

Cáncer colorrectal

RADIOTERAPIA

MICROCIRUGÍA pág. 143

CIRUGÍA DEL MESORRECTO pág. 149

QUIMIOTERAPIA pág. 153

MERITXELL MOLLÀ
Y RAIMON MIRALBELL
Servicio de Radiooncología.
Instituto Oncológico Teknon.
Barcelona, España.

Radioterapia en el cáncer de recto

Puntos clave

La radioterapia preoperatoria o postoperatoria disminuye la incidencia de recidiva local en el cáncer de recto.

Los pacientes intervenidos de cáncer rectal estadios II y III se benefician del tratamiento adyuvante con radioquimioterapia en términos de control local y supervivencia.

La radioterapia preoperatoria asociada a la cirugía con exéresis total del mesorrecto consigue disminuir de forma significativa la recidiva local del cáncer de recto en relación con la cirugía sola.

La probabilidad de preservación del esfínter y la infraestadificación es mayor si el intervalo entre la radioterapia y la cirugía es superior a 5-7 semanas.

La toxicidad de la radioterapia es aceptable. No se produce un aumento de la mortalidad cuando las técnicas de irradiación son adecuadas.

El tratamiento estándar del cáncer de recto es la intervención quirúrgica, con o sin preservación del esfínter. Sin embargo, a pesar de obtener una resección completa, la enfermedad recidiva localmente en un 15-50% de los pacientes después de la cirugía convencional^{1,2}. La recidiva local del cáncer de recto es un problema clínico grave, que afecta a la calidad de vida de los pacientes. La influencia del margen de resección radial en la tasa de recidiva local ha permitido desarrollar un nuevo concepto de cirugía radical que contempla la exéresis total del mesorrecto (TME)³, con lo que se ha conseguido aumentar el control local de la enfermedad⁴⁻⁷.

El papel del tratamiento adyuvante y/o neoadyuvante en el tratamiento de los tumores resecables de recto sigue siendo una cuestión de intenso debate. A pesar de los estudios aleatorizados que avalan el beneficio de la radioterapia⁸, el tratamiento óptimo del cáncer de recto no está resuelto, en especial desde la introducción de la TME.

Indicaciones de la radioterapia

Reducción de las recidivas locales

La principal indicación de la radioterapia asociada a la cirugía es prevenir las recidivas locales y, en segundo lugar, aumentar la supervivencia. Hay muchos estudios que evalúan el papel de la radioterapia en pacientes a los que se les ha practicado cirugía convencional⁸. Esta cirugía implica la resección parcial de la fascia rectal, con una escisión incompleta del mesorrecto. El tejido residual puede contener células tumorales que son potencialmente eliminadas por la radioterapia, con el consiguiente aumento del control local. A pesar de aplicar técnicas de TME, la afectación del margen radial es un factor de predicción de recaída local en pacientes a los que no se les ha realizado radioterapia⁹.

Recientemente se ha analizado el papel de la radioterapia en pacientes a los que se les ha practicado una TME. Un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico llevado a cabo por el Dutch Colorectal Cancer Group demuestra un beneficio de la radioterapia preoperatoria, con una reducción del porcentaje de recidiva local del 8,2% al 2,4%¹⁰. Este beneficio se observa principalmente cuando los márgenes son amplios o cercanos (> 2 mm y ≤ 2 mm), pero no cuando son positivos (< 1 mm)¹¹.

Cuando analizamos qué tipo de tumor es el que más se beneficia de la radioterapia, vemos que son los estadios B y C de Dukes, así como los tumores localizados a menos de 15 cm del margen anal y principalmente los localizados a menos de 10 cm^{9,12}.

Infraestadificación

La segunda indicación de la radioterapia es reducir el volumen tumoral para facilitar la resección. La infraestadificación o *downstaging* con radioterapia preoperatoria depende de la dosis y del fraccionamiento. Para permitir una disminución del volumen tumoral se requiere que el intervalo entre la radioterapia y la cirugía sea de, como mínimo, 4 semanas. Un estudio prospectivo y aleatorizado llevado a cabo en Lyon permitió observar que, a igualdad de dosis y fraccionamiento (39Gy en 13 fracciones), la infraestadificación es del 53% si la cirugía se realiza a las 2 semanas, mientras que alcanza el 72% si se efectúa a las 6-8 semanas tras la radioterapia¹³.

El tratamiento convencional incluye una dosis total de 45-55Gy con un fraccionamiento de 1,8-2Gy/d durante 4-7 semanas, seguido de la resección quirúrgica a las 4-6 semanas. Aunque Graf et al¹⁴ documentan una mayor infraestadificación cuando se realiza un tratamiento hipofraccionado de 5 Gy/día durante 5 días, estos resultados no se han podido reproducir en el estudio aleatorizado del Dutch Colorectal Cancer Group¹⁵.

Lectura rápida



El principal tratamiento del cáncer de recto resecable es la cirugía. Sin embargo, la elevada incidencia de recidiva local y sistémica apoya la necesidad de realizar tratamientos adyuvantes en la mayoría de estadios.



Preservación del esfínter

En el cáncer de recto situado en el tercio inferior (a menos de 6 cm del margen anal), la mayor limitación de la cirugía es la preservación del esfínter anal y mantener un adecuado margen de seguridad distal¹⁶. En esta situación, existe una mayor probabilidad de preservar el esfínter si el intervalo entre la radioterapia y la cirugía es superior a 5-7 semanas. El grupo de Lyon observó una mejoría en la preservación del esfínter con un intervalo entre radioterapia y cirugía de 6-8 semanas respecto a un intervalo de 2 semanas, aunque las diferencias no fueron significativas (el 68 frente al 76%; $p = 0,27$)¹³.

Tumores irresecables

En el momento del diagnóstico, el 10-15% de los pacientes con cáncer de recto presenta una infiltración de los tejidos u órganos vecinos⁵. La base del tratamiento de los tumores de recto irresecables es la radioterapia neoadyuvante, asociada o no a quimioterapia, con la que se obtienen unas cifras de resecabilidad del 30-70%¹⁷⁻¹⁹. La mayoría de los estudios que comparan la radioquimioterapia frente a la radioterapia sola incluyen pocos pacientes y, debido a ello, no han conseguido demostrar una clara ventaja del tratamiento combinado en cuanto a resecabilidad o supervivencia. Una excepción es el estudio controlado y aleatorizado publicado por Frykholm et al²⁰, que demuestra un beneficio en el control local de la rama combinada.

Fraccionamiento, dosis y campo de irradiación

El volumen que se debe tratar con radioterapia se limita al tumor o lecho tumoral y las posibles áreas de extensión, incluidos los ganglios perirrectales, el territorio de la íliaca interna, el espacio presacro y el periné en los tumores del tercio inferior. La identificación del volumen puede realizarse preferentemente con la ayuda de una tomografía computarizada y de un enema opaco. En el tratamiento postoperatorio puede ser de gran ayuda que el cirujano coloque unos clips en las áreas de alto riesgo de recidiva local. Para reducir la toxicidad intestinal se aconseja colocar al paciente en decúbito prono, con sistemas de inmovilización especialmente diseñados (*belly board*) con el fin de que la mayor parte del intestino delgado quede fuera del campo de irradiación. El número de campos es preferentemente de 3 o 4, siempre en función de la

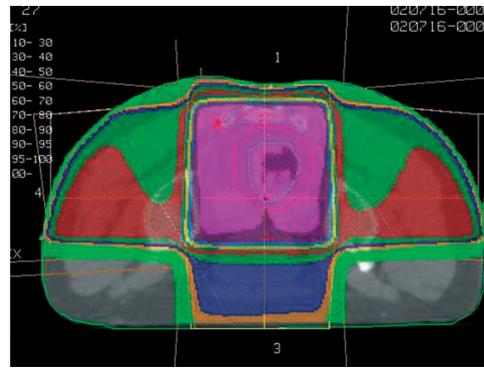


Figura 1. Distribución de dosis en un tratamiento preoperatorio de un paciente con cáncer de recto localizado a 7-8 cm del margen anal. T3 N0. Técnica de 4 campos con fotones de 15MV. Colocación del paciente en decúbito prono (belly board).

distribución de dosis en todo el volumen tratado (fig. 1).

El efecto de la irradiación sobre el control local y sobre la incidencia de efectos secundarios no sólo depende de la dosis total, sino también de la dosis administrada por fracción y del tiempo total de tratamiento. Estos parámetros varían considerablemente en los distintos estudios y es por esto que se recomienda usar un denominador común de dosis, la dosis biológica efectiva (DBE). La DBE es un elemento central de comparación, en términos de isoeffecto, de los distintos esquemas de fraccionamiento y equivale a la dosis total teórica necesaria para producir un determinado efecto biológico. Se calcula teniendo en cuenta la dosis total, el fraccionamiento y las características del tejido. Así, como ejemplo, 45-50 Gy administrados en 5 semanas corresponden a una DBE de 40-44 Gy²¹.

El metaanálisis llevado a cabo por el Colorectal Cancer Collaborative Group⁸ sugiere que la DBE óptima para conseguir una reducción del riesgo de recidiva local es > 30 Gy (tabla 1).

Radioterapia preoperatoria frente a postoperatoria

En 1990, la National Institutes of Health Consensus Conference concluyó que los pacientes afectados de cáncer rectal estadios B y C de Dukes debían recibir tratamiento adyuvante con radioquimioterapia²². Un metaanálisis publicado por Cammà et al sobre estudios de radioquimioterapia en cáncer de recto sugiere que la radioterapia preoperatoria reduce la probabilidad de recidiva local y aumenta

Lectura rápida



Los principales beneficios de la radioterapia en el cáncer de recto son la reducción de la recidiva local, la infraestadificación y la preservación del esfínter en tumores bajos, así como el tratamiento de tumores inicialmente irresecables.

La radioterapia ha demostrado una reducción de las recidivas locales tanto si se administra antes como después de la intervención quirúrgica, aunque estudios recientes sugieren que el beneficio es mayor si se administra de forma preoperatoria.



la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con tumor resecable¹². Las ventajas teóricas de la radioterapia preoperatoria son que facilita la resección tumoral, la disminución del riesgo de diseminación de células tumorales por la manipulación quirúrgica, aumenta la posibilidad de preservar el esfínter anal, y que presenta menor morbilidad (ya que se evita irradiar asas de

intestino delgado que quedan fijas tras la cirugía) y mayor radiosensibilidad tumoral (ya que la manipulación quirúrgica provoca alteraciones vasculares que pueden conllevar una peor oxigenación tumoral)²³. Para poder conocer el estadio y la extensión local del tumor antes de la intervención quirúrgica disponemos de la ultrasonografía endoscópica y la resonancia magnética, con una precisión diagnóstica del 70-80%²⁴.

Tabla 1. Efecto de la radioterapia sobre el riesgo de recidiva local. Obtenido del metaanálisis del Colorectal Cancer Collaborative Group⁸

Año de inicio y nombre del estudio	Acontecimientos/pacientes		Reducción
	RDT	Control	
PREOP RDT			
BED < 20Gy			
1975 UK MRC 1 (5Gy)	33/266	28/266	-20,2%
Subtotal	12,4%	10,5%	p = 0,5
BED 20-29,9Gy			
1975 UK MRC 1 (20Gy)	27/261	28/266	
1976 Essen	4/56	7/71	
1976 Norway	13/128	19/129	
1980 St Mak's RCG 1	22/213	33/226	23,7%
Subtotal	66/658 (10%)	87/692 (12,6%)	p = 0,10
BED ≥ 30Gy			
1976 EORTC 40761	26/205	40/203	
1980 Stockhol	38/425	95/457	
Swedish RCT 3	9/509	97/508	
1981 UK MRC 2	19/120	34/126	
1982 NW England	6/113	29/114	
1984 PMH Toronto	0/8	1/11	
1984 SGSTCIRC Japan	7/86	5/69	57,4%
Subtotal	135/1.466 (9,2%)	301/1.488 (17%)	p < 0,00001
Total RDT preop	234/2.390(9,8%)	416/2.446(17%)	46% p < 0,00001
POSTOP RDT (BED ≥ 30Gy)			
1975 GITSG 7175	10/110	17/117	
1977 USA NSABP R01	11/190	26/191	
1979 Denmark	29/244	28/251	
1981 EORTC 40811	19/83	26/88	
1981 Rotterdam b	14/88	25/84	
1982 AZN BCT 8202	2/17	1/14	
1984 UK MRC 3	29/234	50/235	36,9%
Total RDT postop	114/966 (11,8%)	173/980 (17,7%)	36,9% p = 0,0002

Lectura rápida



La toxicidad de la radioterapia es aceptable y no existe un aumento de la mortalidad cuando las técnicas son adecuadas.

Los resultados con radioterapia preoperatoria, habitualmente combinados con quimioterapia, son esperanzadores. Los resultados preliminares disponibles de estudios prospectivos iniciados no parecen sugerir una mayor morbilidad en los tratamientos combinados.

Entre las ventajas de la radioterapia postoperatoria destacan una mejor definición de las áreas de riesgo de recidiva y la posibilidad de seleccionar a los pacientes que más pueden beneficiarse de un tratamiento adyuvante, en especial los que se hallan en estadios T3/T4 o presentan ganglios positivos (estadios TNM II y III). Entre los escasos estudios prospectivos y aleatorizados que comparan la radioterapia preoperatoria con la postoperatoria (tabla 2) destacan el de Frykholm et al²⁵ y el de Herrmann et al²⁶, en los que se describe una menor incidencia de recidivas locales en los pacientes tratados con radioterapia preoperatoria. Sin embargo, únicamente en el segundo estudio se observan diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes. Los resultados se han comunicado en forma de resumen de un estudio multicéntrico llevado a cabo en Alemania con más de 900 pacientes y con resultados a 5 años. La tasa de recidivas locales con radioterapia preoperatoria (7%) fue inferior a la conseguida con radioterapia postoperatoria (11%) ($p = 0,02$), aunque no se observan diferencias en lo que se refiere a supervivencia²⁷. El metaanálisis del Colorectal Cancer Collaborative Group pone de manifiesto que tanto la radioterapia preoperatoria como la postoperatoria disminuyen la incidencia de recidivas locales, aunque el beneficio es superior con la preoperatoria siempre que la DBE sea superior a 30Gy⁸.

Combinación con quimiorradioterapia

Otro cambio en la práctica del tratamiento del cáncer de recto resecable es la introducción de la quimioterapia sistémica. El objetivo es reducir el riesgo de recidiva local y a distancia,

con el fin de aumentar la supervivencia. Los principales citostáticos usados en combinación con la radioterapia son cisplatino, 5-fluoruracilo (5FU), hidroxiurea, mitomicina C y, más recientemente, los taxanos y los inhibidores de la topoisomerasa.

Radioquimioterapia postoperatoria

En 1990, el National Institute of Health americano recomendó el tratamiento postoperatorio combinado de radioquimioterapia en pacientes con cáncer de recto en estadios II y III²². Estas recomendaciones se basan en 2 estudios. Por una parte, el estudio prospectivo y aleatorizado del Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG 71-75), con 4 brazos de tratamiento (cirugía sola, radioterapia postoperatoria, quimioterapia postoperatoria y radioquimioterapia postoperatoria), demostró que la asociación de radioquimioterapia a la cirugía representaba un beneficio en el control local de la enfermedad y en la supervivencia²⁸. El segundo estudio, llevado a cabo por el North Central Cancer Treatment Group (NCCTG 794751), comparó dos tratamientos adyuvantes diferentes tras la cirugía, uno con radioterapia y otro con radioquimioterapia²⁹. En este estudio, el tratamiento combinado mejoró significativamente los resultados de control local y a distancia, así como la probabilidad de supervivencia global.

Radioquimioterapia preoperatoria

En la actualidad se dispone de 2 estudios prospectivos cuyo objetivo es comparar la efectividad de la quimiorradioterapia preoperatoria y la postoperatoria en el cáncer de rec-

Tabla 2. Estudios aleatorizados que comparan la radioterapia preoperatoria con la postoperatoria. Efecto sobre el fallo local y la supervivencia

Referencia	Pacientes	RT +/- CT	LR fallo (%)	5-a OS (%)
Uppsala Frykholm et al Dis Colon Rec 93	preop: 217 postop: 215 B2-C2	25 Gy/5 f 60 Gy /30f	12 p = 0,02 22	43 p = 0,43 37
Herrmann et al Strahlenther Onkol 1999	preop: 47 postop: 46 (T4, R1-R2)	16 Gy/5f ± 41,4 60 Gy	13 (R0) p = 0,08 24 (R0)	40 p = 0,02 28
NSABP R-03 Roh et al ASTRO2003	preop: 405 postop: 392 todos estadios	50,4 Gy + 5FU LV 50,4 Gy + 5FU LV (Neo + adj CT 2 brazos)	7 (5 a) p = 0,02 11 (5 a)	73% p = 0,38 78%

Bibliografía recomendada

Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. Lancet 2001;358:1291-304.

Este artículo analiza los estudios aleatorizados de radioterapia en el cáncer de recto (antes y después de la intervención quirúrgica). En él se evalúa el papel de la radioterapia en el control local y la toxicidad, y se comparan los distintos esquemas de tratamiento. La conclusión es que tanto la radioterapia preoperatoria como la postoperatoria reducen el riesgo de recidiva local con una toxicidad aceptable.

Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001;345:638-46.

Este artículo analiza el papel de la radioterapia preoperatoria asociada a la cirugía con exéresis total del mesorrecto en comparación con la cirugía con exéresis total del mesorrecto sola. Los resultados muestran una reducción del riesgo de recidiva local con el tratamiento combinado.

to. En estos estudios, el régimen de quimioterapia utilizado consiste en 5FU y ácido folínico. Los resultados preliminares del estudio NSABP-R03 muestran una tolerancia al tratamiento similar en los 2 grupos³⁰. El estudio CAO/ARO/AI094 muestra ventajas con el tratamiento preoperatorio en lo que concierne a control local, preservación del esfínter en los tumores del tercio inferior y estenosis de la anastomosis²⁷. Un tercer estudio en marcha es el de la EORTC 22921, que considera la radioterapia preoperatoria como tratamiento estándar y evalúa el papel de la quimioterapia (5FU y ácido folínico) antes y después de la intervención quirúrgica.

Efectos secundarios

En la radioterapia del cáncer de recto, el principal tejido sano con riesgo de toxicidad es el intestino delgado, aunque se deben tener en cuenta otros órganos, como la vejiga urinaria, las cabezas femorales, los uréteres, el recto y las estructuras perineurales.

La toxicidad aguda radioinducida incluye náuseas, diarrea, problemas miccionales e inflamación cutánea. Estos efectos suelen ser transitorios y reversibles, y se observan en el 4-48% de los pacientes, aunque únicamente en un 3-10% la toxicidad es grave y requiere hospitalización³¹.

El análisis de los distintos estudios pone en evidencia que la toxicidad depende principalmente de la técnica de irradiación (energía, número de campos, volumen de tratamiento, fraccionamiento y dosis total)³². En general, la radioterapia preoperatoria se tolera mejor que la postoperatoria, tal como se demuestra en el estudio aleatorizado del grupo de Upsala²⁵.

El incremento de la mortalidad descrito con la radioterapia preoperatoria se debe probablemente a que las técnicas de irradiación aplicadas son subóptimas. Frykholm et al^{25,33} sugieren que el tratamiento con radioterapia preoperatoria con dosis de 5 Gy por fracción, aplicado con técnicas correctas de irradiación, no aumenta la incidencia de toxicidad tardía. Asimismo, los resultados de estudios con irradiación preoperatoria con el esquema mencionado y cirugía con TME no demuestran ningún aumento de la mortalidad ni del número de reintervenciones en el grupo³⁴.

Las conclusiones del metaanálisis de Cammà et al¹² sugieren que la radioterapia preoperatoria puede causar un aumento de la incidencia de sepsis (el 21 frente al 15,2%; $p < 0,001$) y otras complicaciones, como dehiscencia de anastomosis y obstrucción intestinal (el 21 frente al 17,8%; $p = 0,03$). Sin embargo, la

mortalidad postoperatoria no aumenta de forma significativa en relación con la cirugía sola. El tratamiento combinado con radioquimioterapia es, frecuentemente, el causante de la toxicidad aguda hematológica y gastrointestinal (5-50% de los casos). La incidencia de toxicidad aguda en el tratamiento adyuvante, principalmente diarrea, es del 5% con radioterapia sola y del 20% con radioquimioterapia que incluya 5FU³⁵.

En resumen, a pesar de que el debate sobre el tratamiento adyuvante y neoadyuvante en el cáncer de recto sigue abierto, los estudios existentes han demostrado el importante papel de la radioterapia en el control local de los tumores de recto con una toxicidad aceptable. Los resultados preliminares con radioterapia preoperatoria combinada o no con quimioterapia son esperanzadores y no sugieren que los tratamientos combinados posean una mayor morbilidad.

Bibliografía

GH www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

1. Kapiteijn E, Marijnen C, Colanbrander A, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Van Krieken JH, et al. Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands. Eur J Surg Oncol 1998;24:528-35.
2. McCall J, Cox M, Wattchow D. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. Int J Colorectal Dis 1995;10:126-32.
3. Quirke P, Durdey P, Dixon M, Williams N. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. Lancet 1986;2:996-9.
4. Martling A, Holm T, Rutqvist L, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. Lancet 2000;356:93-6.
5. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. Br J Surg 1999;86:379-84.
6. Havenga K, Enker W, Norstein J, Moriya Y, Heald RJ, Van Houweling HC, et al. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. Eur J Surg Oncol 1999;25:368-74.
7. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1993;341:457-60.
8. ● Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. Lancet 2001;358:1291-304.
9. Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, Van de Velde CJ, Van Krieken. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. Am J Surg Pathol 2002;26:350-7.
10. ●● Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001;345:638-46.

Bibliografía recomendada

Marijnen CAM, Kapiteijn E, Van de Velde CJH, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer. J Clin Oncol 2002;20:817-25.

Este artículo evalúa la toxicidad de la radioterapia preoperatoria asociada a la cirugía con exéresis total del mesorrecto. Los resultados muestran un mayor número de complicaciones en el grupo irradiado pero no se observa ningún aumento de la mortalidad o del número de reintervenciones.

NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 1990;264:1444-50.

En este artículo se establecen las indicaciones de tratamiento adyuvante en el cáncer de recto resecable. Sus recomendaciones se basan en dos estudios, el del Mayo/North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) y el del Gastrointestinal Tumor Study Group. Ambos mostraron beneficios en el control local y en la supervivencia con el tratamiento combinado.

11. Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;55:1311-20.
12. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a metaanalysis. *JAMA* 2000;284:1008-15.
13. Francois Y, Nemoz Ch, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer. The Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396-402.
14. Graf W, Dahlberg M, Osman MM, Holmberg L, Pahlman L, Glimelius B. Short-term preoperative radiotherapy results in down-staging of rectal cancer: a study of 1316 patients. *Radiother Oncol* 1997;43:133-7.
15. Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Hermans J, Van de Velde CJH, Leer JWH, et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:1976-84.
16. Shirouzu k, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995;76:388-92.
17. Glimelius B. Chemoradiotherapy for rectal cancer. Is there an optimal combination? *Ann Oncol* 2001;12:1039-45.
18. Rominger CJ, Gunderson IL, Gelber RD, Conner N. Radiation therapy alone or in combination with chemotherapy in the treatment of residual or inoperable carcinoma of the rectum and rectosigmoid or pelvic recurrence following colorectal surgery. Radiation Oncology Group study (76-16). *Am J Clin Oncol* 1985;8:118-27.
19. Overgaard M, Bertelsen K, Dalmark M, Gadeberg CC, Von der Masse H, Overgaard J, et al. A randomized feasibility study evaluating the effect of radiotherapy alone or combined with 5-fluorouracil in the treatment of locally recurrent or inoperable colorectal cancer. *Acta Oncol* 1993;32:547-53.
20. Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B. Combined chemotherapy and radiotherapy vs Radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;50:427-34.
21. Withers HR, Peters LJ, Taylor JMG. Dose-response relationship for radiation therapy of subclinical disease. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993;31:353-9.
22. ● NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
23. Horsman M, Overgaard J. The oxygen effect. En: Steel G, editor. *Basic Clinical Radiology*. London: Arnold, 1997; p. 132-40.
24. Lindmark G, Kraaz W, Elvin P, Glimelius B. Rectal cancer: evaluation of staging with endosonography. *Radiology* 1997;204:533-8.
25. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36:564-72.
26. Herrmann T, Petersen S, Hellmich G, Baumann M, Ludwig K. Delayed toxicity of brief preoperative irradiation and risk-adjusted postoperative radiotherapy of operative rectal carcinoma. Results of a randomized prospective study. *Strahlenther Onkol* 1999;175:430-6.
27. ●● Rolf S, German Rectal Cancer Group. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality for locally advanced rectal cancer: first results of the German Rectal Cancer Study (CAO/ ARO/ AIO-94) [abstract ID2]. *ASTRO 2003*.
28. Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after post-operative combination treatment for rectal cancer. *N Engl J Med* 1986;314:1294-5.
29. Krook J, Moertel C, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Bear RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
30. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand HS, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131-9.
31. Ooi B, Tjandra J, Green M. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: an overview. *Dis Colon Rectum* 1999;42:403-18.
32. Nuyittens JJ, Robertson JM, Yan D, Martínez A. The position and volume of the small bowel during adjuvant radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;51:1271-80.
33. Frykholm G, Isacson U, Nygard K, Montelius A, Jung B, Pahlman L, et al. Preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. Aspects of acute adverse effects and radiation technique. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996;35:1039-48.
34. ● Marijnen CAM, Kapiteijn E, Van de Velde CJH, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:817-25.
35. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB, Cummings B, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control. Final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-50.