

## **Gradación de la respuesta del cáncer de recto tras neoadyuvancia: Correlación radiopatológica.**

**Tipo:** Presentación Electrónica Científica

**Autores:** Gerardo Ayala Calvo, M<sup>a</sup> Santos Gallego Gallego, Alberto Martínez Arnaiz, Yolanda Rodríguez Gil, Vanesa Rueda Sainz-Aja

### **Objetivos**

#### **Introducción:**

El cáncer rectal, definido como neoplasia (habitualmente adenocarcinoma) localizada en los 15 cm distales del tubo digestivo hasta la unión anorrectal (sin incluir el canal anal), es una de las causas principales de mortalidad relacionada con cáncer (1). La estadificación local mediante resonancia magnética (RM) determina el grupo de pacientes que se beneficiarán del tratamiento con quimiorradioterapia (QTRT) preoperatoria concurrente. Además permite la planificación quirúrgica con la intención de obtener márgenes de resección negativos en la pieza quirúrgica (ausencia tumoral dentro del primer milímetro desde los márgenes de resección) después de la escisión mesorrectal total (EMT), técnica que se considera el estándar como terapia curativa local para el cáncer de recto.

El tratamiento neoadyuvante con QTRT previo a la cirugía del cáncer rectal localmente avanzado (T3 y T4) disminuye la tasa de recurrencia local y aumenta el intervalo libre de enfermedad (2), además de aumentar la supervivencia global, probablemente por el incremento en el número de escisiones mesorrectales totales con margen de resección circunferencial (MRC) negativo. Además, la disminución del estadio local tras neoadyuvancia en tumores de recto inferior permite ocasionalmente la cirugía de conservación esfinteriana (1,3).

La estimación cualitativa del grado de fibrosis secundaria al tratamiento QTRT en la pieza quirúrgica determina el **grado de regresión tumoral patológico (pGRT)**, que se considera un factor pronóstico importante, predictor del intervalo libre de enfermedad y de la supervivencia global (3,4).

La determinación del **grado de regresión tumoral mediante RM (rmGRT)** predice también el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global, por lo tanto el pronóstico del paciente previo a la cirugía definitiva (3,4).

Además del rmGRT, la determinación en RM postratamiento de la afectación del MRC ofrece información pronóstica importante sobre el riesgo de recurrencia local. En cuanto a la reestadificación del descriptor T en la RM postneoadyuvancia, parece que se correlaciona con la supervivencia global.

con menor significación estadística que el grado de reemplazamiento tumoral por fibrosis (3,4).

Por tanto, la reestadificación mediante RM postneoadyuvancia tiene como objetivo evaluar la respuesta al tratamiento y proporcionar información sobre el pronóstico del paciente (1,3,4).

## OBJETIVOS

Nuestro propósito es:

1. evaluar cómo es el **grado de acuerdo interobservador** entre diferentes radiólogos en la **estimación del rmGRT**.
2. analizar cómo se comporta la **correlación entre el grado de regresión tumoral estimado mediante RM y el GRT obtenido por el estudio histopatológico** de la pieza quirúrgica de EMT.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo de 56 pacientes con neoplasia rectal, diagnosticados mediante biopsia entre Junio de 2012 y enero de 2016. Se han seleccionado los pacientes con diagnóstico nuevo de adenocarcinoma de recto localmente avanzado (estadios T3 y T4), independientemente de la localización y de la afectación del MRC. Se excluyeron 2 pacientes de la muestra inicial por imposibilidad en el seguimiento (traslado de centro).

A todos los pacientes se les realizó RM de estadificación y posteriormente tratamiento neoadyuvante con esquemas terapéuticos basados en la RT pélvica y rectal con QT concurrente.

Se realizó RM postneoadyuvancia en todos los casos seleccionados en un período de entre 6 y 8 semanas tras el final del tratamiento QTRT, utilizando un protocolo de estudio superponible al de la RM preneoadyuvancia.

Tras el final de la QTRT, a todos los pacientes se les realizó cirugía definitiva con variaciones en la técnica quirúrgica dependiendo de la localización del tumor (resección anterior baja, resección anterior ultrabaja, amputación abdomino-perineal), en todos los casos en un período no superior a 10 semanas desde el final del tratamiento neoadyuvante (mayoritariamente en la 8<sup>a</sup>-9<sup>a</sup> semana postratamiento).

Se recuperaron los informes de anatomía patológica de las piezas quirúrgicas y de cada caso se registró el pGRT estimado por el patólogo según la escala de Mandard. Los casos en los que el informe anatomopatológico no refería un grado de regresión tumoral ( $n = 8$ ) fueron revisados (YRG) y se asignó un pGRT en una segunda lectura.

Todas las RM se realizaron en equipos cerrados de 1,5 Tesla utilizando bobinas de superficie *phase array*. Se utilizaron protocolos de exploración estándar según las recomendaciones recogidas en la literatura para el estudio de cáncer rectal en RM, principalmente secuencias FSE (fast spin echo) potenciadas en T2, de alta resolución en los tres planos del espacio, incluyendo uno o dos planos oblicuos perpendiculares al eje largo del tumor, según las características de cada paciente. Se utilizaron además secuencias potenciadas en difusión en el plano axial con al menos dos valores de  $b = 0$  y  $800 \text{ s/mm}^2$ , incluyendo en algunos casos  $600$  y  $1000 \text{ s/mm}^2$ . El uso de gadolinio intravenoso fue excepcional

salvo en la evaluación de eventuales complicaciones pélvicas.

Una vez seleccionados los pacientes, tres radiólogos (MSGG, AMA, GAC), con experiencia en radiología abdominal realizaron lectura por pares de las RM preneoadyuvancia y postneoadyuvancia, sin conocer el resultado de la anatomía patológica. La selección final de pacientes ( $n = 54$ ) se dividió en tres bloques de 18 casos y cada bloque se asignó a un par de radiólogos.

En la lectura de las RM pre- y postratamiento, cada radiólogo asignó un rmGRT según la escala de Mandard adaptada realizando cada radiólogo lectura de 36 casos. En la metodología de lectura para la estimación del grado de regresión tumoral se unificaron criterios previamente como se describe más adelante.

### **Gradación de la respuesta tumoral (fig. 1):**

Existen varios sistemas de estimación del GRT patológico (Dworak et al, [5] y Mandard et al [6, 7]), todos ellos basados en la proporción relativa de fibrosis y tumor residual en la pieza quirúrgica. El sistema más aceptado actualmente es la gradación según la escala de Mandard, inicialmente propuesto para evaluar la respuesta al tratamiento en carcinoma epidermoide de esófago después del tratamiento neoadyuvante con QTRT. Posteriormente la escala de Mandard se ha adaptado para la evaluación del cáncer de recto (8) (fig. 1, fig 2), con la determinación de los siguientes grados de regresión tumoral:

#### ***ESCALA DE MANDARD patológico***

**pGRT1:** ausencia de células tumorales residuales y fibrosis en la pared rectal.

**pGRT2:** raras células tumorales residuales en el seno de la fibrosis.

**pGRT3:** la fibrosis predomina sobre los nidos tumorales residuales.

**pGRT4:** los nidos tumorales residuales predominan sobre la fibrosis.

**pGRT5:** ausencia de cambios regresivos.

La estimación del rmGRT se realiza mediante la comparación de las imágenes post- y pretratamiento y requiere que la adquisición de las imágenes se realice con un protocolo similar y en los mismos planos (1). Según Patel et al, se puede estimar el rmGRT siguiendo principios similares que en el estudio histopatológico (3, 4, 8, 9). Taylor et al (10) han sugerido un sistema de gradación de la regresión tumoral basado en la extensión de la fibrosis visible en RM. Establece cinco grados de regresión tumoral (1 - 5), asimilables a los 5 grados de la escala de Mandard patológica, como siguen:

#### ***ESCALA DE MANDARD adaptada a RM***

- Grado 1 (***respuesta completa***): no existe evidencia de tumor tratado
- Grado 2 (***buena respuesta***): fibrosis densa; no tumor residual
- Grado 3 (***respuesta moderada***): fibrosis > 50% o mucina e intensidad de señal (IS) intermedia visible.
- Grado 4 (***escasa respuesta***): mayoría de tumor de IS intermedia; pequeñas áreas de fibrosis o mucina.
- Grado 5 (***sin respuesta***): similar apariencia que el tumor original; IS intermedia.

Según esta definición de los distintos grados, la valoración del rmGRT presenta un importante componente de subjetividad en la lectura al no disponer de cifras en el porcentaje de fibrosis y tumor residual visibles. En la metodología de lectura que hemos utilizado proponemos una variación en la escala de Mandard que incluye porcentajes en la cantidad de fibrosis visible (fig. 3, fig. 4, fig. 5, fig. 6, y

[fig. 7](#)), a saber:

- Grado 1 (*respuesta completa*): 100% fibrosis (tumor no visible).
- Grado 2 (*buena respuesta*): fibrosis densa > 75%;  
mínimo tumor residual < 25%.
- Grado 3 (*respuesta moderada*): 50-75% fibrosis o mínima mucina;  
IS intermedia 25-50%.
- Grado 4 (*escasa respuesta*): mínima fibrosis < 25%;  
mayoría de IS intermedia (>50%)
- Grado 5 (*sin respuesta*): IS intermedia, similar al tumor original;  
fibrosis ausente.

### **Análisis estadístico:**

En el análisis estadístico se determinó el grado de acuerdo interobservador en la estimación del rmGRT mediante el estadístico *kappa* (*k*). Se determinó el valor de *k* para cada par de radiólogos como grado de acuerdo interobservador global independientemente del valor de la escala de Mandard adaptada a RM. Se calculó además el valor de *k* para cada grado de la escala de regresión tumoral por RM de manera independiente. Finalmente, se calculó el valor de *k* separando los resultados de la escala de Mandard en *buenos respondedores* (rmGRT 1 ó 2 ó 3) y *malos respondedores* (rmGRT 4 ó 5).

Por último, se correlacionó el resultado de regresión tumoral por RM, en cada bloque de casos, con el resultado de anatomía patológica (tres bloques de 36 casos revisados por los radiólogos 1, 2 y 3), y se establecieron *tablas de reclasificación*.

Los cálculos se realizaron utilizando el paquete de software estadístico Stata 14.

### ***Índice kappa***

El índice *k* relaciona el acuerdo que exhiben los observadores, más allá del esperable por azar, con el acuerdo potencial también más allá del azar. En esencia, el índice *k* calcula la diferencia entre la proporción de acuerdo observado y la proporción de acuerdo esperado por azar; si ésta es igual a cero, entonces el grado de acuerdo que se ha observado puede atribuirse enteramente al azar; si la diferencia es positiva, indica que el grado de acuerdo es mayor que el que cabría esperar si solo estuviera operando el azar; en caso en que la diferencia fuera negativa entonces los datos estarían exhibiendo menos acuerdo que el que se espera solo por azar.

La interpretación del coeficiente *k* se realiza correlacionando su valor con una escala cualitativa que incluye seis niveles de fuerza de concordancia, simplificando la comprensión del resultado (12):

<b><i>Kappa</i></b>	<b><i>Dimensión del acuerdo</i></b>
< 0	Pobre
0.00 – 0.20	Leve
0.21 – 0.40	Aceptable
0.41 – 0.60	Moderado
0.61 – 0.80	Considerable
0.81 – 1	Casi perfecto

Imágenes en esta sección:

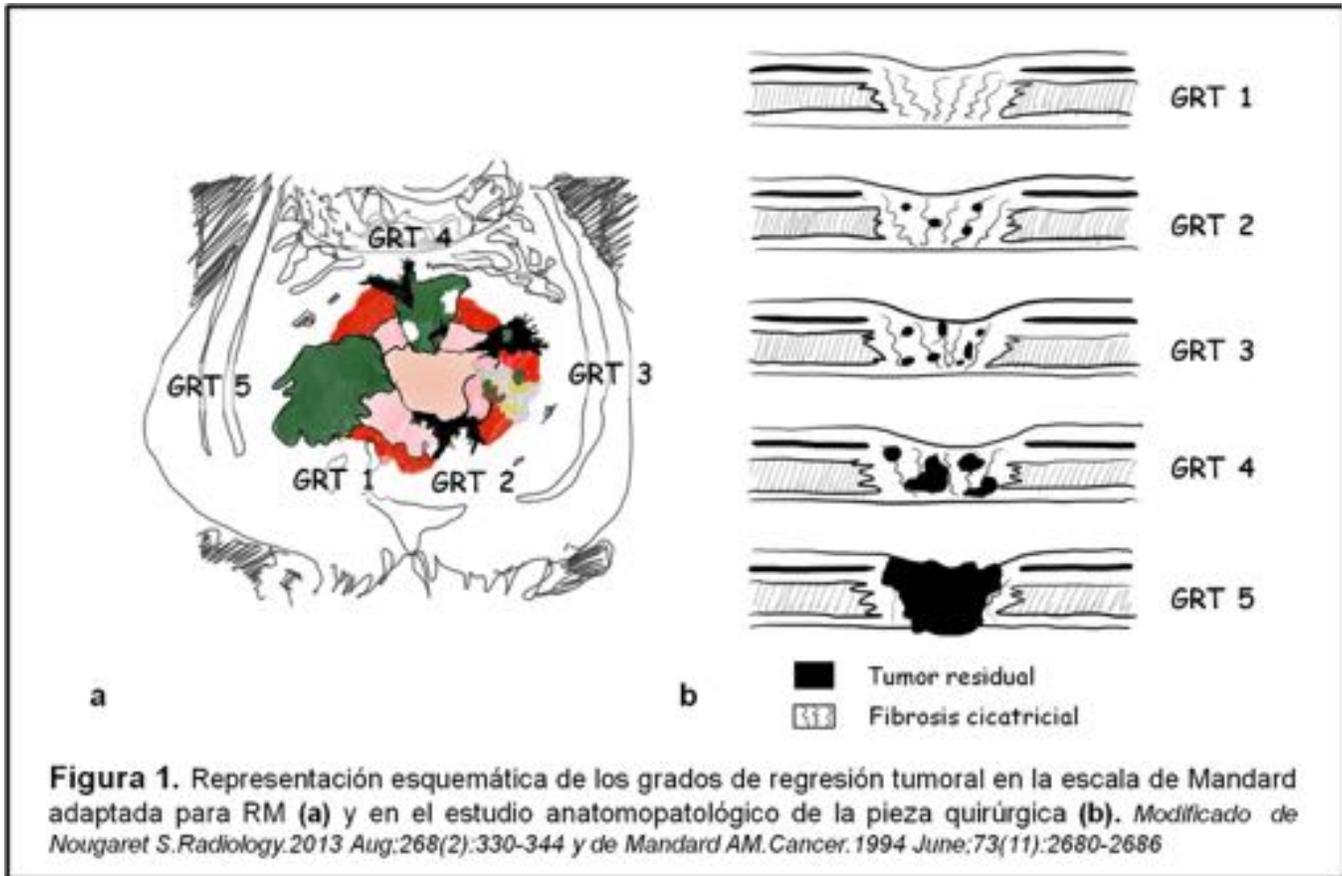


Fig. 1: Figura 1

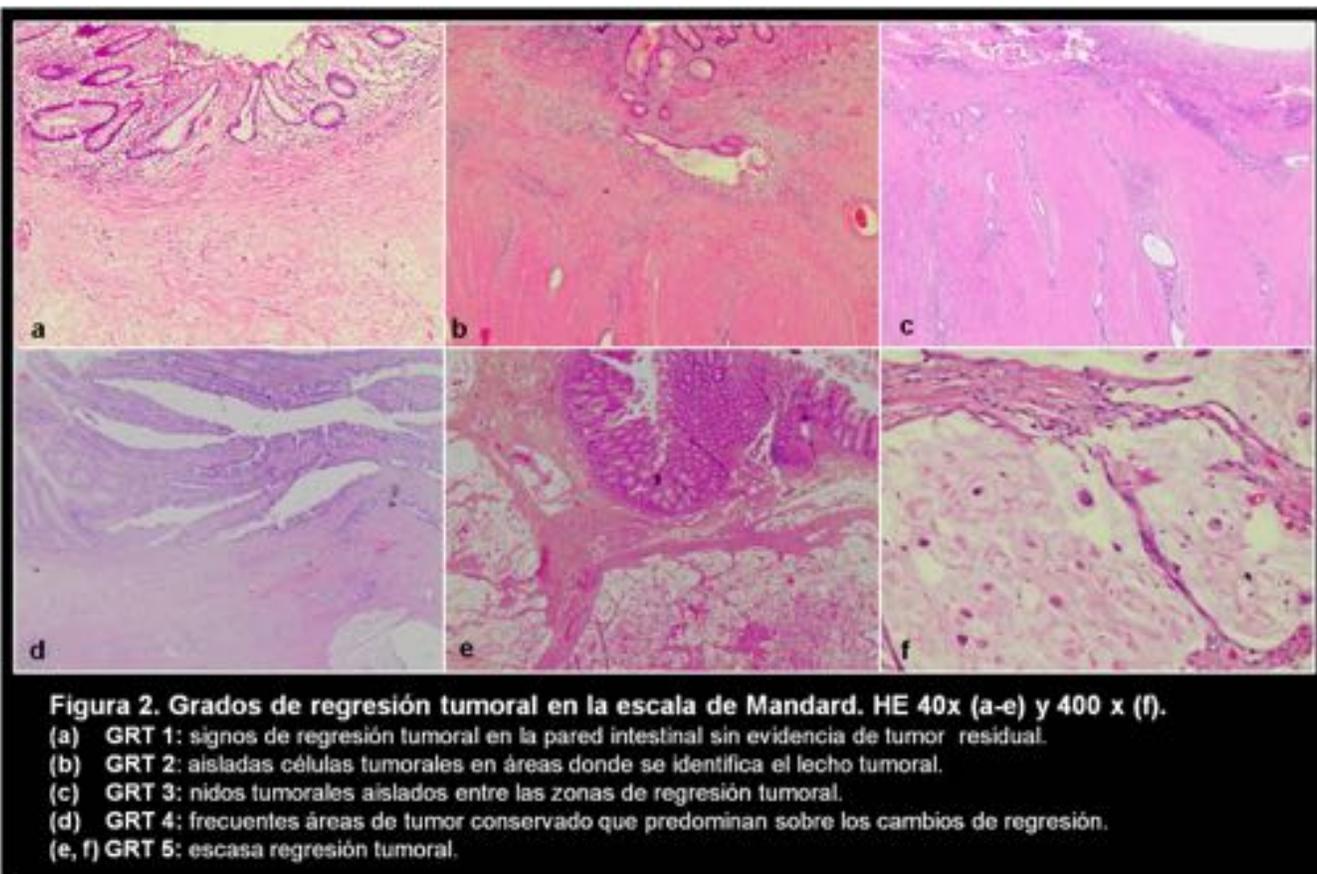
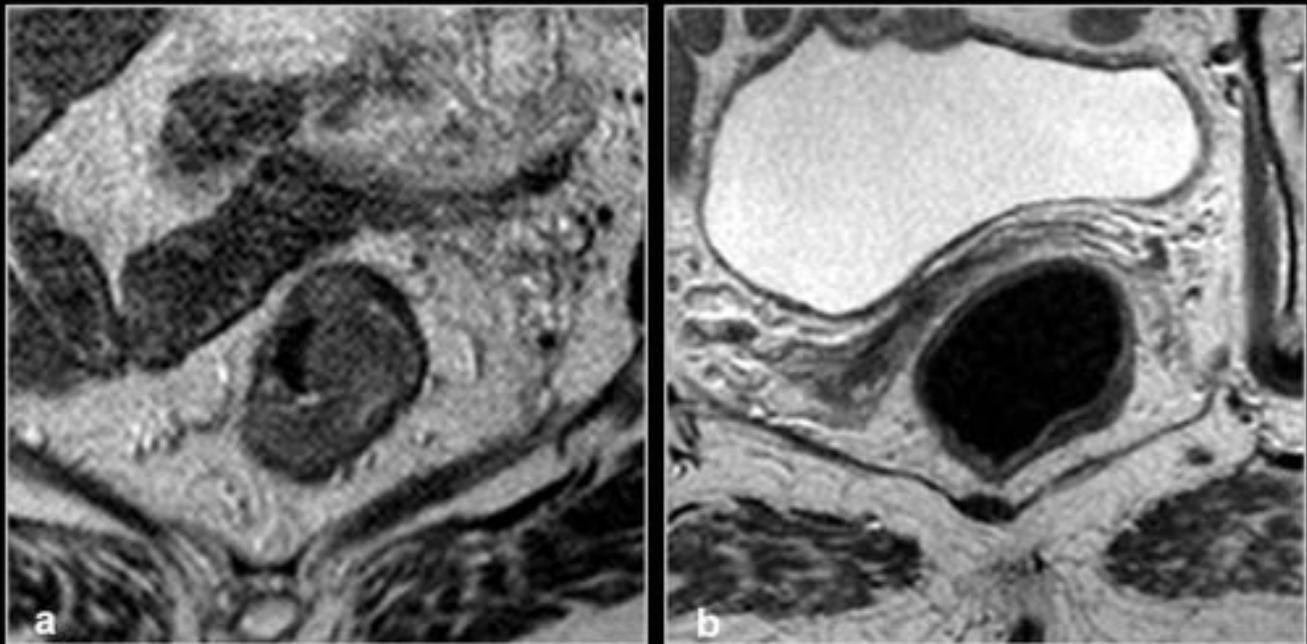


Fig. 2: Figura 2.

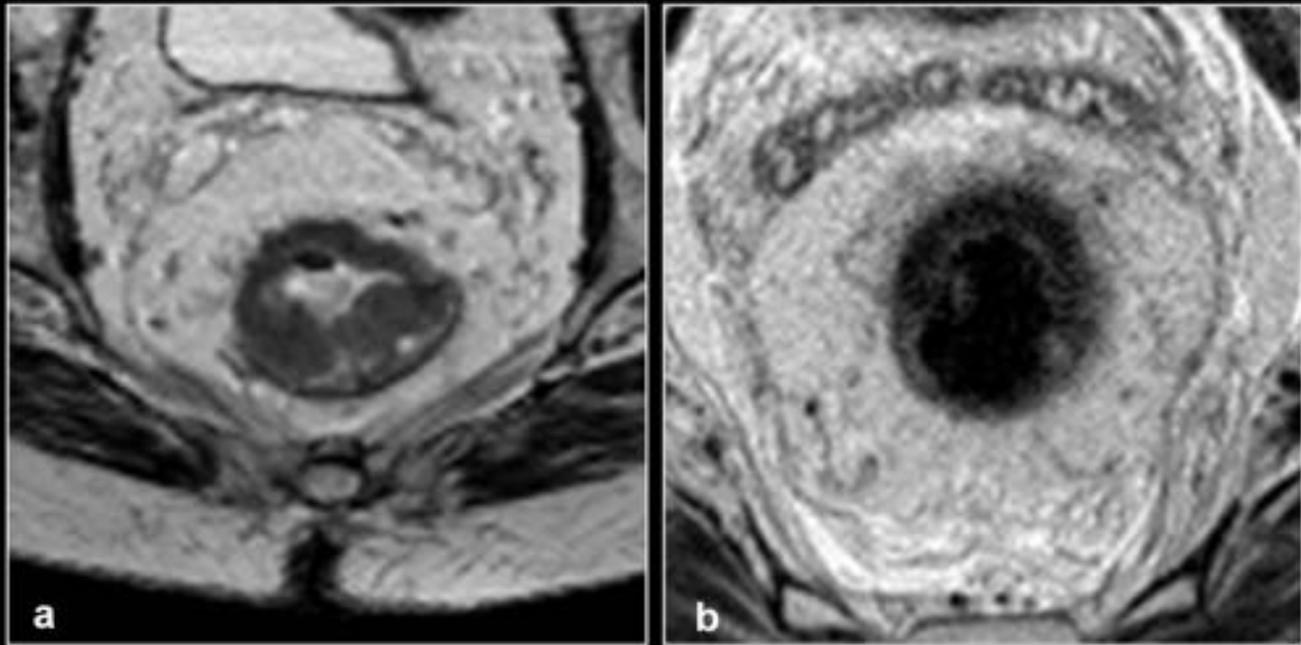


**Figura 3. rmGRT 1.** Imágenes de RM potenciadas en T2 en plano axial.

(a) La imagen axial pretratamiento en la RM de estadificación muestra un tumor de intensidad de señal intermedia con extensión en prácticamente la totalidad de la circunferencia.

(b) La Imagen postratamiento en un plano axial equivalente muestra una pared rectal de características normales sin evidencia de tumor visible, y corresponde con un **rmGRT 1 (respuesta completa)**.

**Fig. 3:** Figura 3.

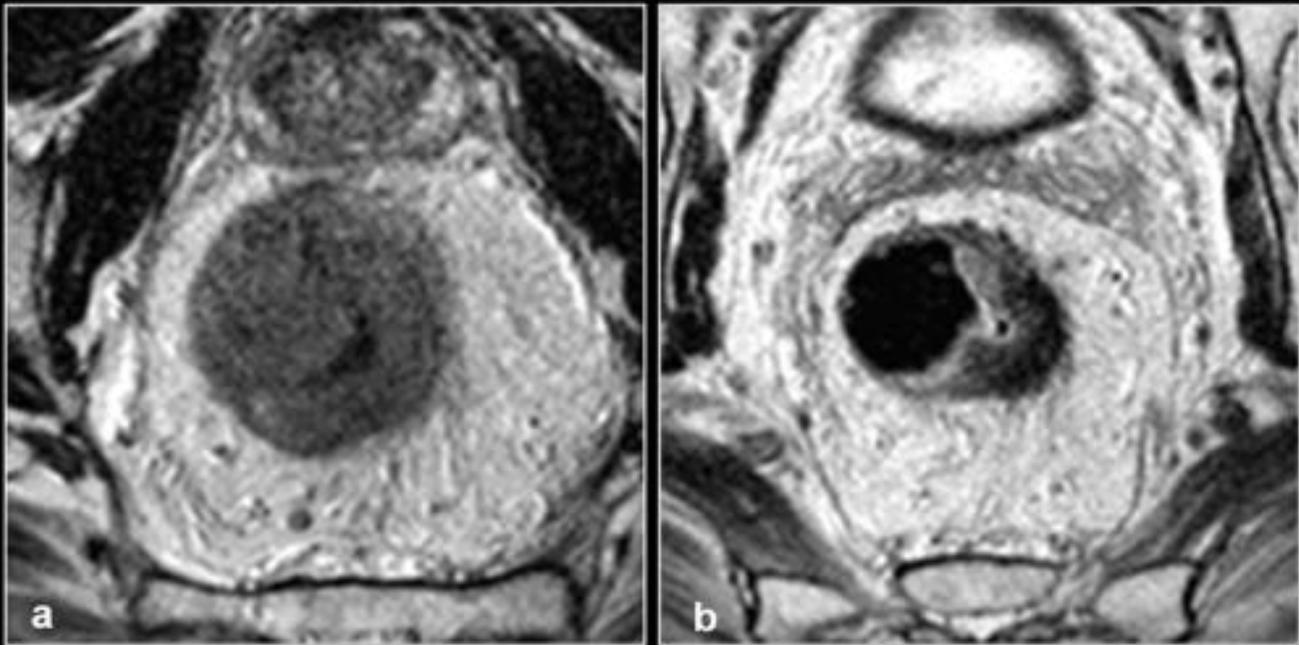


**Figura 4. rmGRT 2.** Imágenes de RM potenciadas en T2 en plano axial.

(a) Imagen axial basal previa al tratamiento que muestra un tumor que afecta principalmente a la pared posterior, con extensión de menor espesor en el resto de la pared rectal.

(b) Tras el tratamiento existe un cicatriz fibrótica hipointensa en el margen anterior de la pared rectal con algunos focos aislados de intensidad de señal intermedia. Se trata de una fibrosis densa, (mayor del 75%) con mínimo tumor residual (menor del 25%), lo que equivale a un **rmGRT 2 (buena respuesta)**.

**Fig. 4:** Figura 4.



**Figura 5. rmGRT 3.** Imágenes de RM potenciadas en T2 en plano axial.

**(a)** Imagen pretratamiento que muestra un tumor de IS intermedia que abarca la circunferencia rectal completa.

**(b)** Después del tratamiento con QTRT (7ª semana), existen cambios mixtos en la pared rectal, fibróticos de baja intensidad de señal, mezclados con intensidad de señal intermedia. La estimación del porcentaje relativo de fibrosis es > 50%, compatible con un **rmGRT 3 (respuesta moderada)**.

**Fig. 5:** Figura 5.

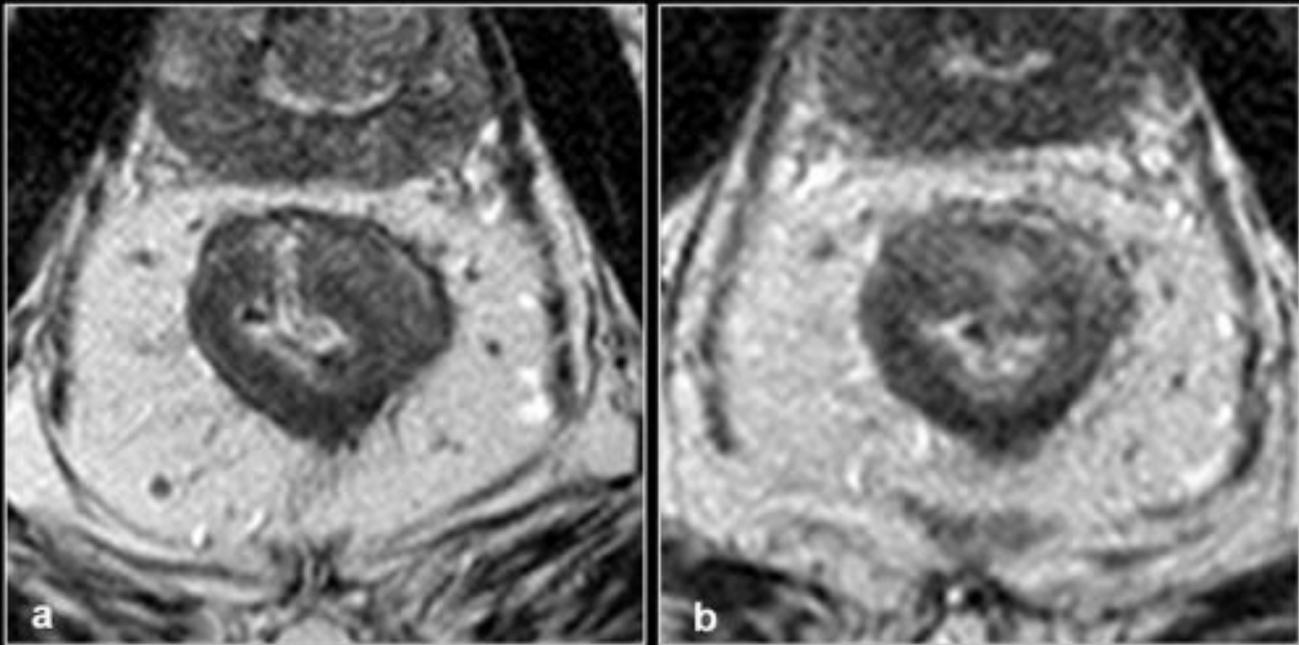


Figura 6. rmGRT 4. Imágenes de RM potenciadas en T2 en plano axial.

(a) Tumor rectal anular que en la imagen de la RM de estadificación infiltra y sobrepasa la muscular con afectación mayor centrada a las 6 horarias.

(b) La imagen RM axial postneoadyuvancia en el mismo plano muestra intensidad de señal intermedia persistente y mayoritaria (>50%), con extensión anular y mínima fibrosis hipointesa en el margen posterior (<25%), que corresponde con un **rmGRT 4 (escasa respuesta)**.

Fig. 6: Figura 6.

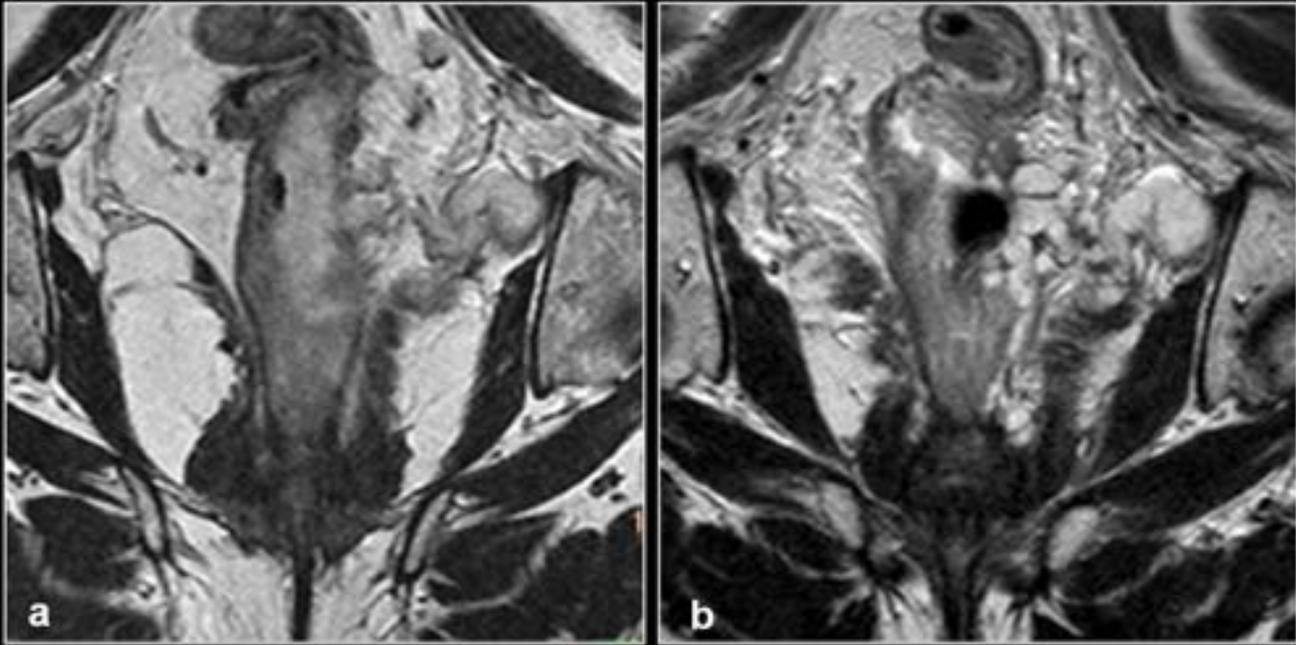


Figura 7. rmGRT 5. Imágenes de RM potenciadas en T2 en plano coronal oblicuo.

(a) Imagen pretratamiento en plano coronal oblicuo paralelo al eje mayor del tumor que muestra una neoplasia centrada en recto inferior con una extensión que sobrepasa la muscular propia y afectación del MRC. Presenta alta IS sugestiva de componente mucinoso extenso.

(b) Después de finalizar QTRT, no se observan cambios en las características del tumor, con IS similar al tumor original, sin evidencia de fibrosis hipointensa. Corresponde a un **rmGRT 5 (sin respuesta)**.

Fig. 7: Figura 7.

## Resultados

### Grado de acuerdo interobservador:

El grado de acuerdo interobservador global fue de  $k=0.34$ ,  $k=0.29$  y  $k=0.43$  respectivamente para los tres pares de radiólogos. Esto corresponde con un acuerdo *aceptable* en los dos primeros pares y *moderado* en el último par de radiólogos. En la [fig. 8](#) se detalla como fue el grado de acuerdo para cada valor individual de la escala de Mandard para RM.

En el análisis de un subgrupo con una muestra representativa de 66 pacientes dentro del estudio MERCURY (4) dos radiólogos revisan las imágenes de RM, enfrentando sus resultados en la estimación de rmGRT a las observaciones del radiólogo principal del estudio. Obtienen un acuerdo interobservador moderado a considerable ( $k=0.6$  y  $k=0.65$  respectivamente), con lo que concluyen que esta técnica es reproducible.

En nuestra experiencia hemos obtenido un grado de acuerdo más bajo del comunicado por Patel (4); sir

embargo mantenemos un grado de acuerdo al menos *aceptable*. Hay que tener en cuenta que la escala de Mandard adaptada para RM no incluye porcentajes relativos de fibrosis y tumor residual en cada valor de la escala. La adaptación de la escala de Mandard que propusimos en la metodología de lectura, incluye cifras porcentuales en la definición de cada grado de regresión tumoral. Sin embargo, a pesar de disponer de definiciones del GRT más precisas no hemos incrementado el grado de acuerdo interobservador. Por tanto, existe un componente importante de valoración subjetiva en la interpretación de los cambios regresivos, que pensamos que no puede ser atribuido completamente a la experiencia del observador.

El rmGRT permite además clasificar los pacientes en *buenos respondedores* y *malos respondedores*. Los grados 4 y 5 incluyen pacientes en los que predomina el tumor con mínima fibrosis/ausencia de fibrosis y se clasifican como *malos respondedores*. Los grados 1 a 3 incluyen pacientes que presentan un 50% o más de componente fibrótico y se clasifican como *buenos respondedores*. Esta clasificación establece dos grupos de pacientes que se beneficiarán de distintos acercamientos después del fin de tratamiento neoadyuvante.

Hartley et al (13) describen que aproximadamente el 13% de los pacientes con tumor de recto localmente avanzado que recibieron tratamiento QTRT neoadyuvante no presentan tumor residual en el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, considerándolo por tanto respuesta completa. La identificación de este subgrupo permitiría diferir la cirugía en estos pacientes *excelentes respondedores*.

En nuestra serie, el acuerdo interobservador se incrementó hasta  $k=0.45$ ,  $k=0.53$  y  $k=0.45$  cuando lo que se estudia es la clasificación de los pacientes en *buenos respondedores* o *malos respondedores*. El incremento en el grado de acuerdo en la clasificación de pacientes tiene importancia desde el punto de vista pronóstico, siendo el acuerdo interobservador más alto que estimando un valor único de rmGRT.

### **Correlación rmGRT/pGRT: ([Fig. 9](#), [Fig. 10](#), [Fig. 11](#) y [Fig. 11](#))**

En las tablas de reclasificación se analiza cual fue el resultado anatomopatológico (AP) para cada caso estudiado en RM. De manera global, y considerando el estudio histopatológico la técnica de referencia, el porcentaje de reclasificación (casos que recibieron un valor en la escala de Mandard patológico diferente del asignado en la RM), fue de 50-78%. El grado de regresión que mejor correlación obtuvo con la anatomía patológica fue el rmGRT 3, probablemente por ser el grado de Mandard patológico que incluye más pacientes en nuestra muestra y el más amplio en el rango de los cambios regresivos.

La reclasificación por AP fue en ambos sentidos, hacia grados de Mandard superiores e inferiores. Sin embargo existe cierta tendencia a la infraestimación en la regresión tumoral en RM, con asignación más frecuente de grados superiores en la escala de Mandard para RM sobre el GRT en el estudio anatomopatológico.

Esta diferencia en los resultados entre ambas técnicas, en nuestra opinión tiene varias posibles explicaciones. En primer lugar, basándonos en los porcentajes de fibrosis y tumor residual es muy posible no coincidir con el estudio anatomopatológico, por la imposibilidad de la RM para detectar células tumorales en el seno de la fibrosis.

Por otra parte, existen casos con importante disminución global del volumen tumoral y escasa fibrosis hipointensa, en los que sin embargo la IS tumoral ha disminuido difusamente, por tanto difíciles de graduar con la clasificación de Mandard radiológica. En estos casos la estimación de los cambios regresivos ha sido habitualmente menor del observado en AP (rmGRT más alto), por lo que probablemente es preciso tener en cuenta otros parámetros adicionales en la lectura de RM.

Desconocemos si el intervalo temporal que transcurre desde la realización de la RM postneoadyuvancia hasta el momento de la cirugía interviene de manera positiva sobre la progresión de los cambios regresivos.

Además, en términos generales, la experiencia acumulada en la valoración de los cambios regresivos es históricamente mayor en el patólogo que en el radiólogo, hecho que podría haber tenido influencia en los resultados obtenidos.

**Imágenes en esta sección:**



Fig. 8: Figura 8.

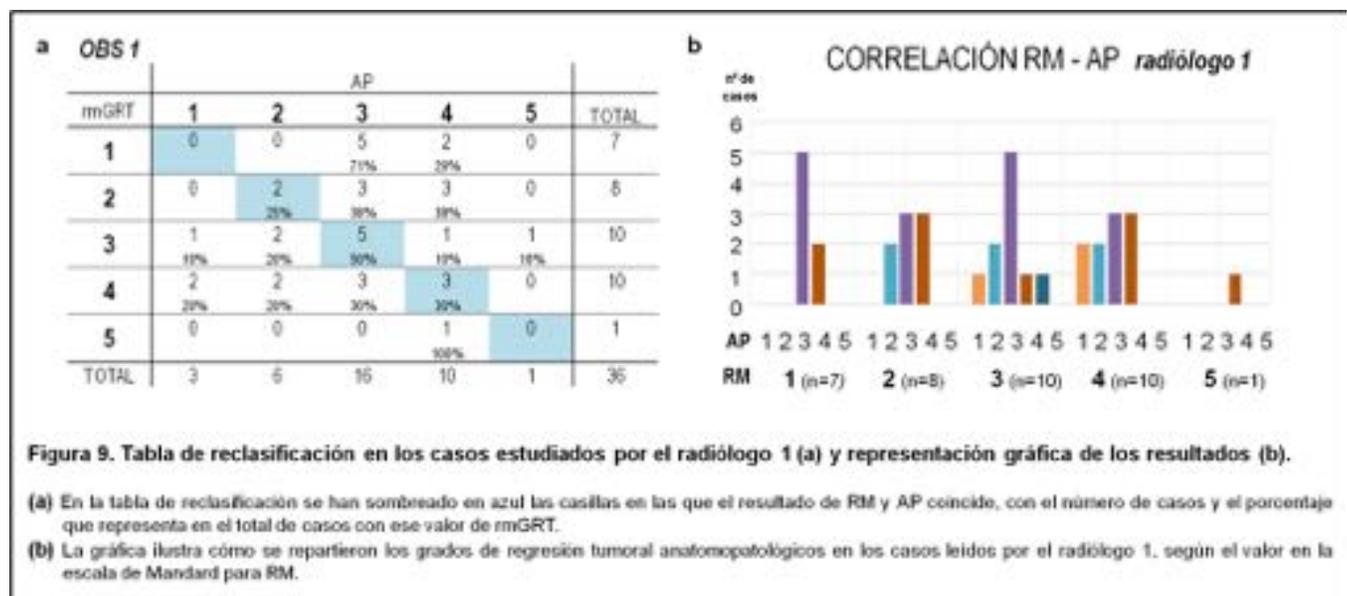


Fig. 9: Figura 9.

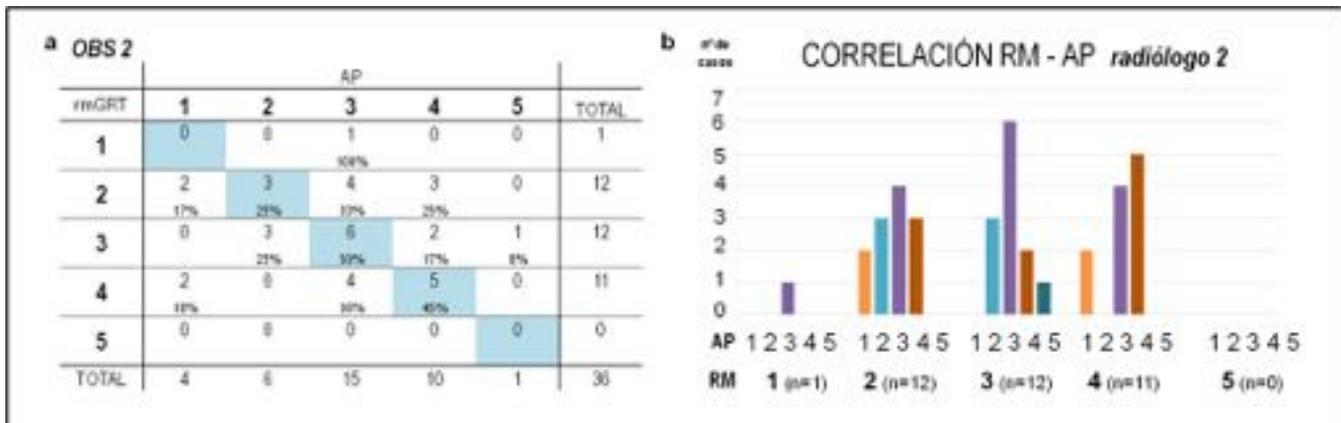


Figura 10. Tabla de reclasificación en los casos estudiados por el radiólogo 2 (a) y representación gráfica de los resultados (b).

(a) En la tabla de reclasificación se han sombreado en azul las casillas en las que el resultado de RM y AP coincide, con el número de casos y el porcentaje que representa en el total de casos con ese valor de mGRT.

(b) La gráfica ilustra cómo se repartieron los grados de regresión tumoral anatomopatológicos en los casos leídos por el radiólogo 2, según el valor en la escala de Mandard para RM.

Fig. 10: Figura 10.

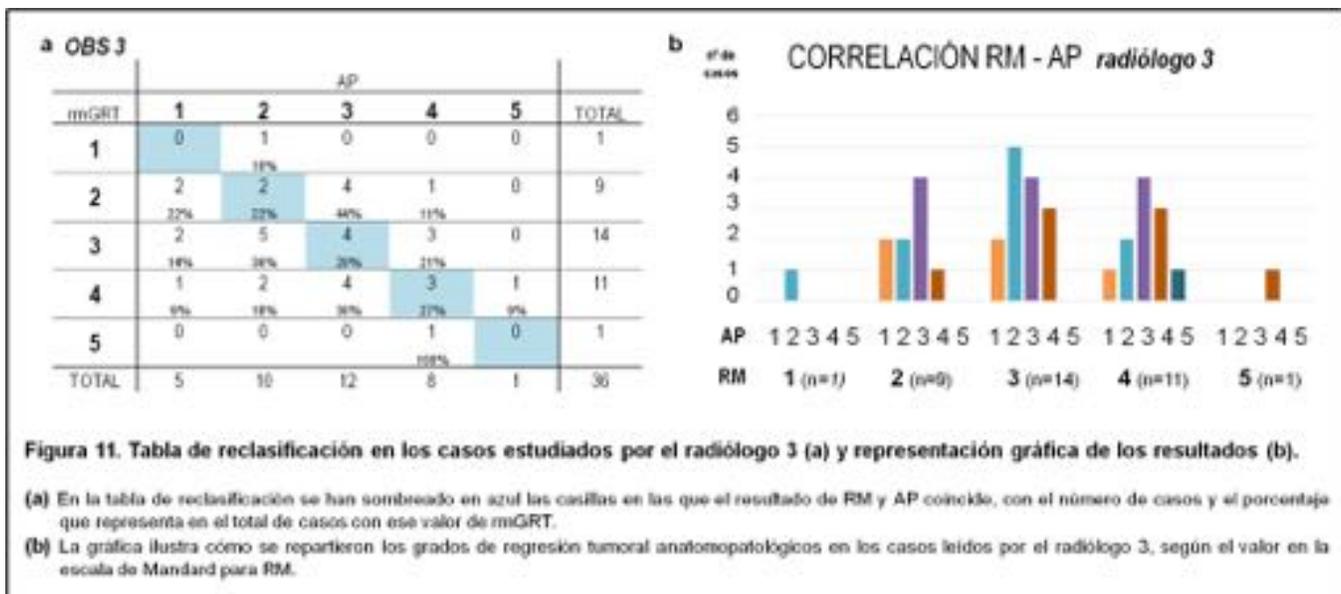


Figura 11. Tabla de reclasificación en los casos estudiados por el radiólogo 3 (a) y representación gráfica de los resultados (b).

(a) En la tabla de reclasificación se han sombreado en azul las casillas en las que el resultado de RM y AP coincide, con el número de casos y el porcentaje que representa en el total de casos con ese valor de mGRT.

(b) La gráfica ilustra cómo se repartieron los grados de regresión tumoral anatomopatológicos en los casos leídos por el radiólogo 3, según el valor en la escala de Mandard para RM.

Fig. 11: Figura 11.



3	50	50	20	30
4	30	70	0	70
5	0	100	0	100

### radiólogo 2

		CORRELACIÓN AP (% reclasificación)			
RM	NO REC	REC	REC ↑	REC ↓	
1	0	100	100	0	
2	25	75	78	22	
3	50	50	50	50	
4	45	55	0	100	
5	0	0	0	0	

### radiólogo 3

		CORRELACIÓN AP (% reclasificación)			
RM	NO REC	REC	REC ↑	REC ↓	
1	0	100	100	0	
2	22	78	71	29	
3	29	71	30	70	
4	27	73	12	88	
5	0	100	0	100	

**Figura 12. Porcentajes de reclasificación en AP para los diferentes valores de la escala de Mandard en RM (cifras en %).**

NO REC: no reclasificados; REC: reclasificados; REC ↑: reclasificados por AP a grados superiores (sobre el total de casos reclasificados en ese valor de rmGRT). REC ↓: reclasificados por AP a grados inferiores (sobre el total de casos reclasificados en ese valor de rmGRT).

Fig. 12: Figura 12.

## Conclusiones

- El grado de acuerdo interobservador, en nuestra experiencia, no superó la categoría de moderado, probablemente por el importante componente de subjetividad en la valoración de los cambios tumorales regresivos en RM,
- La correlación de los resultados de RM y anatomía patológica varió de un observador a otro con tendencia a la infraestimación de la regresión tumoral mediante RM. Creemos que la RM tiene limitaciones inherentes a la técnica y a la escala de gradación más aceptada. Desconocemos si el intervalo temporal RM postratamiento-cirugía interviene sobre la progresión del GRT.

## Bibliografía / Referencias

1. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. **MRI of rectal cancer: an overview and update on recent advances.** *AJR* 2015;205:W42–W55
2. Roh MS, Colangelo LH, O’Connell MJ et al. **Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03.** *J Clin Oncol* 2009; 27(31):5124-5130
3. Patel UB, Blomqvist LK, Taylor F et al. **MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response—the MERCURY experience.** *AJR* 2012;199:W486–W495
4. Patel UB, Taylor F, Blomqvist LK et al. **Magnetic resonance imaging– detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience.** *J Clin Oncol* 2011;29(28):3753-3760
5. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. **Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy.** *Int J Colorect Dis* 1997;12:19–23
6. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC et al. **Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma.** *Cancer* 1994;73:2680–2686
7. Vecchio FB, Valentini V, Minsky BD et al. **The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer.** *Int J Radiation Oncology Bio, Phys* 2005;62(3):752–760
8. Patel UB, Brown G. **MRI-based assessment of tumor regression in rectal cancer.** *Curr Colorectal Cancer Rep* 2013;9:136–145
9. Patel UB, Brown G, Rutten H, et al. **Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer.** *Ann Surg Onco.* 2012;19:2842–2852
10. Taylor F, Swift RI, Blomqvist L, Brown G. **A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer.** *AJR* 2008; 191:1827–1835
11. Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW et al. **The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the “DISTANCE”?** *Radiology* 2013;268(2):330-344
12. Cerda J, Villarroel L. **Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: coeficiente de Kappa.** *Rev Chil Pediatr* 2008;79(1): 54-58
13. Hartley A, Ho KF, McConkey C. **Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials.** *Brit Jour Radio.* 2005;78:934–938