

Resultados de la cirugía con tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto

Emilio del Valle*, Fernando Muñoz Jiménez^a, María Luisa de Fuenmayor, Marcos Rodríguez, José Perea y Alberto Muñoz-Calero

^aUnidad de Coloproctología. Servicio de Cirugía General I. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Resumen

Objetivo. El tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto está cada vez más establecido como la forma más adecuada de complementar la resección quirúrgica en lesiones localmente avanzadas. Los centros con especial interés en el tratamiento multidisciplinario del cáncer de recto evalúan diversas modalidades de tratamiento adyuvante preoperatorio. El presente trabajo es una revisión crítica de las diversas formas de tratamiento empleadas.

Resultados. La adyuvancia preoperatoria se tolera de forma aceptable, controla la progresión de la enfermedad, facilita la resección de lesiones grandes y, en las localizadas en el tercio inferior, ayuda a la preservación esfinteriana. Mejora las cifras de recidiva local y aumenta la tasa de supervivencia libre de enfermedad. La tendencia actual es asociar quimioterapia durante la radioterapia, aun cuando el beneficio de esta asociación debe ser validado por estudios aleatorizados que están pendientes de resultados. Este tratamiento no está exento de efectos secundarios, tales como alteración de la función anorrectal y sexual, por lo que debe seleccionarse a los pacientes que se beneficiarán de este esquema terapéutico.

Conclusiones. El tratamiento neoadyuvante es de elección en los pacientes con tumores en estadios II y III. En el futuro, nuevos esquemas y agentes quimioterápicos, y sistemas que sean capaces de identificar a los pacientes con tumores que sean respondedores a estas formas de tratamiento complementario, harán posible un mejor uso de estas opciones terapéuticas.

Palabras clave: Cáncer de recto. Tratamiento neoadyuvante. Quimioterapia. Radioterapia. Quimiorradioterapia.

RESULTS OF SURGERY WITH NEOADJUVANT TREATMENT IN RECTAL CANCER

Objective. Neoadjuvant treatment in rectal cancer is becoming the most appropriate form of complement the surgical resection in locally advanced lesions. The institutions with special interest in multidisciplinary treatment of rectal cancer evaluate different modalities in preoperative adjuvant treatment. We make a critical review of the different options employed.

Results. Preoperative adjuvant treatment has an acceptable tolerance, controls the progression of the tumor, helps in the resection of big lesions, and in the located in the lower rectum facilitate sphincter preservation. It reduces the incidence of local recurrence and improves the disease free survival. Actual trend is to associate chemotherapy during radiotherapy; even the benefit of this complementation is now under validation with randomised trials. This form of treatment is not exempt of secondary effects: alterations in anorectal and sexual function, for which is important the selection of patients that will be favoured with this treatment plans.

Conclusions. Neoadjuvant treatment is the preferred option in patients with stage II and III rectal cancer. In the future, new schemes and chemotherapy drugs, and systems that allow detect responders to this multidisciplinary treatment will make possible a better selection of patients for this therapeutic alternatives.

Key words: Rectal cancer. Neoadjuvant treatment. Chemotherapy. Radiotherapy. Chemoradiation.

Introducción

El tratamiento del cáncer de recto ha presentado importantes cambios en los últimos años. De una parte, el empleo de una técnica quirúrgica más cuidadosa ha demostrado que se pueden conseguir resultados muy buenos sin la ayuda de tratamiento complementario en tumores con estadios iniciales. Sin embargo, más del 60% de

Correspondencia: Dr. E. del Valle Hernández.
Servicio de Cirugía General. I. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: edelvalle@teleline.es

los pacientes son diagnosticados en estadios II y III, donde las cifras de recidiva local, incluso con cirugía mesorectal total, van desde 4 al 20%^{1,2}, según el estadio, tamaño y localización. Cuando se emplea cirugía estándar, las cifras de recidiva local llegan a alcanzar el 40%³ en tumores localmente avanzados. Así pues, la radioterapia y quimioterapia son en la actualidad el complemento a la resección quirúrgica en estadios II y III⁴.

El tratamiento adyuvante se ha empleado clásicamente tras la resección quirúrgica y la estadificación patológica, reservando su empleo preoperatorio a las lesiones inicialmente irresecables. Sin embargo, a causa de su morbilidad, del retraso en el inicio del tratamiento en algunos casos, llegando en ocasiones a no utilizarse debido a complicaciones postoperatorias, y fundamentalmente de los mejores resultados cuando se emplea antes de la cirugía, está siendo sustituido cada vez con más frecuencia por su uso de forma preoperatoria^{5,6}.

Justificación del tratamiento neoadyuvante

Las ventajas del empleo de la radioterapia antes de la cirugía son múltiples. Hay una mejor respuesta al efecto biológico debido a la oxigenación tisular, por lo que la respuesta es mayor a igual dosis⁷. La morbilidad es menor, pudiéndose emplear campos más precisos. Disminuye el tamaño de las lesiones y en un gran número el estadio tumoral⁸. Elimina el tejido exofítico, controlando la viabilidad de las células neoplásicas y su capacidad de implantación durante la cirugía. Todos los pacientes inician el tratamiento, y cuando se emplea en dosis altas puede contribuir al aumento de la tasa de preservación esfinteriana en lesiones bajas^{9,10}.

El problema más planteado es la selección de pacientes, evitando el sobretratar casos en los que una cirugía "adecuada", por sí sola, puede alcanzar buenos resultados¹¹. La resonancia magnética¹² y fundamentalmente la ecografía endorrectal¹³ consiguen determinar el estadio tumoral de una forma muy fiable, con lo que es posible establecer, junto a una buena exploración, una estadificación precisa.

Los estudios aleatorios que comparan la radioterapia antes o después de la cirugía encuentran la primera más eficaz, reduciendo las cifras de recidiva local a la mitad, con menor incidencia de enteritis rádica y sin mayores efectos secundarios a largo plazo¹⁴. Existen dos metaanálisis publicados que reflejan el mejor control de la recidiva local y la mayor supervivencia cuando se emplea radioterapia asociada a la cirugía, apuntando a un beneficio cuando su aplicación es preoperatoria^{5,6}.

En el presente trabajo se revisan los resultados del empleo de distintas formas de tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto.

Radioterapia rápida y cirugía

Los estudios controlados suecos vienen valorando desde la década de 1980 la eficacia de la radioterapia preoperatoria rápida¹⁵. Consiste en la administración de 5 Gy al día durante cinco días, alcanzando una dosis total

de 25 Gy y cirugía inmediata. El objetivo es el control tumoral durante la intervención. En 1997 se publicaron los resultados del Estudio Sueco de Cáncer de Recto³ que comparaba la cirugía con radioterapia preoperatoria frente a la cirugía sola. En dicho estudio se aleatorizó a 1.168 pacientes, independientemente del estadio. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la tasa de recidiva local para todos los estadios (11 frente al 27%; $p < 0,001$). Se ha criticado, por una parte, la elevada tasa de recidiva local en el grupo que sólo recibió cirugía (12% en estadio A y el 40% en estadio C). La mejoría en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años se encontró sólo de forma significativa en los pacientes de estadio C. Asimismo, otra consideración que se hace al estudio es el hecho de presentar un número significativamente mayor de pacientes en estadios A y B en el grupo sometido a radioterapia. Los autores lo achacan al descenso del estadio debido al tratamiento neoadyuvante, aunque el esquema de 5 x 5 conduce, si acaso, a una disminución del tamaño más que a un descenso de estadio. En cualquier caso, los resultados avalan el empleo de la radioterapia preoperatoria en el tratamiento del cáncer de recto. En estudios funcionales realizados a los 5 años, los pacientes a los que se asoció radioterapia preoperatoria y a los que se realizó cirugía con preservación de esfínteres presentaron un mayor número de deposiciones semanales, mayor incontinencia para heces blandas, urgencia y dificultades de vaciamiento de forma significativa¹⁶, por lo que el tratamiento neoadyuvante debe emplearse de forma selectiva en los pacientes de riesgo.

Desde los resultados publicados por Heald et al con la resección total de mesorrecto¹, se ha cuestionado si es necesaria la radioterapia cuando se emplea una técnica quirúrgica exquisita¹¹. Desde Holanda se ha coordinado un estudio prospectivo multicéntrico que ha comparado esta forma de irradiación preoperatoria rápida dentro de un protocolo de técnica quirúrgica monitorizada con escisión completa del mesorrecto². Se evaluó a 1.748 pacientes con resección completa macroscópica y los resultados preliminares a los dos años evidencian un aumento significativo del control local en el grupo al que se asoció radioterapia (2,4 frente al 8,2%; $p < 0,001$). Igual que en el estudio sueco, se incluyó a pacientes en todos los estadios, con un 30% del total en estadio I (T1-2 N0 M0). No se apreció descenso de estadificación patológica, aunque sí un descenso marginal en el tamaño tumoral y en el número de ganglios en la pieza operatoria¹⁷.

Radioterapia a altas dosis

Los estudios controlados con empleo de radioterapia preoperatoria aplicada según el esquema clásico han demostrado que el beneficio en la tasa de recidiva local es dependiente de la dosis. Consiste en la administración de 1,8 Gy al día, 5 días a la semana, hasta alcanzar una dosis total de 45-50 Gy, realizando la intervención entre 4 y 6 semanas tras finalizar el tratamiento. En todos ellos se evidencia una mejor respuesta que cuando se administra tras la cirugía, con 40 frente a un 28% de descenso en la cifra de recidiva local cuando se comparan con un grupo control¹⁸⁻²¹. Un objetivo secundario con el empleo de ra-

TABLA 1. Estudios prospectivos controlados que comparan la radioterapia preoperatoria

Estudio	Dosis (Gy)	N.º de frac.	Cirugía: recidiva local/total	Cirugía y RT: recidiva local/total	Reducción de la recidiva (%)
Marsch et al ¹⁸	20	4	58/141 (41%)	26/143 (18%)	63 (p < 0,01)
EORTC ²⁰	34,5	15	49/175 (28%)	24/166 (14%)	50 (p < 0,01)
MRC2 ^{14,*}	40	20	50/132 (38%)	41/129 (32%)	16 (NS)
SRCT ¹⁵	25	5	150/557 (27%)	63/553 (11%)	61 (p < 0,001)
CCG ^{16,**}	25	5	-/875 (8,2%)	-/873 (2,4%)	(p < 0,001)

*Sólo incluye tumores trabados; **todas las resecciones son mesorrectales totales. N.º de frac.: número de fracciones; NS: no significativo.

TABLA 2. Estudios institucionales con quimiorradioterapia preoperatoria en tumores localmente avanzados

Estudio	Año	N.º de pacientes	Dosis	Respuesta completa (%)	Recidiva local (%)	Supervivencia a los 5 años (%)
Chari/DUMC	1995	43	5-FU/CDDP/45 Gy	27	4,6	91
Hyams/NASBP	1997	59	5-FU/LV/50 Gy	8	NP	NP
Bosset/Francia	1999	58	5-FU/LV/45 Gy	16	1,7	60
Vauthey/U. Fla	1999	64	5-FU/LV/ 35-50 Gy	13	14	78
Janjan/MDACC	1999	117	5-FU/45 Gy	27	NP	NP
Grann/MSKCC	2001	72	5FU/LV/50 Gy	13	2 (3 años)	95 (3años)
Onaitis/Duke	2001	140	5-FU/45-50 Gy	24	10 (2 años)	78 (2 años)
Calvo/HGUGM*	2002	100	5-FU o tegafur/45-50 Gy	14-23	3 (2 años)	65

*Añade radioterapia intraoperatoria. NP: no publicado. U. Fla: Universidad de Florida.

dioterapia preoperatoria es la preservación esfinteriana. Hay dos estudios prospectivos que incluyen a pacientes a los que, tras el examen clínico, se determinó que la técnica a emplear sería la amputación abdominoperineal y en quienes, después del tratamiento con radioterapia, fue posible realizar una cirugía con preservación de esfínteres en el 80-89% de los casos, con buena o muy buena función esfinteriana en el 75-81%^{9,10}. La ausencia de componente quimioterápico en esta forma de tratamiento condiciona cualquier efecto sistémico. En la tabla 1 se recogen los resultados de estudios controlados con empleo de radioterapia preoperatoria. También con este esquema de tratamiento se han encontrado alteraciones funcionales en las anastomosis coloanales, con descenso de las presiones de reposo, por lo que se recomienda aplicar la radioterapia con protección del área esfinteriana en lesiones de recto medio y superior²². En un trabajo publicado recientemente sobre la escisión mesorrectal con preservación nerviosa, se comprobó que la asociación de radioterapia preoperatoria afectaba negativamente la función sexual en los varones²³.

Quimiorradioterapia preoperatoria

Numerosos estudios en fase II han demostrado el beneficio de la quimiorradioterapia preoperatoria en lesiones inicialmente irresecables²⁴, y en la actualidad se considera el tratamiento estándar. Esto, junto con la extrapolación de los resultados obtenidos en los estudios postoperatorios, ha supuesto la amplia implantación de esta forma de tratamiento en lesiones localmente avanzadas²⁵. Sin embargo, de las formas de tratamiento neoadyuvante sólo hay estudios controlados con el empleo aislado de radioterapia, sin que todavía exista evidencia en estudios prospectivos y aleatorizados de que la aso-

ciación de quimioterapia simultánea a la radioterapia de forma preoperatoria mejore los resultados en términos de recidiva local y supervivencia en lesiones localmente avanzadas. En el momento actual se está llevando a cabo en Europa un estudio encaminado a responder a esta pregunta (EORTC 22921). En EE.UU. el estudio NASBP R-03 no ha conseguido reunir un número de pacientes suficiente, pero en sus resultados iniciales se observó ausencia de aumento en la toxicidad debida al tratamiento, así como un aumento en la tasa de preservación esfinteriana²⁶. Añadir quimioterapia durante la radioterapia aumenta la toxicidad, aunque ésta es tolerable y manejable, siendo muy ocasionales los casos en que hay que suspenderla. Inicialmente se empleó quimioterapia intravenosa en bolo la primera y última semanas del tratamiento. Cuando se ha empleado en perfusión continua, la toxicidad es menor y la tasa de esterilización, mayor^{27,28}. El estudio en fase III que se está llevando a cabo en Alemania, que evalúa 50,4 Gy pre o postoperatorios con 5-fluorouracilo en infusión diaria (uT3-4 o uN+), ha comunicado mejor tolerancia gastrointestinal en pacientes con radioquimioterapia preoperatoria (diarrea grado 3-4: 11 frente al 13%) y similar tasa de complicaciones postoperatorias²⁹.

Los múltiples estudios institucionales publicados evidencian que la quimioterapia empleada de forma simultánea a la radioterapia tiene un efecto radiosensibilizante, aumentando de forma significativa el descenso de estadio, que llega al 62%, y la tasa de esterilización tumoral, que alcanza el 27%³⁰. En todos ellos se demuestra una tasa de recidiva local muy baja para tumores en estadios II y III, así como un aumento de la supervivencia³¹⁻³⁴ (tabla 2).

No existe actualmente posibilidad de determinar de forma preoperatoria qué pacientes presentarán desaparición total del tumor³⁵, habiéndose descrito algún caso pT0 con ganglios positivos, por lo que hoy se desaconse-

ja no realizar resección a los pacientes con desaparición de la lesión macroscópica³⁶. Existen, sin embargo, publicaciones en las que a pacientes con buena respuesta clínica se les ha practicado una escisión local con buenos resultados y seguimiento a medio plazo^{37,38}.

La respuesta al tratamiento neoadyuvante en forma de descenso de estadio o esterilización tumoral se acompaña de un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad en el análisis multivariante en la serie del Anderson³⁹, en la que se encuentra más beneficio si se asocia quimioterapia postoperatoria (87 frente al 74% a los 46 meses). Es por ello por lo que se recomienda continuar con quimioterapia tras la cirugía, independientemente del estadio anatomopatológico definitivo, debiéndose emplear quizá otros fármacos en los pacientes no respondedores a los que se aplicó un esquema preoperatorio con 5-fluorouracilo. El estadio patológico posquimiorradiación constituye pues un factor pronóstico, siendo la supervivencia del 100% en los pT0-2 N0 de la serie de la Universidad de Kentucky⁴⁰. Por el contrario, la presencia de afectación ganglionar en el análisis multivariable es factor predictivo de recidiva local y supervivencia³³.

En la actualidad se estudian otros agentes quimioterápicos distintos del 5-fluorouracilo asociados a la radioterapia preoperatoria, como el tegafur, capecitabina, oxaliplatino, etc., encontrando tasas de esterilización de hasta el 31%^{41,42}. Asimismo, se evalúa en centros con especial interés el valor de la radioterapia intraoperatoria en el tratamiento de los tumores localmente avanzados sometidos a tratamiento neoadyuvante. El empleo de radioterapia intraoperatoria ha demostrado que no aumenta las complicaciones y que, en lesiones con márgenes de resección ajustados, puede mejorar los resultados en términos de recidiva local^{43,44}.

Direcciones futuras

Se considera que con los esquemas de neoadyuvancia actuales un tercio de los pacientes es gran respondedor, un tercio es respondedor parcial y el otro tercio no responde al tratamiento. Un objetivo inmediato es conocer qué pacientes serán respondedores. El índice proliferativo puede ser útil para predecir la respuesta, los tumores con un índice elevado son los que tienen una respuesta mayor⁴⁵. De la misma manera se ha comprobado que la aneuploidía, que refleja muerte celular por apoptosis tras daño en el ADN, se relaciona con una mayor respuesta a la radioterapia⁴⁶. Otros marcadores que se han relacionado con el descenso de estadio y respuesta a la quimiorradioterapia son *p53*, *p21* y *bcl-2*, y la inestabilidad de microsátélites⁴⁷. Diversos estudios han relacionado la timidato sintetasa, enzima que tiene un papel fundamental en la biosíntesis de ADN, con la supervivencia en el cáncer colorrectal. Así, se ha comprobado que los pacientes con títulos elevados tienen una baja respuesta al tratamiento con 5-fluorouracilo⁴⁸.

En resumen, el estudio de los marcadores biológicos y el empleo de agentes quimioterápicos asociados al 5-fluorouracilo constituyen el área de investigación actual y requieren su validación mediante estudios prospectivos controlados.

Conclusiones

La quimiorradioterapia preoperatoria, junto con la resección completa del mesorrecto, es el tratamiento adecuado para el cáncer de recto en estadios II y III y localizado a menos de 12 cm del margen anal. La radioterapia postoperatoria debe abandonarse por sus peores resultados y elevada morbilidad. Sólo cuando no ha sido posible una adecuada estadificación preoperatoria, y existe afectación ganglionar, márgenes radiales o distales inadecuados, o no se ha realizado una escisión completa del mesorrecto, estaría justificado el empleo postoperatorio.

Bibliografía

1. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, MacFarlane JK. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
2. Kapiteijn E, for the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
3. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
4. National Institutes of Health Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
5. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. *JAMA* 2000;284:1008-15.
6. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001;358:1291-304.
7. 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;37:281-7.
8. 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.
9. Grann A, Feng C, Wong D, Saltz L, Paty PP, Guillem JG, et al. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:987-95.
10. Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB, Dravet F, Saint Aubert B, Pradel J, et al. Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation: functional and oncologic results. *Ann Surg* 1995;221:67-73.
11. Edwards DP, Mortensen NJ. Is radiotherapy for rectal cancer indicated if surgery is optimised? *Eur J Surg Oncol* 2001;27:442-5.
12. Beets-Tan RGH, Beets GL, Vliegen RFA, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumor-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357:497-504.
13. De Fuenmayor ML, Del Valle E, Muñoz Jiménez F, Turégano F, Calvo M, Pérez Díaz MD. La ecografía endorrectal en la valoración preoperatoria del cáncer de recto. *Cir Esp* 1999;66:28-32.
14. Palman L, Glimelius B. Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990;211:187-95.
15. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1990;66:49-55.
16. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:543-51.
17. Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, 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.

18. Marsh PH, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective, randomised trial. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1205-14.
19. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996;348:1605-10.
20. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, Kempf P, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208:606-14.
21. Read TE, Ogunbiyi OA, Fleshman JW, Birnbaum EH, Fry RD, Myerson RJ, et al. Neoadjuvant external beam radiation and proctectomy for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2001;12: 1778-90.
22. Gervaz PA, Wexner SD, Pemberton JP. Pelvic radiation and anorectal function: introducing the concept of sphincter-preserving radiation therapy. *J Am Coll Surg* 2002;195:387-94.
23. Bonnel C, Parc YR, Pocard M, Den N, Caplin S, Parc R, et al. Effects of preoperative radiotherapy for primary resectable rectal adenocarcinoma on male sexual and urinary function. *Dis Colon Rectum* 2002;45:934-9.
24. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Saltz L, et al. The efficacy of preoperative 5-fluorouracil, high dose leucovorin and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer* 1993;71:3486-92.
25. Glimelius B. Chemoradiotherapy for rectal cancer – is there an optimal combination? *Ann Oncol* 2001; 12:1039-45.
26. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Sam Wieand H, 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 Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131-9.
27. Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Rosetto ME, Mantini G, et al. Preoperative chemo-radiation with cisplatin and 5-fluorouracil from extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 5:1175-84.
28. Ngan SYK, Burmeister BH, Fisher R, Rischin D, Schache DJ, Kneebone A, et al. Early toxicity from preoperative radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for resectable adenocarcinoma of the rectum: a phase II trial for the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:883-7.
29. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Martus P, Rodel C, Hohenberger W, et al. Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. A progress report of a phase-III randomized trial (protocol CAO/ARO/AIO-94). *Strahlenther Onkol* 2001; 177:173-81.
30. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1027-38.
31. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russell L, Clary BM, Hathorn J, et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995;221:778-87.
32. Vauthey JN, Marsh RW, Zlotecki RA, Abdalla EK, Solorzano CC, Bray EJ, et al. Recent advances in the treatment and outcome of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 1999;229:745-54.
33. Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, et al. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* 2001;233:778-85.
34. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, Manton G, Pelissier EP, Mercier M, et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:323-7.
35. Kahn H, Alexander A, Rakinic J, Nagle D, Fry R. Preoperative staging of irradiated rectal cancers using digital rectal examination, computed tomography, endorectal ultrasound, and magnetic resonance imaging does not accurately predict T0,N0 pathology. *Dis Colon Rectum* 1997;40:140-4.
36. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Guillem JG, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002; 194:131-5.
37. Mohiuddin M, Marks G, Bannan J. High-dose preoperative radiation and full thickness local excision: a new option for selected T3 distal rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:845-9.
38. Scheell SR, Zlotecki RA, Mendenhall WM, Marsh RW, Vauthey JN, Copeland EM III. Transanal excision of locally advanced rectal cancers downstaged using neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Am Coll Surg* 2002;194:584-90.
39. Janjan NA, Crane C, Feig BW, Cleary K, Dubrow R, Curley S, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:107-12.
40. Mohiuddin M, Hayne M, Regine W, Hanna N, Hagiara PF, McGrath P, et al. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1075-80.
41. Calvo FA, Gómez-Espí M, Díaz-González JA, Cantalapiedra R, Marcos P, Alvarado A, et al. Pathologic downstaging of T3-4 Nx rectal cancer after chemoradiation: 5-fluorouracil vs. tegafur. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1264-70.
42. Kim JS, Kim JS, Cho MJ, Song KS, Yoon WH. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:403-8.
43. Calvo FA, Gómez-Espí M, Díaz-González JA, Alvarado A, Cantalapiedra R, Marcos P, et al. Intraoperative presacral electron boost following preoperative chemoradiation in T3-4 Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. *Radiation Oncol* 2002;62:201-6.
44. Nakfoor BM, Willet CG, Shellito PC, Kaufman DS, Daly WJ. The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg* 1998;228:194-200.
45. Willet CG, Warland G, Hagan MP, Daly WJ, Coen J, Shellito PC, et al. Tumor proliferation in rectal cancer following preoperative irradiation. *J Clin Oncol* 1995;13:1417-24.
46. Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Bigalke M, Gunther K, Schick C, et al. Apoptosis as a cellular predictor for histopathologic response to neoadjuvant radiochemotherapy in patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:294-303.
47. Qiu H, Sirivongs P, Rothenberger M, Rothenberger DA, García-Aguilar J. Molecular prognostic factors in rectal cancer treated by radiation and surgery. *Dis Colon Rectum* 2000;43:451-9.
48. Villafranca E, Okruzhnov Y, Domínguez MA, García-Foncillas J, Azinovic I, Martínez E, et al. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidilate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1779-86.