



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma
de Barcelona

TESIS DOCTORAL

***Síndrome de resección anterior de recto.
Análisis de los factores asociados y
su conocimiento entre la comunidad quirúrgica.***

Realizada por:

D. Luis Miguel Jiménez Gómez

Registrada en el:

Programa de Doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques
Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona

Dirigida por:

Dr. Eloy ESPÍN BASANY
Dr. José Luis SÁNCHEZ GARCÍA
Dr. Manuel ARMENGOL CARRASCO

Tutor:

Dr. Eloy ESPÍN BASANY

2018



Universitat Autònoma
de Barcelona

Eloy Espín Basany, Profesor Titular de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona y Jefe Clínico de la Unidad de Coloproctología del Hospital Universitario Vall d'Hebron,

José Luis Sánchez García, Profesor Asociado de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona y Médico Adjunto de la Unidad de Coloproctología del Hospital Universitario Vall d'Hebron y

Manuel Armengol Carrasco, Catedrático de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario Vall d'Hebron

Certifican que la tesis doctoral titulada:

“Síndrome de resección anterior de recto. Análisis de los factores asociados y su conocimiento entre la comunidad quirúrgica”,

presentada por **Luis Miguel Jiménez Gómez**, ha sido realizada bajo su dirección y cumple todos los requisitos que dicta la normativa para la presentación de tesis doctorales vigente en la Universidad Autónoma de Barcelona y en la Facultat de Medicina.

Dr. Eloy Espín Basany

Dr. José Luis Sánchez García

Dr. Manuel Armengol Carrasco

*“La alegría está en la lucha, en el esfuerzo,
en el sufrimiento que supone la lucha,
y no en la victoria misma”*

M. Gandhi

*A los que esta tesis
les hace, haría o hará,
al menos, tanta ilusión como a mí.*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Eloy Espín, por su gran apoyo para la elaboración de esta tesis; por la confianza que mostró y muestra en mi trabajo. Por inculcarme, entre otras muchas cosas, que la “pereza es uno de los mayores enemigos del cirujano” y por las cosas que, sin estar en los libros, he aprendido a su lado. Su capacidad de trabajo y su talento son un estímulo permanente para buscar siempre la excelencia.

Al Dr. Manel Armengol, por la ayuda en la realización de la tesis, por ofrecerme su confianza desde el primer momento y por permitir desarrollarme profesionalmente en el Servicio de Cirugía General que dirige. Mi más profundo y sincero agradecimiento.

Al Dr. José Luis Sánchez, por la ayuda en la elaboración de este trabajo. Por escuchar, entender y compartir sobre las vicisitudes de la vida en general y de la cirugía en particular. Por tantas horas. Por permitirme disfrutar de su amistad en cualquier momento y a cualquier distancia.

Al Dr. Emilio del Valle, por su osada apuesta en confiar en mí siempre, lo que ha supuesto asumir las mayores responsabilidades de mi vida profesional, y más aún en la actualidad, permitiéndome coordinar una Unidad de Coloproctología. Por regalar sus consejos y estar siempre dispuesto a escuchar mis propuestas. Por su sinceridad y amistad.

Al Dr. Fernando Muñoz Jiménez, porque una gran parte de lo que soy como cirujano colorrectal se lo debo a él. Por los primeros tres años de mi vida como Coloproctólogo en los que me permitió “exprimir todo su conocimiento”. Por sus sabios consejos, por permitirme considerarme su discípulo y, sobre todo, por hacerme sentir el orgullo que siente un Maestro, un “padre quirúrgico” y un amigo.

A mis compañeros del Hospital Vall d’Hebron; a Marc, Francesc y Manolo, por permitir sentirme parte de un “grupo profesional” y no echarme una vez que la distancia nos separa. A todo su Servicio de Cirugía y a todas las personas con los

que he trabajado, por su confianza hacia mí. Porque de allí he salido siendo mejor profesional. Y en especial a quienes, desde su capacidad para atraer profesionales de fuera, permitieron mi incorporación al Hospital Vall d'Hebron, por mostrar su gratitud tras mi marcha, lo que guardo con profundo cariño y con más valor que muchas de las hojas del curriculum.

A Cristina, por ser el más claro ejemplo de que la seriedad en el trabajo no está discutida con la amistad sincera fuera de él. Por ser nuestra familia en Barcelona. Por echarnos de menos y decírnoslo.

Al Servicio de Cirugía General del Hospital Gregorio Marañón y en particular a mis compañeros y profesionales de todos los estamentos que conforman la Unidad de Coloproctología, por su esfuerzo y comprensión; por permitirme desarrollar junto a ellos un proyecto ilusionante.

A todas las personas con las que he trabajado, amigos y compañeros en diferentes hospitales, a los que han forjado mi carácter como profesional de la Medicina. Mi cariño y recuerdo especial para los cirujanos que ya no están pero que dejaron en mí una huella imborrable y a los que sigo echando de menos. A todos los profesionales de la Cirugía General I del Gregorio Marañón.

A todos los estudiantes, residentes y fellows, por invitarme al entusiasmo permanente, por permitirme seguir enseñando y aprendiendo mirando de frente a la juventud.

A los Cirujanos, y en especial a los Coloproctólogos, que ejercen su trabajo con vocación y honestidad.

A todos los pacientes. Origen y fin de todo este esfuerzo, con los que vivo, sufro, me alegro y me desvelo. Una mención especial para aquellos que no alcanzaron el mejor resultado posible por mi falta de conocimiento.

A mis amigos, a todos ellos sean de donde sean y estén donde estén, parte necesaria y fundamental de mi vida, estén físicamente cerca o lejos.

A toda mi familia, por ser la mejor fuente de inspiración, un estímulo para seguir progresando y el consuelo sin fin.

A mis abuelos, porque sé la ilusión enorme que les haría este momento después de todos sus esfuerzos. Siempre presentes.

A mis hermanos Toñín, Iñaki, Javi y David por hacerme sentir especial y saber que siempre, pase lo que pase, están cerca. Por apoyarme en los momentos más difíciles.

A mis padres, Almudena y Antonio, por transmitirme los valores del esfuerzo en el trabajo, el civismo y la honestidad. Por anteponer nuestro desarrollo como personas a sus deseos. Por su amor y constante entrega. Porque sé que hoy son las personas más felices.

A Angélica porque siempre, después de todo, está a mi lado. Por su apoyo incondicional y su amor. Por permitirme progresar y realizarme profesionalmente. Por su esfuerzo por comprender mi labor. Esta tesis es, sin duda, gran parte de ella.

A mis hijos, Martín y Gonzalo, porque son la alegría y el motor que me mueve cada día. Por permitirme que les robe tiempo y porque me exigen ser mejor día a día. Por ser el proyecto más importante de mi vida.

ÍNDICE	Pág.
PRESENTACIÓN	15
ABREVIATURAS	17
INTRODUCCIÓN	19
1. Cáncer de recto	21
1.1. <i>Epidemiología y etiología del cáncer de recto</i>	21
1.2. <i>Estadificación del cáncer de recto</i>	22
1.3. <i>Tratamiento actual del cáncer de recto</i>	25
2. Síndrome de resección anterior de recto y calidad de vida	30
2.1. <i>Calidad de vida. Definiciones, clínica y prevalencia</i>	30
2.2. <i>Hipótesis etiológicas</i>	36
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LA TESIS	41
Justificación general y de la unidad temática de la tesis	43
Estudio 1. Justificación y objetivos	45
Estudio 2. Justificación y objetivos	47
PUBLICACIONES ORIGINALES	49
Artículo 1	53
Artículo 2	65
DISCUSIÓN	71
CONCLUSIONES	83
BIBLIOGRAFÍA	87

PRESENTACIÓN

La presente Tesis Doctoral está estructurada siguiendo las recomendaciones para elaborar tesis doctorales de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Los estudios que conforman esta Tesis Doctoral pertenecen a la misma línea de investigación sobre el síndrome de resección anterior de recto. Se trata de dos artículos originales que aportan datos relevantes sobre el tema que versan.

Los dos artículos están publicados en revistas indexadas incluidas en el Journal of Citation Report y con un factor de impacto global de los dos artículos de 5.204

Artículo 1: *International Journal of Colorectal Disease*

factor de impacto 2016 de 2.426 (Q2)

Artículo 2: *Colorectal Disease*

factor de impacto 2017 de 2,778 (Q1)

ABREVIATURAS

SRA: síndrome de resección anterior

CR: cáncer de recto

RAB: resección anterior de recto

ETM: exéresis o escisión total de mesorrecto

EPM: exéresis o escisión parcial de mesorrecto

RT: radioterapia

QRT: quimiorradioterapia

RMN: resonancia magnética nuclear

ESMO: European Society Of Medical Oncology

QoL: Calidad de vida (“Quality of Life”)

HRQoL: Calidad de vida relativa a la salud (“Health-Related Quality of Life”)

PROM: “patient-reported outcomes measures” (valor resultado referido por el paciente)

AEC: Asociación Española de Cirujanos

AECP: Asociación Española de Coloproctología

ASCRS: American Society of Colon and Rectal Surgery

INTRODUCCIÓN

1. Cáncer de recto.

1.1. *Epidemiología y etiología del cáncer de recto.*

El cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en España y la tercera a nivel mundial. Si distribuimos por sexos, hoy en día es el segundo tumor maligno más prevalente tanto en hombres (tras el cáncer de próstata) como en mujeres (después del cáncer de mama). En términos absolutos de mortalidad, el cáncer colorrectal es la segunda causa de muertes de origen oncológico, después del cáncer de pulmón¹.

Resulta difícil diferenciar la **prevalencia e incidencia** del cáncer de recto (CR) del total de cáncer colorrectal porque se suelen aportar los datos de forma conjunta. El CR puede suponer hasta el 35% de los cánceres colorrectales². Su incidencia en la Unión Europea está en torno a 1250000 nuevos casos al años, lo que supone 15-25 casos/100000 habitantes³. El riesgo acumulado de padecer un CR hasta los 74 años de edad de 0.50% en hombres y un 0.19% en mujeres⁴.

No obstante, a pesar de tratarse de una importante causa de mortalidad, la **supervivencia** del CR ha aumentado en nuestro medio a lo largo de las últimas décadas, mejorando en torno a un 20% desde principios de los 90 a mediados de la primera década del siglo XXI⁵.

Existe cierta evidencia a favor de la diferencia entre el cáncer de recto y resto de cánceres colónicos en cuanto a su **etiología y factores de riesgo**, en probable relación con diferentes exposiciones ambientales^{6,7}. Se han descrito diferentes factores: obesidad, ingesta de carnes rojas o procesadas, consumo moderado o excesivo de alcohol, sedentarismo, diabetes mellitus tipo II, así como la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn de larga evolución con afectación rectal.

Por otro lado, existen otros factores que pueden reducir el riesgo de padecer CR: aumento en la ingesta de alimentos ricos en fibras y calcio, leche y ajo, así como tener un estilo de vida saludable con realización de actividad física⁸⁻¹⁰.

En cuanto al aspecto **genético**, si existe una anomalía ésta suele ocurrir en la vía de la inestabilidad de microsatélites, y únicamente en torno a un 13% se debe a una alteración en el sistema de reparación ("MMR"). Si bien hay pacientes que sufren CR con componente hereditario, esto sucede con menor frecuencia que en el cáncer de colon².

De todo lo anterior podemos deducir el impacto tan elevado que el CR presenta en la sociedad, no sólo por su prevalencia, sino también por su asociación con los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida occidental.

1.2. Estadificación del cáncer de recto.

La correcta estadificación clínica del CR es la base de un tratamiento quirúrgico/oncológico adecuado. Precisaremos, no sólo de una aproximación diagnóstica fiel al estadio real de la neoplasia, sino una exquisita caracterización del tumor desde el punto de vista anatómico: distancia al margen del ano o a los elevadores del ano, así como la relación y proximidad con el resto de estructuras pélvicas. La decisión terapéutica se debe adoptar en el seno de un comité multidisciplinar¹¹, hecho que incluso disminuye la morbimortalidad de los pacientes.

La clasificación TNM del adenocarcinoma colorrectal 8ª Edición (2018) de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (que engloba también a los neuroendocrinos de alto grado y al cáncer escamoso de colon y recto, aunque no al carcinoma apendicular) añade algunos pequeños detalles a la 7ª Edición^{12,13}:

Tumor primario (pT)

TX: tumor primario que no se ha valorado.

T0: no evidencia de tumor.

Tis: carcinoma in situ, carcinoma intramucoso (afectación de la lámina propia sin extensión a través de la muscularis mucosae).

T1: invade la submucosa (a través de la muscularis mucosae).

T2: invade la muscular propia.

T3: invade los tejidos pericólicas (a través de la muscular propia)

T4:

T4a: invade el peritoneo visceral (incluye perforación grosera del intestino a través del tumor e invasión por contigüidad del tumor a través de áreas de inflamación de la superficie del peritoneo visceral).

T4b: invade directamente o se adhiere a otro órgano o estructura vecina.

Ganglio linfáticos regionales (pN)

NX: los ganglios regionales no se pueden valorar.

N0: no hay 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: no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales, pero hay depósitos en la subserosa, mesenterio o tejidos mesorrectales / pericólicos o perirrectales no peritonizados.

N2: metástasis en 4 o más ganglios regionales.

N2a: metástasis en 4 – 6 ganglios regionales.

N2b: metástasis en 7 o más ganglios regionales.

Metástasis a distancia (pM)

M0: sin metástasis a distancia en las pruebas de imagen; sin evidencia de tumor en otros sitios u órganos

M1: metástasis a distancia.

M1a: metástasis confinada a 1 órgano o sitio sin metástasis peritoneal.

M1b: metástasis confinada a 2 o más sitios u órganos sin metástasis peritoneal.

M1c: metástasis peritoneales, solas o con afectación de otro sitio u órgano.

En virtud de la clasificación previa, la clasificación patológica TNM por estadios de la UICC es:

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1, T2	N0	M0
Estadio II	T3, T4	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
Estadio IIC	T4b	N0	M0
Estadio III	Cualquier T	N1, N2	M0
Estadio IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Estadio IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Estadio IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
Estadio IVA	“	“	M1a
Estadio IVB	“	“	M1b
Estadio IVC	“	“	M1c

La correcta clasificación anatomopatológica es de vital importancia para establecer un esquema terapéutico adecuado. La limitación de dicha clasificación radica en que se trata de una clasificación a “posteriori”, sobre la pieza quirúrgica.

Los esquemas de tratamiento actuales, con frecuencia, asocian neoadyuvancia. Dichos tratamientos son propuestos en los equipos multidisciplinares a partir de un estudio clínico por imagen “a priori” (fundamentalmente resonancia magnética pélvica –RMN-, ecografía transanal y tomografía computerizada –TC-toracoabdominal). Mediante este estudio se establece una “estadificación clínica” (cTNM) que resulta clave para la decisión del esquema de tratamiento a realizar³.

Dada la importancia de la precisión en la estadificación clínica y considerando las diferentes opciones terapéuticas y pronósticas, surge una subclasificación clínica del estadio T3 en base al empleo de la RMN pélvica, si bien se ha hecho extensiva a la clasificación histopatológica aunque no esté validada¹⁴.

c/rm T3a: penetra en la grasa menos de 1 mm.

c/rm T3b: 1 a 5 mm.

c/rm T3c: 5 a 15 mm.

c/rm T3d: más de 15 mm.

1.3. Tratamiento actual del cáncer de recto.

No se pretende hacer un tratado extenso sobre todas las opciones terapéuticas del CR, sino situar en el contexto la necesidad de una adecuación del tratamiento, porque como se expondrá más adelante, este factor, a menudo modificable y sujeto a propuestas diversas en el seno de los comités de tumores multidisciplinares, es de suma importancia para la aparición del SRA.

No cabe duda que el primer gran avance en el tratamiento del CR vino de la mano Dr. RJ Heald en los años 80, quien cambió el concepto de la resección quirúrgica del recto, demostrando la necesidad de realizar la exéresis total de mesorrecto (ETM) a través de un plano embriológico, resecaando junto con la pieza quirúrgica la grasa mesorrectal y su fascia, un espacio avascular al que llegó a denominar

“Holy Plane” (“plano sagrado”). Con este nuevo abordaje del CR logró disminuir la tasa de recidivas locales de casi un 50% a un 5%^{15,16}.

Después de la generalización de la ETM y la consiguiente mejora en los resultados, nada ha cambiado en cuanto al abordaje del mesorrecto. Sin embargo, otros aspectos se han transformado notablemente. En primer lugar está la evolución de la técnica: máquinas grapadoras, mejor acceso a la pelvis con instrumental quirúrgico más adaptado, técnicas anastomóticas, cirugía mínimamente invasiva, etc. En segundo lugar, el mejor conocimiento de los resultados oncológicos, conscientes de que unos márgenes distales más reducidos son compatibles con una resección oncológica segura^{17,18}. Todos estos avances han conducido a una tasa de preservación de esfínteres mediante la resección anterior baja (RAB) impensable hace apenas tres o cuatro décadas en detrimento de la amputación abdominoperineal¹⁹. Ello lógicamente ha producido un aumento del número de pacientes que padecen el SRA en nuestro medio, no cuantificado hasta la fecha.

Por otro lado, con los avances en las pruebas diagnósticas, el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas y el avance de los tratamientos oncológicos han surgido otras opciones que nos han abierto la puerta a resecciones más limitadas e incluso, a la abstención quirúrgica, como comentaremos más adelante.

Para una mejor comprensión de los esquemas terapéuticos y fundamentado en el concepto anglosajón **“risk-adapted treatment”**²⁰ o “tratamiento ajustado al riesgo” se han establecido varios grupos según las características clínicas del CR (estadio clínico y localización), empleando unos términos fáciles de memorizar e interpretar. Un ejemplo es la clasificación de origen escandinavo con el grupo de Upsala a la cabeza²¹, diferenciando tres diferentes grupos: el “bueno - favorable”, el “malo - intermedio” y el “feo - avanzado”. Otro ejemplo es el empleado en las últimas guías de práctica clínica de la ESMO (European Society of Medical Oncology)², que establece los siguientes grupos: “muy precoz”, “precoz”, “intermedio” (“más localmente avanzado”), “localmente avanzado” y “avanzado”.

Con fines didácticos para favorecer la comprensión se ha tratado de aglutinar las diferentes terminologías:

- CR *“Very early”* o *“muy precoz”*:

T1 con bajo grado (G1/G2) y sin factores de mal pronóstico sobre pieza resecada -pT1- (infiltración vascular, linfática, sm1 de Kikuchi, distancia menor de 1 mm al borde de resección, budding positivo)²²⁻²⁴. Estos pacientes son tributarios de resección transanal²⁵.

- CR *“early”* o *“precoz”* (*“favorable bueno”*):

cT1-T2 (cT1 sin posibilidad de resección endoanal), recto medio o alto cT3a/b y cN0 (en algunos grupos también si cN1 alto), sin invasión vascular extramural y margen circunferencial libre. Para el grupo sueco, en este grupo entrarían los tumores cT3a bajos²¹. En estos casos está indicada la exéresis total de mesorrecto (ETM) ante la nada despreciable probabilidad de existencia de ganglios linfáticos afectados²⁵, y con la posibilidad de realizar exéresis parcial de mesorrecto (EPM) si con ello se puede obtener un margen distal suficiente.

- CR *“localmente avanzado”* (*“intermedio malo”*):

recto medio y alto cT3c/d, recto bajo cT3a/b, cN1/2, afectación vascular extramural, sin afectación ganglionar latero-pélvica y con músculo elevador libre. La ETM está indicada. En este grupo se debe definir la necesidad de neoadyuvancia basada en la radioterapia (RT), con posibilidad de añadir quimioterapia (quimioradioterapia (QRT)) según las características específicas del tumor. Hay varios artículos que apoyan la recomendación de los grupos escandinavos de dar radioterapia RT de ciclo corto seguido de cirugía²⁶⁻²⁸.

Por otro lado, algunos autores defienden cirugía sin neoadyuvancia en base a dos motivos; por un lado, por la limitación de la capacidad predictiva de la RMN pélvica para la caracterización de adenopatías²⁹, y por otro, porque los datos que aportan diferentes trabajos sugieren que una correcta cirugía con una buena

calidad de ETM disminuye la recidiva local alcanzando unas tasas de recidiva de hasta un 5% en pacientes buena calidad de la cirugía sin radioterapia³⁰⁻³².

Según las últimas guías de la ESMO^{2,3}, en el supuesto de garantizar una ETM de calidad, se puede prescindir de la neoadyuvancia en los casos más favorables: cT3a/b de recto medio y superior, no afectación vascular extraparietal, N1/2 no extranodal, con margen circunferencial libre.

Todo ello invita a una lógica reflexión: todos los grupos (cirujanos y comité multidisciplinar) deberían conocer sus propios datos relativos a la calidad de la exéresis del mesorrecto y actuar con responsabilidad según éstos para ofrecer la mejor estrategia terapéutica. Los parámetros aceptados sobre la pieza quirúrgica son: tasa de margen circunferencial afectado menor del 3% y recidiva local (en cirugía con intención curativa) menor del 5%³.

El objetivo de los tratamientos oncológicos con RT es reducir la recidiva local. De forma secundaria se obtienen a menudo un “down-staging” o reducción del estadio clínico previo al inicio del tratamiento neoadyuvante.

- CR “avanzado” (el “feo”):

de forma global se deberían incluir los tumores cT4b o cT3 con afectación del margen circunferencial o elevadores amenazados y afectación ganglionar lateropélvica. La cirugía como único tratamiento en estos casos, aún realizada por manos expertas, es insuficiente. En estos pacientes, la QRT preoperatoria aumenta la tasa de R0 en relación a la RT sin quimioterapia³³.

Por tratarse de un tema o variable de estudio principal en este trabajo de tesis, se exponen los dos esquemas terapéuticos de **RT preoperatoria** más establecidos y los principales argumentos para su uso.

La RT de ciclo corto consiste en 5 sesiones de 5 Gy (total 25 Gy). La cirugía puede ser inmediata tras la finalización de RT o diferida (a partir de 4 semanas),

aportando este protocolo de semejantes resultados oncológicos con menores complicaciones postquirúrgicas³⁴.

La QRT (o RT de ciclo largo) consiste en un esquema de 45 a 50 Gy en 25-28 sesiones, con la posibilidad de añadir un boost posterior de 5,4 Gy en 3 sesiones (fundamentalmente si hay margen circunferencial amenazado). Junto con la RT diversos esquemas de QT concomitante han sido evaluados (y continúan evaluándose) en diferentes ensayos clínicos. No se añadirán a este trabajo de tesis por considerarse que no son determinantes para el presente proyecto.

Para concluir con este apartado de tratamiento del CR no pueden obviarse las nuevas opciones que han surgido desde el ya célebre trabajo de Angelita Habr-Gama sobre el “tratamiento no operatorio” del CR³⁵, en lo que a posteriori se ha denominado “*watch and wait*” (*W&W*). Con ello se ha abierto la puerta a un manejo no quirúrgico en pacientes con CR tratados mediante QRT neoayuvante, con un seguimiento estrecho para la detección precoz de persistencias tumorales o eventuales recidivas locales. No sólo eso, sino que esta línea de investigación ha conducido a la búsqueda de nuevos esquemas de QRT con el fin de obtener una remisión completa tumoral, obteniendo unas tasas hasta ahora inimaginables con los esquemas habituales³⁶.

2. Síndrome de resección anterior de recto y calidad de vida.

2.1. Calidad de vida. Definiciones, clínica y prevalencia.

Mucho se ha avanzado en el aspecto oncológico del CR, tal y como se expone en los apartados previos, y pudiera parecer que es “todo”. Y aunque los tratamientos y avances oncológicos han ido incrementando las tasas de supervivencia³⁷, esta evolución puede que haya conllevado a un aumento en las alteraciones en estilo y calidad de vida (QoL) de los pacientes, a nivel intestinal, sexual e incluso social³⁸⁻⁴⁰.

Según la Organización Mundial de la Salud, la “calidad de vida” es la “percepción de un individuo de su situación de vida, puesto en su contexto de cultura y sistemas de valores, en relación a sus objetivos, estándares y preocupaciones”⁴¹. Se trata de un término genérico, obviamente subjetivo, y difícil de “cuantificar”.

Para mejorar el proceso de adaptación de los pacientes operados de CR a su nueva condición, los especialistas deberían ser capaces de responder a sus preocupaciones, explicando clara y detenidamente los síntomas y efectos secundarios que afectarán a su calidad de vida. Al respecto, existe una abundante literatura científica sobre la “calidad de vida relativa a la salud” (más comúnmente conocida por su término anglosajón “health-related quality of life”, HRQoL), un concepto más amplio que QoL y que proporciona una información muy valiosa, a menudo directamente desde el paciente (“patient-reported outcomes measures” o PROMs) y que puede ser el punto de partida para la adecuada interacción entre el médico y el paciente, y posiblemente crítica para la toma de decisiones⁴².

La discusión de los síntomas dentro de la relación médico-paciente ayuda a este último a sentirse apoyado y comprendido⁴³. Esto mismo mejora los resultados en forma de aumento del bienestar emocional, control más adecuado del dolor,

adherencia al tratamiento, satisfacción del paciente y mejoría global del HRQoL^{44,45}.

Los cuestionarios que valoran HRQoL más extendidos en el ámbito de la cirugía rectal son⁴⁶:

- cuestionario de cáncer en general EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLC30,
- EORTC QoL con módulo específico de cáncer colorrectal EORTC QLC-CR29,
- Medical Outcome Study Short-Form de 36 ítems (MOS SF-36) o de 12 ítems (SF-12),
- Psychological General Well Being Index (PGWBI).

A pesar del cada vez más extendido uso de HRQoL, con incremento de estos términos en la literatura⁴⁷, hay pocos trabajos que lo hayan analizado sistemáticamente en los pacientes con CR.

A continuación se analizan varios aspectos del tratamiento de los pacientes con CR estudiados mediante HRQoL, en los que no sólo se valora el aspecto funcional digestivo sino el resto de los ámbitos de la calidad de vida (social, emocional, sexual, etc.), comparados con pacientes sanos.

a) Tipo de cirugía:

- los pacientes con cirugías más agresivas (como por ejemplo exanteración pélvica) presentan puntuaciones muy favorables globales a excepción de la esfera física⁴⁸;
- en términos de impacto sobre la percepción de calidad de vida tras la cirugía, las técnicas de preservación esfinteriana no se muestran superiores a la amputación abdominoperineal⁴⁹.

b) Estoma:

- no queda claro el impacto a raíz de los estudios existentes. A corto plazo, existe diferencia en relación al período pre-tratamiento, pero durante el seguimiento, más a largo plazo, aunque persisten diferencias en la esfera física, los ítems sexuales se igualan con la población sin estoma^{50,51}. Otros estudios han fracasado para demostrar beneficio de la preservación de esfínteres sobre el estoma permanente en la calidad de vida⁵².

c) Neoadyuvancia:

- los pacientes tratados con neoadyuvancia refieren más diarreas y deterioro de la esfera social que la población sana. Los estudios sugieren que las diarreas son principalmente secundarias a RT, mientras que la alteración de la función social se afecta por la QRT. Los esquemas de QRT más agresivos tienen un impacto negativo sobre los scores^{53,54}.

d) Cirugía sola vs neoadyuvancia y cirugía:

- los pacientes con RT y cirugía presentan peor función social que los pacientes no irradiados o sanos (éstos dos grupos son semejantes entre sí), si bien, la tasa de RT es superior en los pacientes con los tumores más bajos en el recto⁵⁵.

- los pacientes con QRT y posterior ETM, tras cinco años de seguimiento, tienen peores puntuaciones en las escalas física y mental al compararse con los pacientes con ETM sólo o sanos (siendo estos dos grupos semejantes entre ellos)⁵⁶.

- en la esfera sexual, al comparar RT ciclo corto seguido de ETM vs población sana, parecen presentar más dolor con las relaciones sexuales, menor disfrute del sexo y, en las mujeres, mayor sequedad vaginal. Cuando se compara la población

de ETM únicamente vs la población sana, únicamente se mantiene el deterioro del disfrute sexual.

Históricamente se ha asumido que la calidad de vida en pacientes con estoma es peor que la de los pacientes con cirugía preservadora de esfínteres (temor al rechazo social o familiar, deterioro de la propia imagen corporal, miedo al mal olor, limitación de la actividad física, etc.). Sin embargo, este supuesto no se ha confirmado en los trabajos científicos con HRQoL⁵². Una probable explicación puede ser que entre el 50 y 90% de los pacientes con cirugía preservadora de esfínteres presenta algún grado de alteración intestinal postoperatoria o “síndrome de resección anterior”^{57,58}.

Definimos el SRA como el conjunto de síntomas patológicos defecatorios secundarios a la resección anterior de recto con preservación esfinteriana y que conducen a una alteración de la calidad de vida. Pueden existir los siguientes síntomas: incremento del número de deposiciones, patrón errático de la defecación, urgencia defecatoria, tenesmo, defecación obstructiva e incontinencia de diferente grado⁵⁹.

Por otro lado, si en Medicina el término “complicación” significa “fenómeno que sobreviene en el curso habitual de una enfermedad y que la agrava”, podríamos incluso considerar el SRA como una “complicación”. Según esta consideración, en base a los trabajos de los últimos años, el SRA es la complicación postquirúrgica más frecuente tras la resección anterior del cáncer de recto.

Inicialmente se pensó que los trastornos funcionales intestinales únicamente duraban hasta 12 meses tras la cirugía⁶⁰. Más tarde hemos sabido que muchos de estos trastornos permanecen de forma crónica, con patrones diferenciados según los casos, que pueden variar entre 0 y 71% de incontinencia fecal o alteraciones en la evacuación entre el 12 y 74% de los pacientes⁵⁷.

Hasta la última década, gran parte de los estudios sobre trastornos funcionales digestivos derivados de la resección anterior baja se limitaban, prácticamente, a los estudios sobre la funcionalidad según la técnica reconstructiva empleada⁶¹⁻⁶⁴. Pese a meritorios esfuerzos por ofrecer cuestionarios sencillos que objetivaran la gravedad mediante “PROM” fáciles y ágiles de contestar por el paciente en relación a estas alteraciones intestinales⁶⁵, no se ha extendido el uso de test o scores de funcionalidad hasta la validación del LARS score⁶⁶ en 2014 (figura 1), un cuestionario de 5 preguntas que debe ser rellenado por el propio paciente. Este último PROM ha venido de la mano de la creciente demanda de la sociedad actual para dar respuesta y soluciones a los trastornos que limitan la calidad de vida. Ambos factores han contribuido al notable aumento de los trabajos científicos en los últimos tiempos.

LARS SCORE

El propósito de este cuestionario es evaluar el funcionamiento de sus intestinos. Marque solamente una casilla para cada una de las preguntas. Es posible que sea difícil escoger una sola respuesta, puesto que sabemos por algunos pacientes que los síntomas varían de un día al otro. Le pedimos tenga a bien elegir la respuesta que mejor describa su vida cotidiana. Si ha sufrido recientemente alguna infección que afecta su función intestinal, no tome en cuenta este factor y concéntrese en contestar las preguntas a fin de reflejar el funcionamiento habitual diario de sus intestinos.

¿Existen momentos en los que no puede controlar el flato (pedos)?

- No, nunca0
- Sí, menos de una vez por semana4
- Sí, al menos una vez por semana7

¿Tiene alguna vez pérdida accidental de heces líquidas?

- No, nunca0
- Sí, menos de una vez por semana3
- Sí, al menos una vez por semana3

¿Con qué frecuencia evacua el intestino?

- Más de 7 veces por día (24 horas)4
- 4 a 7 veces por día (24 horas)2
- 1 a 3 veces por día (24 horas)0
- Menos de una vez por día (24 horas)5

¿Alguna vez tiene que volver a evacuar el intestino antes de transcurrida una hora de la última evacuación?

- No, nunca0
- Sí, menos de una vez por semana9
- Sí, al menos una vez por semana11

¿Alguna vez siente una necesidad tan urgente de evacuar el intestino que debe apresurarse para llegar al lavabo?

- No, nunca0
- Sí, menos de una vez por semana11
- Sí, al menos una vez por semana16

Interpretación:

0-20: No LARS / 21-29: "Minor LARS" / 30-42: "Major LARS"

Figura. 1

Todo lo anterior nos ha permitido determinar y calibrar mejor la realidad de este síndrome. Así, con esta nueva herramienta se estima que la probabilidad de padecer el SRA tras cirugía resectiva de recto con preservación de esfínteres está en torno al 75%^{67,68}, independientemente de la gravedad. Esta probabilidad, a priori, de padecer el SRA se puede calcular a día de hoy mediante el POLARS score, un herramienta on-line que permite predecir la disfunción intestinal en pacientes sometidos a cirugía de recto con preservación esfinteriana y anastomosis⁶⁹. Está disponible en: <http://www.pelicancancer.org/bowel-cancer-research/polars>. Las variables que se deben incluir son: sexo, edad, ETM o EPM, distancia del tumor al margen del ano, existencia o no de ileostomía de protección y si se ha tratado con RT preoperatoria. Estos ítems son algunos de los múltiples que se han propuesto como factores asociados al SRA.

2.2. Hipótesis etiológicas.

Las posibles causas que se han atribuido al SRA son múltiples. Una de estas es la lesión esfinteriana durante la cirugía, en base a estudios manométricos en los que se aprecia una reducción de los tonos esfinterianos de reposo⁷⁰ y de máxima contracción⁷¹. No obstante, se ha demostrado únicamente un 18% de los casos de lesión esfinteriana mediante ecografía endoanal⁷². Estos hallazgos hacen pensar que, probablemente, dichas alteraciones manométricas sean más atribuibles a denervaciones durante la cirugía⁷³ que a una lesión estructural de los esfínteres.

Otra de las hipótesis valoradas ha sido una posible alteración en las ondas peristálticas del intestino provocada tras cirugía del recto, evidenciando un aumento de ondas pequeñas e irregulares, llamadas “espásticas”. Aunque la causa determinante de estas ondas se desconoce, la existencia de estas ondas están asociadas a urgencia defecatoria, soiling y aumento del número de deposiciones⁷⁴.

Sea como fuere la causa última que desencadena los síntomas, hay potencialmente factores asociados que se analizan a continuación.

a) Probablemente, unos de los factores más estudiados haya sido la **técnica anastomótica**. En relación a las posibilidades reconstructivas tras la RAB de recto fundamentalmente a continuación se describen las opciones más reseñables⁷⁵:

- anastomosis término-terminal, en la que ambos extremos del colon se anastomosan de forma terminal. Permite “economizar” la longitud del colon en pacientes cuyo descenso del extremo proximal puede alcanzar la pelvis con tensión. Facilita la maniobra de anastomosis en pacientes que tienen una pelvis estrecha o mesocolon muy voluminoso. Por el contrario, no genera ningún sistema “colector de heces” o “tipo-reservorio”;

- látero-terminal (tipo Baker), consistente en anastomosar el extremo distal del cabo proximo al ano con la porción lateral del colon proximal, a unos 3 o 4 centímetros del extremo seccionado de éste, a modo de “L invertida” o “palo de hockey”, con el teórico beneficio de poder alojar temporalmente más heces en este segmento lateral. Por el contrario, requiere mayor cantidad de colon proximal y, eventualmente, en pelvis más estrechas y pacientes con mesocolon voluminoso puede existir un compromiso de espacio que lo haga técnicamente complejo;

- reservorio colónico-anal: habitualmente mediante reservorio “en J”, por el que se confecciona un reservorio de unos centímetros (variable según diferentes autores), mediante una apertura y grapado del colon proximal sobre sí mismo, generando una porción de intestino proximal a la anastomosis de un calibre mayor al colon, para anastomosar el extremo craneal del reservorio al cabo terminal del remanente ano-rectal. Su objetivo es aportar un aumento de la complianza para recibir heces, pero técnicamente es más exigente que la anterior y añade un teórico mayor riesgo de problemas de fugas anastomóticas. Su realización no es viable hasta en un 25% de los casos por la anatomía del paciente^{61,76};

- anastomosis con coloplastia: consistente en aumentar la luz del intestino en forma pseudoromboidal mediante el cierre transversal de una incisión (de unos pocos centímetros) longitudinal de la luz de la porción de colon que desciende a la pelvis, a pequeña distancia de su extremo. Su objetivo es aportar una mayor capacidad de complianza. En contra, requiere de la reparación de otra incisión colónica, aumentando teóricamente la tasa de complicaciones sépticas;

- técnica de Turnbull-Cutait o Pull-through⁷⁷: técnica que precisa de dos tiempos quirúrgicos; en el primero, tras la exéresis del recto, se extrae la porción proximal del colon a través de ano, dejando al menos diez o quince centímetros del colon externos al margen anal, y abierta la luz colónica distal para que permita la salida de heces. Al cabo de no menos de siete días, cuando el colon descendido está “fijado” al límite de resección inferior, se procede a extirpar el colon distal a dicho nivel. Su beneficio teórico es que no precisa de preparación colónica y se puede prescindir del estoma de protección. Por el contrario, se trata de una anastomosis ultrabaja, con amenaza de la funcionalidad de los receptores sensoriales de la mucosa sensitiva.

De las técnicas anastomóticas descritas se han comparado la anastomosis término-terminal vs reservorio colónico en J, con unas tasas de incontinencia globalmente menores en estos últimos y menor número de deposiciones, pero con mayor dificultad en la evacuación, y que parece tener relación con la longitud del reservorio^{62,78,79}. La longitud ideal del reservorio para evitar problemas de vaciamiento está entre 4 y 6 centímetros. La mejora en la continencia podría tener relación, más que con un aumento de la complianza, con la existencia de unas ondas peristálticas ascendentes del extremo colónico del reservorio. No obstante, no queda claro en los estudios si un mayor tiempo de seguimiento, superior a dos años, tiende a reducir el efecto positivo o persiste^{80,81}.

Igualmente se han comparado el reservorio colónico en J vs la anastomosis látero-terminal (tipo Baker), sin demostrarse en metaanálisis⁸⁰ claros beneficios de una sobre la otra a corto, medio y largo plazo, si bien los estudios por

separado muestran resultados contradictorios, no tanto en términos de incontinencia como en la dificultad para evacuar^{73,82}. Los mejores resultados funcionales de la reconstrucción tipo Baker se obtienen con una longitud del segmento colónico lateral de 3 centímetros.

Al comparar el reservorio colónico en J con la coloplastia, los estudios no son concluyentes nuevamente, sin que existan diferencias en relación a la dificultad para evacuar ni incontinencia^{61,83-85}, a excepción de algún estudio que evidencia diferencias en el grado de incontinencia a favor del empleo del reservorio en J, con equiparación de los síntomas al año⁸⁶.

En resumen, se puede afirmar que el reservorio colónico en J (idealmente de un tamaño de 4 a 6 cms), la coloplastia y la anastomosis látero-terminal presentan, globalmente, beneficios funcionales sobre la anastomosis término-terminal. No queda claro si tienden a equipararse con el paso del tiempo, siendo a menudo un condicionante más importante para la elección de la técnica la propia anatomía por encima de la conveniencia de una u otra técnica desde el punto de vista funcional⁶³.

Contrario a lo que pudiera parecer, la tasa de fugas anastomóticas con estas técnicas de reservorio, parece ser menor que en la anastomosis manual, hecho que se ha atribuido a un probable mejor relleno de la pelvis⁷⁵

Mención aparte merece la técnica de Turbull-Cutait. A día de hoy no existen estudios comparativos de calidad que valoren la funcionalidad con esta técnica. Los hallazgos son diversos y las tasas de incontinencia y grado de satisfacción varían mucho entre estudios⁸⁷. A menudo se trata de un recurso para evitar estomas o en rescates de anastomosis previamente fallidas.

Atendiendo al método empleado para realizar la anastomosis, la funcionalidad de la anastomosis mecánica parece ser superior a la manual, aunque no se traduce en una mejora en los HRQoL⁸⁸.

b) **Radioterapia.** Varios artículos han concluido que la RT tiene un efecto negativo sobre la función intestinal (incluso en la literatura previa a la era del LARS score). Esta alteración en la función defecatoria se produce tanto cuando se aplica de forma preoperatoria como postoperatoria, bien sea a corto o a largo plazo, independientemente de los esquemas terapéuticos empleados (ciclo corto o largo)^{38,89-93}. De esta forma, se convierte en uno de los factores, potencialmente modificables, más estudiados y con un probable mayor impacto sobre el SRA.

c) **Estoma de protección.** Se trata de otro factor potencialmente evitable o predecible a priori. Su realización no parece influenciar sobre el SRA^{89,67}, si bien algún estudio sugiere que sí el tiempo que transcurre hasta su cierre⁹⁰.

d) **ETM vs EPM.** Son escasos los trabajos que tienen cuenta esta variable. Algunos estudios analizan la altura del tumor. Parece lógico pensar que la EPM tendría mejor funcionalidad que la ETM al dejar un remanente rectal, pero encontramos resultados dispares en la literatura y no existe una evidencia suficiente al respecto^{90-92,94}.

e) **Dehiscencia anastomótica.** Los datos en la literatura son muy dispares, en parte por la variabilidad entre grupos, en parte por la falta de definición. Aunque un estudio diseñado mediante “casos-contrroles” ha encontrado diferencias significativas sobre el efecto negativo de la dehiscencia sobre la funcionalidad⁶⁸, el resto de estudios no han encontrado diferencias al respecto del LARS score^{38,90-92}.

f) **Edad.** Los estudios que han encontrado diferencias afirman que los pacientes jóvenes padecen SRA más grave^{38,91,94}. No obstante, otros estudios no demuestran que la edad influya en el SRA^{89,93,90,92}.

g) **Sexo.** La mayoría de los artículos, a excepción de uno en que se aprecia un mayor impacto funcional en el varón⁸⁹ y otro en la mujer⁹¹, el resto no encuentran diferencias de género en relación al LASRS^{38,90,92-94}.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LA TESIS

Justificación general y de la unidad temática de la tesis

De forma global, se ha abordado ampliamente el aspecto diagnóstico y terapéutico del CR, obteniendo en las últimas décadas un importante avance en la supervivencia. Este progreso, sin embargo, no ha ido acompañado del **análisis de las secuelas** derivadas de nuestros tratamientos oncológicos, no sólo de los actos quirúrgicos sino otras terapias oncológicas empleadas.

El presente trabajo de tesis, aunque consta de dos diferentes artículos, está orientado a ser dos partes de un “todo”. Por un lado, se diseñó una **encuesta** con el objetivo de establecer un punto de partida o una fotografía de la realidad acerca del síndrome de resección anterior, independiente de los conceptos más teóricos que podemos encontrar en la literatura científica.

Por otro lado, pretendimos analizar los **potenciales factores asociados** al síndrome de resección anterior, algunos de los cuales son eventualmente modificables al tratarse de aspectos técnicos y/o terapéuticos (alcance de la resección de recto, radioterapia, estoma derivativo, etc.) sobre una muestra de pacientes de dos centros diferentes.

Como todos los trabajos que analizan aspectos etiológicos, su finalidad más patente es la prevención de la patología. No obstante, si alcanzamos a conocer mejor este síndrome y sus causas, podremos también valorar mejor los posibles aspectos terapéuticos.

Contrastar la “percepción” del cirujano particular con la “realidad” que se describe en la literatura científica, es la primera premisa para llevar a cabo la transición necesaria de una “medicina basada en la experiencia” a la “medicina basada en la evidencia”, sin menosprecio de la experiencia, a menudo importante en la toma de decisiones para el cirujano colorrectal.

Estudio 1. Justificación y objetivos

Low anterior resection syndrome: a survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the Spanish Association of Surgeons (AEC), and the Spanish Society of Coloproctology (AECP).

Luis Miguel Jimenez-Gomez, Eloy Espin-Basany, Marc Marti-Gallostra, Jose Luis Sanchez-Garcia, Francesc Vallribera-Valls, Manuel Armengol-Carrasco

Int J Colorectal Dis (2016) 31:813–823

No existiendo unas referencias claras en la literatura que pongan en evidencia el conocimiento del SRA por parte del responsable del tratamiento quirúrgico del paciente con cáncer de recto, la principal justificación de este primer artículo ha sido aportar una visión global a cerca de la experiencia de los cirujanos colorrectales sobre el tratamiento quirúrgico del CR y sus preferencias técnicas. De forma especial, se indagó más profundamente en el conocimiento del SRA por parte del cirujano: prevalencia, gravedad, consideraciones técnicas, etiología, la evaluación de la enfermedad, así como preferencias y percepción de las diferentes modalidades terapéuticas.

Para ello se pretendió alcanzar una muestra variada de cirujanos que pudiera aglutinar diferentes realidades asistenciales e incluso culturales. Por este motivo se contactó con las asociaciones quirúrgicas de ámbito nacional (AEC – Asociación Española de Cirujanos- y AECP –Asociación Española de Coloproctología-), e internacional: la American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS).

Las preguntas que se realizaron en la encuesta pretendieron cubrir tres aspectos principales:

- a) Ámbito de trabajo del cirujano (tipo de hospital, organización y especialización)
- b) Preferencias de la técnica quirúrgica para el tratamiento del CR

c) Síndrome de resección anterior. Dentro de este apartado, se formularon preguntas para obtener información sobre:

- consciencia sobre la existencia del SRA
- factores asociados al SRA.
- tratamiento del SRA.

Objetivos

En este contexto, y en una población de cirujanos colorectales, los objetivos de este trabajo han sido los siguientes:

1. Determinar el grado de conocimiento y la sensibilidad de los cirujanos acerca del síndrome de resección anterior de recto
2. Conocer la extensión del uso de tests para medir la gravedad del síndrome de resección anterior de recto
3. Conocer hasta qué punto valoran el impacto de la radioterapia y de la cirugía sobre la función defecatoria del paciente

Estudio 2. Justificación y objetivos

Factores associated with low anterior resection syndrome after surgical treatment of rectal cancer.

Luis Miguel Jimenez-Gomez, Eloy Espin-Basany, Loris Trenti, Marc Marti-Gallostra, Jose Luis Sanchez-Garcia, Francesc Vallribera-Valls, Esther Kreisler, Sebastiano Biondo, Manuel Armengol-Carrasco

Colorectal Dis (2017) 20:195–200

Del trabajo anterior sacamos la conclusión de que existe un conocimiento teórico aceptable acerca de qué consiste el SRA. Pero a pesar del sesgo que supone que la encuesta fuera dirigida a una población seleccionada de cirujanos con dedicación a la cirugía colorrectal que elige pertenecer a una asociación científica (que a priori podría sugerir una muestra con mayor dedicación si cabe), la prevalencia del SRA fue infraestimada y las respuestas sobre la etiología de esta patología fueron muy variadas.

Conocido lo anterior, pareció justificado diseñar un estudio con el que se trató de identificar qué factores asociados podían influir en el SRA. Se incluyeron variables demográficas de los pacientes (sexo y edad) y aspectos terapéuticos (relativos a la técnica quirúrgica y a la adyuvancia).

La intencionalidad última de este trabajo sería situar el conocimiento más detallado de la etiología del síndrome, como el mejor punto de partida para la adecuada toma de decisiones.

Objetivos

1. Conocer las causas o factores asociados al síndrome de resección anterior de recto.

2. Establecer cuál es el factor causal que más se asocia al síndrome de resección anterior de recto.

PUBLICACIONES ORIGINALES

Los resultados de los estudios que constituyen la base de la presente Tesis Doctoral han sido recogidos en las siguientes publicaciones:

1. Jimenez-Gomez LM, Espin-Basany E, Martí-Gallostra M, Sánchez-García JL, Vallribera-Valls F, Armengol-Carrasco M.

Low anterior resection syndrome: a survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the Spanish Association of Surgeons (AEC), and the Spanish Society of Coloproctology (AACP).

Int J Colorectal Dis. (2016) 31(4):813-23

2. Jimenez-Gomez LM, Espin-Basany E, Trenti L, Martí-Gallostra M, Sánchez-García JL, Vallribera-Valls F, Kreisler E, Biondo S, Armengol-Carrasco M.

Factors associated with low anterior resection syndrome after surgical treatment of rectal cancer.

Colorectal Dis (2017) 20:195–200



Low anterior resection syndrome: a survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the Spanish Association of Surgeons (AEC), and the Spanish Society of Coloproctology (AECP)

Luis Miguel Jimenez-Gomez¹ · Eloy Espin-Basany¹ · Marc Marti-Gallostra¹ · Jose Luis Sanchez-Garcia¹ · Francesc Vallribera-Valls¹ · Manuel Armengol-Carrasco¹

Accepted: 21 January 2016 / Published online: 29 January 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Background Low anterior resection syndrome (LARS) is frequent following sphincter-sparing procedures for rectal cancer. **Objective** This study aims to assess surgeons' awareness of LARS.

Design This was a survey study.

Settings Members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the Spanish Association of Surgeons (AEC), and the Spanish Society of Coloproctology (AECP).

Participants Three hundred thirty-four surgeons from the ASCRS and 150 from the Spanish Societies completed a 23-item electronic questionnaire.

Main outcome measures Surgeons' opinions regarding different aspects of LARS.

Results The proportion of rectal cancer patients undergoing sphincter-sparing operations ranged between 71 and 90 %.

Low anterior resection with end-to-end anastomosis was the most frequently cited procedure after mesorectal excision. More than 80 % of participants were recognized to be moderately or extremely aware of the condition, but regarding the method used to assess LARS, the majority relied on clinical manifestations. Around 35 % of surgeons considered that severe LARS developed in less than 40 % of patients. The most important factor related to defecatory function impairment in the surgeons' opinion was the distance from the anal margin to anastomosis. Other factors thought to be involved were anastomotic leakage, preoperative radiation therapy, age, and postoperative radiotherapy, with similar percentages in the two groups of surgeons. Lifestyle changes and dietary measures associated with or without drug treatment was the modality of choice. The experience with transanal irrigation or sacral nerve stimulation was limited. It was considered that <30 % of patients chronically suffer from severe LARS with significant quality of life impairment.

Limitations The limitations of this study are the international mix and expert status of the specialists.

Conclusions The probability of patients suffering from LARS was underestimated despite reporting good knowledge of the syndrome. Validated methods for the assessment of LARS were rarely used. Deficient awareness regarding risk factors for LARS was documented. Knowledge of therapeutic options was also limited.

Keywords Low anterior resection syndrome · Rectal cancer · Low anterior resection · Surgeon's opinion · Survey study

✉ Luis Miguel Jimenez-Gomez
lumijigo@yahoo.es

Eloy Espin-Basany
eespin@vhebron.net

Marc Marti-Gallostra
mmgallos@vhebron.net

Jose Luis Sanchez-Garcia
jlsanche@vhebron.net

Francesc Vallribera-Valls
fvallrib@vhebron.net

Manuel Armengol-Carrasco
marmengol@vhebron.net

Introduction

The optimal management of rectal cancer still remains a great challenge for clinicians, although in the last decades, huge

¹ Colorectal Unit, Department of General Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, E-08035 Barcelona, Spain

advances have been achieved through improvements in diagnosis, surgical techniques, and adjuvant treatments [1, 2]. Despite considerable progress in multidisciplinary involvement for tailored therapy with the primary goal to cure the disease, evaluation of the quality of life and defecatory function after surgery has gained increasing attention as essential aspects of care [3–5].

Sphincter-preserving procedures with a low colorectal or coloanal anastomosis avoid permanent colostomy and have become the standard treatment for mid and low rectal cancers. However, rectal dysfunction following a low or ultra low anterior resection occurs in up to 25–90 % of patients and includes a constellation of bothersome changes in bowel habits, including frequent bowel movements, urgency, incomplete evacuation, incontinence or sexual and urinary dysfunctions. The complex of symptoms is collectively referred to as “low anterior resection syndrome” (LARS) [6, 7]. LARS is a major problem with a significant impact on quality of life, the risk of which is increased after neoadjuvant therapy and total mesorectal excision [8].

Given the prevalence and impact on quality of life of LARS, treating doctors should have an accurate understanding of the syndrome so that patients can be adequately informed prior to treatment, as well as appropriately monitored and managed after surgery. A group of Danish authors have recently developed a five-item instrument for evaluation of LARS (LARS score) and investigated awareness of the patient’s experience of LARS, using this instrument in a group of 58 highly regarded international experts on the treatment of rectal cancer [9]. This study demonstrates that in general, rectal cancer specialists do not have a very thorough understanding of which bowel dysfunction symptoms truly matter to the patient, nor how these symptoms affect the patient’s quality of life. Also, few specialists recognized the importance of incontinence for flatus for the patient. Moreover, specialists tend to overestimate the impact of incontinence for liquid stool and frequent bowel movements, while underestimating the impact of urgency [9]. The generalizability of these results could be limited by the sample of specialists recruited, since it was confined to the framework of attendees to five particular European colorectal conferences.

A survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons, the Spanish Association of Surgeons, and the Spanish Society of Coloproctology was conducted, in order to collect information on the current surgeons’ opinion on different aspects of LARS related to the surgical technique, knowledge of the problem, assessment of severity, etiology, and treatment. A better understanding of the experiences of a large sample of colorectal surgeons from different countries regarding LARS is an important step to improve the management of patients with bowel dysfunction and to insist on the need for the routine evaluation of this pathology in daily practice.

Materials and methods

A web-based survey was designed to assess the surgeons’ knowledge, perceptions, and therapeutic approaches related to LARS. A 23-item questionnaire was developed by two experienced colorectal surgeons (L.M.J-G and E. E-B) initially in Spanish and then translated into English. The participation in the study was voluntary and participants completed the questionnaire anonymously. The time required to fulfill the questionnaire was about 10 min. The study was approved by the ethics committee.

The survey was conducted online and made available via the websites of the Spanish Association of Surgeons (*Asociación Española de Cirujanos*, AEC) (approximately 4700 surgeons), the Spanish Society of Coloproctology (*Asociación Española de Coloproctología*, AECP) (approximately 350 surgeons), and the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) (approximately 3300 surgeons). All members from the Spanish societies and from the American society were invited to take part in the project via e-mail and through advertisements posted on the websites of these organizations. Those who were interested to participate in the survey were given personal access to the link <http://www.esurveyspro.com/Survey.aspx?id=b2bdf0c-1722-4b0b-adab-3957f77d8fc1> where the Spanish version of the questionnaire was posted as well as to the link https://www.surveymonkey.com/sr.aspx?sm=77zK60tIx6rSO1_2bDHU1Ux_2fdF1eyG9nYbUcdqf6w6A9w_3d where the English questionnaire was available. Spanish surgeons completed the questionnaire between January 2013 and November 2014, whereas American surgeons completed the questionnaire during 2 weeks in April 2013. Details of the questionnaire are shown in Table 1.

Data are presented as descriptive statistics.

Results

A total of 334 surgeons from the ASCRS and 150 from the Spanish Societies participated in the study and completed the questionnaire. The response rate was 100 % for all questions among Spanish surgeons as compared to rates ranging between 78.2 and 71.2 % for ASCRS members, except for the first questions related to the place of work and characteristics of the hospital.

Among members of the ASCRS, 319 (95.6 %) answered to the question “*In what country do you work?*” Most surgeons worked in the USA ($n=220$) followed by Canada ($n=15$), Brazil ($n=8$), Japan ($n=7$), United Kingdom ($n=7$), Italy ($n=6$), Australia ($n=6$), Korea ($n=4$), Greece ($n=4$), Turkey ($n=4$), and Argentina, Austria, Denmark, Germany, and Chile with 3 surgeons each; Hong Kong, the Netherlands, and Ireland with 2 surgeons each; and finally Thailand, Spain,

Table 1 English questionnaire used to assess surgeons' opinion on LARS

Questions	Answers
1. In what country do you work?	
2. In what type of hospital do you work? Select the most accurate answer.	<ul style="list-style-type: none"> • University Hospital over 600 beds • University Hospital with 400 to 600 beds • University Hospital with under 400 beds • Public Hospital (not affiliated with a University Hospital) • Private Hospital (not affiliated with a University Hospital)
3. Does your hospital have a Colorectal Surgery Unit?	<ul style="list-style-type: none"> • Yes • No
4. What percentage of patients with rectal cancer are treated in your Colorectal Surgery Unit?	<ul style="list-style-type: none"> • 0–20 % • 21–40 % • 41–60 % • 61–80 % • 81–100 %
5. How many rectal cancer surgeries (regardless of the technique used) are performed at your hospital each year?	<ul style="list-style-type: none"> • 0 to 15 • 16 to 30 • 31 to 45 • 46 to 60 • 61 to 75 • 76 to 100 • >100
6. What is your hospital data for the approximate percentage of sphincter-sparing surgery cases with anastomosis in interventions for rectal cancer?	<ul style="list-style-type: none"> • 0 to 25 % • 26 to 50 % • 51 to 70 % • 71 to 80 % • 81 to 90 % • 91 to 100 %
7. Do you believe this ratio is	<ul style="list-style-type: none"> • Above average • Average • Below average
8. What is your preferred technique for patients with low rectal cancer (greater than T1 and / or lymph +), without prior fecal incontinence, without sphincter muscle infiltration, or other unusual associated factors?	<ul style="list-style-type: none"> • Low anterior resection with anastomosis (with or without intersphincteric resection) • Ultralow Hartmann • Abdominoperineal resection • Other (please specify)
9. After total mesorectal excision, what technique do you prefer to use to perform the anastomosis?	<ul style="list-style-type: none"> • LAR with side-to-end anastomosis (Baker) • LAR with end-to-end anastomosis • LAR with colonic pouch • LAR with coloplasty • LAR with Turnbull-Cutait technique ("pull-through") • Other (please specify)
10. What percentage of patients with low anterior resection and anastomosis do you usually make a temporary stoma?	<ul style="list-style-type: none"> • 0–20 % • 21–40 % • 41–60 % • 61–80 % • 81–100 %

Table 1 (continued)

Questions	Answers
11. With 1 being “no, not at all” and 5 being “yes, very much”, please, rank the following question: Do you know what “low anterior resection syndrome” is?	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • 5
12. With 1 being “never” and 5 being “always”, please rank the following question from 1 to 5: Do you explain to the patient the defecatory functional changes that may occur after surgery for rectal cancer and sphincter-sparing anastomosis?	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • 5
13. Do you use any method to assess the severity of these defecatory functional changes? (Please select all that apply)	<ul style="list-style-type: none"> • No • Fecal incontinence score • Quality of life questionnaires • Constipation scores • Obstructive defecation scores • You outline per patient clinic (“severe”, “moderate”, etc.
14. How likely are your patients undergoing anterior resection of the rectum with anastomosis to suffer from serious (quality of life altering) defecatory functional impairment?	<ul style="list-style-type: none"> • 0–20 % • 21–40 % • 41–60 % • 61–80 % • 81–100 %
15. Of the following factors, indicate those you think are involved in the onset of defecatory functional impairment after low anterior resection. (Please select all that apply)	<ul style="list-style-type: none"> • Surgeon specialization • Preoperative radiotherapy • Postoperative radiotherapy • Chemotherapy • Age • Anastomotic leak • Temporary stoma • Distance from anal margin to anastomosis • Anastomosis technique
16. Of the following factors, which one has the greatest influence on suffering defecatory impairment after surgery for rectal cancer?	<ul style="list-style-type: none"> • Surgeon specialization • Preoperative radiotherapy • Postoperative radiotherapy • Chemoradiotherapy • Age • Anastomotic leak • Temporary stoma • Distance from anal margin to anastomosis • Anastomosis technique
17. What is your preferred treatment for low anterior resection syndrome rectal?	<ul style="list-style-type: none"> • Lifestyle modifications (including <i>Plantago ovata</i> WITHOUT drug treatment) • Lifestyle modifications (including <i>Plantago ovata</i> WITH drug treatment) • Drug treatment only • Biofeedback • Transanal irrigation • Sacral nerve stimulation • You don’t use any • Other (please specify)

Table 1 (continued)

Questions	Answers
18. Regarding question 17, in which percentage of patients does the selected treatment improve quality of life?	<ul style="list-style-type: none"> • 0–20 % • 21–40 % • 41–60 % • 61–80 % • 81–100 %
19. Which of the following options can be useful for the treatment of low anterior resection syndrome? (Please select all that apply.)	<ul style="list-style-type: none"> • Lifestyle modifications • Drug treatment • Biofeedback • Transanal irrigation • Antegrade colonic lavage (by surgical procedure, e.g. Malone or similar) • Sacral nerve stimulation • None of the above
20. Which of the following options do you consider the most effective (causing the best improvement in quality of life) for the treatment of defecatory functional impairment after low anterior resection?	<ul style="list-style-type: none"> • Biofeedback • Transanal irrigation • Sacral nerve stimulation • Antegrade colonic lavage (Malone technique or similar) • Only have experience in drug and dietary treatment • Do not know/no answer
21. Referring to the previous question, in what percentage of patients do you think it improves the quality of life?	<ul style="list-style-type: none"> • 0–20 % • 21–40 % • 41–60 % • 61–80 % • 81–100 %
22. In your experience, after all treatments, and in the long term, what proportion of patients undergoing low anterior resection with anastomosis chronically suffer severe (significant impairment to quality of life) disturbances of defecation?	<ul style="list-style-type: none"> • 0–15 % • 16–30 % • 31–45 % • 46–60 % • 61–85 % • 86–100 %
23. In your experience, what percentage of patients with severe defecatory function impairment after anterior resection has had a definitive stoma?	<ul style="list-style-type: none"> • Less than 1 % • 1 to 5 % • 6 to 15 % • 16 to 30 % • More than 30 %

LAR low anterior resection

Jordan, Mexico, Czech Republic, Lebanon, Guatemala, Switzerland, Taiwan, Portugal, Philippines, New Zealand, and Norwegian with 1 surgeon each.

In relation to the question “*In what type of hospital do you work?*,” university hospital over 600 beds was the most common type of hospital among Spanish surgeons (36 % of cases) followed by university hospital with 400 to 600 beds (21 %), public hospital not affiliated to a university hospital (19 %), university hospital under 400 beds (15 %), and private centers (8 %). By contrast, among ASCRS surgeons, a private center was the most frequent type (34 %), followed by a university

hospital over 600 beds (28 %), university hospital with 400 to 600 beds (22 %), public hospital not affiliated to a teaching hospital (9 %), and university hospital under 400 beds (8 %).

Also, 83 % of Spanish surgeons reported the presence of a colorectal surgery unit in their hospitals as compared to 55 % in the case of the ASCRS surgeons. Seventy-six percent of Spanish surgeons and 50 % of ASCRS surgeons considered that between 81 and 100 % of patients with rectal cancer were treated in colorectal surgery units.

In relation to the surgical technique for treating rectal cancer patients whenever technically and oncologically feasible,

the preferred technique was low anterior resection with anastomosis for the two groups of surgeons, with very small percentages for ultralow Hartmann technique (ASCRS surgeons 0.4 %, Spanish surgeons 2 %) and abdominoperineal resection (ASCRS surgeons 1 %, Spanish surgeons 3 %). As shown in Table 2, the proportion of rectal cancer patients undergoing sphincter-sparing operations ranging between 71 and 90 % was very similar in the two groups of surgeons (64 and 65.3 % for the ASCRS and Spanish groups, respectively). Also, low anterior resection with end-to-end anastomosis was the most frequently cited procedure after mesorectal excision (Table 2). Moreover, almost 50 % of surgeons overall performed a temporary stoma in 81–100 % of patients with low anterior resection and anastomosis (Table 2).

Regarding the level of awareness of LARS, more than 80 % of participants recognized to be moderately or extremely aware of the condition (Table 3), with similar percentages in the two groups of surgeons. However, regarding the method used to assess severity of LARS, the distribution was also similar and the majority of surgeons relied on the clinical manifestations, but 39.4 % of the ASCRS surgeons did not use any method as compared to 10.7 % in the Spanish group

(Table 3). Also, around 35 % of surgeons, independently of the societies to which they belonged to, considered that severe LARS developed in less than 40 % of patients. Distance from the anal margin to the anastomosis was cited by 93 % of ASCRS surgeons and 91.3 % of Spanish surgeons as a factor that may affect defecatory function. When asked about the most important factor involved in defecatory impairment, distance from the anal margin to anastomosis was considered by 44.6 % of ASCRS surgeons and 55.3 % of Spanish surgeons (Table 3). On the other hand, the percentages assigned by ASCRS and Spanish members to other factors were 20.2 and 16.7 % for anastomotic leakage, 11.2 and 2.7 % for preoperative radiotherapy, and 11.2 and 6 % for postoperative radiotherapy, respectively. Spanish surgeons rated surgeon specialization higher than ASCRS members (12.7 vs. 7.0 %). Distance from the anal margin to anastomosis and anastomotic leak were reported as the two factors that had the highest influence in suffering from LARS (Table 3).

In relation to treatment of LARS (Table 4), lifestyle changes and dietary measures associated with drug treatment was the modality of choice for all surgeons, although lifestyle and dietary measures without drug treatment was also preferred by

Table 2 Surgeons' opinion regarding the surgical technique for the treatment of patients with rectal cancer

	ASCRS surgeons (%)	Spanish surgeons (%)
What is your hospital data for the approximate percentage of sphincter-sparing surgery cases with anastomosis in interventions for rectal cancer?		
Responders, no. (%)	248 (72.1)	150 (100)
<50 %	7.8	6.6
51–60 %	3.5	2.7
61–70 %	10.2	22.7
71–80 %	31.8	35.3
81–90 %	32.2	30.0
91–100 %	14.5	2.7
After total mesorectal excision, what technique do you prefer to use to perform the anastomosis?		
Responders, no. (%)	269 (78.2 %)	150 (100)
LAR with side-to-end anastomosis	16.0	28.0
LAR with end-to-end anastomosis	61.5	62.0
LAR with colonic pouch	19.1	5.4
LAR with coloplasty	1.5	2.0
LAR with Turnbull-Cutait technique ("pull-through")	0.4	1.3
Other	1.5	1.3
What percentage of patients with low anterior resection and anastomosis do you usually make a temporary stoma?		
Responders, no. (%)	269 (78.2 %)	150 (100)
0–20 %	13.8	11.3
21–40 %	10.3	10.0
41–60 %	12.6	9.3
61–80 %	15.7	24.7
81–100 %	47.5	44.7

Table 3 Surgeons' knowledge of LARS including severity and etiology

	ASCRS surgeons (%)	Spanish surgeons (%)
With 1 being "no, not at all" and 5 being "yes, very much", please, rank the following question: Do you know what "low anterior resection syndrome" is?		
Responders, no. (%)	258 (75 %)	150 (100 %)
1	2.8	4.7
2	2.8	5.3
3	7.5	10.0
4	20.6	20.0
5	66.3	60.0
Do you use any method to assess the severity of these defecatory functional changes? (Please select all that apply)		
Responders, no. (%)	262 (76.2 %)	150 (100 %)
No	39.4	10.7
Fecal incontinence score	20.9	27.1
Quality of life questionnaires	15.0	16.4
Constipation scores	5.5	4.0
Obstructive defecation scores	5.9	3.1
Approximate according to patient's clinical symptoms	39.0	36.9
Other	3.5	1.8
How likely are your patients undergoing anterior resection of the rectum with anastomosis to suffer from serious (quality of life altering) defecatory functional impairment?		
Responders, no. (%)	262 (76.2 %)	150 (100 %)
0–20 %	34.1	40.0
21–40 %	39.6	32.0
41–60 %	17.3	21.3
61–80 %	7.1	5.3
81–100 %	2.0	1.3
Of the following factors, indicate those you think are involved in the onset of defecatory functional impairment after low anterior resection. (Please select all that apply)		
Responders, no. (%)	248 (72.1 %)	150 (100 %)
Distance from the anal margin to anastomosis	93.0	91.3
Anastomotic leak	86.0	71.3
Preoperative radiotherapy	82.7	71.3
Age	73.3	67.3
Postoperative radiotherapy	67.5	52.0
Surgeon specialization	51.0	64.0
Anastomosis technique	33.3	35.3
Chemotherapy	11.5	9.3
Temporary stoma	9.5	7.3
Of the following factors, which one has the greatest influence on suffering defecatory impairment after surgery for rectal cancer?		
Responders, no. (%)	248 (72.1 %)	150 (100 %)
Distance from the anal margin to anastomosis	44.6	55.3
Anastomotic leak	20.2	16.7
Preoperative radiotherapy	11.2	2.7
Postoperative radiotherapy	11.2	6.0
Surgeon specialization	7.0	12.7
Age	4.1	5.3
Anastomosis technique	1.2	0.6
Temporary stoma	0.4	0
Chemotherapy	0	0.6

Table 4 Surgeons' opinion regarding treatment of LARS

	ASCRS surgeons (%)	Spanish surgeons (%)
What is your preferred treatment for low anterior resection syndrome rectal?		
Responders, no. (%)	248 (72.1 %)	150 (100 %)
Lifestyle and dietary measures WITH drug treatment	48.8	40.7
Lifestyle and dietary measures WITHOUT drug treatment	12.8	41.3
Drug treatment only	9.1	3.3
Biofeedback	8.3	10.0
I do not use any	6.2	2.7
Transanal irrigation	3.7	1.3
Sacral nerve stimulation	0.8	0
Other options	10.3	0.7
Which of the following options can be useful for the treatment of low anterior resection syndrome? (Please select all that apply)		
Responders, no. (%)	262 (76.2 %)	150 (100 %)
Lifestyle and dietary measures	93.3	91.0
Drug treatment	81.2	68.6
Biofeedback	53.1	57.3
Transanal irrigation	37.7	30.6
Sacral nerve stimulation	19.2	38.6
Antegrade colonic lavage (Malone technique or similar)	6.7	4.6
None of these seems useful	2.1	2.7
Which of the following options do you consider the most effective (causing the best improvement in quality of life) for the treatment of defecatory functional impairment after low anterior resection?		
Responders, no. (%)	262 (76.2 %)	150 (100 %)
Only have experience in drug and dietary treatment	55.6	40.7
Biofeedback	14.2	23.3
Transanal irrigation	9.6	8.7
Sacral nerve stimulation	2.5	12.7
Antegrade colonic lavage (Malone technique or similar)	0.8	0
Do not know/no answer	17.2	14.7
In your experience, after all treatments, and in the long term, what proportion of patients undergoing low anterior resection with anastomosis chronically suffer severe (significant impairment to quality of life) disturbances of defecation?		
Responders, no. (%)	245 (71.2 %)	150 (100 %)
<15 %	37.0	44.7
16 to 30 %	42.9	34.0
31 to 45 %	8.0	14.7
46 to 60 %	7.6	6.0
61 to 85 %	3.8	0.7
86 to 100 %	0.8	0
In your experience, what percentage of patients with severe defecatory function impairment after anterior resection has had a definitive stoma?		
Responders, no. (%)	245 (71.2 %)	150 (100 %)
<1 %	20.3	44.7
1 to 5 %	45.3	37.3
6 to 15 %	22.9	13.3
16 to 30 %	5.9	2.7
>30 %	5.5	2.0

a higher percentage of the Spanish group (41.3 %) as compared to the ASCRS surgeons (12.8 %). However, almost all participants selected lifestyle and dietary measures as a useful option for LARS. Similar percentages of surgeons in the Spanish and ASCRS groups cited biofeedback (57.3 and 53.1 %, respectively) and transanal irrigation (30.6 and 37.7 %, respectively) as useful measures as well. For the treatment of defecatory functional impairment, most surgeons had experience with drug and dietary treatment only, with reduced percentages reporting experience with transanal irrigation or sacral nerve stimulation (Table 4). In the long-term, surgeons considered that less than 30 % of patients undergoing low anterior resection chronically suffer severe disturbance of defecation with significant impairment of the quality of life. Finally, surgeons considered that less than 5 % of patients would need a definitive stoma due to severe defecatory function impairment (Table 4).

Discussion

Results of the present survey are a good starting point to collect information on the current knowledge and approach of patients with LARS. This is important to increase the awareness of clinicians and researchers to focus on this syndrome, in order to improve the prevention and the treatment of bowel dysfunction, as well as the information given to patients.

Most Spanish surgeons worked in public hospitals, whereas among ASCRS, a private center was the most frequent type of medical institution. Also, the Spanish healthcare system has changed in recent years toward a more specialized care, which accounts for a higher number of Spanish surgeons stating to work in colorectal surgery units as compared to multinational representation of the ASCRS group. However, it should be noted that about one third of patients with rectal cancer from the Spanish group (slightly higher among ASCRS members) underwent surgery in non-specialized units with the possibility of being treated suboptimally. Increased surgical specialization has shown to contribute significantly to improvement in long-term survival following colorectal cancer surgery [10–12].

In agreement with data reported in the literature [13–15], there has been a decrease in the rates of abdominoperineal resection, with more than 70 % of patients undergoing sphincter-sparing procedures with anastomosis. In both study groups, indications of abdominoperineal resection or ultralow Hartmann's operation were anecdotal when sphincters were not affected.

Although the level of awareness of LARS was high, many surgeons did not use specific instruments to assess the severity of the syndrome, such as the internationally validated LARS score [16, 17]. Incontinence scales was the most frequently used method in the assessment of LARS. This approach has two negative consequences, including the lack of evaluation

of the degree of symptoms and the consideration of a single symptom for assessing of a complex multifactorial syndrome. On the other hand, survival advantages following rectal cancer surgery associated with better surgical techniques and adjuvant therapy have greatly overshadowed functional results, which are poor for many patients and consistently underreported. The wide variation in the estimated incidence of LARS has led to an incomplete understanding of its natural history, which may be attributed to the lack of standardized definition of the syndrome [18]. Interestingly, underestimation of the impact of LARS is also reflected in our study, given that nearly three-quarters of surgeons in both groups considered that the probability of severe LARS was lower than 40 %.

Regarding causes of LARS, the anastomotic height was the most accepted and influential cause of defecatory dysfunction in both surveyed groups, which agrees with data reported in the literature [18]. On the other hand, there is no clear evidence of the role of anastomotic leak as a worsening factor of defecatory function after low resection for rectal cancer [19, 20], but 86 % of surgeons in the ASCRS group and 71.3 % in the Spanish group considered that the role of anastomotic leak on defecatory impairment was relevant. Although the grade of evidence of the negative effect of chemoradiotherapy on anorectal function is high [21, 22], only a small percentage of surgeons, particularly in the Spanish group (less than 10 %), rated this factor as one of the greatest influence on the development of LARS.

After total mesorectal excision, about 60 % of surgeons preferred an end-to-end anastomosis despite data supporting that symptoms of LARS may be obviated in part by the construction of a neorectal reservoir which may take the form of a colonic J-pouch, a transverse colectomy, or a side-to-end anastomosis [6]. In a recent and meta-analysis, straight or side-to-end coloanal anastomosis (CAA), colonic J pouch, and transverse colectomy for reconstruction after LAR for rectal cancer were evaluated [23]. A total of 21 trials with data from 1636 patients were included. Colonic J pouch and side-to-end CAA or transverse colectomy lead to a better functional outcome than straight CAA for the first year after surgery, although no superiority was found for any of the techniques regarding anastomotic leak. The effect of a defunctioning stoma on LARS is controversial [18, 24, 25], but in our study, none of the Spanish surgeons and only 0.4 % of the ASCRS members considered that this factor was relevant in relation to defecatory impairment.

There are a few data of the therapeutic alternatives in patients with LARS. Most surgeons chose lifestyle and dietary measures with drug treatment (especially among ASCRS surgeons) or without drug treatment (especially among Spanish surgeons) as the treatment of choice. Surgeons in both groups rarely selected other options as first-line treatments. Moreover, there was a generalized perception that lifestyle and dietary measures were useful for the treatment of LARS

as well as drug treatment, but to a lower extent. It should be noted that 55.6 % of ASCRS surgeons and 41 % of Spanish surgeons reported to have only experience with dietary and drug treatment modalities. This may justify in part that bio-feedback therapy, the effectiveness of which has been shown in different studies [26–28], was rated by only 14.2 % of ASCRS surgeons and 23.3 % of Spanish surgeons as the most effective option. Rectal irrigation was considered to be useful by approximately 30 % of surgeons, although efficacy rates of 79–100 % have been reported [29, 30].

Different authors have examined the usefulness of sacral nerve stimulation in patients with functional impairment, with variable efficacy rates (47–100 %) [31–33], although the effect of sacral neuromodulation has been only assessed on continence rather than to the constellation of symptoms of LARS. However, sacral nerve stimulation was considered to be useful by only 19.2 % of ASCRS surgeons and 38.6 % of Spanish surgeons.

Limitations of the study includes the international mix and expert status of the specialists, but this is the first study with a large sample size assessing surgeons' perspectives regarding LARS following rectal cancer treatment. Also, eventual double responders were not assessed, although it seems unlikely that a member who received the same survey completed the two versions in Spanish and English. According to the present findings, surgeons underestimated the probability of rectal cancer patients suffering from LARS despite reporting that they were well aware of the characteristics of the syndrome. Validated methods for the assessment of LARS were rarely used. Deficient awareness regarding risk factors for LARS was documented and, particularly the well-known influence of radiotherapy was underestimated by an important percentage of surgeons. Also, knowledge of therapeutic options for patients with LARS was limited. This study indicates that there is a need for improved clinician education of LARS. We are increasing the survival of our patients, but are we sufficiently concerned on quality of life over the years after rectal cancer surgery?

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

Contribution of each author L.M. Jimenez-Gomez: conception and design of the study, development of the survey questionnaire, implementation of the web-based platforms, analysis and interpretation of results, writing of the manuscript, and approval the final draft.

E. Espin-Basany: conception and design of the study, collection of data, analysis and interpretation of results, revision of the initial draft for intellectual content, and approval the final draft.

M. Marti-Gallostra: analysis of results, revision of the manuscript, and approval of the final draft.

J.L. Sanchez-Garcia: analysis of results, revision of the manuscript, and approval of the final draft.

F. Vallribera-Valls: analysis of results, revision of the manuscript, and approval of the final draft.

M. Armengol-Carrasco: supervision and coordination of the study, analysis and interpretation of results, and approval of the final draft.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest None of the authors has any conflict of interest to be declared.

References

1. Gaertner WB, Kwaan MR, Madoff RD, Melton GB (2015) Rectal cancer: an evidence-based update for primary care providers. *World J Gastroenterol* 21:7659–7671
2. Steele SR, Chang GJ, Hendren S et al (2015) Practice guideline for the surveillance of patients after curative treatment of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 58:713–725
3. Harji DP, Griffiths B, Velikova G, Sagar PM, Brown J (2015) Systematic review of health-related quality of life issues in locally recurrent rectal cancer. *J Surg Oncol* 111:431–438
4. Thaysen HV, Jess P, Laurberg S (2012) Health-related quality of life after surgery for primary advanced rectal cancer and recurrent rectal cancer: a review. *Color Dis* 14:797–803
5. Walma MS, Kornmann VN, Boerma D, de Roos MA, van Westreenen HL (2015) Predictors of fecal incontinence and related quality of life after a total mesorectal excision with primary anastomosis for patients with rectal cancer. *Ann Coloproctol* 31:23–28
6. Ziv Y, Zbar A, Bar-Shavit Y, Igov I (2013) Low anterior resection syndrome (LARS): cause and effect and reconstructive considerations. *Tech Coloproctol* 17:151–162
7. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, Laurberg S (2013) Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Color Dis* 15:1130–1139
8. Emmertsen KJ, Laurberg S, Rectal Cancer Function Study Group (2013) Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *Br J Surg* 100:1377–1387
9. Chen TY, Emmertsen KJ, Laurberg S (2014) Bowel dysfunction after rectal cancer treatment: a study comparing the specialist's versus patient's perspective. *BMJ Open* 4:e003374. doi:10.1136/bmjopen-2013-003374
10. Oliphant R, Nicholson GA, Horgan PG et al (2013) Contribution of surgical specialization to improved colorectal cancer survival. *Br J Surg* 100:1388–1395
11. Oliphant R, Nicholson GA, Horgan PG et al (2014) The impact of surgical specialisation on survival following elective colon cancer surgery. *Int J Color Dis* 29:1143–1150
12. Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P, Iversen LH (2012 Mar 14) Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD005391
13. Tilney HS, Heriot AG, Purkayastha S et al (2008) A national perspective on the decline of abdominoperineal resection for rectal cancer. *Ann Surg* 247:77–84
14. Marwan K, Staples MP, Thursfield V, Bell SW (2010) The rate of abdominoperineal resections for rectal cancer in the state of Victoria, Australia: a population-based study. *Dis Colon Rectum* 53:1645–1651
15. Engel AF, Oomen JL, Eijssbouts QA, Cuesta MA, van de Velde CJ (2003) Nationwide decline in annual numbers of abdominoperineal resections: effect of a successful national trial? *Color Cancer Dis* 5:180–184
16. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, Emmertsen KJ, Espin E, Jimenez LM et al (2014) International validation of the low anterior resection syndrome score. *Ann Surg* 259:728–734

17. Juul T, Battersby NJ, Christensen P et al (2015) Validation of the English translation of the low anterior resection syndrome score. *Color Dis* 17:908–916
18. Wells CI, Vather R, Chu MJ, Robertson JP, Bissett IP (2015) Anterior resection syndrome—a risk factor analysis. *J Gastrointest Surg* 19:350–359
19. Ashburn JH, Stocchi L, Kiran RP, Dietz DW, Remzi FH (2013) Consequences of anastomotic leak after restorative proctectomy for cancer: effect on long-term function and quality of life. *Dis Colon Rectum* 56:275–280
20. Bittorf B, Stadelmaier U, Merkel S, Hohenberger W, Matzel KE (2003) Does anastomotic leakage affect functional outcome after rectal resection for cancer? *Langenbecks Arch Surg* 387:406–410
21. Loos M, Quentmeier P, Schuster T et al (2013) Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 20:1816–1828
22. Lorenzi B, Brading AF, Martellucci J, Cetta F, Mortensen NJ (2012) Short-term effects of neoadjuvant chemoradiotherapy on internal anal sphincter function: a human in vitro study. *Dis Colon Rectum* 55:465–472
23. Hüttner FJ, Tenckhoff S, Jensen K et al (2015) Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 102:735–745
24. Lindgren R, Hallböök O, Rutegård J, Sjødahl R, Matthiessen P (2011) Does a defunctioning stoma affect anorectal function after low rectal resection? Results of a randomized multicenter trial. *Dis Colon Rectum* 54:747–752
25. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW (2009) Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 96:462–472
26. Kim KH, Yu CS, Yoon YS, Yoon SN, Lim SB, Kim JC (2011) Effectiveness of biofeedback therapy in the treatment of anterior resection syndrome after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 54:1107–1113
27. Laforest A, Bretagnol F, Mouazan AS, Maggiori L, Ferron M, Panis Y (2012) Functional disorders after rectal cancer resection: does a rehabilitation programme improve anal continence and quality of life? *Color Dis* 14:1231–1237
28. Visser WS, Te Riele WW, Boerma D, van Ramshorst B, van Westreenen HL (2014) Pelvic floor rehabilitation to improve functional outcome after a low anterior resection: a systematic review. *Ann Coloproctol* 30:109–114
29. Rosen H, Robert-Yap J, Tentschert G, Lechner M, Roche B (2011) Transanal irrigation improves quality of life in patients with low anterior resection syndrome. *Color Dis* 13: e335–e338
30. Christensen P, Krogh K (2010) Transanal irrigation for disordered defecation: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 45:517–527
31. Ramage L, Qiu S, Kontovounisios C, Tekkis P, Rasheed S, Tan E (2015) A systematic review of sacral nerve stimulation for low anterior resection syndrome. *Color Dis* 17: 762.771
32. de Miguel M, Oteiza F, Ciga MA, Armendáriz P, Marzo J, Ortiz H (2011) Sacral nerve stimulation for the treatment of faecal incontinence following low anterior resection for rectal cancer. *Color Dis* 13:72–77
33. Schwandner O (2013) Sacral neuromodulation for fecal incontinence and “low anterior resection syndrome” following neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Int J Color Dis* 28: 665–669

Factors associated with low anterior resection syndrome after surgical treatment of rectal cancer

L. M. Jimenez-Gomez*¹, E. Espin-Basany*, L. Trenti†, M. Martí-Gallostra*, J. L. Sánchez-García*, F. Vallribera-Valls*, E. Kreisler†, S. Biondo† and M. Armengol-Carrasco*

*Colorectal Unit, Department of General Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, and †Department of Surgery – Colorectal Unit, Hospital Universitari de Bellvitge, University of Barcelona and Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Barcelona, Spain

Received 8 February 2017; accepted 14 August 2017; Accepted Article online 29 September 2017

Abstract

Aim The aim was to assess factors independently associated with low anterior resection syndrome (LARS) following resection for rectal cancer.

Method This was a cross-sectional study carried out in two acute-care teaching hospitals in Barcelona, Spain. Patients who had undergone sphincter-preserving low anterior resection with curative intent with total or partial mesorectal excision (with and without protective ileostomy) between January 2001 and December 2009 completed a self-administered questionnaire to assess bowel dysfunction after rectal cancer surgery. Predictors of LARS were assessed by univariate and multivariate analyses.

Results The questionnaire was sent to 329 patients (response rate 57.7%). Six cases of incomplete questionnaires were excluded. The study population included 184 patients (66.8% men) with a mean age of 63 years. There were 44 (23.9%) patients with no LARS, 36 (19.6%) with minor LARS and 104 (56.2%) with major LARS. In the univariate analysis, total mesorectal excision ($P = 0.0008$), protective ileostomy ($P = 0.002$),

preoperative and postoperative radiotherapy ($P = 0.0000$), postoperative chemotherapy ($P = 0.0046$) and age ($P = 0.035$) were significantly associated with major LARS, whereas in the multivariate analysis total mesorectal excision (OR 2.18, 95% CI: 1.02–4.65), preoperative radiotherapy (OR 4.33, 95% CI: 2.03–9.27) and postoperative radiotherapy (OR 9.52, 95% CI: 1.74–52.24) were independent risk factors for major LARS.

Conclusions In this study, the risk of having major LARS increases with total mesorectal excision and both neoadjuvant and adjuvant radiotherapy.

Keywords Low anterior resection syndrome, rectal cancer, total mesorectal excision, radiotherapy, low anterior resection

What does this paper add to the literature?

Low anterior resection syndrome (LARS) after rectal cancer surgery may have a high impact on defaecatory function and quality of life. Using a validated and simple questionnaire, the prevalence of LARS was 56%. Total mesorectal excision and adjuvant and neoadjuvant radiation therapy were risk factors for LARS.

Introduction

Radical treatment of rectal cancer usually involves excision of the affected rectum by means of low anterior resection with sphincter preservation or an abdominoperineal resection. Total mesorectal excision is now established as the therapeutic gold standard for middle and

lower third rectal cancers. Most upper rectal cancers are treated with sphincter-preserving resection and partial mesorectal excision [1]. In these cases, the minimum distal margin of resection remains a matter of debate, although a distal margin of resection of 1 cm below the edge of the cancer (measured on the pathological specimen) may be appropriate clearance for most patients [2,3]. Also, radiation therapy has been established as a standard of care for locally advanced rectal cancer [4].

Major defaecatory problems frequently occur after rectal surgery and include stool incontinence, constipation, clustering of stools, frequency/urgency of stools, abdominal pain and/or increased gas [5–7]. It is well recognized

Correspondence to: Luis Miguel Jimenez-Gomez, MD, Colorectal Unit, Department of General Surgery, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119–129, E-08035 Barcelona, Spain.
E-mail: lmjimenez@vhebron.net

¹Present address: Unit of Coloproctology, Service of General Surgery, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

that the height of the anastomosis and previous radiotherapy are predisposing factors. Such symptoms are collectively referred to as the low anterior resection syndrome (LARS). Between 25% and 80% of patients undergoing low anterior resection will suffer from LARS [5,8]. The aetiology of LARS is multifactorial and includes sphincter injury during construction of the anastomosis, alterations in anorectal physiology, the development of a pudendal neuropathy and a lumbar plexopathy. Symptoms are exacerbated if there is associated anastomotic sepsis or following the use of adjuvant and neoadjuvant therapies [9]. There is limited evidence suggesting that the symptoms of LARS may be obviated by the formation of a neorectal reservoir or by side to side anastomosis [9,10]. Despite the fact that LARS is a significant and not uncommon problem a recent survey of colorectal surgeons suggests that awareness of the syndrome, its risk factors and treatment options is low [11].

The development of a five-item LARS score by a group of Danish authors [12] has facilitated the study of this syndrome. The aim of this study was to evaluate the relationship between various clinical variables and the development of LARS using the LARS score.

Method

This was a cross-sectional study using prospectively collected information from two acute-care teaching hospital databases in Barcelona (Spain). All patients who were diagnosed with rectal cancer and had undergone sphincter-preserving low anterior resection with curative intent at the participating hospitals between January 2001 and December 2009 were eligible. The objective of the study was to identify factors determining LARS after rectal cancer resection. Inclusion criteria included age 18 years or older, the absence of metastatic disease, and comprehension of Spanish. Patients with a permanent stoma, metastatic disease and those receiving oncological treatment were excluded from the study. The ethics committee of all participating centres approved the study. Written informed consent was obtained from all patients.

On entry into the study patients received an invitation letter in which they were asked to complete a validated simple self-administered questionnaire designed to assess bowel dysfunction after rectal cancer surgery [13]. All received a pre-paid addressed envelope. After a period of 2 weeks, patients who did not respond were contacted by phone to check the address and whether or not they had received the questionnaire. All non-responders received the questionnaire as a second reminder. The whole process was completed over a 2-month period.

The LARS questionnaire includes the following five questions: Do you ever have occasions when you cannot

control your flatus (wind)? Do you ever have any accidental leakage of liquid stool? How often do you open your bowels? Do you ever have to open your bowels again within 1 h of the last bowel opening? Do you ever have such a strong urge to open your bowels that you have to rush to the toilet? The allocated points per question are indicated in the questionnaire, and the score from each of the five answers is added together to give a final score between 0 and 42. Interpretation is as follows: 0–20, no LARS; 21–29, minor LARS; 30–42, major LARS [12].

The following data were recorded: age; gender; operative details [protective ileostomy, requirement of an ileostomy because of postoperative complications (so-called secondary ileostomy)]; time until stoma closure; total or partial mesorectal excision; postoperative complications including radiological or clinical evidence of anastomotic leak; tumour staging; and neoadjuvant and adjuvant radiochemotherapy.

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as frequencies and percentages, and continuous variables as mean and standard deviation or median and interquartile range (25–75th percentile). The chi-squared (χ^2) test or Fisher's exact test was used for the comparison of categorical variables, and Student's *t*-test or the Mann–Whitney *U* test for the comparison of quantitative variables. Univariate analysis was performed first to identify factors which had a significant association with LARS. Subsequently, multivariate analysis was performed to determine what the strongest predictors of the LARS criterion were. Statistical significance was set at $P < 0.05$. Results are expressed as odds ratio with 95% confidence interval. Data were analysed using R software version 2.9.0 (R Project for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

The LARS questionnaire was sent to 329 patients. A total of 190 responded (response rate 57.7%) ($n = 190$). Incomplete questionnaires ($n = 6$) were excluded from the analysis. Therefore, the study population included 184 patients, 123 men and 61 women, with a mean age of 63 years. The median follow-up was 45.7 months (interquartile range 31–64 months). According to the LARS score, there were 44 (23.9%) patients with no LARS, 36 (19.6%) with minor LARS and 104 (56.2%) with major LARS. Total mesorectal excision was performed in 134 patients (72.8%) and protective ileostomy in 97 (52.7%). During the postoperative period, a secondary stoma was necessary in three cases (1.6%) because

of sepsis. The incidence of anastomotic leakage was 8.7% ($n = 16$). A total of 75 patients (40.8%) were staged as pT3, with complete pathological response (ypT0) in 28 (15.2%), all of them after neoadjuvant treatment. Radiation therapy was performed preoperatively in 122 patients (66.3%) and postoperatively in 10 (5.4%).

Major LARS was significantly more frequent in patients who underwent total mesorectal excision compared with partial mesorectal excision (64.2% vs 36%, $P < 0.0001$), in those with a protective ileostomy vs those without ileostomy (67% vs 44%, $P < 0.0001$) and in patients treated with preoperative radiotherapy vs those who did not receive preoperative radiotherapy (67.2% vs 35.5%, $P < 0.0001$; Table 1).

Differences were also found between patients treated with postoperative radiotherapy vs those who did not receive postoperative radiotherapy (80% vs. 54.9%, $P < 0.0001$), but only 10 patients were treated with postoperative radiation therapy.

In the univariate analysis, the following variables were significantly associated with major LARS:

mesorectal excision ($P = 0.0008$), protective ileostomy ($P = 0.002$), preoperative and postoperative radiotherapy ($P = 0.0000$), postoperative chemotherapy ($P = 0.0046$) and age ($P = 0.035$; Table 2). In contrast, gender, anastomotic leak, need for secondary stoma due to sepsis, pT stage and time interval from creation to closure of the ileostomy were not associated with development of major LARS. In the multivariate analysis, variables independently associated with major LARS were total mesorectal excision (OR 2.18, 95% CI: 1.02–4.65), preoperative radiotherapy (OR 4.33, 95% CI: 2.03–9.27) and postoperative radiotherapy (OR 9.52, 95% CI: 1.74–52.24), whereas age was marginally significant (Table 3).

Discussion

This study investigated factors that predispose to the development of major LARS using a validated LARS score in 184 patients. Our results suggest that mesorectal excision is an important factor in the development of

Table 1 Distribution of 184 patients according to LARS score and study variables.

	Total (%)	LARS questionnaire			P value
		No LARS (0–20 score), no. (%)	Minor LARS (21–29 score), no. (%)	Major LARS (≥ 30 score), no. (%)	
Mesorectal excision					
Partial	50 (27.2)	22 (44)	10 (20)	18 (36)	< 0.0001
Total	134 (72.8)	22 (16.4)	26 (19.4)	86 (64.2)	
Protective ileostomy					
No	87 (47.3)	34 (39.1)	14 (16.1)	39 (44.8)	< 0.0001
Yes	97 (52.7)	10 (10.3)	22 (22.7)	65 (67.0)	
Anastomotic leak					
No	168 (91.3)	42 (25)	32 (19.0)	94 (55.9)	0.554
Yes	16 (8.7)	2 (12.5)	4 (25)	10 (62.5)	
Secondary stoma					
No	181 (98.4)	43 (23.7)	35 (19.3)	103 (56.9)	0.402
Yes	3 (1.6)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	
Preoperative radiotherapy					
No	62 (33.7)	29 (46.8)	11 (17.7)	22 (35.5)	< 0.0001
Yes	122 (66.3)	15 (12.3)	25 (20.5)	82 (67.2)	
Postoperative radiotherapy*					
No	173 (94.5)	44 (25.4)	34 (19.6)	95 (54.9)	< 0.0001
Yes	10 (5.5)	0	2 (20)	8 (80)	
Postoperative chemotherapy*					
No	47 (25.7)	19 (40.4)	10 (21.3)	18 (38.3)	0.006
Yes	136 (74.3)	23 (18.4)	26 (19.1)	85 (65.2)	
Time interval from creation to closure of the ileostomy, days, mean (SD)	376.1 (350.8)	301.6 (149.4)	326.0 (164.8)	406.0 (414.9)	0.520

Data expressed as number of patients and percentages in parenthesis unless otherwise stated.

*Missing data for one patient.

Table 2 Results of univariate analysis.

	Odds ratio (95% confidence interval)	P value
Mesorectal excision		
Partial	1	0.0008
Total	3.19 (1.62–6.27)	
Protective ileostomy		
No	1	0.002
Yes	2.50 (1.37–4.55)	
Anastomotic leak		
No	1	0.614
Yes	1.31 (0.46–3.78)	
Secondary stoma		
No	1	0.431
Yes	0.38 (0.03–4.25)	
Radiotherapy		
No	1	0.0000
Preoperative	5.50 (2.67–11.30)	
Postoperative	10.86 (2.05–57.46)	
Postoperative stage		
T0	1	0.752
T1	0.65 (0.20–2.06)	
T2	0.66 (0.25–1.74)	
T3	0.79 (0.32–1.95)	
T4	0.35 (0.07–1.80)	
Postoperative chemotherapy		
No	1	0.0046
Yes	2.69 (1.36–5.23)	
Age	0.97 (0.94–1.0)	0.035
Gender		
Men	1	0.869
Women	1.05 (0.57–1.96)	
Time to stoma closure	1.001 (0.999–1.004)	0.249

Table 3 Results of multivariate analysis.

	Odds ratio (95% confidence interval)	P value
Radiotherapy		
No	1	0.0003
Preoperative	4.33 (2.03–9.27)	
Postoperative	9.52 (1.74–52.24)	
Mesorectal excision		
Partial	1	0.043
Total	2.18 (1.02–4.65)	
Age	0.97 (0.94–1.0)	0.054

LARS. Whilst some studies have suggested that the level of the anastomosis does not influence functional outcome after resection for rectal cancer [14], there is evidence to suggest [15–18] that impaired function after rectal resection is related to reduced neorectal compliance that occurs in association with lower anastomoses.

Thus, as much residual rectum as possible should be preserved without compromising adequate oncological clearance. In our study, total mesorectal excision was an independent risk factor for LARS as has been shown in other studies [15,16].

Radiotherapy plays a central role in the primary treatment of locally advanced rectal cancer [4]. However, preoperative radiation therapy in the multimodal treatment approach of rectal cancer patients has been associated with a negative effect on anorectal function after total mesorectal excision [19–21]. Chen *et al.* [22] reported that even following short-course radiotherapy 46% of patients developed major LARS after a median interval from treatment of 14.6 years. In our experience, both preoperative and postoperative radiotherapy were significant factors associated with LARS, with an odds ratio of 4.33 and 9.52, respectively. These findings emphasize the need for a personalized approach and careful selection of patients for radiation therapy.

There are conflicting data on the effect of a diverting stoma on the incidence and severity of functional alterations following anterior resection. Using a health-related quality of life questionnaire, Herrle *et al.* [23] investigated the impact of a diverting stoma on the quality of life of patients undergoing rectal cancer resection and found that the presence of a stoma had a negative impact on social functioning and gastrointestinal symptoms. However, in other studies in which a questionnaire was used to evaluate anorectal function, no differences between patients with and without a temporary defunctioning stoma were found [24,25]. The results of this study did suggest an association between a diverting stoma and LARS on univariate analysis but this was not confirmed on multivariate analysis. One possible explanation for this was that patients with a diverting ileostomy were those who more frequently underwent total mesorectal excision. Moreover, impairment of defaecatory function was not influenced by the interval between construction and stoma closure, so that early ileostomy reconstruction did not seem to improve functional outcome in these patients. Defaecatory dysfunction was not observed in a few patients with sepsis in whom creation of a secondary ileostomy was necessary. Lindgren *et al.* [25] reported the results of a secondary analysis of a randomized controlled study carried out in 181 patients (90 in the stoma group and 91 without stoma). In this study, a defunctioning stoma did not affect anorectal function after low anterior resection and being without a stoma for 12 months, which is consistent with our findings.

Some studies have shown an increased risk of LARS following an anastomotic leak [26–28] possibly due to increased fibrosis induced by inflammation, causing a

reduced neorectal capacity and compliance. In these studies, however, there was no uniform definition of anastomotic leak. Further, no validated scores for the assessment of defaecatory function were used. In a study reported by Bittorf *et al.* [29] evaluation of continence function was based on the Cleveland Clinic Continence Score and functional outcome in patients after anastomotic leakage did not differ significantly from that in patients without complications. In the present study, anastomotic leak was not associated with LARS.

Patient factors such as age and gender have also been shown to be important factors, although the results are not consistent. [30,31]. In the present series, age was marginally significant and we believe that the patient's age is a factor that should be considered for the decision-making process regarding the technique of choice and the indication of a colorectal anastomosis, assessing the sum of the effects produced by the association of other variables that negatively affect the defaecatory function.

We recognize that our study has certain limitations which include a non-response rate of 42.3% and the retrospective data collection from the databases of two different colorectal units in which technical decisions regarding the type of procedure were not standardized. Further, small numbers preclude definitive interpretations regarding the significance or otherwise of anastomotic leak rate, secondary stoma formation and postoperative radiation therapy. The nature of anastomoses and chemotherapeutic agents were not evaluated because of their heterogeneity. However, our study provides further evidence on risk factors for LARS.

Long-course chemoradiotherapy has been advocated as an alternative strategy to surgery in selected patients, which would avoid radical surgery and therefore LARS altogether [32]. However, this is an area with insufficient robust evidence for which further review and comparison are needed [33].

In summary, using a standard validated questionnaire to assess LARS, this study found a high incidence of major LARS of 56.5% after low anterior resection. Total mesorectal excision and radiation therapy both in the neoadjuvant and adjuvant setting were significant risk factors for LARS. In relation to the role of adjuvant radiotherapy, the present findings should be interpreted with caution as only 10 patients were treated with postoperative radiotherapy. Other factors, such as protective ostomy, adjuvant chemotherapy and age were related to major LARS at univariate testing but lost their significance in the multivariate analysis. Further studies using the validated LARS score questionnaire are necessary, so that comparison of the impact of functional disturbances in surviving rectal cancer patients following sphincter-sparing procedures in different clinical series may be performed.

Author contributions

L.M. Jimenez-Gomez: conception and design of the study, development of the survey questionnaire, implementation of the web-based platforms, analysis and interpretation of results, writing of the manuscript and approval of the final draft. E. Espin-Basany: conception and design of the study, collection of data, analysis and interpretation of results, revision of the initial draft for intellectual content and approval of the final draft. Loris Trenti: recruitment of patients, collection of data, approval of the final draft. M. Martí-Gallostra: analysis of results, revision of the manuscript and approval of the final draft. J.L. Sánchez-García: analysis of results, revision of the manuscript and approval of the final draft. F. Vallribera-Valls: analysis of results, revision of the manuscript and approval of the final draft. E. Kreisler: recruitment of patients, collection of data and approval of the final draft. S. Biondo: design of the study, collection of data, revision of the initial draft for intellectual content and approval of the final draft. M. Armengol-Carrasco: supervision and coordination of the study, analysis and interpretation of results and approval of the final draft.

Acknowledgements

The authors thank Santiago Pérez-Hoyos from the Unit of Statistics and Bioinformatics, Vall d'Hebron Institute of Research, for statistical analysis and Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and editorial assistance.

Disclosure

No financial disclosure.

Conflicts of interest

No conflicts of interest.

References

- 1 Heald RJ. The 'holy plane' of rectal surgery. *J R Soc Med* 1988; **81**: 503–8.
- 2 Lim JW, Chew MH, Lim KH, Tang CL. Close distal margins do not increase rectal cancer recurrence after sphincter-saving surgery without neoadjuvant therapy. *Int J Colorectal Dis* 2012; **27**: 1285–94.
- 3 Vernava AM 3rd, Moran M, Rothenberger DA, Wong WD. A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; **175**: 333–6.
- 4 National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Rectal Cancer 2016, version 2.2016. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp (accessed June 2017).

- 5 Ortiz H, Armendariz P. Anterior resection: do the patients perceive any clinical benefit? *Int J Colorectal Dis* 1996; **11**: 191–5.
- 6 Williamson ME, Lewis WG, Finan PJ, Miller AS, Holdsworth PJ, Johnston D. Recovery of physiologic and clinical function after low anterior resection of the rectum for carcinoma: myth or reality? *Dis Colon Rectum* 1995; **38**: 411–8.
- 7 Miller AS, Lewis WG, Williamson ME, Holdsworth PJ, Johnston D, Finan PJ. Factors that influence functional outcome after coloanal anastomosis for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1995; **82**: 1327–30.
- 8 Montesani C, Pronio A, Santella S *et al*. Rectal cancer surgery with sphincter preservation: functional results related to the level of anastomosis. Clinical and instrumental study. *Hepato-gastroenterology* 2004; **51**: 718–21.
- 9 Ziv Y, Zbar A, Bar-Shavit Y, Igov I. Low anterior resection syndrome (LARS): cause and effect and reconstructive considerations. *Tech Coloproctol* 2013; **17**: 151–62.
- 10 Murphy J, Hammond TM, Knowles CH, Scott SM, Lunness PJ, Williams NS. Does anastomotic technique influence anorectal function after sphincter-saving rectal cancer resection? A systematic review of evidence from randomized trials. *J Am Coll Surg* 2007; **204**: 673–80.
- 11 Jimenez-Gomez LM, Espin-Basany E, Marti-Gallostra M, Sanchez-Garcia JL, Vallribera-Valls F, Armengol-Carrasco M. Low anterior resection syndrome: a survey of the members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the Spanish Association of Surgeons (AEC), and the Spanish Society of Coloproctology (AACP). *Int J Colorectal Dis* 2016; **31**: 813–23.
- 12 Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2012; **255**: 922–8.
- 13 Juul T, Ahlberg M, Biondo S *et al*. International validation of the low anterior resection syndrome score. *Ann Surg* 2014; **259**: 728–34.
- 14 Jehle EC, Haehnel T, Starlinger MJ, Becker HD. Level of the anastomosis does not influence functional outcome after anterior rectal resection for rectal cancer. *Am J Surg* 1995; **169**: 147–53.
- 15 Wells CI, Vather R, Chu MJ, Robertson JP, Bissett IP. Anterior resection syndrome – a risk factor analysis. *J Gastrointest Surg* 2015; **19**: 350–9.
- 16 Matzel KE, Stadelmaier U, Muehldorfer S, Hohenberger W. Continence after colorectal reconstruction following resection: impact of level of anastomosis. *Int J Colorectal Dis* 1997; **12**: 82–7.
- 17 Carrillo A, Enríquez-Navascués JM, Rodríguez A *et al*. Incidence and characterization of the anterior resection syndrome through the use of the LARS scale (low anterior resection score). *Civ Esp* 2016; **94**: 137–43.
- 18 Battersby NJ, Juul T, Christensen P *et al*. Predicting the risk of bowel-related quality-of-life impairment after restorative resection for rectal cancer: a multicenter cross-sectional study. *Dis Colon Rectum* 2016; **59**: 270–80.
- 19 Koukourakis GV. Role of radiation therapy in neoadjuvant era in patients with locally advanced rectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2012; **4**: 230–7.
- 20 Loos M, Quentmeier P, Schuster T *et al*. Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**: 1816–28.
- 21 Parc Y, Zutshi M, Zalinski S, Ruppert R, Fürst A, Fazio VW. Preoperative radiotherapy is associated with worse functional results after coloanal anastomosis for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; **52**: 2004–14.
- 22 Chen TY, Wiltink LM, Nout RA *et al*. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer* 2015; **14**: 106–14.
- 23 Herrle F, Sandra-Petrescu F, Weiss C, Post S, Runkel N, Kienle P. Quality of life and timing of stoma closure in patients with rectal cancer undergoing low anterior resection with diverting stoma: a multicenter longitudinal observational study. *Dis Colon Rectum* 2016; **59**: 281–90.
- 24 Hallböök O, Sjö Dahl R. Surgical approaches to obtaining optimal bowel function. *Semin Surg Oncol* 2000; **18**: 249–58.
- 25 Lindgren R, Hallböök O, Rutegård J, Sjö Dahl R, Matthiessen P. Does a defunctioning stoma affect anorectal function after low rectal resection? Results of a randomized multicenter trial. *Dis Colon Rectum* 2011; **54**: 747–52.
- 26 Hallböök O, Sjö Dahl R. Anastomotic leakage and functional outcome after anterior resection of the rectum. *Br J Surg* 1996; **83**: 60–2.
- 27 Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2001; **88**: 400–4.
- 28 Ashburn JH, Stocchi L, Kiran RP, Dietz DW, Remzi FH. Consequences of anastomotic leak after restorative proctectomy for cancer: effect on long-term function and quality of life. *Dis Colon Rectum* 2013; **56**: 275–80.
- 29 Bittorf B, Stadelmaier U, Merkel S, Hohenberger W, Matzel KE. Does anastomotic leakage affect functional outcome after rectal resection for cancer? *Langenbecks Arch Surg* 2003; **387**: 406–10.
- 30 Ekkarat P, Boonpipattanapong T, Tantiphlachiva K, Sangkhathat S. Factors determining low anterior resection syndrome after rectal cancer resection: a study in Thai patients. *Asian J Surg* 2016; **39**: 225–31.
- 31 Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, Laurberg S. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis* 2013; **15**: 1130–9.
- 32 Yeo SG, Kim DY, Oh JH. Long-term survival without surgery following a complete response to pre-operative chemoradiotherapy for rectal cancer: a case series. *Oncol Lett* 2013; **6**: 1573–6.
- 33 Li J, Li L, Yang L *et al*. Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; **7**: 44857–70.

El desarrollo de la medicina en general (y de la cirugía colorrectal en particular) en el seno de grupos multidisciplinares, hace necesario un análisis obligatorio: los profesionales deben ser conscientes del impacto que sus terapias tienen sobre la calidad de vida de los pacientes, pero también del impacto que su tratamiento puede provocar y/o agravar una vez se suma a otros tratamientos.

El presente trabajo de tesis, aunque consta de dos diferentes artículos, está orientado al síndrome de resección anterior, a ser dos partes de un “todo”. Por ello se ha considerado más didáctico y comprensible establecer una “discusión unitaria”, relacionando ambos artículos en el mismo apartado, para contrastar en definitiva, cuando sea preciso la “experiencia” (descrita en el primer artículo) con la “evidencia” (analizada en el segundo artículo).

En las primeras preguntas de la encuesta se aprecian dos realidades diferentes. Por un lado, en el grupo de la ASCRS predomina el ambiente privado, con algo más de la mitad de centros dotados con unidades de coloproctología. Por el contrario, en el grupo español el centro de trabajo que predomina son los públicos universitarios, de los que más del 80% tienen unidades especializadas para la patología colorrectal. Ello se traduce en que tres cuartas partes de los cirujanos españoles afirmaban que las unidades asumían la mayor parte del tratamiento del cáncer de recto, por solo la mitad de ASCRS. Ello plantea un escenario de mayor especialización en términos relativos en el grupo español.

Sin embargo, el grupo ASCRS refiere una mayor tasa de cirugía preservadora de esfínteres, lo cual puede estar explicado porque el perfil de super-especialización de los cirujanos en conjunto de la ASCRS sea algo superior al conjunto de la AEC y AECP. No obstante, ambas poblaciones afirman que conocen ampliamente en qué consiste el SRA. Sin embargo, cuando se cuestiona sobre la probabilidad de padecer alteración de la calidad de vida grave entre los pacientes con cirugía preservadora de esfínteres, casi un 75% de los cirujanos de ambos grupos consideraba que esta probabilidad era menor al 40% (para los españoles algo menos de la mitad considera que lo padecen menos del 20% de los pacientes). Al

respecto, las tasas que se manejaban previamente a la aparición del LARS score estaban entre 50 y 90%⁹⁵, sin discriminación de la gravedad. En nuestro trabajo apreciamos que el 56% de los pacientes sufrían un LARS mayor, cifras que concuerdan prácticamente de forma exacta con el resto de trabajos que emplean este parámetro de la misma manera (auto-rellenado por el paciente vía correo): Chen *et al.*³⁸, Gadan *et al.*⁶⁷, Hughes *et al.*⁹⁰ y Kupsch *et al.*⁹⁴, a excepción únicamente del artículo de Bregendahl *et al.*⁹¹, que describe un 35% de LARS mayor. Esta desviación del resto pudiera estar en relación a la diferencia de población seleccionada, escandinava, donde probablemente las resecciones con anastomosis más bajas no están tan extendidas como en otros lugares.

En este punto, cabe hacer una consideración metodológica; los trabajos Hain *et al.*⁶⁸ y Jiménez-Rodríguez *et al.*⁸⁹ han empleado el LARS score con la misma finalidad que el presente trabajo y los recientemente mencionados, pero los pacientes no han sido contactados vía telefónica, y por tanto no han podido auto-rellenar el cuestionario, tal y como se reseña en el artículo de su validación⁶⁶. Estos estudios dan una tasa de LARS mayor de 23% y 28% respectivamente, lo que podría sugerir que el método de contacto y cumplimentación del cuestionario podría influir en las valoraciones del LARS score. Nuytens *et al.*⁹², a pesar de emplear la vía telefónica, obtienen unas tasas muy parecidas (51%) a los grupos de correo.

La aparición del LARS score nos ha proporcionado una herramienta fácil y rápida de usar para calibrar la severidad del SRA. Según la encuesta, la mayoría de los cirujanos afirma no emplear ninguna escala de forma habitual, siendo las de incontinencia las más populares (aproximadamente empleada por una cuarta parte de los cirujanos).

Si atendemos ahora a los posibles factores asociados, el primero por el que se cuestiona en la encuesta es sobre la **técnica anastomótica** tras ETM. Según los resultados de la misma, aproximadamente un 35% de los cirujanos (semejante en ASCRS y AEC/AEC) considera que esta variable influye en padecer SRA y sólo

para un 1% es el factor más determinante. La técnica de elección entre los cirujanos es la anastomosis término-terminal (62%). Del resto de opciones, un 20% en la ASCRS prefieren el reservorio colónico (5% en AEC/AEC) y 28% de los españoles la anastomosis tipo Baker (16% en ASCRS). Aunque la término-terminal es la opción preferida, parece existir evidencia científica que demuestra que las técnicas consistentes en elaborar un sistema de reservorio (reservorio en J, coloplastia y anastomosis látero-terminal tipo Baker) presentan una mejor funcionalidad a corto plazo^{63,85}, Así, mientras para algunos autores (Lazorthes *et al.*⁹⁶) el efecto beneficioso del reservorio se mantiene a los dos años sobre la anastomosis término-terminal, otros como Ho *et al.*⁹⁷ no encuentran diferencias reseñables a largo plazo (aunque el mismo autor termina recomendando su realización si no añade complicación al proceso).

Por otro lado, como se ha comentado anteriormente, en la búsqueda de otras técnicas menos complejas, se ha propuesto la anastomosis látero-terminal (técnica de Baker). Así, Machado *et al.*⁷³ y Siddiqui *et al.*⁹⁸, no encuentran diferencias cuando comparan el reservorio colónico en J con la anastomosis látero-terminal. Similares hallazgos aporta Doeksen *et al.*⁹⁹ con una discreta mejoría del reservorio sobre la anastomosis tipo Baker, aunque concluye que su uso estaría justificado por ser una opción segura y menos compleja. No se ha conseguido demostrar que estas técnicas tengan un mayor índice de dehiscencias. Tal y como expone Rubin *et al.*⁷⁵ en su revisión de conjunto, la anastomosis término-terminal puede tener una tasa mayor de dehiscencias anastomóticas cuando se comparan con otras técnicas tipo reservorio. Concluye que “una anastomosis látero-terminal, con asa lateral de aproximadamente 3 centímetros parece ser el tipo de reservorio que combina los mismo resultados funcionales que el reservorio en J, un índice de dehiscencia bajo, comparable al del reservorio en J, pero sin embargo más fácil de realizar. Al contrario que el reservorio en J, la anastomosis látero-terminal es factible en la mayoría de pacientes no obesos, incluso los que requieren una anastomosis ultrabaja”.

La variable “técnica anastomótica” no fue incluida en el presente trabajo de tesis, en el segundo artículo, por la dificultad que suponía el acceso a este dato dentro

de las historias clínicas de los pacientes durante el período en el que fueron tratados. Esto hubiera supuesto, desde el punto de vista metodológico, un aumento de pérdida de datos (“missing data”), cuyo sesgo conduce a una disminución de validez interna del estudio.

En cuanto a la **radioterapia** como factor asociado con el SRA: el 83% de los cirujanos de ASCRS y el 71% de AECP/AEC consideraron la RT preoperatoria un factor que influye. En menor medida (67 y 52% respectivamente) su modalidad postoperatoria. Para el 11% de los especialistas en ASCRS y el 3% en AECP/AEC la RT preoperatoria (11 y 6 % respectivamente si consideramos RT postoperatoria) es el factor que más impacta sobre la funcionalidad. En el presente trabajo, hemos podido apreciar que la RT, tanto pre como postoperatoria, es la variable que analizada que más impacto tiene sobre la función defecatoria. Éste es sin duda el factor estudiado en el que más consenso hay en la literatura, donde prácticamente la totalidad de los grupos que lo estudian ratifican este hallazgo^{38,89,90,93}, incluidos los trabajos de Nuytens *et al.*⁹¹ y Bregendahl *et al.*⁹¹ que valoran diferentes esquemas terapéuticos. La única excepción, con un matiz importante, serían los resultados obtenidos por Kupsch *et al.*⁹⁴, que no encuentran asociación entre RT y LARS mayor (como el resto de los equipos), aunque sí para padecer LARS independiente de su gravedad. Esto puede encontrar su explicación en las razones que los propios autores argumentan: la técnica mayoritariamente empleada es la “RT de intensidad modulada”, que disminuye la toxicidad sobre la función intestinal en relación a las técnicas clásicas¹⁰⁰. Esto justificaría la afectación “menos severa” de sus pacientes.

También se ha sugerido que el **estoma de protección** podría tener alguna influencia sobre la función intestinal una vez se reconstruye el tránsito, como afirma Herrle *et al.*¹⁰¹ en un estudio en bases a HRQoL. Según la encuesta, el casi un 10% en ASCRS y 7% en AECP/AEC lo consideran un factor asociado, aunque prácticamente ningún especialista lo considera el más determinante. Nuestros resultados no apoyan la teoría de que el estoma influye en el SRA;

tampoco hemos encontrado diferencias según el intervalo de tiempo desde que se realizó la primera cirugía hasta su cierre. Pocos son los trabajos que han estudiado esta variable. Tanto Gadan *et al.*⁶⁷ (y anteriormente Lindgren¹⁰², del mismo grupo) como Jiménez-Rodríguez *et al.*⁸⁹ analizan en sus trabajos este aspecto de forma específica y no encuentran diferencias. Sin embargo, Hughes *et al.*⁹⁰ llega a la conclusión que el estoma de manera independiente no es factor asociado, pero sí que tiene influencia el intervalo, siendo un factor protector (OR=0.1) cuando se realiza su cierre antes de los 6 meses, pero agravándolo si se produce más allá del año. En este estudio, llama la atención que uno de los criterios de inclusión es que el estoma se hubiera cerrado más allá de las 12 semanas, tiempo insuficiente para la estabilización de los síntomas (a la luz de la literatura revisada en la presente tesis) lo que puede conducir a sesgos en un estudio no controlado como este.

La variable a la que más relevancia le dan los cirujanos de ambos grupos en la encuesta es la **distancia** de la anastomosis al margen del ano. La práctica mayoría de los cirujanos consideran que es el factor más determinante, y para la mitad de ellos se trata del factor que más influye.

Este ítem puede responder a un concepto confuso, no tanto por su comprensión, que es clara, como por la objetividad a la hora de medirla. La realidad es que pocos grupos miden esta variable y no existe ningún trabajo publicado que determine este parámetro. En su lugar se han empleado otros. Para nuestro estudio usamos los términos ETM o EPM, conceptos teóricos necesarios para la descripción de la técnica. Otros autores, como Hughes *et al.*⁹⁰ emplean la variable “altura del tumor” (por encima o por debajo de 8 centímetros al margen anal), como medida indirecta con la misma finalidad. En el presente estudio (artículo 2) se aprecia que la ETM tiene una mayor tasa de SRA mayor que la EPM, confirmándose en el análisis multivariante que se trata de un factor asociado independiente. Existe discrepancia en la literatura al respecto de este ítem. Si para Matzel *et al.*¹⁰³, Battersby *et al.*⁹³ y Bregendahl *et al.*⁹¹ dejar con una porción de recto disminuye la probabilidad de padecer alteraciones graves de la

defecación, grupos como Kupsch *et al.*⁹⁴ (sin impacto en LARS mayor pero sí precisando más cantidad de pañales), Hughes *et al.*⁹⁰ (que no establece ETM vs EPM, sino altura del tumor por encima o debajo de 8 centímetros), Jiménez-Rodríguez *et al.*⁸⁹ y Nuytens *et al.*⁹² no encuentran diferencias. Cabe pensar si en estos dos últimos artículos, en los que la pregunta de investigación principal no iba dirigida a esta variable, el rellenado del cuestionario por teléfono pudo tener alguna influencia sobre los resultados.

Otro factor estudiado ha sido la **dehiscencia anastomótica**. Una gran mayoría de los cirujanos que contestaron a la encuesta (86% en ASCRS y 71% en AECOP/AEC) consideran que es una variable que influye negativamente sobre la función defecatoria. A su criterio es la segunda causa que más impacto tiene sobre el SRA. Varios son los artículos, todos ellos previos a la aparición del LARS score (Hallböök *et al.*¹⁰⁴, Nesbakken *et al.*¹⁰⁵ y Ashburn *et al.*¹⁰⁶), que defienden que la rigidez secundaria a la fibrosis derivada de la fuga anastomótica conlleva un empeoramiento del funcionamiento defecatorio. El grupo francés de Hain *et al.*⁶⁸, mediante un estudio de casos apareados cuya pregunta de investigación trata de responder esta cuestión, afirma que la dehiscencia anastomótica sintomática es un factor de riesgo para padecer un SRA mayor. El resto de autores que analizan esta variable en la era del LARS no encuentra tales diferencias^{38,90-92}, incluido Kupsch *et al.*⁹⁴ quien aprecia que, a pesar de tener mayor incontinencia, estos pacientes no tienen LARS más grave. Existen varios motivos que pudieran explicar estas diferencias entre trabajos: la falta de unanimidad de criterios para la definición de dehiscencia anastomótica, el empleo únicamente de las dehiscencias sintomáticas en el trabajo francés, así como el sesgo del rellenado del cuestionario por el equipo investigador. Este mismo equipo, en otro reciente artículo sobre las dehiscencias en las anastomosis látero-terminales no encuentra diferencias funcionales si ésta se produce en el línea de grapado transversal del colon o en la línea circular de la anastomosis.¹⁰⁷

Una vez hemos analizado los aspectos terapéuticos, nos centramos en las variables “edad” y el “sexo” del paciente y su posible influencia sobre la gravedad del SRA.

Para el 73% de los cirujanos de ASCRS la **edad** influye en el SRA, por un 67% de AECF/AEC, aunque apenas un 5% de ambos lo considera el factor más influyente. El supuesto puramente teórico de que a mayor edad, mayor es la probabilidad de padecer trastornos funcionales digestivos tras la resección de recto (fundamentado en un hipotético peor estado basal) no se confirma en absoluto, ni en nuestro trabajo ni en el resto de la literatura valorada. En nuestro estudio esta variable, que se analizó como “continua”, no obtiene significación estadística en el análisis multivariante, aunque claramente se aprecia una tendencia, apreciando en la que los pacientes más jóvenes tienen más tasa de LARS mayor. Si bien la mayoría de autores que analizan este aspecto no obtienen diferencias en cuanto a la edad, hay otros grupos (Chen *et al.*³⁸, Bregendahl *et al.*⁹¹ y Kupsch *et al.*⁹⁴) para los que la edad es un factor asociado a la gravedad del SRA, y de la misma manera que nosotros lo apreciamos, el LARS mayor afecta más frecuentemente a los pacientes más jóvenes. Estos resultados pueden explicarse porque la tasa de cirugía sin anastomosis es mayor en los pacientes de mayor edad, seleccionando en el grupo de más edad a los que presentan “mejor calidad funcional”. Obviamente, las expectativas sobre la funcionalidad tras la cirugía podrían ser sensiblemente mayores en los jóvenes, por lo que percibirían un peor resultado.

Dicho esto, recientemente se ha publicado un interesante artículo del mismo grupo danés que validó el LARS score (Juul *et al.*¹⁰⁸), en el que se solicita rellenar el LARS score a una muestra de población sana. En él los autores dividen la población en 3 grupos: menores de 50 años, entre 50 y 79 y mayores de 79. Las tasas de LARS mayor en población sana es respectivamente: 11%, 14% y 12%. Es decir, la franja de edad en la que más pacientes son diagnosticados de cáncer de recto (entre 50 y 79 años) es la que básicamente, sin cirugía, tiene sensiblemente más alteraciones funcionales semejantes al SRA. Ello podría

soportar los datos de nuestro estudio donde la edad parece tener una influencia sobre el SRA.

Resulta interesante apreciar, también este artículo danés, que el 15% de las mujeres y el 10% de los varones sanos tienen LARS mayor. En la encuesta del artículo 1 de la presente tesis no se valoró preguntar por **sexo**, aunque sí lo analizamos en el artículo 2. En nuestro medio no encontramos diferencias en esta variable. La mayoría de los estudios que han investigado sobre esta variable no encuentran diferencias. Únicamente dos trabajos hallan resultados diferentes en el análisis multivariante: para el grupo español de Jiménez-Rodríguez *et al.*⁸⁹ los varones tienen mayor tasa de SRA mayor y para el grupo danés de Bregendahl *et al.*⁹¹ esto ocurre ligeramente más en las mujeres (aunque ellos argumentan que básicamente las mujeres tienen más trastornos funcionales).

Si bien en el artículo 2 no se ha realizado ningún análisis de los tratamientos empleados, a la luz de los resultados de la encuesta, las opciones terapéuticas barajadas por los especialistas son escasas. Para la inmensa mayoría de los cirujanos, las medidas higiénico-dietéticas son útiles y es la primera opción terapéutica, asociada o no a tratamiento farmacológico. Llama la atención que al ser preguntados por más tratamientos, la mitad de los especialistas afirman tener únicamente experiencia en este tratamiento (y un 15% no sabe / no contesta). Del resto de las terapias, para un 23% de los españoles el biofeedback es la opción más eficaz (sólo para un 14% en ASCRS).

Los dos trabajos utilizados en esta tesis tienen **limitaciones**. Por un lado, cualquier encuesta presenta claros sesgos de selección de la muestra, y tal y como se explica previamente, la presente encuesta se dirige a dos sociedades científicas especializadas (ASCRS y AECG) y una sociedad de cirugía general. Esto hace que, probablemente, los datos de “alta especialización” mostrados en nuestro ámbito estén sobreestimados.

De la misma forma, por las propias características de las encuestas, puede existir confusión entre las opiniones de los cirujanos y las realidades de sus centros. La encuesta pretende ser más un muestreo de conocimiento y opinión, y por tanto es muy probable que exista diferencia con la actividad real. Un reflejo de ello es el contraste que supone.

Por otro lado, entendemos que la tasa de respuesta de los cuestionarios en el segundo artículo es baja (58%), muy por debajo del índice próximo al 80% de la mayoría de los trabajos, procedentes de poblaciones centroeuropeas, escandinavas y británicas. A pesar de esta “menor implicación” social con la investigación, los trabajos de validación del LARS score (en la que se emplea metodología con HRQoL) al castellano y los resultados obtenidos^{66,95} invitan a pensar que las percepciones de calidad de vida (aspectos sociales, físicos, emocionales, cognitivos, etc.) no son tan dispares como clásicamente se afirma.

En el segundo artículo, la selección de una población con intervención previa a 2010 puede ser un factor favorable si atendemos al tiempo de seguimiento, pero es una limitación si entendemos que las técnicas han evolucionado desde entonces, no sólo quirúrgicas, sino también los tratamientos oncológicos, y por tanto la realidad actual puede ser diferente. Además, hay que tener en cuenta que los trastornos funcionales digestivos aparecen desde el primer momento y, tal y como sugieren diferentes artículos mencionados, es una sintomatología con una gravedad “cambiante”, y por tanto puede que los pacientes operados más recientemente no estén representados adecuadamente en la muestra.

Lógicamente, cualquier estudio en que se investiga una relación causa-efecto, suele presentar de forma implícita un objetivo de prevención de la patología. Y por ello es necesario hacer una serie de consideraciones finales.

No podemos afirmar que el SRA tenga una única causa, sino por el contrario existe una causa necesaria (la resección anterior de recto con preservación esfinteriana) y varios factores asociados, por lo que se le debe reconocer su

carácter multifactorial. Las decisiones de los Comités Multidisciplinares de Tumores en general, y los cirujanos en particular, deberían tener en cuenta todos estos factores para elegir la “mejor opción”. Esta “mejor opción” no debe estar únicamente basada en un aspecto oncológico, sino también en la esfera de la funcionalidad digestiva, emocional, etc., en definitiva, en el aspecto de la calidad de vida. Es por ello, que el paciente debe ser consciente, no sólo de su pronóstico oncológico si así lo desea, sino de las secuelas derivadas del tratamiento que van a alterar su calidad de vida.

Dado que la causa necesaria para padecer el SRA es la resección anterior de recto con anastomosis, la condición ideal es el tratamiento “con preservación de órgano”, lo que se denomina “watch and wait”. A pesar de que se ha evolucionado mucho en la última década, esta opción aún está lejos de ser extensible de forma general.

Por ello, es necesario que los Comités Multidisciplinares de Tumores, tras alcanzar una detallada estadificación del tumor, individualicen los esquemas terapéuticos para cada paciente en función del riesgo oncológico y del impacto en la calidad de vida.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en los estudios que componen esta Tesis Doctoral permiten extraer las siguientes conclusiones:

Primer trabajo:

1. Según los datos de la encuesta, a pesar de reconocer especial sensibilidad sobre el síndrome de resección anterior, los cirujanos infraestiman la probabilidad de padecerlo.
2. El uso de tests o scores para medir la gravedad del síndrome de resección anterior está poco extendido.
3. Una proporción grande de cirujanos infravalora el impacto negativo que la radioterapia y la técnica quirúrgica (sobre todo técnica anastomótica) tienen sobre la función defecatoria en el paciente intervenido.

Segundo trabajo:

1. La etiología del síndrome de resección anterior es multifactorial, existiendo varios factores que influyen en la gravedad en diferente medida.
2. En nuestra experiencia, el factor analizado que muestra mayor “fuerza de asociación” es la radioterapia, en cualquiera de sus modalidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf. https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf. Accessed June 15, 2018.
2. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. May 2018.
3. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi81-88.
4. Mortal2015.pdf. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/Mortal2015.pdf>. Accessed June 15, 2018.
5. Lepage C, Bossard N, Dejardin O, et al. Trends in net survival from rectal cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2017;26 Trends in cancer net survival in six European Latin Countries: the SUDCAN study:S48-S55.
6. Turati F, Bravi F, Di Maso M, et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and colorectal cancer risk. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2017;85:86-94.
7. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer*. 2004;108(3):433-442.
8. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ*. 2010;341:c5504.
9. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med*. 2014;12:168.
10. Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Dietary Fibre Intake and Risks of Cancers of the Colon and Rectum in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLOS ONE*. 2012;7(6):e39361.
11. Wale A, Wexner SD, Saur NM, et al. Session 1: The evolution and development of the multidisciplinary team approach: USA, European and UK experiences - what can we do better? *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2018;20 Suppl 1:17-27.

12. Hari DM, Leung AM, Lee J-H, et al. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? *J Am Coll Surg*. 2013;217(2):181-190.
13. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1454-1455.
14. Edge SB, Byrd SR, Compton CC. Edge SB, Byrd SR, Compton CC, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition Springer-Verlag; New York (NY): 2010. pp. 143–164.
15. Jeekel J. Curative resection of primary colorectal cancer. *Br J Surg*. 1986;73(9):687-688.
16. Heald RJ. The “Holy Plane” of rectal surgery. *J R Soc Med*. 1988;81(9):503-508.
17. Ludwig K, Kosinski L. How low is low? Evolving approaches to sphincter-sparing resection techniques. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(3):185-195.
18. Lim JW-M, Chew M-H, Lim K-H, Tang C-L. Close distal margins do not increase rectal cancer recurrence after sphincter-saving surgery without neoadjuvant therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(10):1285-1294.
19. Gerard J-P, Rostom Y, Gal J, et al. Can we increase the chance of sphincter saving surgery in rectal cancer with neoadjuvant treatments: lessons from a systematic review of recent randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;81(1):21-28.
20. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2009;92(2):148-163.
21. Glimelius B. Multidisciplinary treatment of patients with rectal cancer: Development during the past decades and plans for the future. *Ups J Med Sci*. 2012;117(2):225-236.
22. Bach SP, Hill J, Monson JRT, et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2009;96(3):280-290.
23. Junginger T, Goenner U, Hitzler M, et al. Long-term Oncologic Outcome After Transanal Endoscopic Microsurgery for Rectal Carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(1):8-15.
24. Graham RP, Vierkant RA, Tillmans LS, et al. Tumor Budding in Colorectal Carcinoma: Confirmation of Prognostic Significance and Histologic Cutoff in a Population-based Cohort. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(10):1340-1346.

25. Stornes T, Wibe A, Nesbakken A, Myklebust TÅ, Endreseth BH. National Early Rectal Cancer Treatment Revisited. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(7):623-629.
26. Glimelius B, Isacson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(2):281-287.
27. van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):575-582.
28. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2009;373(9666):811-820.
29. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. 2003;227(2):371-377.
30. Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl*. 2009;373(9666):821-828.
31. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg*. 2011;253(4):711-719.
32. Kitz J, Fokas E, Beissbarth T, et al. Association of Plane of Total Mesorectal Excision With Prognosis of Rectal Cancer: Secondary Analysis of the CAO/ARO/AIO-04 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. June 2018:e181607.
33. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(22):3687-3694.
34. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):336-346.

35. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711-717.
36. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):957-966.
37. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(16):1926-1933.
38. Chen TY-T, Wiltink LM, Nout RA, et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(2):106-114.
39. Loos M, Quentmeier P, Schuster T, et al. Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(6):1816-1828.
40. Pucciarelli S, Del Bianco P, Efficace F, et al. Patient-reported outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a multicenter prospective observational study. *Ann Surg*. 2011;253(1):71-77.
41. WHO | WHOQOL: Measuring Quality of Life. WHO. <http://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>. Accessed June 19, 2018.
42. Calvert MJ, Freemantle N. Use of health-related quality of life in prescribing research. Part 1: why evaluate health-related quality of life? *J Clin Pharm Ther*. 2003;28(6):513-521.
43. van der Heijden J a. G, Thomas G, Caers F, van Dijk WA, Slooter GD, Maaskant-Braat AJG. What you should know about the low anterior resection syndrome - Clinical recommendations from a patient perspective. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. May 2018. doi:10.1016/j.ejso.2018.05.010
44. De Vries AMM, de Roten Y, Meystre C, Passchier J, Despland J-N, Stiefel F. Clinician characteristics, communication, and patient outcome in oncology: a systematic review. *Psychooncology*. 2014;23(4):375-381.
45. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, et al. What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care?

- A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(14):1480-1501.
46. Giandomenico F, Gavaruzzi T, Lotto L, et al. Quality of life after surgery for rectal cancer: a systematic review of comparisons with the general population. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(9):1227-1242.
 47. Brundage M, Bass B, Davidson J, et al. Patterns of reporting health-related quality of life outcomes in randomized clinical trials: implications for clinicians and quality of life researchers. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2011;20(5):653-664.
 48. Austin KKS, Young JM, Solomon MJ. Quality of life of survivors after pelvic exenteration for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(8):1121-1126.
 49. Konanz J, Herrle F, Weiss C, Post S, Kienle P. Quality of life of patients after low anterior, intersphincteric, and abdominoperineal resection for rectal cancer--a matched-pair analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(5):679-688.
 50. Carlsson E, Berndtsson I, Hallén A-M, Lindholm E, Persson E. Concerns and quality of life before surgery and during the recovery period in patients with rectal cancer and an ostomy. *J Wound Ostomy Cont Nurs Off Publ Wound Ostomy Cont Nurses Soc*. 2010;37(6):654-661.
 51. Orsini RG, Thong MSY, van de Poll-Franse LV, et al. Quality of life of older rectal cancer patients is not impaired by a permanent stoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2013;39(2):164-170.
 52. Pachler J, Wille-Jørgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004323. doi:10.1002/14651858.CD004323.pub4
 53. Brændengen M, Tveit KM, Hjermland MJ, et al. Health-related quality of life (HRQoL) after multimodal treatment for primarily non-resectable rectal cancer. Long-term results from a phase III study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2012;48(6):813-819.
 54. Kripp M, Wieneke J, Kienle P, et al. Intensified neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer -- impact on long-term quality of life. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2012;38(6):472-477.
 55. Bruheim K, Guren MG, Skovlund E, et al. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(4):1005-1011.
 56. Horisberger K, Rothenhoefer S, Kripp M, Hofheinz RD, Post S, Kienle P. Impaired continence function five years after intensified chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2014;40(2):227-233.

57. Bryant CLC, Lunniss PJ, Knowles CH, Thaha MA, Chan CLH. Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):e403-408.
58. Emmertsen KJ, Laurberg S. Bowel dysfunction after treatment for rectal cancer. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2008;47(6):994-1003.
59. Ortiz H, Armendariz P. Anterior resection: do the patients perceive any clinical benefit? *Int J Colorectal Dis*. 1996;11(4):191-195.
60. Pedersen IK, Christiansen J, Hint K, Jensen P, Olsen J, Mortensen PE. Anorectal function after low anterior resection for carcinoma. *Ann Surg*. 1986;204(2):133-135.
61. Ulrich AB, Seiler CM, Z'graggen K, Löffler T, Weitz J, Büchler MW. Early results from a randomized clinical trial of colon J pouch versus transverse coloplasty pouch after low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg*. 2008;95(10):1257-1263.
62. Hallböök O, Nystrom PO, Sjö Dahl R. Physiologic characteristics of straight and colonic J-pouch anastomoses after rectal excision for cancer. *Dis Colon Rectum*. 1997;40(3):332-338.
63. Ziv Y, Zbar A, Bar-Shavit Y, Igov I. Low anterior resection syndrome (LARS): cause and effect and reconstructive considerations. *Tech Coloproctology*. 2013;17(2):151-162.
64. Tsunoda A, Kamiyama G, Narita K, Watanabe M, Nakao K, Kusano M. Prospective randomized trial for determination of optimum size of side limb in low anterior resection with side-to-end anastomosis for rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(9):1572-1577.
65. Hallböök O, Sjö Dahl R. Surgical approaches to obtaining optimal bowel function. *Semin Surg Oncol*. 2000;18(3):249-258.
66. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, et al. International validation of the low anterior resection syndrome score. *Ann Surg*. 2014;259(4):728-734.
67. Gadan S, Floodeen H, Lindgren R, Matthiessen P. Does a Defunctioning Stoma Impair Anorectal Function After Low Anterior Resection of the Rectum for Cancer? A 12-Year Follow-up of a Randomized Multicenter Trial. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(8):800-806.
68. Hain E, Manceau G, Maggiori L, Mongin C, Prost À la Denise J, Panis Y. Bowel dysfunction after anastomotic leakage in laparoscopic sphincter-saving operative intervention for rectal cancer: A case-matched study in 46 patients using the Low Anterior Resection Score. *Surgery*. 2017;161(4):1028-1039.
69. Battersby NJ, Bouliotis G, Emmertsen KJ, et al. Development and external validation of a nomogram and online tool to predict bowel dysfunction

- following restorative rectal cancer resection: the POLARS score. *Gut*. 2018;67(4):688-696.
70. Williamson ME, Lewis WG, Finan PJ, Miller AS, Holdsworth PJ, Johnston D. Recovery of physiologic and clinical function after low anterior resection of the rectum for carcinoma: myth or reality? *Dis Colon Rectum*. 1995;38(4):411-418.
 71. Horgan PG, O'Connell PR, Shinkwin CA, Kirwan WO. Effect of anterior resection on anal sphincter function. *Br J Surg*. 1989;76(8):783-786.
 72. Farouk R, Duthie GS, Lee PW, Monson JR. Endosonographic evidence of injury to the internal anal sphincter after low anterior resection: long-term follow-up. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(7):888-891.
 73. Machado M, Nygren J, Goldman S, Ljungqvist O. Similar outcome after colonic pouch and side-to-end anastomosis in low anterior resection for rectal cancer: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2003;238(2):214-220.
 74. Iizuka I, Koda K, Seike K, et al. Defecatory malfunction caused by motility disorder of the neorectum after anterior resection for rectal cancer. *Am J Surg*. 2004;188(2):176-180.
 75. Rubin F, Douard R, Wind P. The functional outcomes of coloanal and low colorectal anastomoses with reservoirs after low rectal cancer resections. *Am Surg*. 2014;80(12):1222-1229.
 76. Harris GJC, Lavery IJ, Fazio VW. Reasons for failure to construct the colonic J-pouch. What can be done to improve the size of the neorectal reservoir should it occur? *Dis Colon Rectum*. 2002;45(10):1304-1308.
 77. Turnbull RB, Cuthbertson A. Abdominorectal pull-through resection for cancer and for Hirschsprung's disease. Delayed posterior colorectal anastomosis. *Cleve Clin Q*. 1961;28:109-115.
 78. Joo JS, Latulippe JF, Alabaz O, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Long-term functional evaluation of straight coloanal anastomosis and colonic J-pouch: is the functional superiority of colonic J-pouch sustained? *Dis Colon Rectum*. 1998;41(6):740-746.
 79. Barrier A, Martel P, Gallot D, Dugue L, Sezeur A, Malafosse M. Long-term functional results of colonic J pouch versus straight coloanal anastomosis. *Br J Surg*. 1999;86(9):1176-1179.
 80. Brown CJ, Fenech DS, McLeod RS. Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD006040. doi:10.1002/14651858.CD006040.pub2

81. Parray FQ, Farouqi U, Wani ML, Chowdri NA, Shaheen F. Colonic J pouch neo-rectum versus straight anastomosis for low rectal cancers. *Indian J Cancer*. 2014;51(4):560-564.
82. Huber FT, Herter B, Siewert JR. Colonic pouch vs. side-to-end anastomosis in low anterior resection. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(7):896-902.
83. Fürst A, Suttner S, Agha A, Beham A, Jauch K-W. Colonic J-pouch vs. coloplasty following resection of distal rectal cancer: early results of a prospective, randomized, pilot study. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(9):1161-1166.
84. Pimentel JM, Duarte A, Gregório C, Souto P, Patrício J. Transverse coloplasty pouch and colonic J-pouch for rectal cancer--a comparative study. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2003;5(5):465-470.
85. Biondo S, Frago R, Codina Cazador A, et al. Long-term functional results from a randomized clinical study of transverse coloplasty compared with colon J-pouch after low anterior resection for rectal cancer. *Surgery*. 2013;153(3):383-392.
86. Ho Y-H, Brown S, Heah S-M, et al. Comparison of J-pouch and coloplasty pouch for low rectal cancers: a randomized, controlled trial investigating functional results and comparative anastomotic leak rates. *Ann Surg*. 2002;236(1):49-55.
87. Hallet J, Milot H, Drolet S, Desrosiers E, Grégoire RC, Bouchard A. The clinical results of the Turnbull-Cutait delayed coloanal anastomosis: a systematic review. *Tech Coloproctology*. 2014;18(6):579-590.
88. Ramage L, Mclean P, Simillis C, et al. Functional outcomes with handsewn versus stapled anastomoses in the treatment of ultralow rectal cancer. *Updat Surg*. 2018;70(1):15-21.
89. Jiménez-Rodríguez RM, Segura-Sampedro JJ, Rivero-Belenchón I, et al. Is the interval from surgery to ileostomy closure a risk factor for low anterior resection syndrome? *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2017;19(5):485-490.
90. Hughes DL, Cornish J, Morris C, LARRIS Trial Management Group. Functional outcome following rectal surgery-predisposing factors for low anterior resection syndrome. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(5):691-697.
91. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, Laurberg S. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2013;15(9):1130-1139.

92. Nuytens F, Develtere D, Sergeant G, Parmentier I, D'Hoore A, D'Hondt M. Perioperative radiotherapy is an independent risk factor for major LARS: a cross-sectional observational study. *Int J Colorectal Dis*. April 2018.
93. Battersby NJ, Juul T, Christensen P, et al. Predicting the Risk of Bowel-Related Quality-of-Life Impairment After Restorative Resection for Rectal Cancer: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(4):270-280.
94. Kupsch J, Jackisch T, Matzel KE, et al. Outcome of bowel function following anterior resection for rectal cancer-an analysis using the low anterior resection syndrome (LARS) score. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(6):787-798.
95. Juul T, Ahlberg M, Biondo S, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life: an international multicenter study. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(5):585-591.
96. Lazorthes F, Chiotasso P, Gamagami RA, Istvan G, Chevreau P. Late clinical outcome in a randomized prospective comparison of colonic J pouch and straight coloanal anastomosis. *Br J Surg*. 1997;84(10):1449-1451.
97. Ho YH, Seow-Choen F, Tan M. Colonic J-pouch function at six months versus straight coloanal anastomosis at two years: randomized controlled trial. *World J Surg*. 2001;25(7):876-881.
98. Siddiqui MRS, Sajid MS, Woods WGA, Cheek E, Baig MK. A meta-analysis comparing side to end with colonic J-pouch formation after anterior resection for rectal cancer. *Tech Coloproctology*. 2010;14(2):113-123.
99. Doeksen A, Bakx R, Vincent A, et al. J-pouch vs side-to-end coloanal anastomosis after preoperative radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: a multicentre randomized trial. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2012;14(6):705-713.
100. Samuelian JM, Callister MD, Ashman JB, Young-Fadok TM, Borad MJ, Gunderson LL. Reduced acute bowel toxicity in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(5):1981-1987.
101. Herrle F, Sandra-Petrescu F, Weiss C, Post S, Runkel N, Kienle P. Quality of Life and Timing of Stoma Closure in Patients With Rectal Cancer Undergoing Low Anterior Resection With Diverting Stoma: A Multicenter Longitudinal Observational Study. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(4):281-290.
102. Lindgren R, Hallböök O, Rutegård J, Sjødahl R, Matthiessen P. Does a defunctioning stoma affect anorectal function after low rectal resection? Results of a randomized multicenter trial. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(6):747-752.

103. Matzel KE, Stadelmaier U, Muehldorfer S, Hohenberger W. Continence after colorectal reconstruction following resection: impact of level of anastomosis. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(2):82-87.
104. Hallböök O, Sjødahl R. Anastomotic leakage and functional outcome after anterior resection of the rectum. *Br J Surg*. 1996;83(1):60-62.
105. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2001;88(3):400-404.
106. Ashburn JH, Stocchi L, Kiran RP, Dietz DW, Remzi FH. Consequences of anastomotic leak after restorative proctectomy for cancer: effect on long-term function and quality of life. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(3):275-280.
107. Hain E, Maggiori L, Zappa M, Prost À la Denise J, Panis Y. Anastomotic leakage after side-to-end anastomosis for rectal cancer: does leakage location matter? *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. January 2018. doi:10.1111/codi.14005
108. Juul T, Elfeki H, Christensen P, Laurberg S, Emmertsen KJ, Bager P. Normative Data for the Low Anterior Resection Syndrome Score (LARS Score). *Ann Surg*. March 2018. doi:10.1097/SLA.0000000000002750