

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Quimioradioterapia neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado

Ocanto A ¹, Rodríguez I ², Belinchón B ²,
Glaría L ², Morera M ³.

RESUMEN

El tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia radiosensibilizante es el estándar de tratamiento para el cáncer de recto localmente avanzado (CRLA). El objetivo de este estudio es analizar la respuesta patológica tras el tratamiento neoadyuvante. Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto desde enero 2018 a diciembre 2018 en el Servicio de Oncología-Radioterápica del Hospital Universitario La Paz. Se incluyeron 51 pacientes. Un grupo de pacientes (82,4%) se trató con radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT) con una dosis de 45 Gray (Gy) sobre pelvis y una sobreimpresión de 5,4 Gy sobre tumor primario y otro grupo (17,6%) se trató con radioterapia con técnica de arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT) y verificación diaria con radioterapia guiada por imágenes (IGRT) con una dosis de 53,7 Gy en pelvis con sobreimpresión concurrente al tumor. La dosis de capecitabina oral fue de 850 mg/m² dos veces al día durante el tratamiento. Todos los pacientes fueron reevaluados con resonancia magnética (RM) post-neoadyuvancia. Los pacientes se operaron entre 6-8 semanas tras quimioradioterapia. La respuesta patológica completa fue de 15,6% y la respuesta patológica parcial de 80,5% con una tasa global de *downstaging* de 33%. Se concluye que la quimioradioterapia neoadyuvante es un tratamiento seguro con aceptables tasas de control local en los pacientes con CRLA con escasa toxicidad aguda.

Palabras clave: Quimioradioterapia; cáncer; recto; respuesta patológica.



1. Residente de Oncología-Radioterápica Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.
2. Adjunto de Oncología-Radioterápica Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.
3. Jefe de Servicio de Oncología-Radioterápica Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

Calle Abades 12, bajo derecha,
Madrid, España. CP: 28012
E-mail:
abraham.ocanto@gmail.com

Recibido: 16 de abril de 2020.
Aceptado: 3 de octubre 2020.
Publicado: 16 de octubre 2020.

Para citar este artículo/For
reference this article:
Ocanto A, Rodríguez I,
Belinchón B, Glaría L, Morera M.
Quimioradioterapia
neoadyuvante en cáncer
de recto localmente
avanzado. Acta Cient
Estud. 2020;
13(3):73-81. Disponible en:
<http://actacientificaestudiantil.com.ve/vol-13-num-3-a1/>

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Chemoradiotherapy neoadjuvant in local advance rectal cancer

Ocanto A ¹, Rodríguez I ², Belinchón B ²,
Glaría L ², Morera M ³.

ABSTRACT

Neoadjuvant treatment with radiotherapy and radiosensitizing chemotherapy is the standard of treatment for locally advanced rectal cancer (LARC). The objective of this study is to analyze the pathological response after neoadjuvant treatment. This is a descriptive and retrospective observational study in patients diagnosed with rectal adenocarcinoma from January 2018 to December 2018 at the Radiation Oncology Department of Hospital Universitario La Paz. 51 patients were included. One group of patients (82.4%) was treated with three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) with a dose of 45 Gray (Gy) on the pelvis and an boost of 5.4 Gy on the primary tumor and another group (17.6 %) was treated with radiotherapy with volumetric arcotherapy technique (VMAT) and daily verification with image-guided radiotherapy (IGRT) with a dose of 53.7 Gy in the pelvis with concurrent tumor boost. The oral capecitabine dose was 850 mg/m² twice daily during treatment. All patients were reevaluated with post-neoadjuvant magnetic resonance imaging (MRI). The patients underwent surgery 6-8 weeks after chemoradiotherapy. Complete pathological response was of 15.6% and partial pathological response of 80.5% with an overall downstaging rate of 33%. It is concluded that neoadjuvant chemoradiotherapy is a safe treatment with acceptable local control rates in patients with LARC with little acute toxicity.

Key words: Chemoradiotherapy; cancer; rectum; pathological response.



1. Residente de Oncología-Radioterápica Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.
2. Adjunto de Oncología-Radioterápica Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.
3. Jefe de Servicio de Oncología-Radioterápica Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

Calle Abades 12, bajo derecha,
Madrid, España. CP: 28012
E-mail:
abraham.ocanto@gmail.com

Recibido: 16 de abril de 2020.
Aceptado: 3 de octubre 2020.
Publicado: 16 de octubre 2020.

Para citar este artículo/For reference this article:
Ocanto A, Rodríguez I, Belinchón B, Glaría L, Morera M. Quimioradioterapia neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado. Acta Cient Estud. 2020; 13(3):73-81. Disponible en: <http://actacientificaestudiantil.com.ve/vol-13-num-3-a1/>

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, después de las enfermedades cardiovasculares. Se estima un aumento de su incidencia en la población mundial de hasta 70% en las siguientes décadas, alcanzando aproximadamente 24 millones de casos en 2035. Los tumores más frecuentes en el mundo para el año 2012 (últimos datos disponibles a nivel mundial estimados por los proyectos EUCAN y GLOBOCAN, de la Organización Mundial de la Salud) fueron: pulmón, mama, colorrecto, próstata, estómago e hígado [1].

En España, para el año 2017, se estimaron 228.482 casos nuevos de cáncer, siendo el cáncer colorrectal (CCR) el más frecuente, seguido del cáncer de próstata, pulmón, vejiga y estómago, según lo publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica [1].

De acuerdo a datos proporcionados por la Sociedad Anticancerosa de Venezuela [2], se estimaron para el año 2017, 52.855 nuevos casos de cáncer con una tasa de mortalidad en Venezuela de 84,34 defunciones por cada 100.000 habitantes. En cuanto al cáncer colorrectal se determinó una tasa de mortalidad estimada estandarizada para el año 2017 de 5,75 para mujeres y 6,82 en hombres. La ausencia de síntomas en los estadios tempranos de la enfermedad es la razón por la cual la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados. El CCR puede ser prevenido a través de un screening poblacional: determinación de sangre oculta en heces en la población sana entre 50 y 69 años.

Históricamente en el cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) el tratamiento radioterápico con o sin quimioterapia [3,4] ha sido establecido como tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía, debido a que reduce las tasas de recurrencia local y de acuerdo a algunos estudios aumenta

la supervivencia [5,6]. El tratamiento de radioterapia con quimioterapia concurrente (ciclo largo) induce la disminución del estadio clínico del tumor (*downstaging*) y puede potencialmente aumentar a la preservación del esfínter anal.

El esquema de radioterapia hipofraccionada (ciclo corto) y cirugía inmediata es un tratamiento neoadyuvante adecuado [7], aunque este último no induce *downstaging* [8, 9]. Sin embargo, hay estudios que han objetivado una regresión tumoral para este tipo de tratamiento cuando el tiempo de la cirugía es retrasado. Las potenciales ventajas del ciclo corto de tratamiento radioterápico están basadas en sus bajas tasas de toxicidad cuando son comparadas con los esquemas de quimioradioterapia [9]. Múltiples estudios han comparado ambos esquemas de tratamiento, determinándose en algunos estudios que la supervivencia total era más alta en el grupo tratado con quimioradioterapia [10], sin embargo, otros estudios no mostraron diferencias en el control local y supervivencia [11,12,13].

Basado en las ventajas del tratamiento neoadyuvante de radioterapia concomitante con quimioterapia, se analizó retrospectivamente una cohorte de pacientes con diagnóstico de CRLA tratado con quimioradioterapia neoadyuvante de manera de tener datos autóctonos de eficacia y seguridad de este tratamiento en los pacientes del Hospital Universitario La Paz, en Madrid y compararlos con descrito en la literatura de otros centros.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y criterios de inclusión: se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto localmente avanzado, derivados al servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario La Paz para valoración

de tratamiento neoadyuvante desde el 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2018.

Se recolectaron datos demográficos de todos los pacientes, incluyendo: historia clínica, examen físico, colonoscopia, biopsia, RM pélvica, marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario (CEA) y Ca 19.9), Tomografía computarizada (TC) abdomino-pélvico y cirugía realizada post-neoadyuvancia. Se documentó el estado clínico (cTNM) y patológico (pTNM) de acuerdo a la 8va clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y el grado de toxicidad durante el tratamiento neoadyuvante de acuerdo a la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 4.0.

Objetivo principal:

– Evaluar la respuesta patológica tras la cirugía determinada por el grado de regresión tumoral de Dworak (**Tabla 1**).

Objetivos secundarios:

– Comparar los hallazgos del estudio de resonancia magnética (RM) al diagnóstico con la RM post-neoadyuvancia.
– Determinar el grado de toxicidad durante el tratamiento.

Grado de regresión tumoral	Definición
Grado 0	Sin regresión tumoral.
Grado 1	Masa tumoral predominante con fibrosis obvia y/o vasculopatía.
Grado 2	Cambios fibróticos predominantes con escasas células tumorales ó grupos celulares fáciles de encontrar.
Grado 3	Muy pocas células tumorales (díficiles de hallar microscópicamente) en tejido fibroso con o sin sustancia mucosa.
Grado 4	Regresión total o respuesta patológica completa. Sin células tumorales, sólo fibrosis.

Tabla 1: Grado de regresión tumoral de Dworak

Descripción de la muestra: 51 pacientes (masculinos 31 / femeninos 20), con una media de edad de 65,58 años diagnosticados con adenocarcinoma de recto y con indicación de tratamiento neoadyuvante (**Tabla 2**). 3 de ellos presentaron enfermedad a distancia al diagnóstico (metástasis hepáticas que fueron resecadas quirúrgicamente sin complicaciones).

Radioterapia: A toda la muestra se le realizó TC de simulación con un sistema de inmovilización adecuado (*belly-board*). Se contornearon los volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo de acuerdo a las guías: *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). El tratamiento radioterápico se planificó usando el planificador Monaco de Elekta (v. 5.00.00). Los pacientes se trataron con técnica tridimensional conformada (3D-CRT) con 4 campos de tratamiento (AP, PA, LI y LD) y una dosis prescrita de 45 Gray (Gy) a pelvis seguida de una sobreimpresión de 5,4 Gy a nivel del tumor con fraccionamiento de 1,8 Gy/fracción. Se realizaron verificaciones semanales del tratamiento a través de imágenes portales. Un grupo de pacientes (9/51) se trataron con técnica de Arcoterapia Volumétrica de Intensidad Modulada (VMAT) guiada por imágenes (cone beam), con una dosis prescrita de 45 Gy a nivel de la enfermedad subclínica y concurrente sobreimpresión con escalada de dosis hasta 53,7 Gy a nivel tumoral. La dosis de capecitabina concomitante fue de 850 mg/m², dos veces al día durante los días de radioterapia. Los controles hematológicos se realizaron semanalmente, así como la evaluación clínica de los pacientes, donde se evaluó la toxicidad aguda gastrointestinal, urinaria y dérmica de acuerdo a los criterios CTCAE v4.0.

RM: La RM fue solicitada previo al tratamiento neoadyuvante y al finalizar el mismo en toda la muestra. En ambas pruebas de imagen se valoró: tamaño de la lesión, invasión vascular

extramural (IVE), depósitos tumorales satélites (DTS), margen de resección circunferencial (MRC) e infiltración del esfínter anal (IEA). Los mismos parámetros fueron evaluados tras la cirugía.

Características	n = 51
Edad	
Media	65,58
Rango	34-88
Sexo	
Masculino	31 (60,78%)
Femenino	20 (39,22%)
cTNM	
T2	5 (9,8%)
T3	40 (78,44%)
T4	6 (11,76%)
N positivo	47 (92,15%)
N negativo	4 (7,85%)
Estadio Tumoral	
IIB	6 (11,76%)
IIA	21 (41,18%)
IIIB	21 (41,18%)
IVA	3 (5,88%)
Grado de diferenciación	
G1	7 (13,72%)
G2	22 (43,14%)
G3	6 (11,76%)
Desconocido	16 (31,38%)
Localización	
≤5 cm	22
5-10 cm	24
≥10 cm	5
CEA (ng/ml)	
Media	4,98
Rango	0-53
Desconocido	19
Ca 19.9 (UI/ml)	
Media	21,16
Rango	0-122,70
Desconocido	27
Tratamiento radioterápico	
Quimioradioterapia (3D-CRT)	42 (82,4%)
Quimioradioterapia (VMAT)	9 (17,6%)

Tabla 2. Características generales de los pacientes.

Tratamiento quirúrgico: Todos los pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica tras completar el tratamiento neoadyuvante. Se realizó una resección anterior ultrabaja (RAUB) en 19 pacientes (37,2%), resección anterior baja (RAB) en 14 pacientes (27,4%) y amputación abdomino pélvica (AAP) en 18 pacientes (35,4%). La cirugía se realizó en un promedio de 9 semanas (rango 6-19) luego de completar el tratamiento neoadyuvante. En un paciente el tiempo de cirugía se retardó hasta 15 semanas debido a un ingreso hospitalario por neutropenia febril y en otro paciente la cirugía se retrasó hasta 19 semanas por la punción con aguja fina (PAAF) de un nódulo pulmonar sospechoso con resultado negativo para malignidad.

Marcadores tumorales: Se determinó el CEA en 36/51 pacientes (65,45%). El Ca 19.9 fue determinado en 28/51 pacientes previo al tratamiento (50,9%) y fue solo analizado en 21/51 pacientes tras la cirugía.

Análisis estadístico: Los datos fueron analizados usando el software estadístico IBM SPSS Statistics 23.0. Las variables descriptivas fueron agrupadas y la comparación estadística fue hecha entre los datos recolectados de la RM pre y post-neoadyuvancia, así como la respuesta patológica después de la cirugía. Los datos con distribución normal fueron analizados con el test de chi-cuadrado y aquellos que no cumplían distribución normal con el test de Wilcoxon.

RESULTADOS

Tratamiento: Todos los pacientes fueron tratados con radioterapia en concomitancia con capecitabina. El promedio de número de días de tratamiento neoadyuvante fue de 42 días (rango 36-58).

Respuesta por RM: El promedio del tamaño tumoral pre-tratamiento fue de 5,23cm (DE±1.69) y post-tratamiento 3,51cm (DE±1,84), determinándose una reducción del 33%. Después de un análisis de correlación, la reducción fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

La IVE fue objetivada en 45 pacientes (81,8%) y se valoró con el test de chi-cuadrado sin mostrar cambios significativos ($p=0,687$). El DTS determinado en 27 pacientes (50,9%) y analizado con el test de chi-cuadrado no mostró cambios estadísticamente significativos ($p=1,00$) y la IEA recogida en 48 pacientes (87,3%) no mostró cambios significativos ($p=0,625$). El MRC analizado con el test de Wilcoxon fue estadísticamente no significativo ($p=0,73$).

Respuesta patológica: la respuesta patológica tumoral fue analizada en la pieza quirúrgica usando el grado de regresión de Dworak (ver tabla 3).

Grado de regresión tumoral	N=51 (100%)
Grado 0	2 (3,9%)
Grado 1	12 (23,6%)
Grado 2	19 (37,2%)
Grado 3	10 (19,7%)
Grado 4	8 (15,6%)

Tabla 3: Grado de regresión de Dworak

En pacientes con respuesta patológica completa (RPC), un análisis independiente fue realizado (ver tabla 4).

Marcadores tumorales: El CEA al diagnóstico fue de 4,98 ng/ml (0-53) y de 3,78 ng/ml (0-68,5) después de la cirugía. El Ca 19.9 antes del tratamiento neoadyuvante fue de 21,16 U/ml (0-122) y tras la cirugía de 15,25 U/ml (0-90,60).

Toxicidad aguda: La toxicidad aguda objetivada durante el tratamiento quimiorradioterápico fue documentada de acuerdo a los grados de severidad indicados por la escala CTACE v4.0 (ver tabla 5) No se registró toxicidad grado 4-5 en ninguno de los pacientes de la muestra estudiada.

Variables	Pacientes
RPC* en RM	8 (100%)
Ausencia de lesión en RM*	1 (12,5%)
Fibrosis en RM	7 (87,5%)
RPP*	41 (80,5%)
RP* con técnica VMAT	9 (100%)
RPC	2 (33%)
RPP	6 (67%)

Tabla 4: Análisis de respuesta patológica. * RPC: Respuesta patológica completa. RM: Resonancia Magnética. RPP: Respuesta patológica parcial. RP: Respuesta patológica.

DISCUSIÓN

De acuerdo con las guías de práctica clínica de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [14], ambos esquemas de radioterapia (ciclo corto con radioterapia exclusiva y ciclo largo con quimio-radioterapia) para el cáncer de recto localmente avanzado son aceptados.

La RM es una prueba diagnóstica indispensable para la correcta estadificación y selección del tratamiento en pacientes con cáncer de recto [15,16,17]. La decisión de si un paciente es o no candidato a escisión meso-rectal con o sin tratamiento neoadyuvante es hecha de acuerdo a los hallazgos de la RM [18], tacto rectal y rectoscopia. En la cohorte estudiada la RM post-neoadyuvancia no siempre se correlacionó con los hallazgos descritos

en la pieza anatomopatológica, existiendo discrepancia entre la RPC histológica y hallazgos de forma inespecífica o incluso posibilidad de persistencia tumoral en la RM.

Grado	Piel	Gastrointestinal	Urinaria
0	6 (11,7%)	14 (27,5%)	23 (45%)
1	30 (58,8%)	22 (43,1%)	22 (43,2%)
2	14 (27,6%)	15 (29,4%)	6 (11,8%)
3	1 (1,9%)	0	0

Tabla 5: Toxicidad aguda determinada durante el tratamiento radioterápico con la escala CTACE v4.0

La RM nos permite identificar el tumor primario, su tamaño y adenopatías locoregionales, detecta la presencia de IVE, identifica la relación del tumor con las estructuras adyacentes incluyendo la fascia mesorectal y el esfínter anal. Todas estas características permiten el diagnóstico de tumores de recto localmente avanzado (T3–T4, N1–N2) en los cuales el tratamiento neoadyuvante está indicado. Una reevaluación con RM permite evaluar la respuesta al tratamiento, así como decidir el manejo quirúrgico [19,20].

Existen múltiples meta-análisis que han comparado los dos tipos de tratamientos neoadyuvantes sin encontrar diferencias estadísticamente significativas [21, 22, 23, 24].

Por otra parte el estudio Stockholm III [9], incluyó un brazo donde los pacientes tratados con esquema corto fueron operados entre 4–8 semanas después de finalizar el tratamiento, obteniendo altas tasas de *downstaging* (11,8%) comparado con cirugía inmediata (1,7%), lo cual abre una nueva opción en el tratamiento de estos pacientes, en cuanto al control local comparado con quimioradioterapia.

El estudio RAPIDO TRIAL [25] comparó el esquema corto de radioterapia seguida de quimioterapia neoadyuvante (seis ciclos de CAPOX o 9 ciclos de FOLFOX) y cirugía diferida con el esquema largo de radioterapia (tratamiento estándar) en concomitancia con capecitabina, seguido de cirugía y en algunos casos quimioterapia adyuvante, obteniéndose bajas tasas de metástasis a distancia (19,8% vs 26,6%) y recaída locoregional (8,7% vs 6%) a los 3 años comparado con el tratamiento estándar, además una tasa de respuesta patológica completa del 27,7% vs 13,8% del brazo estándar que pudiese contribuir a la preservación de órganos.

El estudio fase III PRODIGE 23 [26] comparó el esquema largo de radioterapia neoadyuvante con capecitabina radiosensibilizante precedido de quimioterapia neoadyuvante (mFOLFIRINOX) vs tratamiento estándar de quimio-radioterapia seguido de cirugía y quimioterapia adyuvante, objetivándose una tasa de RPC del 11,7% vs 27,5%, supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de 68,5% vs 75,7% y supervivencia libre de metástasis del 71,7% vs 78,8% respectivamente. Por tanto los autores concluyeron de que este esquema con quimioterapia neoadyuvante previo al tratamiento estándar de quimio-radioterapia es otra opción segura y con aceptables tasas de RPC.

Los pacientes presentaron un *downstaging* estadísticamente significativo (33%), y tasas de RPC (15,6%) similar a lo documentado en la literatura que lo ubican en torno a 14–16% [27, 28, 29]. Por tanto en estos casos se puede plantear la estrategia *watch and wait* en función de disminuir comorbilidades y mejorar calidad de vida.

La toxicidad aguda documentada coincide con lo reportado en la literatura con mínima toxicidad grado III y escasa y prácticamente ausente grado IV. [30].

Como limitación del estudio se encuentra el limitado número de pacientes que dificulta la comparación de técnicas de radioterapia (VMAT vs 3D-CRT), ser un estudio retrospectivo con escaso seguimiento en el tiempo para determinar supervivencia y tasas de recaída local y a distancia.

CONCLUSIONES

La respuesta patológica completa y parcial fue similar a otras cohortes descritas en la literatura.

Los criterios para la elección del tratamiento de cáncer de recto localmente avanzado (radioterapia exclusiva o quimioradioterapia) no están unificados y

no se ha demostrado superioridad de uno sobre otro, por lo que actualmente se aceptan ambos esquemas.

La RM se ha convertido en la prueba de imagen necesaria para el diagnóstico y estadiaje de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, de la mano con el tacto rectal y la rectoscopia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin* [Internet]. 2018; [Consultado 03 Oct 2020] 68:394-424. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>
2. Sociedad Anticancerosa de Venezuela: Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe pronósticos e incidencia de cáncer en Venezuela, año 2017. [Internet]. [Consultado 3 Jul 2019]. Disponible en <https://www.cancervenezuela.org/descargas/boletin-incidencia-mortalidad-cancer-informe-pronosticos-mortalidad-venezuela-2017.pdf>
3. VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001; [Consultado 03 Sep 2019] 19(21):4097-4106. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11689577/>
4. Hoff PM, Ansari R, 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* [Internet]. 2001. [Consultado 03 Sep 2019] 15;19(8):2282-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11304782/>
5. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2001. [Consultado 03 Sep 2019] 358(9290):1291-1304. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11684209/>
6. Glimelius B, Grönberg H, Järhult J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* [Internet] 2003. [Consultado 03 Sep 2019] 42: 476-492. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14596508/>
7. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, et al. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *J Cancer*. [Internet] 1995. [Consultado 03 Sep 2019] May 1;75(9):2269-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7712435/>
8. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein K, et al. Pathology Review Committee and the Cooperative Clinical Investigators. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol*. [Internet] 2001 [Consultado 03 Sep 2019] Apr 1;19(7):1976-84. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/11283130>
9. Johan E, Torbjörn H, David P, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* [Internet] 2017 [Consultado 03 Sep 2019] 18: 336-46. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30086-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30086-4/fulltext)
10. Kairevičė L, Latkauskas T, Tamelis A, et al. Preoperative long-course chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus short-course radiotherapy without adjuvant chemotherapy both with delayed surgery for stage II-III resectable rectal cancer: 5-Year survival data of a randomized controlled trial. *Medicina (Kaunas)*. [Internet] 2017. [Consultado 06 Sep 2019] 53(3):150-158. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28690144/>
11. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. [Internet] 2006. [Consultado 06 Sep 2019] Oct;93(10):1215-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16983741/>
12. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-

course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*. [Internet] 2012 [Consultado 06 Sep 2019] Nov 1;30(31):3827-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23008301/>

13. Eitta MA, El-Wahidi GF, Fouda MA, et al. Preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer: a prospective randomized study of two different approaches. *J Egypt Natl Canc Inst*. [Internet] 2010. [Consultado 06 Sep 2019] Sep;22(3):155-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21863066/>

14. R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret, et al. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet] 2017 [Consultado 06 Sep 2019]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/rectal-cancer>

15. R Beets-Tan and G Beets. Rectal Cancer: Review with Emphasis on MR Imaging. *Radiology* [Internet] 2004. [Consultado 06 Sep 2019] 232, 335-346. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15286305/>

16. R Beets-Tan, G Beets, R Vliegen, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* [Internet] 2001. [Consultado 06 Sep 2019] 357(9255):497-504. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11229667/>

17. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* [Internet] 2004. [Consultado 12 Sep 2019] Sep;232(3):773-83. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/>