvant radiation therapy was not administered because of history of radiotherapy for another malignancy or morbidity-associated contraindications. Postoperative adjuvant treatment was indicated in 15 patients (50%), 5 of which have been treated with neoadjuvant radiochemotherapy and 4 neoadjuvant radiotherapy. Two patients (6.7%) received adjuvant chemotherapy and radiation therapy without any previous treatment.

The organs most frequently resected en bloc with the primary rectal tumor were the uterus and the ovaries followed by the prostate and the bladder. End colostomy was performed in 14 cases, and loop ileostomy in 11. Liver metastases were found in 6 patients (20%), with a synchronous resection of the hepatic mass in 2 cases. Intraoperatively, surgical resection was classified as curative resection (R0) in 30 patients (100%) and

histopathologic examination showed tumor infiltration of the margins (R1) in 8 patients. Of these, 12 patients (40%) required intraoperative blood transfusion. Postoperative complications occurred in 23 patients (76.7%), with major complications in 17. The hospital mortality was 10% (n=3). Causes of death were respiratory failure in two patients and septic shock secondary to intra-abdominal abscess in one. Details of the surgical procedure and perioperative data are shown in Tables 2 and 3.

The histopathological diagnosis was conventional adenocarcinoma in 24 patients (80%). R0 resection was achieved in 22 patients (73.3%). The tumor spread to adjacent organs in 20 patients (66.7%); it was staged as pT4b. The most frequent tumor-node-metastasis (TNM) stage was III (11 patients, 36.7%). Histopathological features and stage are shown in Table 4.

At the end of follow-up, 11 patients (36.7%) were alive. As shown in Fig. 1, of the 11 patients who were alive, 7 were free of disease and 4 had recurrence of rectal cancer (local recurrence 2, distant recurrence 2). In the subgroup of 20 patients with pT4b disease, 12 patients died (mortality rate 60%), and of the 8 survivors, local recurrence was documented in 2 and distant recurrence in 2 (Fig. 2). Of the 19 patients (63.3%) who died, cancer was the cause of death in 12 (63.1%) patients, 10 patients (83.3%) had pT4b in the histological study and 4 (30%) were found to be stage IV at surgery. After excluding patients who died in the postoperative period and patients with unresectable intraoperative metastasis, local recurrence was documented in 37% (10/27) patients and distant recurrence in 34.8% (8/23). The outcome of patients at follow-up is shown in Figs 1 and 2.

In the univariate analysis, age, endoscopic distance to the anal verge, CEA level, number of positive lymph nodes, and stages III and IV were significantly associated with a lower probability of survival, whereas pelvic exenteration, bladder resection, prostatectomy, absence of venous and lymph node invasion, and stage II were significantly associated with a higher probability of survival. Peritonitis and wound dehiscence showed a trend towards significance ($p=0.055$) in the univariate analysis. In the multivariate analysis, nodal involvement was independent predictor of poor survival, whereas stage II and absence of lymphatic vascular invasion were significantly associated with a better outcome. Stage III had a significant trend as a predictor of poor survival with $p=0.050$ (Table 5). As shown in Fig. 3, lymph node involvement was significantly associated with worse survival.

The mean disease-free survival until local recurrence was 23.3 (6.1) months, and the mean disease-free survival until distant recurrence was 16.0 (12.8) months. No statistically significant variables associated with the probability of disease-free interval either until local relapse or distant recurrence were found in the multivariate analysis, although there was a relationship between lymphatic vascular invasion and distant recurrence in the Kaplan-Meier analysis, with a log-rank of 4,126 and $p=0.042$. Differences between R0 and R1 resection groups in the overall survival (closed to 5 years vs close to 3 years) ($\log\text{-rank}=0.519$, $p=0.471$)

TABLE 2

Surgical details of 30 patients with locally advanced primary rectal cancer undergoing multivisceral resection.

Data	No. patients (%)
Organs resected	
Uterus	16 (53.3)
Ovaries	16 (53.3)
Vagina	8 (26.7)
Seminal glands	7 (23.3)
Prostate	5 (16.7)
Bladder	5 (16.7)
Small intestine	4 (13.3)
Colon-cecum	4 (13.3)
Liver metastases	6 (20)
Resected	2 (6.7)
Ostomy	
End colostomy	14 (46.7)
Loop ileostomy	11 (36.7)
Blood transfusion intraoperative/postoperative	12 (40)

TABLE 3

Postoperative complications of 30 patients with locally advanced primary rectal cancer undergoing multivisceral resection.

Data	No. patients (%)
Minor complications	
Paralytic ileus	9 (30)
Respiratory	4 (13.3)
Nephrologic	1 (3.3)
Endocrine	1 (3.3)
Major complications	17 (56.7)
Anastomotic leak (peritonitis), n = 16	2 (12.5)
Urinary fistula	1 (3.3)
Gastrointestinal bleeding	1 (3.3)
Surgical site infection	16 (53.3)
Deep wound infection	1 (3.3)
Deep perineal wound infection	3 (10)
Superficial wound infection	5 (16.7)
Organ cavity infection	10 (33.3)

and disease-free survival (78 months vs 62 months) (log-rank = 0.398, $p = 0.533$) were not observed.

DISCUSSION

Multivisceral resection in patients with locally advanced rectal cancer is a complex surgical procedure associated with an increase in morbidity (1, 9, 11, 13). Clinical guidelines and results of different studies published in the literature indicate that when complete excision is feasible, the surgical approach in these patients is multivisceral because despite a higher morbidity, it has been shown to increase long-term survival (1–4, 7, 8).

The incidence of multivisceral resection for locally advanced rectal cancer of 4.1% (30 patients) in our series is similar to that reported by others (1–6). Histopathologically, adhesions to surrounding

TABLE 4

Histopathological features and stage in 30 patients with locally advanced rectal cancer undergoing multivisceral resection.

Data	No. patients (%)
TNM classification	
T0	1 (3.3)
T2	2 (6.7)
T3	7 (23.3)
T4	20 (66.7)
N0	12 (40)
N1	8 (26.7)
N2	10 (33.3)
M0	23 (76.7)
M1	7 (23.3)
Stage	
0	1 (3.3)
IA	1 (3.3)
IB	1 (3.3)
IIA	2 (6.7)
IIB	7 (23.3)
III	11 (33.3)
IV	7 (23.3)
Grade of differentiation	
G2	10 (33.3)
G3	13 (43.3)
G4	3 (10)
Unknown	4 (13.3)
Histological type	
Adenocarcinoma	24 (80)
Mucinous adenocarcinoma	3 (10)
Signet-ring cell adenocarcinoma	1 (3.3)
Intermediate cell neuroendocrine cancer	1 (3.3)
Radicality of surgery	
R0	22 (73.3)
R1	8 (26.7)
Infiltration of resected organs	20 (66.7)
Lymph nodes excised, mean (SD)	17 (10.6)
Positive lymph nodes	18 (60)

TNM: tumor-node-metastasis; SD: standard deviation.

structures were due to tumor invasion in 66.7% of the cases. As the nature of adhesions cannot be established intraoperatively, en bloc resection of affected adjacent organs is the only way of obtaining R0 resections. None of the clinical, laboratory, or imaging data were significantly associated with survival. However, CT scan showed 80% sensitivity to detect locally advanced tumors and was the most frequent study performed in our patients (93.3%). Pelvic MRI, which is currently the technique of choice for the local assessment of rectal cancer, was included in the diagnostic protocol of rectal tumors in recent years; this is the reason why the rate is low in this historical series.

Operative morbidity and mortality after en bloc multivisceral resection for locally advanced rectal cancer varies between 21% and 61% and between 3% and 10%, respectively, which is higher than after standard resection (10, 16, 17). The overall morbidity rate was 76.7%, with a percentage of major complications of 56.7% and surgical site-related complications of 53.3%.

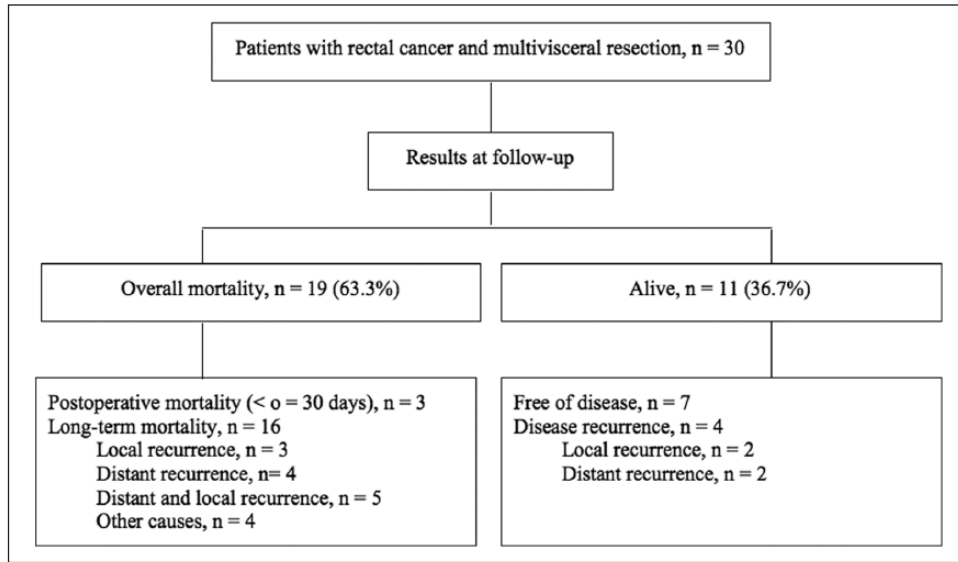


Fig. 1. Follow-up results in 30 patients with locally advanced rectal cancer treated with multivisceral resection.

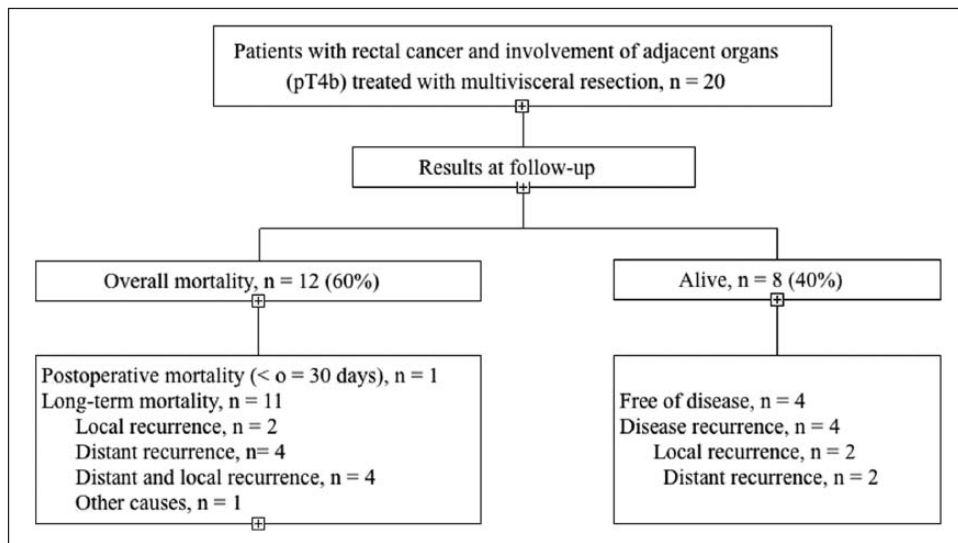


Fig. 2. Follow-up results in 20 patients with locally advanced rectal cancer pT4 treated with multivisceral resection.

The hospital mortality rate of 10% is within the ranges reported in other studies. The incidence of anastomotic dehiscence after low anterior resection for rectal cancer ranges between 1% and 13% (18, 19) and in our series occurred in only two patients (12.5%). None of these factors was associated with a lower survival.

A multidisciplinary approach with neoadjuvant radiochemotherapy together with multivisceral resection (3, 8) has demonstrated to increase survival with an acceptable mortality. The effect of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy (QT-RT) on perioperative and postoperative morbidity is unclear. In different studies, neoadjuvant QT-RT does not appear to increase postoperative morbidity (20). In the experience of Valenti et al. (21), postoperative complications are associated with the preoperative clinical status of

the patient and duration of surgery but not with neoadjuvant treatment. Kerr et al. (22) concluded that to postpone surgery 8 weeks after neoadjuvant reduces morbidity without compromising prognostic factors. These authors also showed that reduction of postoperative inflammatory response associated with neoadjuvant QT-RT appears to be related to an increase in the susceptibility of local complications (23). In the study of the German Rectal Cancer Group (24), toxicity gastrointestinal indexes were similar between patients undergoing neoadjuvant treatment and patients undergoing adjuvant therapy (28.8% vs 31.7%). Sacral or pelvic fractures are late complications in patients treated with radiotherapy of the pelvis. Late toxicity in relation to neoadjuvant therapy, such as changes in the bowel habits, urinary alterations, fecal incontinence, or

TABLE 5

Result of multivariate analysis. Prognostic factors associated with survival in 30 patients with locally advanced rectal cancer undergoing multivisceral resection.

Variable	Risk ratio (95% confidence interval)	p value
Endoscopic distance (anal verge)		
>12 cm	1	
≤12 cm	4.85 (0.92–28.18)	0.082
Lymph node involvement		
≤4 positive nodes	1	
>4 positive nodes	9.06 (1.88–43.56)	0.006
CA 19.9		
Negative	1	
Positive	4.99 (0.79–31.47)	0.087
Stage		
Stage I	1	
Stage II	0.01 (0–0.21)	0.003
Stage III	4.97 (0.99–25.02)	0.050
Lymphatic vascular invasion		
Present	1	
Absent	0.04 (0.00–0.60)	0.021

CA: cancer antigen.

actinic rectitis, has been reported (16). In our study, a direct relationship between neoadjuvant QT-RT and postoperative complications was not found.

Five-year survival after a curative resection (R0) varies from 35% to 71% (1–4, 6, 14). The overall survival in our series was 36.7%, but considering the 12 patients with R0 resection in the subset of 20 patients staged a pT4b, the survival at the end of follow-up was 41.7% (5/12), which is consistent with data reported in the literature, although the percentage of patients with lymph node involvement (60%) in our study was higher than that documented in many of the aforementioned studies (2–4, 6, 9, 10, 14, 25). Lymph node involvement has been one of the factors more frequently related to poorer survival in several studies (1, 2, 4, 6). In our study, in the multivariate analysis, lymph node involvement was significantly associated with a worse survival (as shown in Fig. 3), whereas absence of lymphatic vascular invasion and stage II were predictor of a favorable outcome. Stage III showed a strong trend towards significance in the survival study.

Local recurrence is an important variable in the follow-up of rectal cancer patients after surgical treatment. The percentages of local relapse range between 3% and 35% (26, 27). Total mesorectal excision and neoadjuvant treatment decreased local recurrence (28). In the study of Harris et al. (2), local recurrence was predicted by metastatic disease and nodal disease. In the experience of Larsen et al. (6), N-stage, CEA response, and pelvic wall resection were relevant factors for local recurrence. Moreover, despite a better control of locoregional recurrence, patients with locally advanced rectal cancer showed a higher incidence of distant metastases (up to 50%–60% of the cases) (4, 14). In a systematic review and meta-analysis (29), anastomotic leakage had a negative prognostic

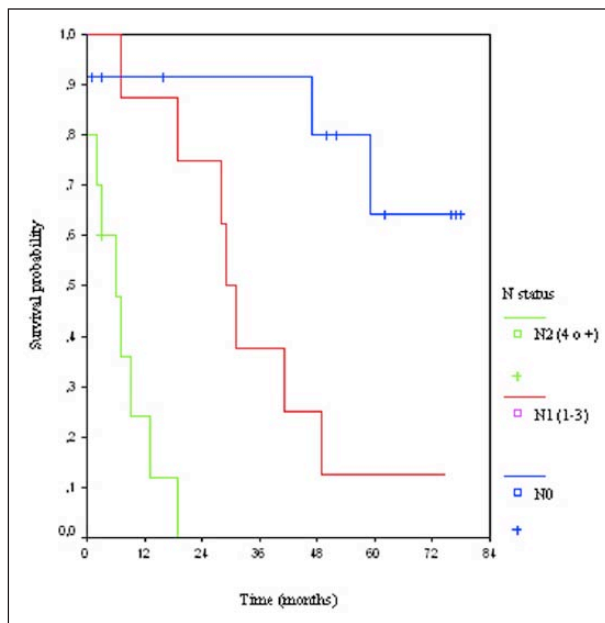


Fig. 3. Actuarial curve for survival depending nodal involvement.

impact on local recurrence after restorative resection of rectal cancer, although no association between anastomotic leakage and distant recurrence was found. However, the relationship between anastomotic failure and outcome is controversial (30). Our results regarding local recurrence (37%) and distant recurrence (34.8%) are similar to those reported in the literature. Lymphatic vascular invasion showed a significant association with distant relapse. In the multivariate analysis, no significant factors were associated with local or distant recurrence, although wound dehiscence and peritonitis showed a trend towards significance as risk factors for local recurrence, probably due to the small sample population.

In summary, in this study, multivisceral resection showed a perioperative mortality of 10%, a high morbidity (76.7%), and a long-term survival of 36.7%, which in our opinion justify the risks of multivisceral resection in patients with locally advanced rectal cancer. Factors associated with a better survival were stage II and absence of vascular invasion, whereas lymph node involvement was associated with a poor survival. Lymph vascular invasion was associated with a higher distant recurrence. However, the high complication rate of multivisceral resection for locally advanced rectal cancer supports the need of centralizing this kind of surgery to high volume centers.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and for editorial assistance.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

M.J. Mañas and other co-authors have no conflict of interest.

FUNDING

M.J. Mañas and other co-authors have no financial support.

REFERENCES

1. Derici H, Unalp HR, Kamer E et al: Multivisceral resections for locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008;10:453–459.
2. Harris DA, Davies M, Lucas MG et al: Multivisceral resection for primary locally advanced rectal carcinoma. *Br J Surg* 2011;98:582–588.
3. Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A et al: Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1474–1481.
4. Göhl J, Merkel S, Rödel C et al: Can neoadjuvant radiochemotherapy improve the results of multivisceral resections in advanced rectal carcinoma (cT4a). *Colorectal Dis* 2002;5:436–441.
5. Chen YG, Liu YL, Jiang SX et al: Adhesion pattern and prognosis studies of T4N0M0 colorectal cancer following en bloc multivisceral resection: evaluation of T4 subclassification. *Cell Biochem Biophys* 2011;59:1–6.
6. Larsen SG, Wiig JN, Dueland S et al: Prognostic factors after preoperative irradiation and surgery for locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;34:410–417.
7. Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al: Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583–596.
8. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD et al: Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2005;48:411–423.
9. Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M et al: Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2055–2063.
10. Lehnert T, Methner M, Pollok A et al: Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer. An analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002;235:217–225.
11. Andreoni B, Chiappa A, Bertani E et al: Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. *World J Surg Oncol* 2007;5:73.
12. Mesić D, Hasukić S, Serak S et al: Multivisceral resection in locally advanced carcinoma of the colon and rectum. *Med Arh* 2003;57:15–18.
13. Aleksic M, Hennes N, Ulrich B: Surgical treatment of locally advanced rectal cancer. *Dig Surg* 1998;15:342–346.
14. Sanfilippo NJ, Crane CH, Skibber J et al: T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed by multivisceral resection: patterns of failure and limitations of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:176–183.
15. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213.
16. Suppiah A, Hartley JE, Monson JR: Advances in radiotherapy in operable rectal cancer. *Dig Surg* 2009;26:187–199.
17. Sökmen S, Terzi C, Unek T et al: Multivisceral resections for primary advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1999;14:282–285.
18. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA et al: Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005;92:211–216.
19. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M et al: Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004;6:462–469.
20. Ulrich A, Weitz J, Slodczyk M et al: Neoadjuvant treatment does not influence perioperative outcome in rectal cancer surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:129–136.
21. Valenti V, Hernandez-Lizoain JL, Baixela J et al: Analysis of early postoperative morbidity among patients with rectal cancer treated with and without neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1744–1751.
22. Kerr SF, Norton S, Glynne-Jones R: Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis. *Br J Surg* 2008;95:1534–1540.
23. Kerr SF, Klonizakis M, Glynne-Jones R: Suppression of the postoperative neutrophil leucocytosis following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer and implications for surgical morbidity. *Colorectal Dis* 2010;12:549–554.
24. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al: Preoperative vs. postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–1740.
25. Smith JD, Nash GM, Weiser MR et al: Multivisceral resections for rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99:1137–1143.
26. Safi F: Recurrence and survival rate after surgical therapy of rectal carcinoma. *Chirurg* 1996;67:821–825.
27. Roncucci L: Local recurrence of rectal cancer. *Minerva Chir* 2005;60:167–178.
28. Ritz JP, Buhr HJ: Essentielle chirurgische Standards beim Rektumkarzinom. *Chir Gastroenterol* 2005;21:131–136.
29. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K et al: Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak. *Ann Surg* 2011;253:890–899.
30. Jögren F, Johansson R, Damber L et al: Anastomotic leakage after surgery for rectal cancer: a risk factor for local recurrence, distant metastasis and reduced cancer-specific survival? *Colorectal Dis* 2011;13:272–283.

Received: November 17, 2013

Accepted: August 19, 2014

DISCUSIÓN

La resección multivisceral en el CCR localmente avanzado implica una elevada complejidad técnica que lleva asociada un aumento de la morbilidad (43, 60, 86-88). Las guías clínicas y los resultados de diferentes estudios publicados en la literatura indican que, cuando la resección completa es posible, el abordaje quirúrgico debe ser la resección multivisceral, porque a pesar de presentar mayor morbilidad, se asocia a un incremento de la supervivencia (29, 42-43, 45-46, 78).

Por ello es importante intentar identificar a los pacientes que se beneficiarán de una resección multivisceral con el fin de optimizar su tratamiento.

ESTUDIO I.

La incidencia de resección multivisceral en nuestra serie (6.39%) es similar a la comunicada por otros autores (60, 63, 69). En algún estudio donde, además de cáncer de colon, también se incluía cáncer de recto se ha atribuido un sesgo hacia el sexo femenino entre los pacientes que recibían una resección multivisceral fundamentado en las limitaciones de la cirugía multiresectiva en la pelvis del varón. En nuestros pacientes con cáncer exclusivamente de colon, donde teóricamente no existen esas limitaciones, también hemos observado una predominancia del sexo femenino. Se ha sugerido que los pacientes de edad avanzada pueden tener un aumento de la morbi-mortalidad cuando se realiza una resección multivisceral (48-49), en nuestros casos la edad media de presentación ha sido de 68.8 años (ED 11.8), y no ha supuesto una limitación específica para este tipo de cirugía. Es difícil determinar en estos momentos el concepto de “edad avanzada”, pero la evidencia actual nos muestra que la edad no debe ser la única contraindicación para una cirugía agresiva (52, 89).

Los síntomas de presentación de nuestros pacientes no han sido diferentes de los de un tumor de colon convencional (90). Así, el dolor abdominal ha sido el síntoma de presentación más común. Otros signos o formas de presentación que podrían esperarse de un tumor localmente avanzado como la palpación de una masa abdominal en la exploración o la presentación urgente tampoco han predominado en nuestra serie.

La colonoscopia es una prueba básica en el estudio de un paciente con cáncer de colon excluyendo situaciones de emergencia (91), en nuestra serie se practicó en la mayoría de los pacientes. Actualmente hay evidencia de que una TC de rutina para el estadiaje locoregional en el preoperatorio nos puede ayudar a identificar los pacientes con tumores T4, ayudándonos así a programar o prever el tipo de intervención que realizaremos (92-93). En nuestra serie la estrategia quirúrgica se decidió intraoperatoriamente en casi la mitad de pacientes, de los 89 casos en los que se practicó una TC, el informe del radiólogo solo indicó sospecha de infiltración de órganos vecinos en menos de la mitad (40 casos), probablemente debido a que los nuevos TC helicoidal multiplanar se introdujeron tardíamente en nuestra serie. La práctica de una ecografía abdominal preoperatoria aportó menos información preoperatoria, de 44 casos realizados solo se informó en 4 como sospecha de afectación locoregional. En algún trabajo reciente se ha mencionado que un CEA preoperatorio elevado el doble de lo normal puede ser un buen indicador para la necesidad de una TC preoperatoria en un cáncer de colon (94), en nuestro trabajo, aunque no fue un indicador para la práctica de una prueba complementaria, se obtuvieron valores medios de CEA elevados: más del doble al compararlos con los pacientes sin afectación multivisceral (94.2). En nuestra unidad la práctica de otras pruebas preoperatorias como la RMN o la colonoscopia virtual ha sido anecdótica.

La localización del tumor puede ser importante en lo que respecta a los órganos resecados, morbilidad asociada, mortalidad y recurrencia. En nuestra serie los tumores se localizaron mayoritariamente en el colon distal a la flexura esplénica, sobretodo en el sigma (52 pacientes, 46%) y los órganos más frecuentemente resecados fueron el intestino delgado, seguido de órganos pélvicos (útero, ovarios y pared de vejiga urinaria) lo cual es consistente con otros estudios (29, 63, 66, 69, 95). Hay evidencia (96) de que en pacientes seleccionados con cáncer de colon los riesgos de una cirugía simultánea de colectomía y resección hepática no parecen excesivos, es posible que en pacientes adecuados que precisen una resección multivisceral pueda ocurrir lo mismo; en nuestra serie se realizó en 6 pacientes, aunque el número es tan escaso que no permite extraer ninguna conclusión. En trabajos previos donde se mezclan cáncer de colon y recto que recibe una resección multivisceral se ha destacado una elevada tasa de morbilidad (60). Nosotros hemos objetivado una elevada tasa de complicaciones (47.7%), aunque las complicaciones mayores solo se han presentado en 20 pacientes. Al igual que otros autores (60, 70, 88), pensamos que el tamaño de un tumor que requiere una resección multivisceral unido a las características propias de ese tipo de resección pueden influenciar en factores operatorios asociados al aumento de la morbilidad como la pérdida sanguínea y la necesidad de transfusión. En nuestra serie la necesidad de transfusión intraoperatoria o postoperatoria fue alta (51 pacientes, 45.1%). El número de anastomosis o la amplitud de la disección también pueden influir en la aparición de complicaciones, sobre todo infecciosas (60, 70).

En nuestra experiencia la mayoría de los tumores han sido adenocarcinomas convencionales moderadamente diferenciados con ganglios linfáticos positivos (65.4%), el estadio III se presentó en el 53.9%. Esto es interesante puesto que un

estudio poblacional (29) indica que un paciente con un cáncer de colon y ganglios negativos tiene más probabilidad de recibir una resección multivisceral que cuando hay ganglios positivos. No obstante, la ausencia de afectación ganglionar quizás no sea un elemento diferenciador de los tumores de colon que van a requerir una resección múltiple ya que ese mismo estudio y otros (61) confirma que la resección multivisceral confiere un beneficio para la supervivencia independientemente del estado de los ganglios linfáticos. Se ha mencionado en la literatura (29) que pacientes con cáncer localmente avanzado del colon proximal a la flexura esplénica (derecho y transversal) tienen menor probabilidad de recibir una resección multivisceral que pacientes con cáncer distal a la flexura esplénica (izquierdo, sigma y unión recto-sigma), debido a que el margen de resección negativo en las lesiones derechas puede ser muy difícil de conseguir por la invasión de estructuras (hígado, vía biliar o páncreas) que pueden limitar la capacidad del cirujano para una disección adecuada. En nuestra experiencia el margen de resección fue positivo microscópicamente (R1) en 17 pacientes y más de la mitad de ellos tenía un tumor proximal a la flexura esplénica, la dificultad quirúrgica de esta localización puede explicar estos casos de una cirugía subóptima en lo que respecta a los márgenes de resección.

La invasión de otros órganos (pT4b) (en el artículo se presentan como pT4a porque la clasificación utilizada en ese momento fue la 6ª edición TNM, 2002, previa a la actual) fue confirmada anatomopatológicamente en 73 pacientes (64.6%), obviamente el resto de pacientes no tenían necesidad de una resección múltiple para conseguir un objetivo curativo. Sin embargo, es imposible diferenciar adherencias inflamatorias de tumorales en el momento de la intervención y precisamente esta es la clave para la indicación de una resección multivisceral.

En cuanto al tratamiento adyuvante recibieron QT la mayoría de los pacientes (68.1%), no recibir este tratamiento fue por una negativa del paciente o por un criterio oncológico. La radioterapia preoperatoria o postoperatoria fue anecdótica en esta serie, quizás reflejando la escasa definición de esta modalidad terapéutica en el cáncer de colon. No obstante, empiezan a aparecer algunos estudios sobre el tratamiento neoadyuvante con QT-RT en pacientes con cáncer de colon localmente avanzado, que a pesar de ser series cortas, parecen obtener resultados favorables (97, 98).

La supervivencia global del grupo completo fue del 61.9%, similar a la encontrada en otros estudios (60, 63, 69) y más de la mitad de los pacientes vivos estaban sin recurrencia de la enfermedad. Durante el seguimiento murieron 43 pacientes, 8 de los cuales fallecieron en los primeros 30 días después de la intervención por complicaciones mayores de la cirugía. Los 35 fallecidos a largo plazo lo hicieron mayoritariamente por una recidiva local o a distancia.

La supervivencia de los pacientes con invasión tumoral confirmada a otros órganos también fue elevada (64.3%). No hubo mortalidad operatoria y los fallecidos a largo plazo también lo fueron por recidiva local o a distancia.

La recidiva local para ambos grupos se presentó exclusivamente en los pacientes que tuvieron una resección R1 pero más de la mitad de ellos estaban vivos al final del seguimiento. Los pacientes con margen positivo han empeorado el beneficio en la supervivencia global que la resección multivisceral puede ofrecer en nuestra serie, tal como también han observado otros trabajos (54, 60). Sin embargo, aun existiendo el riesgo de una resección R1 en algunos casos, una cirugía amplia combinada con una adecuada adyuvancia puede mejorar la supervivencia de algunos pacientes que sin

cirugía tienen unas expectativas sombrías.

En lo que respecta a los factores predictivos de la supervivencia en un cáncer de colon que precisa de una resección multivisceral hemos encontrado que la presencia de hematoquecia se asociaba a una mejor supervivencia. Se puede postular que la aparición de un sangrado rectal llevaría a un diagnóstico más precoz y por lo tanto un tratamiento en un momento más óptimo. Sin embargo, también se puede hipotetizar que los tumores con más frecuencia de rectorragias son los de colon izquierdo (90) y en esta serie, los más frecuentes han sido de esta localización, que en teoría tienen un acceso quirúrgico más favorable que determinaría mejores resultados. El uso de la quimioterapia adyuvante se ha asociado significativamente a una mejor supervivencia; en este sentido, los resultados de trabajos prospectivos y randomizados han demostrado el valor de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon con afectación ganglionar (99) y se podría especular que si en nuestra serie la mayoría han sido adenocarcinomas con ganglios positivos es lógico que la quimioterapia adyuvante haya podido influir en una mejor supervivencia. Es coherente que la presencia de metástasis hepáticas, un tumor pobremente diferenciado y estadios tumorales avanzados (III y IV) se hayan asociado de forma significativa en nuestra serie a una peor supervivencia. Finalmente, la presencia de hematoquecia en el momento del diagnóstico así como la administración de quimioterapia adyuvante se objetivó como factores predictivos independientes para una mejor supervivencia cuando se realizó el análisis mediante la regresión de Cox. Los tumores pobremente diferenciados (G3) y el estadio IV se asociaron de forma independiente con una peor supervivencia.

ESTUDIO II.

La incidencia de tumor de recto localmente avanzado en nuestra serie es el 4.1% de los pacientes, concorde a lo descrito en la literatura (15, 29, 42-44, 78). Entre el 40 y el 86% de las adherencias existente entre el tumor y los órganos adyacentes son de origen tumoral (45, 50, 54, 60, 83-84, 100), no pudiendo ser diferenciadas durante el acto quirúrgico, y únicamente tipificadas con el estudio anatomopatológico. Nosotros encontramos que en el 66.7% de los pacientes las adherencias eran de origen tumoral, coincidiendo en que no se pueden diferenciar durante el acto quirúrgico, y la única forma de asegurar una resección R0 es mediante la realización de la resección en bloque. Clínicamente ninguno de los datos clínicos, analíticos o radiológicos se asoció estadísticamente con la supervivencia. Sí que cabe destacar que el TC abdomino-pélvico mostró una sensibilidad del 80% para detectar tumores localmente avanzados (TC sospecha invasión local = 15 / T4b en anatomía patológica = 12 de los 15 paciente con sospecha en TC), siendo la prueba de extensión más realizada (93.3%). Actualmente en nuestro servicio la prueba considerada de elección para el estudio local de la neoplasia de recto es la RMN pélvica, introducida de forma protocolizada solo en los últimos años del estudio, es por esto que no es la más realizada de la serie.

La morbilidad y mortalidad operatoria estimada tras la resección multivisceral en bloque oscila entre el 21 al 61% y entre el 3 al 10% respectivamente, siendo mayor que tras la resección estándar (50, 54, 63, 101). La morbilidad global objetivada en nuestra serie es del 76.7%, siendo complicaciones mayores en el 56.7% y relacionadas con infección del sitio quirúrgico en el 53,3%. La mortalidad hospitalaria fue del 10% (n = 3), dentro de los límites descritos en la literatura. La incidencia

estimada de dehiscencia de sutura tras la resección anterior de recto oscila entre el 1 y el 13% (102-103), presentando en nuestra serie una incidencia de 12.5% (n = 2 de 16 pacientes que presentaron anastomosis). Ninguno de estos factores se asoció a una menor supervivencia. Sin embargo al estudiar la recidiva local observamos que la presencia de dehiscencia de sutura y peritonitis muestra una relación con tendencia a la significación (p = 0.055), aunque necesitaríamos un mayor número de pacientes para poder probarlo con certeza.

El tratamiento neoadyuvante ha demostrado ampliamente en la literatura (15, 42-43, 45-46, 78, 87, 104) su eficacia en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado, asegurando un “downstaging” y “downsizing”, que permite aumentar el porcentaje de resecciones R0, ayudando así a disminuir el índice de recidiva local y mejorando la supervivencia global. El tratamiento multidisciplinario con QT- RT neoadyuvante junto con la resección multivisceral (29, 46) han demostrado aumentar la supervivencia con una morbilidad mayor pero con una mortalidad aceptable.

El efecto del tratamiento QT – RT neoadyuvante sobre la morbilidad perioperatoria y postoperatoria es incierto. En diferentes estudios, el tratamiento QT-RT neoadyuvante no parece incrementar la morbilidad postoperatoria (105). En la experiencia de Valenti et al (106), las complicaciones postoperatorias están asociadas con el estado clínico preoperatorio del paciente y con la duración de la cirugía pero no con el tratamiento neoadyuvante. Kerr et al (107) concluyen que posponer la cirugía 8 semanas tras el tratamiento neoadyuvante reduce la morbilidad sin comprometer los factores pronósticos. Estos autores también han visto que la menor respuesta inflamatoria postoperatoria asociada con la QT – RT neoadyuvante parece estar asociada con un incremento de la susceptibilidad de complicaciones locales (108). En

el estudio de German Rectal Cancer Group (109), los índices de toxicidad gastrointestinal son similares entre los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante y los que recibieron tratamiento adyuvante (28.8% vs 31.7%). Las fracturas pélvicas o sacras son complicaciones tardías en pacientes tratados con radioterapia de la pelvis. Se han descrito toxicidad tardía en relación con el tratamiento neoadyuvante como cambios en el hábito intestinal, alteraciones urinarias, incontinencia fecal o rectitis actínica (110). En nuestro estudio no se ha encontrado una relación directa entre el tratamiento QT-RT neoadyuvante y las complicaciones postoperatorias.

En nuestra experiencia el tratamiento neoadyuvante no ha obtenido un resultado estadísticamente significativo, probablemente limitado por el número de pacientes del estudio (n=30), de los cuales solo 16 realizaron RT neoadyuvante y 10 QT neoadyuvante, debido a antecedentes de RT previa y a la comorbilidad asociada. Actualmente, el índice de tratamiento neoadyuvante en nuestro servicio es del 65%, y desde hace más de una década todos los pacientes son evaluados por un comité multidisciplinario de CCR donde se indica el tratamiento neoadyuvante en función de las características del paciente y del tumor.

La supervivencia a 5 años, tras resección curativa (R0), varía en torno 35% al 71% (15, 29, 42-43, 68, 78, 104). La supervivencia global de nuestra serie es del 36.7% (n=11/50), si tenemos en cuenta los pacientes T4b (n=20) en que la cirugía fue R0 (n=12) la supervivencia al final del seguimiento es del 41.7% (5/12), siendo consistente con los datos recogidos en la literatura, a pesar de que nuestro índice de pacientes con adenopatías locoregionales afectas se encuentra en un 60% (n=18), ligeramente superior a la mayoría de estudios citados previamente, y con el

consecuente efecto negativo de la afectación ganglionar sobre la supervivencia. Como se ha visto en múltiples estudios (15, 42-43, 54, 60, 78), la afectación ganglionar linfática es uno de los factores más frecuentemente relacionados con una mala supervivencia. En nuestro estudio, el análisis multivariante mostró que, la afectación ganglionar linfática se asocia de forma estadísticamente significativa con una peor supervivencia ($p < 0.006$), mientras que la ausencia de afectación vascular linfática ($p = 0.021$) y el estadio II ($p = 0.003$) son factores predictores favorables de una mayor supervivencia. El estadio III mostró una fuerte tendencia a la significación ($p < 0.050$) en el estudio de supervivencia.

La recidiva local es una de las medidas estudiadas más importantes del seguimiento tras la cirugía de cáncer de recto, oscilando entre un 3% y un 35% (15, 42-43, 54, 59, 78, 86, 104, 111-112). La exéresis total del mesorecto y el tratamiento neoadyuvante han disminuido la recidiva local (113). Harris et al (42) encuentran asociación estadísticamente significativa entre la invasión vascular, afectación ganglionar avanzada y metástasis con la recidiva local. Larsen et al (15) observaron que el estadio N bajo, respuesta CEA y resección de pared pélvica se asociaba a una menor recurrencia local. Además, en las diferentes series se observa que, a pesar de un mejor control de la recidiva locoregional, los pacientes con tumores localmente avanzados tienden a una mayor incidencia de metástasis a distancia, alcanzando índices de hasta un 50-60% (78, 104). Alexander Mirnezami y col (114), presentan un meta-análisis y revisión sistemática, en la que observan que la dehiscencia de sutura tiene un efecto oncológico adverso asociándose con una mayor recidiva local y disminución de la supervivencia, no observándose una mayor recidiva a distancia. A pesar de estos resultados, esta relación continua siendo controvertida, existiendo otros estudios en cuyos resultados no se observa dicha asociación (115-116). Los

resultados en nuestra serie para recidiva local (37%) y a distancia (34.8%) son similares a los descritos en la literatura, siendo la recidiva a distancia documentada ligeramente inferior, pudiendo explicarse por la exclusión de los pacientes con metástasis intraoperatoria para el análisis estadístico. En el análisis multivariante no obtuvimos resultados estadísticamente significativos en cuanto a la recidiva local y a distancia, pero si cabe destacar la tendencia a la significación en el análisis univariante de las variables dehiscencia de sutura y peritonitis con la recidiva local ($p=0.055$), probablemente limitado este resultado por una muestra pequeña, siendo variables a tener en cuenta en próximos estudios. Además observamos mediante el método Kaplan y Meier una asociación estadísticamente significativa entre la variable invasión linfática y la recidiva a distancia ($p=0.042$, log-rank 4.126).

CONCLUSIONES

Tras la revisión realizada y el análisis estadístico de los datos de nuestra serie de pacientes con cáncer de colon y recto a los que se ha realizado resección multivisceral, las conclusiones de los artículos que componen la presente tesis doctoral son:

Conclusión general:

1. La resección multivisceral en el cáncer de colon y recto, a pesar de estar asociado a una alta morbilidad, presenta una baja mortalidad y una tasa de supervivencia aceptable a los 5 años, lo que en nuestra experiencia parece justificar los riesgos de su realización.

Conclusiones específicas:

2.- Los factores asociados con una mejor supervivencia son el sangrado rectal y el tratamiento quimioterápico postoperatorio. Los factores asociados con una peor supervivencia son los tumores pobremente diferenciados (G3) y la presencia de enfermedad a distancia (Estadio IV).

3.- Las técnicas de radiodiagnóstico aportan una información limitada para el estadiaje locoregional preoperatorio, y la evaluación y estrategia quirúrgica, aunque debe intentarse definir en el estudio preoperatorio, en muchas ocasiones se convierte en una decisión intraoperatoria.

4.- Los factores asociados con una mejor supervivencia son el estadio II y la ausencia de invasión vascular linfática. Los factores asociados con una peor supervivencia son la afectación tumoral de los ganglios linfáticos y el estadio III. La invasión vascular linfática está asociada con una mayor recurrencia a distancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de Gastroenterología / Guías Prácticas de la Alianza Internacional para Cáncer Digestivo. Tamizaje del cáncer colorrectal. World Gastroenterology Organisation, 2007. Disponible en: www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/cancer_colorrectal_tamizaje_screening_y_vigilancia.pdf.
2. Pazos M. Cáncer colorrectal en Tarragona 1980-98. Tesis Doctoral. Visitado el 20/11/2014. Disponible en URL: <http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/8834/Cmotivo5.PDF?sequence=3>.
3. AECC: Asociación Española contra el Cáncer. Incidencia del Cáncer de colon (internet). Última actualización 16/12/2014. Visitado el 30/7/2015. Disponible en: <https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERDECOLON/Paginas/incidencia.aspx>.
4. Rodrigo L y Riestra S. Dieta y Cáncer de colon. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Rev Esp Enferm Dig. Vol. 99, N°3, pp. 183-189, 2007.
5. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V et al. Situación del Cáncer en España: incidencia. An Sist Sanit Navar 2004;27(2):165-173.
6. Registro de Cáncer de Navarra. Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra 1993-1997. Tendencias en los últimos 25 años. Anales Sis San Navarra 2001;24:339-62.
7. Bray F, Sankila R, Ferlay J, et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer. 2002; 38:99-166.

8. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L and Thomas DB. Cancer incidence in five Continents. Vol VII. Lyon: International Agency for Research of Cancer. WHO-IARC, 1997.
9. Viñes J.J, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. Epidemiología poblacional de cáncer colorrectal: revisión de la causalidad. Anales Sis San Navarra 2003; 26 (1):79-97.
10. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del Cáncer en España 2014. Última actualización 27/1/2014. Visitada 30/7/2015. Disponible en: <http://www.seom.org/>.
11. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. European Journal of Cancer. 2013;49:1374-1403.
12. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Prevención del cáncer colorrectal. Guía de Práctica Clínica, 2009.
13. Philip H, Gordon. Malignant Neoplasms of the Colon. En: Philip H. Gordon, Santhat Nivatvongs. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. Gordon 3rd ed. New York. Informa Healthcare USA, Inc. 2006.p. 909-965.
14. Borja-Cacho , Daniel. Colon and Rectum. En: Richard A Davis, Nancy Davis Regan, Susan Okum, Joanne R. Artz and Mrs. Mary E. Artz. Sabiston Textbook of Surgery, 18th ed. Philadelphia. Elseiver; 2007. p.
15. Larsen SG, Wiig JN, Dueland S, Giercksky E. Prognostic factors after preoperative irradiation and surgery for locally advanced rectal cancer. Eur J Surg Oncol 2007;34:410-417.

16. Ortega López M, Cerdán Miguel J. Guía Clínica de Cirugía Colorrectal 2012. Capítulo 25:329-334.
17. Beart RW, Steele GD, Menck HR, et al. Management and survival of patients with adenocarcinoma of the colon and rectum: a national survey of the commission on cancer. *J Am Coll Surg* 1995;181:225-236.
18. Beart RE, Melton LJ, Maruta M, et al. Trends in right and left sided colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1983;26:393-398.
19. Helfand M, Marton KI, Zimmer-Gembeck MJ, Sox HC. History of visible rectal bleeding in a primary care population. Initial assessment and 10 year follow-up. *JAMA*. 1997;277:44-8.
20. Langevin JM, Nivtvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel: a prospective study. *Am J Surg* 1984;147:330-333.
21. Finan PJ, Ritchie JK, Hawley PR. Synchronous and early metachronous carcinomas of the colon and rectum. *Br J Surg* 1987;74:945-947.
22. Reilly JC, Rusin LC, Theuerkauf FJ. Colonoscopy: its role in cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1982;25:532-538.
23. Sollenberger LL, Eisenstat TE, Rubin RJ, et al. Is preoperative colonoscopy necessary in carcinoma of the colon and rectum. *Am Surg* 1988;54:113-115.
24. Anderson ML, Heigh RI, McCoy GA, Parent K, Muhm JR, McKee GS, et al. Accuracy of assessment of the extent of examination by experienced colonoscopists. *Gastrointest Endosc*. 1992 Sept-Oct;38(5):560-3.
25. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med*. 2003 Dec 4;349(23):2191-200.

26. Macari M. CT colonography: the real deal. *Abdom Imaging*. 2005 Mar-Apr;30(2):184-94.
27. Neri E, Giusti P, Battolla L, Vagli P, Boraschi P, Lencioni R, et al. Role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Colorectal Cancer*. *Radiology* 2002;223(3):615-9.
28. Spiegelman D, Wegman DH. Occupational-related risks for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:813-821.
29. Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, Rabeneck L, Smith AJ, Law CHL. Population-Based Assessment of the Surgical Management of Locally Advanced Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(20):1474-148.
30. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcome in node negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J AM Col Surg* 1997;185:55-9.
31. López S. J, Horning E. A, Molt C. F, Mariángel P. P, Avedaño H. R. Antígeno carcinoembrionario preoperatorio y riesgo de metastasis en el cáncer colorectal. *Cuad. Cir.* 2005;19:22-26.
32. August Bier. Carcinoma of colon. En: Marvin L. Corman. *Colon and rectal Surgery*. 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 767-904.
33. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th edition. 2010.
34. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AC, Greene FL, Trotti A, *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer 2009.
35. Lasser P. *Généralités sur la chirurgie d'exérèse des cancers coliques*. Elsevier Masson SAS, Paris. 2006;40-555.

36. Monges G, Piard F. Recommendations pour la redaction des comptes rendus anatomopathologiques des cancers coliques. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22(suppl)(S124-S122).
37. García-Granero E, Martí-Obiol R, Gómez-Barbadillo J, García-Armengol J, Exlapez P, Espí A, et al. Impact of surgeon organization and specialization in rectal cancer outcome. *Colorectal Dis*. 2001 May;3(3):179-184.
38. Wexner SD, Rotholtz NA. Surgeon influenced variables in resectional rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2000 Nov;43(11):1606-27.
39. Martling A, Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Holm T. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89:1008-13.
40. López-Ben S, Figuera Felip J. Metástasis hepáticas. En: Ortíz Hurtado, Héctor. *Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Colorectal*. 2ª ed. España: Arán ediciones; 2012. p.318-324.
41. Canela Cardona M, Ojanguren Arranz A. Metástasis pulmonares. En: Ortíz Hurtado, Héctor. *Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Colorectal*. 2ª ed. España: Arán ediciones; 2012. p.324-326.
42. Harris DA, Davies M, Lucas MEG, Drew P, Carr ND, Beynon J. Swansea. Pelvic Oncology Group. Multivisceral resection for primary locally advanced rectal carcinoma. *Br J Surg* 2010;98:582-588.
43. Derici H, Unalp HR, Kamer E et al. Multivisceral resections for locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;10:453-459.
44. Chen YG, Lui YL, Jiang C et al. Adhesion pattern and prognosis studies of T4N0M0 colorectal cancer following in bloc multivisceral resection: evaluation of T4 subclassification. *Cell Biochem Biophys* 2011;59:1-6.

45. Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-596.
46. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2005;48:411-423.
47. Mulcahy HE, Patchett SE, Daly L, O'Donoghue DP. Prognosis of elderly patients with large bowel cancer. *Br J Surg* 1994;81:736-8.
48. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavry IC. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2015-24.
49. Ouellette JR, Small DG, Termuhlen PM. Evaluation of Charlson-Age Comorbidity Index as predictor of morbidity and mortality in patients with colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1061-7.
50. Lopez MJ, Monafo WW. Role of extended resection in the initial treatment of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery* 1993;113:365-72.
51. Izbicki JR, Hosch SB, Knoefel WT, Passlick B, Bloechle C, Broelsch CE. Extended resections are beneficial for patients with locally advanced colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1251-6.16.
52. Simonds PD, Best L, George S, Baughan C, Buchanan R, Davis C, et al. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Lancet* 2000;356:968-74.
53. Curley SA, Carlson GW, Shumate CR, Wishnow KI, Ames FC. Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 1992 jun;163(6):553-9.

54. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer. An analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002;235:217-25.
55. Hunter JA, Ryan JA Jr, Schultz P. En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. *Am J Surg* 1987;154:67-71.
56. Wright FC, Crooks D, Fitch M, Holleberg E, Maier BA, Last LD, et al. Qualitative assessment of patient experiences related to extended pelvic resection for rectal cancer. *J Surg Oncol* 2006;93:92-9.
57. Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S. Aggressive surgical treatment for patients with T4 rectal cancer. *Colorectal Dis* 2003;5:427-31.
58. Chen HS, Sheen –Chen SM. Total pelvic exenteration for primary local advanced colorectal cancer. *World J Surg* 2001;25:1546-9.
59. Smith JD, Nash GM, Weiser MR, Temple LK, Guillem JG and Paty PB. Multivisceral resections for rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99:1137-1143.
60. Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, Kitajima Y, Sato S, Miyazaki K. Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2055-2063.
61. Poeze M, Houbiers JG, van de Velde CJ, Wobbes T, von Meyenfeldt MF. Radical resection of locally advanced colorectal cancer. *Br J Surg* 1995;82:1356-90.
62. William E. Taylor, John H. Donohue, Leonard L. Gunderson, Heidi Nelson, David M. Nagorney, Richard M. Devine, et al. The Mayo Clinic Experience With Multimodality Treatment of Locally Advanced or Recurrent Colon Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 9(2):177-185.

63. Gebhardt C, Meyer W, Rukriegel S, Merier U. Multivisceral resection of advanced colorectal carcinoma. *Langenbeck's Arch Surg* 1999; 384:194-9.
64. Eisenberg SB, Kraybil WG, López MJ. Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery* 1990;108:779-85.15.
65. Montesani C, Ribotta G, De milito R, Pronio A, D'Amato A, Narilli P, et al. Extended resection in the treatment of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1991;6:161-4.
66. Croner RS, Merkel S, Papadopoulos T, Schellerer V, Hohenberger W, Goehl J. Multivisceral resection for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2009;52(8):1381-6.
67. Mohan HM, Evans MD, Larkin JO, Beynon J, Winter DC. Multivisceral resection in colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):2929-36.
68. Crawshaw BP, Augestad KM, Keller DS, Nobel T, Swendseid B, Champagne BJ et al. Multivisceral resection for advanced rectal cancer: outcomes and experience at a single institution. *Am J Surg* 2015; 209(3):526-31.
69. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez SE, Barrera MG, Zeferino M, Labastida S. Multivisceral resection for colon cancer. *J Surg Oncol* 2002 Jun;80(2):100-4.
70. Bartos A, Bartos D, Dunca F, Mocanu L, Zaharie F, Iancu M et al. Multi-organ resections for colorectal cancer: analysis of potential factors with role in the occurrence of postoperative complications and deaths. *Chirurgia* 2012;107(4):476-82.
71. Sejin Park, Yun Sik Lee. Analysis of the Prognostic Effectiveness of a Multivisceral Resection for Locally Advanced Colorectal Cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2011;27(1):21-26.

72. Anonymous, for the Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336(14):980-987.
73. Klautle G, Feyerherd P, Ludwig K, Prall F, Foitzik T, Fletkau R. Intensified concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and irinotecan as neoadjuvant treatment in patients with locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1215-1220.
74. Ratto C, Valentini V, Morganti AG, Barbaro B, Coco C, Sofo L et al. Combined-modality therapy in locally advanced primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:59-67.
75. Mermershtain W, Gluzman A, Gusakova I, Walfish S, Cohen Y, Ariad S. Preoperative radio-chemotherapy treatment in locally advanced rectal carcinoma. Results of 8 years follow-up. *Onkologie* 2005;28:267-9.
76. Luna-Pérez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, Maffuz A, Rodríguez-Ramírez S, Gutierrez de la Barrera M, et al. Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection. *J Surg Oncol* 2005;90:20-5.
77. Nicholas J, Sanfilippo, Christopher H, Crane, Hohn Skibber, Barry Feig, James L. Abbruzzese, Steve Curley, et al. T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed by multivisceral resection: patterns of failure and limitations of treatment. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2001;51(1):176-183.
78. Göhl J, Merkel S, Rödel C and Hohenberger W. Can neoadjuvant radiochemotherapy improve the results of multivisceral resections in advanced rectal carcinoma (cT4a). *Colorectal Disease* 2003;5:436-441.

79.Schaffer M, Thoma M, Wilkowski R, Schaffer P, Duhmke E. Radio-chemotherapy as a pre-operative treatment for advanced rectal cancer. Evaluation of down-staging and morbidity. *Onkologie* 2002;25:352-6.

82

80.Janjan NA, Crane CN, Feig BW et al. Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:713-8.

81.Onatis MW, Noone RB, Hartwig M et al. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. Analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* 2001;233:778-85.

82.Tjandra JJ, Reading DM, McLachlan SA, et al. Phase II clinical trial of pre-operative combined chemoradiation for T3 and T4 resectable rectal cancer: preliminary results. *Dis Colon Rectum* 2001;44:113-22.

83.Bonfati G, Bozzetti F, Doci R, et al. Results of extended surgery for cancer of the rectum and sigmoid. *Br J Surg* 1982;69:305-7.

84.Davies GC, Ellis H. Radical surgery in locally advanced cancer of the large bowel. *Clin Oncol* 1975;1:21-6.

85.Hoffmann M, Phillips C, Oevermann E, Killaitis C, Roblick UJ, Hildebrand P et al. Multivisceral and standard resections in colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397(1):75-84.

86.Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orechia R et al. Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients. *World Journal of Surgical Oncology*, 2007;5:73.

87.Aleksic M, Hennes N, Ulrich B. Surgical Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *Digestive Surgery* 1998;15:342-6.

90

88. Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Br J Surg* 2000;87:1553-1562.
89. Monson K, Litvak DA, Bold RJ. Surgery in the aged population: surgical oncology. *Arch Surg* 2003;128:1061-7.
90. Weiss EG, Lavery I. Colon Cancer evaluation and staging. In the ASCRS Textbook of colon and rectal surgery. Springer Science + Business Media, LLC 2007; pg 385.
91. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000;342:1766-72.
92. Gollub MJ, Schwartz LH, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. *Radiol Clin North Am* 2007;45:85-118.
93. Mauchley DC, Lynge DC, Langdale LA, Stelzner MG, Mock CH N, Bilingsley KG. Clinical utility and cost-effectiveness of routine preoperative computed tomography scanning in patients with colon cancer. *Am J Surg* 2005;189:512-517.
94. Holt DA, Kim JT, Murrell Z, Huynh R, Stamos MJ, Kumar RR. The Role of Carcinoembryonic Antigen as a predictor of the Need for Preoperative Computed Tomography in colon cancer patients. *Am Surg* 2006;72(10):897-901.
95. Kroneman H, Castelein A, Jeekel J. En bloc resection of colon carcinoma adherent to the other organs: An efficacious treatment?. *Dis Colon Rectum* 1991;34:780-783.

96. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastasis. *Br J Surg* 2003;90(8):956-962.
97. Hallet J, Zih FS, Lemke M, Milot L, Smith AJ, Wong CS. Neo-adjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection to optimize R0 resection of locally recurrent adherent colon cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(6):706-12.
98. Cukier M, Smith AJ, Milot L, Chy W, Chung H, Fenech D et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: a single institution experience. *Eur J Surg* 2012;38(8):677-82.
99. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN* 2003;1:40-53.
100. Gall FP, Tonal J, Altendorf A. Multivisceral resection in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987;30:337-341.
101. Sokmen S, Terzi C, Unek T, Alanyali H, Fuzun M. Multivisceral resections for primary rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1999;14:282-5.
102. Peeters KC, Tolenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005;92:211-6.
103. Matthlessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Slodahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004;6:462-9.
104. Sanfilippo NJ, Cran CH, Skibber J, Feig B, Abbruzzese JL, et al. T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed

- by multiviscera resection: patterns of failure and limitations of treatment. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2001;51:176-183.
105. Ulrich A, Weitz J, Slodczyk M et al: Neoadjuvant treatment does not influence perioperative outcome in rectal cancer surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:129-136.
106. Valenti V, Hernandez-Lizoain JL, Baixauli J et al. Analysis of early postoperative morbidity among patients with rectal cancer treated with and without neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1744-1751.
107. Kerr SF, Norton S, Glynne-Jones R. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis. *Br J Surg* 2008;95:1534-1540.
108. Kerr SF, Klonizakis M, Glynne-Jones R. Suppression of the postoperative neutrophil leucocytosis following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer and implications for surgical morbidity. *Colorectal Dis* 2010;12:549-554.
109. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative vs. postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
110. Suppiah A, Hartley JE, Monson JR: Advances in radiotherapy in operable rectal cancer. *Dig Surg* 2009;26:187-199.
111. Safi F. Recurrence and survival rate after surgical therapy of rectal carcinoma. *Chirurg* 1996;67:821-825.
112. Roncucci L. Local recurrence of rectal cancer. *Minerva Chir* 2005;60:167-178.
113. Ritz JP, Buhr HJ. Essentielle chirurgische Standards Beim Rektumkarzinom. *Chir Gastroenterol* 2005;21:131-136.

114. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K et al. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak. *Ann Surg* 2011;253:890-899.
115. Jögren F, Johansson R, Damber L et al. Anastomotic leakage after surgery for rectal cancer: a risk factor for local recurrence, distant metastasis and reduced cancer-specific survival? *Colorectal Dis* 2011;13:272-283.
116. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T and Harling H. Anastomotic leakage after curative anterior resection for rectal cancer: short and long-term outcome. *Colorectal disease* 2010;12:e76-e81.