

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE**

I.S.S.S.T.E.

**RESULTADOS DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE
CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA
CONCOMITANTE PARA CÁNCER DE RECTO
LOCALMENTE AVANZADO**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA QUIRURGICA**

PRESENTA:

DR. RAFAEL VIVEROS LUNA

México, Distrito Federal, 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. LETICIA ROSAS ZÚÑIGA
ASESOR DE TESIS

DR. RAFAEL VIVEROS LUNA
AUTOR DE TESIS

DR. JORGE RAMÍREZ HEREDIA
TITULAR DEL CURSO

DRA. MARCELA GONZALEZ
DE COSSIO ORTIZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

INDICE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

MATERIAL Y METODOS

OBJETIVOS ESPECIFICOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ANEXOS

RESUMEN

La quimioradioterapia postoperatoria, es el tratamiento recomendado para paciente con cáncer de recto localmente avanzado. En los años recientes, resultados alentadores con quimioradioterapia preoperatoria han sido reportados, siendo el estudio más importante el reportado por el grupo de estudio Alemán.

En este estudio, reportamos la experiencia de nuestra institución con tratamiento neoadyuvante a base de quimioradioterapia concomitante para cáncer de recto localmente avanzado

METODOS

Se revisaron expedientes, de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (etapa clínica II y III) del servicio de Oncología del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo comprendido, de Enero del 2000 a Diciembre del 2005, quienes fueron tratados con quimioradioterapia concomitante neoadyuvante y posteriormente cirugía.

Todos los pacientes contaban, con reporte histopatológico preoperatorio y fueron etapificados de acuerdo a la American Joint Committee on Cáncer (AJCC), en base a tomografía axial computada y endoscopia.

El tratamiento preoperatorio consistió en 4 diferentes esquemas de quimioterapia a base de capecitabine, 5 Fluoracilo, leucovorin y oxaliplatino. La radioterapia administrada fue de 45 gys. en 25 fracciones. Y posteriormente cirugía en un lapso de 6-8 semanas.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 28 pacientes, quienes cumplieron con los criterios de inclusión. Obteniendo respuesta patológica completa en el 7.14%, presentando toxicidad grado 3 en el 21.42%, cirugía con preservación de esfínter en el 7.14, recurrencia de la enfermedad en el 10.71% y mortalidad del 25% durante el seguimiento.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos se encuentran por debajo de lo reportado en la literatura mundial, debido a la poca experiencia con la que contamos

Sin embargo, es de gran importancia poder comparar nuestros resultados, con lo reportado en la literatura mundial, para detectar nuestras deficiencias y tomar medidas correctivas, lo que repercutirá en beneficio para nuestros pacientes.

SUMMARY

The post surgery chemo radio therapy is the recommended treatment for the patient with rectum cancer locally advanced. In the recent years encouraging results have been reported with the pre operator chemo radio therapy, becoming the most important study that has been reported for German study group.

In this study, we reported our institution experience with the neo adjuvant, based on concomitant chemo radio therapy and after surgery.

METHODS

Expedients of patients with rectum cancer locally advanced (clinic stages II and III), of the oncology service of the National Medical Service 20 de Noviembre, in the period time from January 2000 to December 2005, those patients were treated with concomitant chemo radio therapy, neo adjuvant and later surgery.

All patients had an histopatological and pre surgery report, and were etapificated according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC), based on a computerized axial tomography and endoscope.

The pre surgery tratment consisted in 4 different schemes of chemo therapy based on capecitabine, 5 Fluoracilo, leucovorine ans oxaliplatino. The radio therapy was of 45 gys in fractions. And post surgery in between 6-8 weeks.

RESULTS

28 patients were included who accomplished the inclusion criteria. Getting a complete pathological answere in the 7.14%, showing toxicity grado of 3 in the 21.42%, surgery with sphincter preservation in the 7.14, disease recurrence in the 10.71% and mortality of the 25% during the fellow.

CONCLUSIONS

Due to the lack of experience, the results are lower than the reported in world literature. Nevertheless, its very important to compare our results with world literature, in order to detect diferencias, which means benefits to our patients.

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos del tratamiento del cáncer de recto, es el aumentar los procedimientos con conservación de la función esfínteriana, a la vez de mejorar las tasas de supervivencia disminuyendo las cifras de recurrencia local.

Estas técnicas no han conseguido un resultado estándar y fácilmente reproducible, habiendo una gran variabilidad en las tasas de recurrencia entre los distintos cirujanos y equipos quirúrgicos.(1)

Las mejoras en la estadificación de los tumores rectales, con la exploración digital rectal, la tomografía axial computarizada y la mayor precisión de la ecografía endorectal, han permitido seleccionar a grupos de pacientes que se beneficiaron con quimioterapia y radioterapia preoperatoria.(2,3)

El uso de radioterapia adyuvante para pacientes con cáncer de recto etapa clínica II-III, ha mejorada substancialmente la incidencia de recurrencia locorregional que con cirugía sola(1)

Las técnicas de resección del recto con intención curativa y preservación del esfínter se han desarrollado con el objetivo de aumentar la calidad de vida, pero es necesario poder seleccionar, los pacientes en los cuales la preservación del esfínter permite una función defecatoria normal.

La radioterapia y la quimioterapia se han utilizado como tratamiento complementario, habiéndose realizado muchos estudios con diferentes regímenes y combinaciones, desde hace aproximadamente 30 años.

Hasta hace poco tiempo, el comportamiento más habitual en los grupos Europeos y Americanos, es la utilización de la quimioradioterapia postoperatoria en relación con la estadificación patológica del espécimen quirúrgico.

La radioterapia preoperatoria se ha utilizado con objeto de disminuir las tasas de recurrencia, la mortalidad por cáncer y la cifra de supervivencia, en comparación a la cirugía sola.(4,5)

El estudio de cáncer rectal de Suecia es el primero que demuestra un aumento significativo de la supervivencia del 48% al 58% y unas tasas de recurrencia del 11% frente al 27% de la radioterapia preoperatoria de ciclo corto en todos los estadios de Dukes frente a la cirugía como único procedimiento.(6)

Los beneficios de la radioterapia preoperatoria son:

1.- Disminuir la masa tumoral

2.- Conseguir una infraestadificación ganglionar, permitiendo la posibilidad de aumentar la cirugía conservadora de la función esfínteriana.

3.- Disminuir la recurrencia locorregional.

Sin los efectos adversos de la radioterapia postoperatoria, principalmente la enteritis actínica, además, se puede realizar sin que tenga un impacto significativo en la morbimortalidad postoperatoria.

Existen varios trabajos, en los que la quimioradioterapia preoperatorio, permite aumentar las tasas de cirugía conservadora de esfínter sin aumento significativo de la mortalidad.

En Europa y Norte América, se ha usado la radioterapia con dosis convencional (45-50 gys, fraccionado en 1.8 a 2 gys por día) durante 5-6 semanas con quimioterapia concomitante seguida de cirugía de 4-8 semanas después.

El agente de quimioterapia más usado es 5 fluoracilo, sin embargo en la actualidad se ha usado múltiples agentes, entre ellos capecitabine, leucovorin, cisplatino, con resultados satisfactorios.(7,8,9,15)

Janjan y colaboradores, examinaron los índices de reducción tumoral y preservación de esfínter posterior a infusión continua de 5 FU en 117 pacientes con cáncer colorectal localmente avanzado. Los pacientes recibieron radioterapia de 45 gy. En 5 semanas concomitante con infusión continua de 5 Fu (300 mg/m²/día). Los índices de reducción tumoral fueron de 62% y los índices de respuesta completa de 27%.

69 tumores fueron localizados a menos de 6 cm. de margen anal de estos, 29 (42%) fueron resecados con procedimiento de preservación de esfínter, posterior a infusión continua de 5 FU. (10)

Chen y colaboradores, trato 31 pacientes con cáncer de recto mayor a T3 con bajas dosis de infusión continua de 5 FU (200-300 mg/m²/día) y 55.8 Gy de radiación, después del tratamiento preoperatorio, 74% de los tumores fueron clínicamente reducidos y 10% presentaron respuesta clínica completa. (11)

Wagman y colaboradores, reporto que la preservación de esfínter fue posible en 77% de pacientes después de radioterapia preoperatorio sola, en el grupo de pacientes con

enfermedad resecable, que fueron clínicamente evaluados para refección abdominoperineal.(12)

Seong y colaboradores, usaron capecitabine, con dosis bajas de leucovorin como quimioterapia preoperatorio en cáncer rectal irresecable, después de la quimiorradioterapia 61.5% de los pacientes con cáncer distal, recibieron cirugía preservadora de esfínter. En este estudio, la preservación de esfínter fue posible en 13 de 18 pacientes (72%) en tumores localizados a 5 cm o menos del margen anal . (13)

En 2 estudios aleatorizados fase III, capecitabine mostró menos toxicidad que bolos de 5- Fluoracilo con leucovorin (régimen de la Clínica mayo). (9,14)

Los índices reportados de preservación de esfínter en estudios fase II han variado de 17% a 89%. Estas diferencias son notables, considerando que los índices de reducción tumoral y respuesta patológica completa es similar en muchos estudios.

Sin embargo estas diferencias en los índices de preservación de esfínter, puede ser atribuido, a la inclusión de pacientes en estadios tempranos.(15)

En general se consideran candidatos a cirugía con preservación de esfínter a pacientes con tumor a 6 cm de margen anal.

Dos estudios en Estados Unidos que comparan la combinación de quimioterapia con radioterapia preoperatorio VS. Postoperatoria: NSABP R03 y El Intergrupo Gastrointestinal, no lograron acumular el numero suficiente de pacientes, para determinar alguna conclusión. Logrando documentar un incremento en la preservación de esfínter del 10% (44% VS 34%) pero con un incremento en la toxicidad severa (34% VS 23%) y un incremento en la mortalidad temprana (10% VS 6%). (16)

Quizás el estudio más importante que compara el tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante contra quimiorradioterapia adyuvante, es el reportado por el Grupo de Estudio Alemán de Cáncer de recto, el cual se realizo en el periodo comprendido de Febrero de 1995 a Septiembre del 2002. Incluyendo 823 pacientes aleatorizados a 2 grupos, 402 pacientes asignados al grupo de quimiorradioterapia adyuvante y 421 pacientes asignados al grupo de quimiorradioterapia neoadyuvante.

La radioterapia consistió de un total de 5040 cGy en 28 fracciones de 180 cGy, 5 veces a la semana, a la pelvis con técnica de 3 o 4 campos en caja, durante la primera y quinta

semana de radioterapia se administro 5 FU a infusión continua de 120 hrs. A una dosis de 1000 mgs./m² de superficie corporal, la cirugía fue llevada a cabo 6 semanas después de completar la quimioradioterapia.

Reportándose respuesta histopatológica completa de 8% para pacientes con QT-RT neoadyuvante y solo en 25% se presentaron ganglios positivos, en comparación con el 40% en el grupo de QT-RT adyuvante.

Los índices de resección completa y preservación de esfínter no presento diferencias en ambos grupos, sin embargo en 194 pacientes, valorados antes de ser aleatorizados, considerados candidatos a resección abdominoperineal, presentaron un incremento estadísticamente significativo, en la preservación de esfínter para pacientes que recibieron QT-RT neoadyuvante.

La mortalidad hospitalaria fue de 0.7% para el grupo de QT-RT neoadyuvante y e 1.3% par el grupo de QT-RT adyuvante.

Los índices de dehiscencia de anastomosis fue de 11% en el grupo de QT-RT neoadyuvante y 12% en el grupo de QT-RT adyuvante.

Los efectos tóxicos grado 3 y 4 ocurrieron en 27% de pacientes en el grupo de tratamiento neoadyuvante y en el 40% de los pacientes con tratamiento adyuvante.

La sobrevida a 5 años fue del 76% para el grupo de pacientes con tratamiento neoadyuvante y del 74% para el grupo de tratamiento adyuvante.

El índice acumulado a 5 años de recurrencia local fue del 6% en el grupo de tratamiento neoadyuvante y del 12% para el grupo de tratamiento adyuvante

Aunque no hubo beneficio en la supervivencia cuando se compararon ambos grupos, la quimioradioterapia neoadyuvante, es preferida ya que mostró ventajas en el control local, al presentar menor recurrencia local y menor toxicidad, así como un incremento en la cirugía preservadora de esfínter, en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.(17,18,19)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiarán a pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (EC II y III), de acuerdo a la American Joint Committee on Cancer (AJCC), quienes fueron tratados con quimioterapia y radioterapia neoadyuvante concomitante, y posteriormente cirugía en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre en el periodo comprendido de Enero del 2000 a Diciembre del 2005.

Todos los pacientes deben contar con reporte histopatológico, así como colonoscopia inicial TAC de abdomen, marcador tumoral (ACE), radiografía de tórax y estudios de laboratorio.

Así como cumplir con los criterios de inclusión establecidos.

Se dará seguimiento postoperatorio a los pacientes, con citas subsecuentes a consulta externa, donde se realizarán colonoscopia de control, radiografía de tórax, pruebas de función hepática y marcador tumoral (ACE).

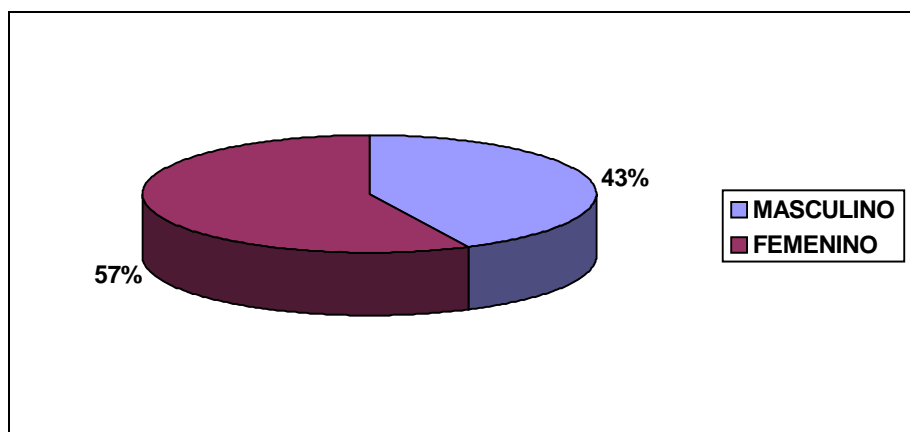
Se analizará, la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante, tipo de cirugía, recurrencia, persistencia y sobrevida

RESULTADOS

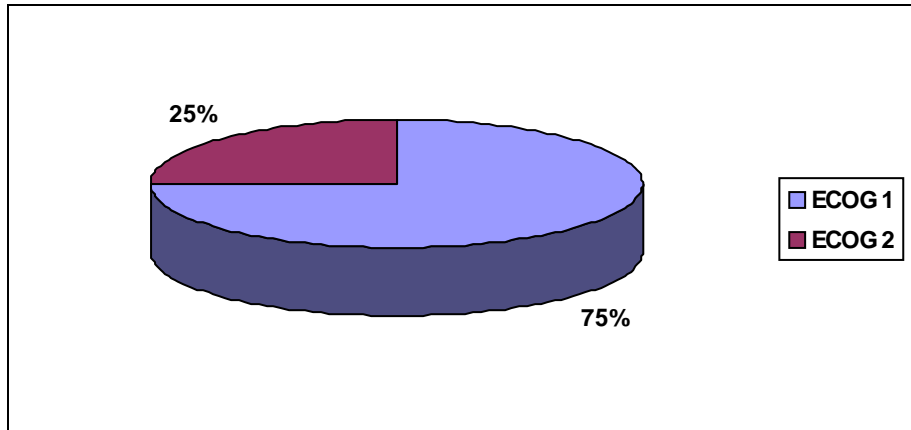
Se revisaron expedientes de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (EC II y III), quienes recibieron tratamiento neoadyuvante a base de quimioterapia y radioterapia concomitante, seguidos de cirugía. En el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo comprendido de Enero del 2000 a Diciembre del 2005.

Todos los pacientes fueron etapificados de acuerdo a la American Joint Committee on Cáncer (AJCC), mediante colonoscopia, radiografía de tórax y Tomografía abdomino-pelvica, ya que en nuestro Hospital no contamos con ultrasonido endoscópico, además de cumplir con los criterios de inclusión estipulados.

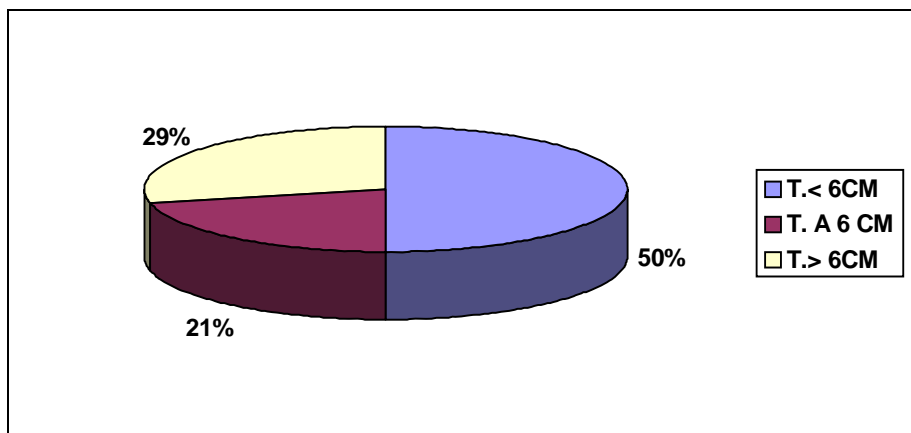
Un total de 28 pacientes fueron incluidos en el estudio, 16 pacientes femeninos y 12 pacientes masculinos, con media de edad de 48 años (rango de 22-74 años).



Todos los pacientes con adecuado estado funcional, 21 pacientes con ECOG 1 y 7 pacientes con ECOG de 2.

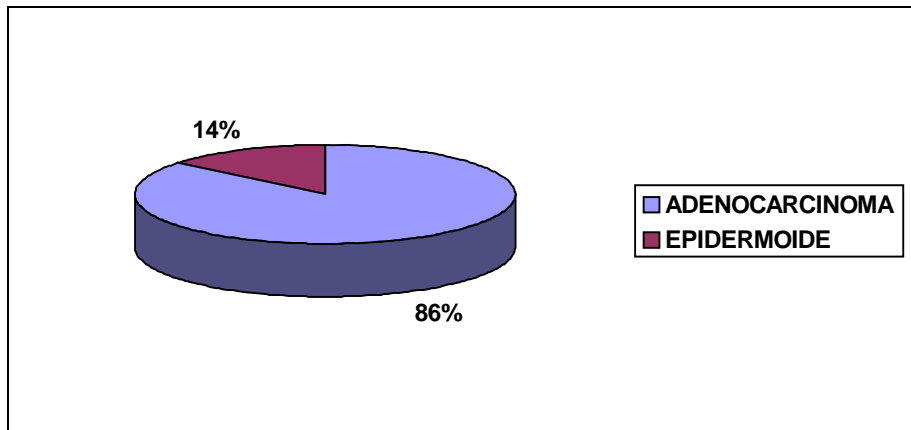


Con tumor de recto a una distancia de margen anal de 2 a 14 cm, 14 paciente con tumor a menos de 6 cm, 6 pacientes con tumor a 6 cm, y 8 pacientes con tumor a más de 6 cm

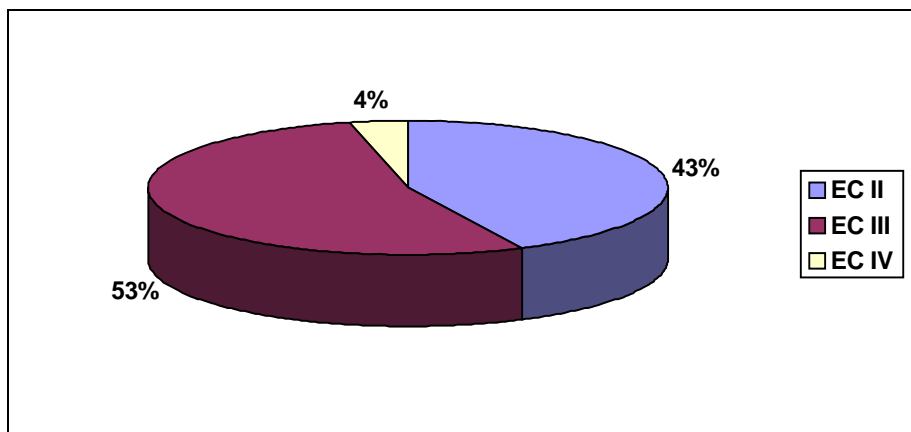


Con una media de porcentaje de obstrucción de 60% (rango de 20 – 100%).

En cuanto al tipo histológico, 24 adenocarcinomas y 4 epidermoide.



Etapa clínica, 12 pacientes EC II, 15 pacientes EC III y 1 paciente EC IV



Se usaron cuatro esquemas diferentes de quimioterapia:

5 Fluoracilo + Leucovorin que incluyo 10 pacientes.

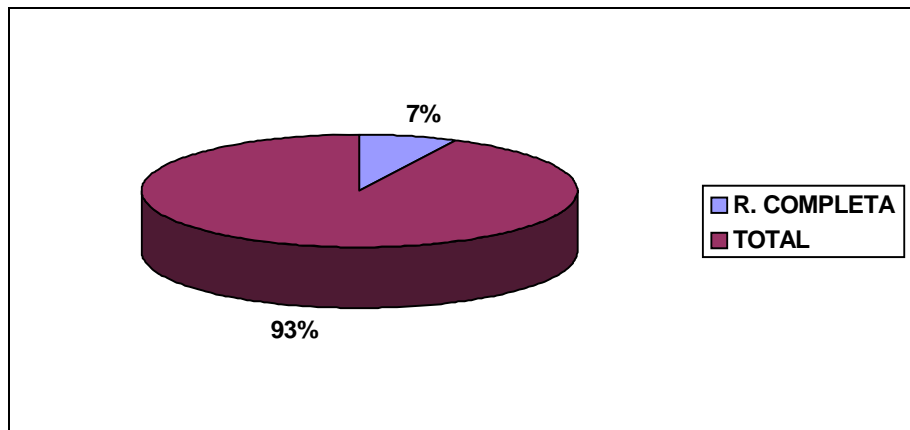
Capecitabine con 7 pacientes.

5 Fluoracilo + Oxaliplatino con 7 pacientes

Capecitabine + Oxaliplatino con 4 pacientes

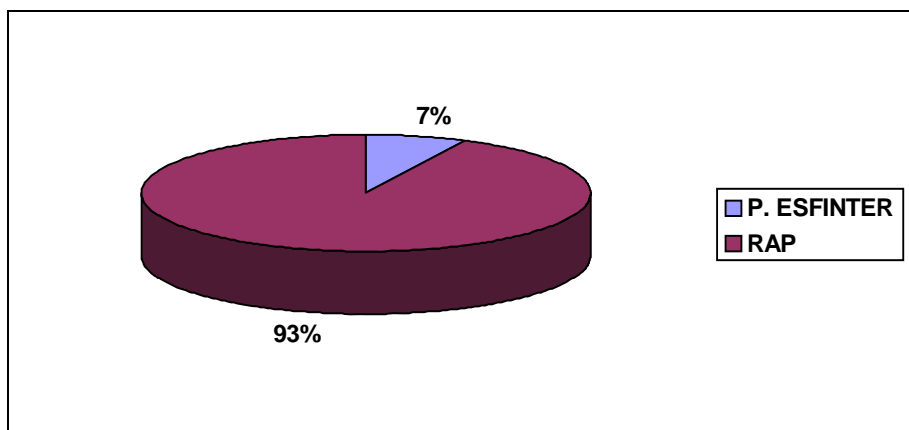
Todos los pacientes fueron tratados con radioterapia 45 Gy en 2 fracciones

Se presento respuesta histopatológica completa en 2 pacientes, correspondiendo a un 7.14%, etapificados inicialmente como EC II, y quienes fueron tratados con esquema de Quimioterapia a base de Capecitabine + Oxaliplatino 1 paciente y 5 Fluoracilo + Leucovorin el otro paciente.

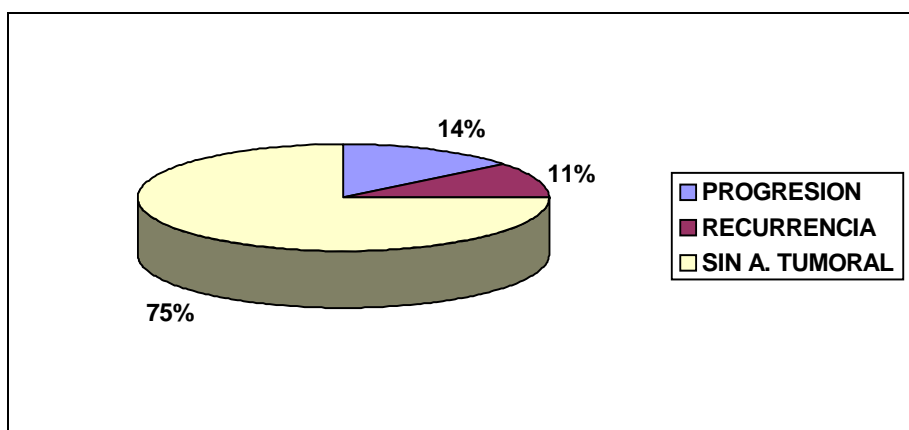


Presentándose toxicidad grado 3 en 6 pacientes lo que representa 21.42%, predominando en esquemas de quimioterapia que contienen oxaliplatino.

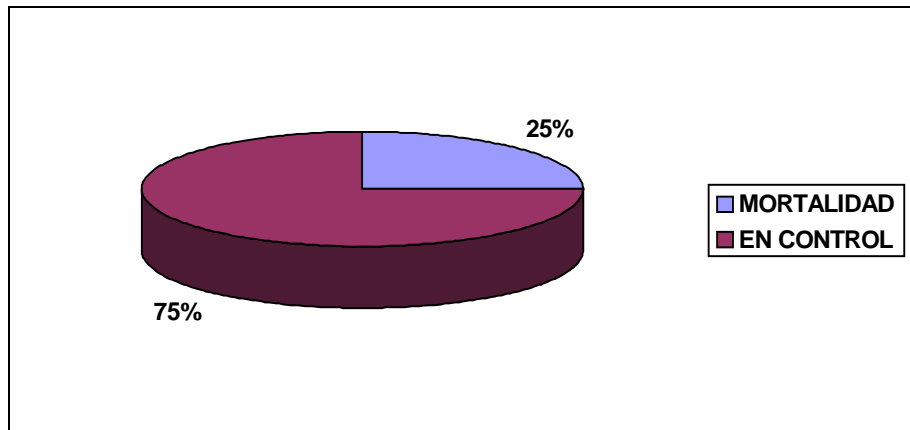
Se logro preservación de esfínter en 2 pacientes, correspondiendo a un 7.14%, quienes presentaron tumor a 6 cm y 10 cm de margen anal, etapificados inicialmente como EC II un paciente y EC III el otro paciente y quienes fueron tratados con esquema de quimioterapia a base de Capecitabine un paciente y 5 Fluoracilo + Oxaliplatino el otro paciente.



En cuanto a recurrencia y progresión, 4 pacientes presentaron progresión de la enfermedad lo que representa el 14.28% y 3 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad lo que representa el 10.71%, de los cuales 6 inicialmente fueron etapificados como EC III y 1 EC IV, sin determinar un predominio en cuanto al esquema de quimioterapia utilizado



La mortalidad durante el seguimiento hasta el momento es de 7 pacientes lo que representa el 25%



DISCUSIÓN

Uno de los objetivos del tratamiento del cáncer de recto es el aumentar los procedimientos con conservación de la función esfinteriana, a la vez de mejorar las tasas de supervivencia, disminuyendo las cifras de recurrencia locorregional.

El tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante neoadyuvante, para cáncer de recto localmente avanzado, es una modalidad de tratamiento aceptada mundialmente.

El interés en quimioradioterapia preoperatorio, esta basado no solo en mejorar las expectativas de supervivencia, sino también en sus potenciales ventajas, como son disminuir las complicaciones de la quimioradioterapia postoperatoria, así como la reducción tumoral, que permita la preservación de esfínter.

Existen varios estudios en los cuales el tratamiento preoperatorio, permite, aumentar las tasas de cirugía conservadora de esfínter.

No está definitivamente definido el papel de la quimioradioterapia preoperatoria, cuál es el mejor régimen y la mejor combinación con la quimioterapia.

El agente de quimioterapia más usado es el 5 fluoracilo, sin embargo en la actualidad se están usando esquemas a base de capecitabine, oxaliplatino y leucovorin

Los índices reportados de preservación de esfínter en diverso estudios varían de 17% A 89%.

En general, se consideran candidatos a cirugía con preservación de esfínter, a pacientes con tumor a 5-6 cm de margen anal.

El estudio más importante que compara la quimioradioterapia neoadyuvante contra quimioradioterapia adyuvante, es el reportado por el grupo de estudio Alemán. En el cual se concluye que aunque no hubo beneficio en la supervivencia cuando se compararon ambos grupos, la quimioradioterapia neoadyuvante, es preferida ya que mostró ventajas en el control local, al presentar menor recurrencia local y menor toxicidad, así como un incremento en la cirugía preservadora de esfínter, en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado

En nuestro estudio se incluyeron 28 pacientes en 5 años de estudio, lográndose respuesta histopatológica completa en 7.14%, preservación de esfínter en 7.14 de los pacientes

Toxicidad en el 21.42% y una mortalidad durante el seguimiento de 25%

Lo cual se encuentra por debajo de lo reportado en la literatura mundial, debido a la poca experiencia con la que contamos.

CONCLUSIONES

Consideramos que nuestros resultados, se encuentran por debajo de lo reportado en la literatura mundial debido a la poca experiencia, además de no contar, con equipo necesario, para la adecuada etapificación de los pacientes, como es ultrasonido endoscópico.

Sin embargo, es de gran importancia poder comparar nuestros resultados, con lo reportado en la literatura mundial , para detectar nuestras deficiencias y tomar medidas correctivas, lo que repercutirá en beneficio para nuestros pacientes.

A pesar de pertenecer a un Hospital de concentración, nuestra casuística es limitada, teniendo en promedio 6 casos por año, lo cual no ha permitido mejorar nuestra técnica quirúrgica, que permita ofrecer tratamiento conservador a pacientes con tumores a 5 cm de margen anal, considerando necesario el adiestramiento en centros especializados del personal quirúrgico, y así lograr mejoría en nuestros resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Vincent T. De Vita, Et al. *Cáncer Principios y Práctica de Oncología*. 2005, capítulo 29 sección 9, 7ª edición, editorial Panamericana.
- 2.- Pijil M. et al. Radiology of colorectal cáncer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 887-898
- 3.- Hünerbein M. Endorectal ultrasound in rectal caner. *Colorectal Dis* 2003; 5: 402-405
- 4.- Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001;358:1291.
- 5.- Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008.
- 6.- Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980.
- 7.- Smalley S, Benedetti J, Williamson S, et al. Intergroup 0144—phase III trial of 5-FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in postoperative adjuvant rectal cancer. Bolus 5-FU vs prolonged venous infusion (PVI) before and after XRT vs bolus-5-FU + leucovorin (LV) + levamisole (LEV) before and after XRT + bolus 5-FU + LV. *ASCO Proceedings* 2003;22:251.
- 8.- Jun-Sang Kim, Et al. Preoperative Chemoradiation using oral Capecitabine in Locally Advanced Rectal Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol.. Phys.* 2002; 54, No.2: 403-408
- 9.- Twelves c, Boyer M, Findlay M, et al. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compard with 5-fluoracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2001; 37:597-604
- 10.- Janjan NA, Khoo Vs, Abbruzzese J, et al. Tumor Downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cáncer. The

M.D. Anderson Center Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44: 1027-1038

11.- Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, et al. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30: 169-175.

12.- Wagman RW, Minsky BD, et al. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: Long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 51-57

13.- Seong J, Cho Jh, Kim Nk, et al. Preoperative chemoradiotherapy with oral doxifluridine plus low dose oral leucovorin in unresectable primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 435-439.

14.- Hoff PM, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19 : 2282-2292

15.- J. Feliu, J. Calvillo, et al, Neoadjuvant therapy of rectal carcinoma with UFT-leucovorin plus radiotherapy. *Annals of Oncology* 2002; 13: 730-736

16.- Roh MS, Petrelli N, Wieand L, et al. Phase III randomized trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-03). In: ASCO 37th annual meeting, San Francisco, CA, 2001:123

17.- Sauer R, Group GRC. 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.

18.- Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al. Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: a progress report a phase-III randomized trial (protocol CAO/ARO/AIO-94). *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 173-181

19.- Soauer R, Heinz Becker, et al. Preoperative versus Posoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351: 1731-1740