

Radioterapia en el cáncer de recto. Estado actual

Eloy Espín y Manuel Armengol

Unidad de Colon y Recto. Servicio de Cirugía General. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Resumen

El uso de la radioterapia como parte del tratamiento de las neoplasias malignas de recto está cada vez más extendido. En el cáncer primario de recto localmente avanzado, varios estudios han demostrado su eficacia, con una disminución de la recidiva local y un aumento de la supervivencia libre de enfermedad, tanto en su administración preoperatoria como postoperatoria. Se han descrito también las ventajas e inconvenientes en las 2 modalidades de administración y en sus distintas dosis. Cuando se ha utilizado en el contexto de una neoplasia de recto no resecable, la radioterapia ha permitido en algunas ocasiones revalorar el tratamiento quirúrgico y cambiar el pronóstico de estos pacientes. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de los principales estudios publicados sobre la radioterapia en el cáncer de recto, sus diferentes modalidades y las dosis adecuadas para el tratamiento de estos pacientes con la evidencia actual.

Palabras clave: Cáncer de recto. Radioterapia. Quimirradioterapia. Tratamiento adyuvante.

RADIOTHERAPY IN RECTAL CANCER: CURRENT STATUS

The use of radiotherapy as part of the treatment of malignant neoplasms of the rectum is becoming more and more widespread. In locally advanced primary cancer of the rectum, several studies have demonstrated the effectiveness of radiotherapy, with a reduction of local recurrence and an increase in disease-free survival, whether administered preoperatively or postoperatively. The advantages and disadvantages of the 2 modes of administration and of distinct doses have also been described. When used in unresectable rectal neoplasms, radiotherapy has sometimes allowed a reevaluation of surgical treatment, thus changing the prognosis of these patients. The aim of this article was to review the main studies published on radiotherapy in rectal cancer and its distinct modalities and doses in order to define the most appropriate treatment for these patients according to current evidence.

Key words: Rectal cancer. Radiotherapy. Chemoradiotherapy. Adjuvant treatment.

Introducción

El carcinoma de recto es uno de los tumores más frecuentes en el mundo occidental. Presenta una incidencia progresiva con la edad, su pico se sitúa entre los 60 y los 69 años y constituye aproximadamente el 40% de todas las muertes por cáncer colorrectal. En España, la tasa

bruta de mortalidad por este tumor es de 22/100.000 en varones y de 19/100.000 en mujeres. Cerca del 65% de los tumores se presentan en estadios locales resecables, el 15% como enfermedad regional irresecable y el 20% como enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico¹.

Actualmente, la supervivencia específica del cáncer de recto a los 5 años se sitúa en torno al 70%. Podemos atribuir esta cifra, frente al 50% descrito hace unas décadas, a la mejoría en varios factores, como los avances en las técnicas quirúrgicas y la creación de unidades específicas de tratamiento, pero también debemos analizar el papel de la terapia adyuvante con radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) en las tumoraciones malignas del recto¹.

Correspondencia: Dr. E. Espín.
Hospital Vall d'Hebron. Unidad de Colon y Recto. 4.^a planta.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: eespin@vhebron.net

Manuscrito recibido el 9-9-2004 y aceptado el 21-9-2004.

El tratamiento básico del cáncer de recto sin diseminación a distancia es la resección quirúrgica del tumor primario y los ganglios regionales. La técnica de la escisión rectal tiene un impacto en la recidiva local y actualmente se describen unos índices del 4-8% en los pacientes tratados de forma apropiada (exéresis total de mesorrecto para los tumores del recto inferior y medio, y exéresis de mesorrecto hasta por lo menos 5 cm distales al borde inferior del tumor que se localiza en el recto superior)^{2,3}. La baja incidencia de recidiva local después de una meticulosa exéresis del mesorrecto ha hecho que algunos autores incluso se cuestionen el uso sistemático de la RT adyuvante⁴. Sin embargo, por otro lado, tanto la RT preoperatoria como la postoperatoria han demostrado disminuir la recidiva local⁵⁻⁷ e incluso aumentar la supervivencia a largo plazo en un estudio realizado en Europa⁸.

La RT puede utilizarse con varios fines en el contexto del tratamiento del cáncer de recto. El uso más común es, junto con la QT, como tratamiento neoadyuvante con el objetivo de reducir la recidiva local, disminuir la sintomatología local (tenesmo, sangrado) y mejorar la supervivencia a largo plazo. Asimismo, puede usarse con fines paliativos en tumores primarios o recidivas tumorales con enfermedad pélvica agresiva y en algunos de estos pacientes puede disminuir el volumen tumoral y permitir la revaloración de una posible intervención con fines curativos. También puede utilizarse con la intención de erradicar tejido microscópico residual después de una cirugía con finalidad curativa y, por último, puede utilizarse en casos muy seleccionados y, aunque suscita controversias, en carcinomas de recto pequeños y relativamente localizados con el fin de poder realizar una resección limitada pero conservando la función esfinteriana.

Se han publicado hasta el momento 2 revisiones sistemáticas^{9,10} y 34 estudios comparativos sobre la RT en el cáncer de recto. En 25 de estos trabajos se ha comparado a un grupo de pacientes tratados con RT y cirugía (17 de ellos con RT preoperatoria y 8 con RT postoperatoria) con otro grupo tratado sin RT; en 3 ensayos se han comparado la RT preoperatoria con la postoperatoria¹¹⁻¹³, en 1 se ha comparado de forma prospectiva el esquema largo con el corto en RT preoperatoria¹⁴ y en otra publicación se revisaron las diferencias entre la irradiación únicamente sobre la pelvis con la irradiación conjunta de la pelvis, el hígado y los ganglios paraaórticos¹⁵. Por último, en un trabajo de publicación reciente se ha evaluado el uso de refuerzo con RT endocavitaria¹⁶. Según los resultados publicados hasta la actualidad, se recomienda el tratamiento adyuvante con quimiorradioterapia (QRT) en las neoplasias de recto en estadios II y III. Sin embargo, este tratamiento no está libre de puntos controvertidos, algunos de los cuales siguen en evaluación en diferentes ensayos que se están realizando en varios centros.

¿Radioterapia preoperatoria o postoperatoria?

La RT preoperatoria se realiza tanto sobre 4 campos (anteroposterior [AP]-posteroanterior [PA] y 2 laterales) como de 3 campos (PA y 2 laterales). Los 2 esquemas más conocidos son: el de corta duración (25 Gy en 5 se-

siones durante 5 días con intervención quirúrgica la siguiente semana) más usado en el norte de Europa, y el de larga duración (45 Gy en 25 sesiones de 1,8 Gy diarios durante 5 semanas, con un período de reposo preoperatorio de 5-8 semanas), más utilizado en el resto de Europa. En la irradiación postoperatoria, los principales grupos emplean dosis que varían entre 45 y 50,4 Gy, y aplican un fraccionamiento de 1,8 Gy/día y unos volúmenes de irradiación bastante parecidos (con frecuencia se trata toda la pelvis).

Las ventajas que ofrece la RT preoperatoria sobre la postoperatoria son: *a)* una mejor respuesta al efecto biológico debido a la oxigenación tisular (mayor que en tejido cicatrizal) con una mejor respuesta con dosis menores; *b)* una disminución y esterilización de las lesiones vegetantes con una menor siembra intraoperatoria de células neoplásicas viables¹⁷; *c)* una mayor preservación de esfínteres cuando se utilizan dosis elevadas en lesiones del recto inferior¹⁸, y *d)* una menor morbilidad entérica acutánica al disminuir la dosis que recibe el intestino delgado cuando se trata una pelvis no intervenida y en la que la reflexión peritoneal impide al intestino delgado situarse en el campo de la irradiación. Otra ventaja adicional de la RT preoperatoria es que el colon que se utiliza para realizar la anastomosis es sano, ya que también se encuentra situado en un campo que no recibe RT.

El inconveniente más importante del tratamiento preoperatorio es la posibilidad de sobretratamiento. Para intentar minimizar esta posibilidad debe realizarse una estadificación preoperatoria adecuada, completa y eficaz, tanto locoregional como a distancia; para ello, en la actualidad resultan indispensables la tomografía abdominal y la ecografía endorrectal (EER). Algunos grupos han sustituido progresivamente la EER por la resonancia magnética (RM) debido a su mayor fiabilidad en la evaluación de la invasión de la pared rectal (94% en la RM y 69% en la EER)¹⁹, aunque otros muestran resultados tan fiables con la EER (64% en evaluación de la pared y 60% en los ganglios) como con la RM (64 y 62%, respectivamente)²⁰ y reservan el uso de la RM para los pacientes con lesiones estenóticas, del recto superior o del área rectosigmoidea en las que es difícil realizar una EER. Actualmente se está llevando a cabo un estudio para evaluar si la RM puede usarse incluso como único método de selección individualizada para RT preoperatoria²¹.

Diferentes estudios aleatorizados realizados en los años ochenta demostraron la efectividad del tratamiento adyuvante en el cáncer de recto. En el Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) se evaluó a 202 pacientes que fueron aleatorizados en 4 grupos: sólo cirugía, RT postoperatoria, QT postoperatoria y QRT postoperatoria²². Los pacientes que recibieron tratamiento combinado presentaron una reducción significativa en el porcentaje de recidiva local (11%) y un aumento en la supervivencia a los 5 años (59%) en comparación con los que no recibieron tratamiento adyuvante (24 y 44%, respectivamente). Estos resultados han sido confirmados en otros estudios multicéntricos^{23,24} por lo que, en 1990, el Instituto de Salud Americano concluyó que el tratamiento postoperatorio con QRT debería estandarizarse²⁵. En un inicio, la RT se indicaba después de la resección del tumor primario y sólo se utilizaba en el período pre-

TABLA 1. Índices de recidiva local en estudios controlados en la cirugía frente a la cirugía con radioterapia preoperatoria

Estudio	Dosis total	Fracciones (n)	RL, grupo control	RL, grupo RT	Reducción relativa
MRC1	5	1	118/275 (43%)	125/277 (45%)	0
RTOG	5	1	33/153 (22%)	28/148 (19%)	12
StMarks	15	3	51/210 (24%)	31/185 (17%)	29
VASAG II	31,5	18	40/181 (22%)	37/180 (21%)	0
Bergen	31,5	18	31/131 (24%)	24/138 (17%)	29
VASAG I	20-25	10	32/87 (37%)	27/93 (29%)	22
Dresden	15,5	5	9/37 (24%)	5/40 (13%)	49
North-West	20	4	58/141 (41%)	26/143 (18%)	65
EORTC	34,5	15	49/175 (28%)	24/166 (15%)	48
MRC2	40	20	65/140 (46%)	50/139 (36%)	22
Brasil	40	20	16/34 (47%)	5/34 (15%)	68
Estocolmo	25	5	120/425 (28%)	61/424 (14%)	50
SRCT 17	25	5	150/557 (27%)	65/553 (12%)	60
Holanda (ETM)	25	5	72/907 (8%)	23/897 (3%)	71

RL: recidiva local; RT: radioterapia; ETM: exéresis total de mesorrecto.

peratorio en las lesiones inicialmente irresecables, con la intención de revalorar su resecabilidad según la respuesta. Sin embargo, el tratamiento preoperatorio se ha ido incrementando paulatinamente debido a las ventajas que ofrece sobre el uso postoperatorio.

La bibliografía sobre el tratamiento con RT preoperatoria sigue estando sujeta a controversias debido a las distintas dosis administradas y al tipo de cirugía realizada. Sin embargo, en todos los estudios, excepto en 2, se ha observado una reducción del índice de recidivas locales al combinar la cirugía con la RT (tabla 1). Debemos señalar que el único estudio prospectivo en el que se ha realizado una cirugía considerada como óptima es el holandés²⁶, en el que se realizó la exéresis total del mesorrecto en las lesiones del recto medio y distal, y una exéresis hasta por lo menos 5 cm distales al borde caudal de la neoplasia en los tumores del recto proximal, con el objetivo de conseguir unos índices de recidiva local sin tratamiento adyuvante menores del 10%²⁷. En el estudio holandés, el índice de recidiva local para el grupo en el que sólo se realizó cirugía es del 8,2%, frente al 2,4% para el que recibió RT preoperatoria. Sin embargo, estos resultados son los observados a los 2 años del tratamiento. Si tenemos en cuenta que el 55-80% de las recidivas locales de las neoplasias de recto ocurren en los primeros 2 años de seguimiento²⁶, la probabilidad de recidiva a los 5 años en dicho estudio es del 12,1%. Por esta razón, el grado de calidad de la cirugía realizada en el estudio holandés ha sido cuestionado por algunos autores⁴, que remarcan la importancia de los estándares de calidad en la cirugía del recto, que deben ser aplicados de forma sistemática en la práctica clínica y obligados en los estudios del tratamiento de las neoplasias de recto, con el fin de evaluar el tratamiento adyuvante de una forma objetiva. Asimismo, las críticas destacan el impacto de la invasión de los márgenes quirúrgicos como punto clave en la aparición de recidivas locales –en el estudio holandés se presentaba un índice de márgenes invadidos de 23,3% (408/1.748)–, y en este grupo no se observó una reducción del índice de recidiva local con la RT.

Hasta hace poco, el único estudio prospectivo y aleatorizado que comparaba de manera directa la RT preoperatoria frente a la postoperatoria en el cáncer de recto era el ensayo de Uppsala¹³. Los pacientes que siguieron

el tratamiento de RT preoperatoria recibieron el esquema corto (5 fracciones de 5,1 Gy), y los del grupo de RT postoperatoria recibieron un total de 60 Gy en fracciones de 2 Gy. Los resultados mostraron que la RT preoperatoria disminuyó de forma significativa el índice de recidiva local (13 frente a 22%; p = 0,02), aunque no se observaron diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años (42 frente a 38%). Con posterioridad se iniciaron varios estudios prospectivos en Estados Unidos y Alemania. Los estudios americanos (RTG 94-01 y NASBP R-03)¹² fueron cerrados prematuramente al no conseguir un número suficiente de pacientes, lo que pone de manifiesto la dificultad en Estados Unidos para aceptar la modalidad de RT preoperatoria, aunque los resultados que se mostraron descartaron el aumento de complicaciones postoperatorias por la RT preoperatoria, confirmaron un mayor índice de preservación de esfínteres en este grupo frente al de RT postoperatoria y una tendencia hacia mayor supervivencia en el grupo de tratamiento preoperatorio (83 frente a 78%)²⁸.

El estudio alemán, en el que se aleatorizó a 823 pacientes de 26 instituciones participantes (392 con QRT postoperatoria y 405 con QRT preoperatoria), ya ha finalizado y recientemente se han presentado sus resultados preliminares²⁹. En este estudio, la cirugía utilizada fue estandarizada e incluyó la exéresis total del mesorrecto en los tumores de los 2 tercios distales del recto. Los objetivos del estudio son los índices de recidiva tanto local como distal, la supervivencia a los 5 años, el índice de cirugía curativa (R0) y de cirugía preservadora de esfínteres, la toxicidad de la QRT, las complicaciones postoperatorias y la calidad de vida. Sus primeros resultados muestran unos índices de recidiva local a los 5 años del 11 frente al 7% a favor del grupo de QRT preoperatoria (p = 0,02) y de recidiva a distancia del 34 frente al 30% (p = 0,52) igualmente a favor del tratamiento preoperatorio. La supervivencia libre de enfermedad y total es del 55 y el 59% y del 73 y el 78%, respectivamente, a favor de la QRT neoadyuvante (p = 0,23). Aunque la toxicidad aguda general de la QRT ha sido del 31,7 y el 28,8%, sin diferencias significativas, se ha observado que un número significativamente menor de pacientes con QRT preoperatoria presentaba estenosis crónica de la anastomosis en comparación con el grupo de tratamiento posto-

peratorio (2,7% frente a 8,5%, $p = 0,001$), y que la morbilidad postoperatoria no fue mayor en el grupo de QRT preoperatoria. También destaca que el subgrupo de pacientes con tumores de recto inferior ($n = 188$) en los que el cirujano declaraba necesaria una amputación abdominoperineal previa a la aleatorización, el 19% (16/83) con QRT postoperatoria, y el 39% (41/105) de los pacientes en los que se administró el tratamiento con QRT preoperatoria ($p = 0,004$), pudieron finalmente ser tratados mediante una cirugía preservadora de esfínteres.

Por tanto, el grupo alemán concluye que la QRT preoperatoria muestra un índice de recidiva local menor y una mayor cifra de cirugía preservadora de esfínteres que la QRT postoperatoria, sin que haya un aumento de la morbilidad postoperatoria inmediata y con un menor índice de complicaciones estenóticas a largo plazo.

¿Radioterapia corta o larga?

Los primeros resultados de estudios prospectivos publicados se basaron en el esquema corto de RT, en el que se administra una dosis total de 25 Gy en 5 sesiones de 5 Gy y se completa con la cirugía en un plazo máximo de 1 semana³⁰, y mencionaron que este procedimiento disminuye el volumen tumoral. Sin embargo, desde entonces ha habido controversia sobre la verdadera influencia de la RT en la decisión sobre el tipo de cirugía, preservadora de esfínteres o no, que finalmente reciben estos pacientes. Con el fin de intentar responder a esta cuestión, el grupo de Bujko et al¹⁴ ha publicado recientemente un estudio en el que se ha aleatorizado a 316 pacientes de 19 centros diferentes con el diagnóstico de cáncer de recto distal T3-4 y sin infiltración de los esfínteres anales, en 2 grupos diferentes de tratamiento: un grupo con un esquema de RT rápida (25 Gy en 5 sesiones) y cirugía en los siguientes 7 días, y un segundo grupo con RT larga (50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy), QT concomitante (2 ciclos de 5-fluorouracilo [5-FU] y leucovorin [LV]) y cirugía tras 4-6 semanas. El índice de cirugía preservadora de esfínteres fue de 61% en el grupo de esquema corto y de 58% en el de QRT. La media de margen distal fue igual en ambos grupos (2 cm). Bujko et al concluyen que a pesar de que se observa una importante disminución del volumen tumoral con la QRT, ésta no aumenta el índice de cirugía conservadora de esfínteres cuando se compara con el esquema corto de RT.

El intervalo que debe transcurrir entre la última dosis de RT y la cirugía fue estudiado por Francois et al³¹, que observaron mejores respuestas tumorales (53 frente a 72%; $p = 0,007$), un descenso del estadio tumoral (10 frente a 26%; $p = 0,005$) y un índice mayor de cirugía preservadora de esfínteres (68 frente a 76%) al comparar la cirugía precoz (2 semanas después de la RT) frente a la tardía (6-8 semanas), sin que se observaran diferencias en los resultados clínicos a los 3 años. Los autores recomiendan un mayor intervalo entre la RT y la cirugía, en especial en los casos en los que el volumen tumoral puede dificultar la cirugía preservadora de esfínteres. También se ha mostrado un aumento del índice de preservación de esfínteres (76 frente a 44%) cuando se ha añadido RT endocavitaria en dosis altas (85 Gy en 3

fracciones) a un esquema largo de RT (39 Gy en 13 sesiones), sin que esta sobredosis haya aumentado la morbilidad y sin diferencias en los resultados clínicos a los 35 meses¹⁶.

Tratamiento combinado (quimiorradioterapia)

Son varios los centros que han evaluado el tratamiento combinado preoperatorio. Minsky et al³² trataron a 21 pacientes con tumores irrecesables de recto con 2 ciclos de 5-FU 200 mg/m² y LV 200 mg/m² durante 5 días; tras finalizar el primer ciclo iniciaron una RT pélvica con 50 Gy. En la última semana de la irradiación administraron el segundo ciclo de QT. Estos autores obtuvieron una resecabilidad del 90%, con una tasa de respuesta patológica completa (RpC) del 20% y una incidencia de afección ganglionar del 30%. Estos datos fueron comparados con los de un grupo similar tratado con RT sola (50 Gy), en el que se obtuvo una resecabilidad del 64% con ninguna RpC y un porcentaje de afección ganglionar del 64%. Los autores concluyeron que el tratamiento combinado aumenta la resecabilidad y reduce la incidencia de afección ganglionar. En una actualización de sus trabajos se confirman los resultados³³. Rich et al³⁴ utilizaron un esquema de infusión continua de 5-FU (300 mg/m²/día) junto con una irradiación pélvica (45 Gy), en 77 pacientes con adenocarcinoma de recto en estadio T3³⁴. Obtuvieron una resecabilidad del 96%, con un porcentaje de RpC del 29% y en casi el 70% de los pacientes se preservó el esfínter anal. Resumiendo los diferentes estudios publicados, el tratamiento neoadyuvante de QRT en el cáncer de recto permite realizar una resección radical en más del 95% de los casos, una cirugía conservadora de esfínteres en un 40-80%, produce una toxicidad de grado 3 en el 21-25%, la tasa de respuesta completa patológica oscila entre el 9 y el 29%, y la incidencia de recidivas locales es cercana al 8%.

Líneas de investigación

A pesar de que la combinación de RT con 5-FU es todavía la modalidad de tratamiento estándar, se están estudiando en la actualidad nuevos agentes quimioterapéuticos, como la capecitabina, el irinotecan y el oxaliplatino, así como agentes biológicos que se dirigen a puntos específicos de la carcinogénesis, como el celecoxib o el bevacizumab, para utilizarlos con la QRT como radiosensibilizadores³⁵ y que en un futuro podrían ser parte integral del tratamiento del cáncer de recto. Del mismo modo que se está intentando individualizar el tratamiento al mejorar la estadificación preoperatoria con las mejorías en las técnicas de imagen, principalmente con ecografía tridimensional y resonancia magnética, para evitar el sobretratamiento, también se intenta individualizar los tumores por sus características moleculares, como el índice de proliferación celular, los receptores de factor de crecimiento³⁶, la timidilato sintetasa, la dihidropirimidin deshidrogenasa, la inestabilidad de microsatélites u otros marcadores biológicos³⁷. El objetivo es identificar a los pacientes que pueden resultar beneficiados

del tratamiento combinado y a aquellos en los que el beneficio no supera los efectos nocivos de este enfoque terapéutico multimodal; de esta manera se podrá administrar un tratamiento más acorde con el paciente y su tumor.

Conclusiones

La cirugía es la base del tratamiento del cáncer de recto y el principal factor que influye en los índices de recidiva y supervivencia. Una exéresis meticulosa del cáncer primario con márgenes adecuados, que incluye la exéresis total del mesorrecto en los tumores localizados en los tercios medial y distal del recto, no puede ser sustituida por otras modalidades de tratamiento disponibles en la actualidad. La RT preoperatoria disminuye el índice de recidiva local y aumenta la supervivencia en los pacientes con cáncer de recto en los estadios II y III, sin aumentar la morbilidad perioperatoria y con mejores resultados en cuanto a estenosis de la anastomosis que con la RT postoperatoria, por lo que esta última modalidad de tratamiento debería ser utilizada sólo en casos especiales (infraestadificación preoperatoria del tumor de recto). Se puede individualizar el esquema de tratamiento con RT preoperatoria, modalidad corta o larga, según las características del paciente y el tumor, para optar a los máximos beneficios. Para seguir estas pautas de forma correcta, es fundamental realizar una estadificación certera para evitar tanto el sobretratamiento como el infratratamiento.

En un futuro próximo se espera contar con otras formas de "estadificación" y "caracterización" molecular de estos tumores para poder administrar el tratamiento ideal a cada paciente.

Bibliografía

- Glimelius B. Radiotherapy in rectal cancer. Br Med Bull 2002; 64:141-57.
- Heald RJ, Smedh RK, Kald A, et al. Abdominoperineal excision of the rectum—an endangered operation. Norman Nigro Lectureship. Dis Colon Rectum 1997;40:747-51.
- Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, et al. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. Surgery 1998;124:612-8.
- Hermanek P, Heald B. Pre-operative radiotherapy for rectal carcinoma? Has the case really been made for short course preoperative radiotherapy if surgical standards for rectal carcinoma are optimal? Colorectal Dis 2004;6:10-4.
- Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Lancet 1996; 348:1605-10.
- Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. Lancet 1996;348:1610-4.
- Dahlberg M, Glimelius B, Pähmlan L. Improved survival and reduction in local failure rates after preoperative radiotherapy: evidence for the generalizability of the results of Swedish Rectal Cancer Trial. Ann Surg 1999;229:493-7.
- Martling A, Holm T, Johansson H, et al. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. Cancer 2001;92:896-902.
- Cammar C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro I, Craxi A, Cottone M. Pre-operative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. JAMA 2000;284:1008-15.
- Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant therapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. Lancet 2001;358:1291-304.
- Frykholm G, Glimelius B, Palmér L. Pre- or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and a evaluation of late secondary effects. Dis Colon Rectum 1993;36:564-72.
- Gunderson L, Haddock M, Schild S. Rectal cancer: preoperative versus postoperative irradiation as a component of adjuvant treatment. Semin Radiat Oncol 2003;13:419-32.
- Palmér L, Glimelius B. Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. Ann Surg 1990;211:187-95.
- Bujko K, Nowacki M, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs conventionally fractionated radiochemotherapy. Radiother Oncol 2004; 72:15-24.
- Bosset JF, Horiot JC, Hamers HP, et al. Postoperative pelvic radiotherapy with or without elective irradiation of para-aortic nodes and liver in rectal cancer patients. A controlled clinical trial of the EORTC Radiotherapy Group. Radiother Oncol 2001;61:7-13.
- Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial. J Clin Oncol 2004;22:2402-9.
- Del Valle E, Muñoz F, De Fuenmayor ML, et al. Resultados de la cirugía con tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto. Cir Esp 2003;73:33-7.
- Grann A, Feng C, Wong D, et al. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:987-95.
- Brown G, Davies S, Williams GT, et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? Br J Cancer 2004;91:23-9.
- Fuchsberger MH, Maier AG, Schima W, et al. Comparison of transrectal sonography and double-contrast MR imaging when satging rectal cancer. Am J Roentgenol 2003;181:421-7.
- MERCURY Project. Magnetic resonance imaging and rectal cancer european equivalence study (2002). Study protocol (Study coordinator I Daniels, FRCS, Pelican Centre, North Hampshire Hospital, Basingstoke, Hampshire, UK). Disponible en: www.pelican-cancer.org/researchprojects
- Gastrointestinal Tumour Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. N Engl J Med 1986;315:1294-5.
- Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiotherapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. J Natl Cancer Inst 1988;80:21-9.
- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 1991; 324:709-15.
- NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 1990;264:1444-50.
- Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy in combination with total mesorectal escisión improves local control in resectable rectal cancer. Report from a multicenter randomized trial. For the Dutch Colo Rectal Cancer Group and other cooperative investigators. N Engl J Med 2001;345:638-46.
- Soreide O, Norstein J, Fielding LP, Silen W. International standardisation and documentation of the treatment of rectal cancer. En: Soreide O, Norstein J, editors. Rectal cancer surgery. Optimization, standardisation, documentation. Berlin: Springer, 1997; p. 430.
- Roh MS, Petrelli N, Wieand S, et al. Phase III randomized trial of postoperative trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-03). Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:A490.
- Sauer R. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the german rectal cancer study (CAO/ARO/AIO-94). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:S124-5.
- Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomised trial. Cancer 1990;66:49-55.
- Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, 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.

32. Minsky B, Cohen A, Kemeny N, et al. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10:79-84.
33. Minsky B, Cohen A, Enker WE, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:289-95.
34. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, et al. Preoperative infusional chemo-radiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1025-9.
35. Zhu A, Willett C. Chemotherapeutic and biologic agents as radiosensitizers in rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:454-68.
36. Giralt J, Aranzazu E, Armengol M, et al. Epidermal growth factor receptor is a predictor of tumor response in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1460-5.
37. Chung GA, Kerr DJ. ABC of colorectal cancer. Innovative treatment for colon cancer. *BMJ* 2000;321:1397-9.