



ORIGINAL

## Quimioradioterapia en cáncer de recto y tasa de respuesta patológica

### *Chemoradiotherapy in rectal cancer and pathological response*

Abrahams Ocanto, Beatriz Debén, Isabel Rodríguez, Belen Belinchón, Luís Glaría, Rosa Morera

Servicio de Oncología-Radioterápica del Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [abraham.ocanto@gmail.com](mailto:abraham.ocanto@gmail.com) (Abrahams Ocanto).

Recibido el 12 de mayo de 2020; aceptado el 19 de agosto de 2020.

**Cómo citar este artículo:**

Ocanto A, Debén B, Rodríguez I, Belinchón B, Glaría L, Morera R. Quimioradioterapia en cáncer de recto y tasa de respuesta patológica. JONNPR. 2020;5(11):1378-89. DOI: 10.19230/jonnpr.3812

**How to cite this paper:**

Ocanto A, Debén B, Rodríguez I, Belinchón B, Glaría L, Morera R. Chemoradiotherapy in rectal cancer and pathological response. JONNPR. 2020;5(11):1378-89. DOI: 10.19230/jonnpr.3812



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License  
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

**Resumen**

**Introducción.** El tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia radiosensibilizante en el cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) disminuye significativamente las tasas de recurrencia local. Por tanto el objetivo de este estudio es analizar la respuesta patológica completa (RPC) y parcial (RPP) tras el tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia en pacientes con CRLA.

**Material y método.** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes con diagnóstico de CRLA desde enero 2016 a diciembre 2018 en el Servicio de Oncología-Radioterápica del Hospital Universitario La Paz. Se incluyeron 140 pacientes. Un grupo de pacientes (92,9%) se trató con radioterapia 3D conformada con una dosis de 45Gy sobre pelvis y una sobreimpresión de 5,4Gy sobre tumor primario y otro grupo (7,1%) se trató con radioterapia con técnica volumétrica y en arcoterapia (VMAT) guiado por imagen (IGRT) con una dosis de 53,7Gy en pelvis con sobreimpresión concurrente al tumor. La dosis de capecitabina oral fue de 850mg/m<sup>2</sup> 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.

**Resultados.** Se obtuvo una RPC de 17,1% y RPP de 80,1% con una tasa global de downstaging de 31,8%.

**Conclusión.** Se concluye que la quimioradioterapia neoadyuvante es un tratamiento seguro con aceptables tasas de control local en los pacientes con CRLA.

#### Palabras clave

*quimioradioterapia; cáncer de recto; radioterapia; cáncer*

#### Abstract

**Introduction.** Neoadjuvant treatment with radiotherapy and radiosensitizing chemotherapy in locally advanced rectal cancer (LARC) significantly decreases local recurrence rates. Therefore the objective of this study is to analyze the pathological complete response (PCR) and partial response (PPR) of neoadjuvant treatment with exclusive chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.

**Material and Method.** It has been made a study descriptive, retrospective in a cohort of patients with LARC in the January 2016 to December 2018 period in the Radiation-Oncology Department of Hospital Universitario La Paz. 140 patients were included. A group of patients (92,9%) received treatment with radiotherapy 3D conformed technique with a dose administered the 45 Gy on pelvis and a boost of 5,4 Gy on tumor and other group (7,1%) received treatment with volumetric archotherapy radiotherapy (VMAT) guided by image (IGRT) with a dose administered of 53,7% on pelvis with concurrent boost and. The dose of capecitabine was 850 mg/m<sup>2</sup>, twice a day during the treatment. The patients were re-evaluated with post-neoadjuvant MRI. Patients were operated 6 to 8 weeks post chemoradiotherapy.

**Results.** CPR was obtained of 17,1% and pPR of 80,1% with a global rate downstaging of 31,8%.

**Conclusion.** It concludes that chemoradiotherapy neoadjuvant is a safe treatment with acceptable rates of local control in patients with LARC.

#### Keywords

*chemoradiotherapy; cancer of rectum; radiotherapy; cancer*

## Introducción

El cáncer de recto es el tumor más frecuente diagnosticado en España<sup>(1)</sup>. Por lo tanto centro de numerosos análisis para mejorar su tratamiento.

El tratamiento de elección establecido para el cáncer de recto localmente avanzado (CRLA), es la quimioradioterapia seguida de cirugía<sup>(2)</sup>. Siendo el único que ha demostrado



disminuir el estadio tumoral, incluso ausencia de tumor clínicamente (RCC)<sup>(3)</sup>, valorado por RM y en la pieza anatomopatológica, denominado respuesta patológica completa (RPC)<sup>(4)</sup>.

La RPC varía entre el 10 y 30% al momento del análisis de la pieza quirúrgica. Su implicación se relaciona principalmente como un factor de buen pronóstico<sup>(4)</sup>.

El objetivo del presente trabajo es conocer la incidencia de RPC en nuestro centro.

## Material y Método

**Diseño y criterios de inclusión:** descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de recto localmente avanzado remitidos a nuestro servicio para valoración tratamiento neoadyuvante en el periodo comprendido desde el 1 enero de 2016 al 31 diciembre del 2018 en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario La Paz

Se recogieron datos demográficos, la estadificación preoperatoria incluyó: historia clínica, examen físico, colonoscopia, biopsia, RM pélvica, marcadores tumorales (CEA y Ca 19.9), Tomografía computada tóraco-abdomino-pélvica. Se describe el tipo de cirugía realizada y el tiempo transcurrido a la cirugía, así como la clasificación clínica y por RM (cTNM) y patológica (pTNM) ambas de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7ma y 8va edición y el grado toxicidad durante tratamiento neoadyuvante según escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.4.0), (ver tabla 1). Se excluyeron los pacientes sometidos a cirugía urgente y cirugía no curativa (resecciones R1 y R2).

**Descripción de la muestra:** Se incluyeron 140 pacientes: H 73 (52,1%) y M 67 (47,9%), con una edad media de 68,2 años (+/- 11,08), diagnosticados de adenocarcinoma de recto: cT2: 15 (10,7%); cT3: 105 (75%); cT4: 20 (14,3%) y cN0: 9 (6,4%); cN1: 64 (45,7%) y cN2: 67 (47,9%) ver tabla 1, con indicación de neoadyuvancia. 11 (7,8%) de ellos presentaban enfermedad a distancia al diagnóstico (metástasis hepáticas que fueron resecadas quirúrgicamente sin complicaciones). En cuanto a la localización anatómica 47 (33,6%) pacientes presentaron tumores de recto inferior, 81 (57,8%) recto medio y 12 (8,6%) recto superior.

**Tratamiento radioterápico:** A toda la muestra se le realizó TC de simulación con sistema de inmovilización adecuada (belly-board). Contorneo de volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo según guías de la RTOG. Se planificó el tratamiento radioterápico mediante el planificador Mónaco de Elekta (v. 5.00.00). El tratamiento se hizo con técnica 3D conformada, con una dosis de 45Gy incluyendo enfermedad ganglionar subclínica y tumoral seguida de una sobreimpresión de 5,4Gy a nivel del tumor con un fraccionamiento de 1,8Gy/fracción. Un subgrupo de pacientes: 14 (10%) tratados con técnica de intensidad modulada VMAT con IGRT



(cone beam) con una dosis de 45 Gy a nivel de enfermedad subclínica y de forma concurrente una sobreimpresión con escalada de dosis hasta 53,7Gy a nivel del tumor. Se realizaron verificaciones semanales del tratamiento mediante imagen portal. La dosis de capecitabina fue de 850mg/m<sup>2</sup>, dos veces al día durante los días en que se administraba la radioterapia. Se realizaron controles hematológicos pre y post tratamiento quimioradioterápico, valoración clínica semanal que incluyó valoración de la toxicidad aguda gastrointestinal, urinaria y dérmica según la clasificación de CTCAE v4.0.

**Tabla 1.** Características de los pacientes

Característica	n = 140
<b>Edad</b>	
<b>Media</b>	68,2 (+/- 11,08)
<b>Sexo</b>	
<b>Masculino</b>	73 (52,1%)
<b>Femenino</b>	67 (47,9%)
<b>cTNM</b>	
<b>T2</b>	15 (10,7%)
<b>T3</b>	105 (75%)
<b>T4</b>	20 (14,3%)
<b>N positivo</b>	131 (93,6%)
<b>N negativo</b>	9 (6,4%)
<b>Estadio tumoral</b>	
<b>IIA</b>	6 (4,3%)
<b>IIB</b>	2 (1,4%)
<b>IIIA</b>	10 (7,1%)
<b>IIIB</b>	107 (76,4%)
<b>IIIC</b>	4 (2,9%)
<b>IVA</b>	11 (7,9%)
<b>Grado de diferenciación</b>	
<b>G1</b>	22 (15,8%)
<b>G2</b>	80 (57,1%)
<b>G3</b>	10 (7,1%)
<b>Desconocido</b>	28 (20%)
<b>Localización</b>	
<b>≤5 cm</b>	47 (33,6%)
<b>5-10 cm</b>	81 (57,8%)
<b>≥10 cm</b>	12 (8,6%)
<b>CEA (ng/ml)</b>	
<b>Media</b>	5,6
<b>Rango</b>	0-94
<b>Desconocido</b>	27
<b>Ca 19.9 (UI/ml)</b>	
<b>Media</b>	28,5
<b>Rango</b>	0-1158
<b>Desconocido</b>	45



Tratamiento radioterápico	
RT estándar + QT	130 (92,9%)
RT IMRT + QT	14 (7,1%)

**RM:** Se solicitó RM previo al tratamiento neoadyuvante de quimiorradioterapia y al finalizar el mismo en toda la muestra. Se determinaron en ambas pruebas de imagen: 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 analizados en RM post-neoadyuvancia realizada 4 semanas tras finalizado el tratamiento.

**Tratamiento quirúrgico:** Toda la muestra fue sometida a intervención quirúrgica: amputación abdomino-perineal (AAP), resección anterior ultrabaja (RAUB) o resección anterior baja (RAB). Fueron intervenidos entre la 6ta a 8va semana post tratamiento neoadyuvante.

**Estudio anatomopatológico:** La ausencia de células de adenocarcinoma tanto en la pared rectal como en los ganglios linfáticos mesentéricos se determinó en todos los pacientes a través de la pieza quirúrgica y se clasificaron de acuerdo al grado de regresión de Dworak.

**Marcadores tumorales:** el antígeno carcinoembrionario (CEA) fue determinado en 113 pacientes (73,8%) al diagnóstico y en 121 pacientes (79%) tras la cirugía. El Ca 19.9 se recogió en 95 (62%) pacientes previo a la neoadyuvancia y en 85 (55,5%) pacientes tras el tratamiento quirúrgico.

**Toxicidad aguda:** La toxicidad aguda registrada durante el tratamiento radioterápico, fue documentada en grados de severidad, de acuerdo con la escala CTACE v4.0.

**Análisis estadístico:** La descripción de los datos cualitativos se realizará en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media  $\pm$  desviación típica, máximo y mínimo. Las asociaciones entre los diferentes tiempos se analizarán mediante el test de la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables categóricas y el test de la t-Student como prueba paramétrica y el de Mann-Whitney como prueba no paramétrica, para muestras relacionadas, para las variables continuas. Todas las pruebas estadísticas se considerarán bilaterales y como valores significativos, aquellos p inferiores 0.05. Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## Resultados



La cohorte de estudio formada por 140 pacientes, fueron tratados con intención neoadyuvante con quimioradioterapia con una media de 42 días (36-58) de tratamiento, sin interrupciones.

**Tipo y tiempo a la cirugía:** todos los pacientes fueron intervenidos tras completar tratamiento neoadyuvante. RAUB fue realizada en 43 pacientes (30,8%), RAB en 49 pacientes (35%) y AAP en 48 pacientes (34,2%).

La cirugía se realizó a los 65,4 días (+/- 31,45). En un paciente se demoró el tiempo de cirugía hasta 15 semanas por neutropenia febril que requirió ingreso médico y otro paciente se demoró hasta 19 de semanas por realizar punción de nódulo pulmonar conocido al diagnóstico, con resultado negativo para malignidad.

**Respuesta por RM:** el tamaño tumoral pre-tratamiento fue de 5,24cm (+/- 2,1) de longitud y post-tratamiento neoadyuvante de 3,57cm (+/- 2,41), lo que determina una reducción del 31,8%. Tras un análisis de correlación se determinó reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). El resto de parámetros evaluados en la RM (IVE, DTS, MRC e IEA) no mostraron diferencias estadísticamente significativas tras ser comparadas pre y post tratamiento neoadyuvante.

**Respuesta patológica:** se analizó la respuesta patológica del tumor en la pieza quirúrgica mediante el grado de regresión de Dworak (ver tabla 2) donde se objetivó ausencia de respuesta (grado 0) en 4 casos (2,8%), fibrosis (grado 1) en 26 pacientes (18,6%), fibrosis (grado 2) en 61 casos (43,6%), pocas células tumorales (grado 3) en 25 pacientes (17,9%) y respuesta patológica completa (grado 4) en 24 pacientes (17,1%). Por tanto la RPC fue de 17,1% y la RPP de 80,1%.

**Tabla 2.** Grado de regresión de Dworak

Grado de regresión tumoral	
Grado 0	4 (2,8%)
Grado 1	26 (18,6%)
Grado 2	61 (43,6%)
Grado 3	25 (17,9%)
Grado 4	24 (17,1%)

**Marcadores tumorales:** La media de CEA al diagnóstico fue de 5,6 ng/mL y tras la cirugía disminuyó hasta 4,8 ng/mL.

El Ca 19.9 de media al diagnóstico fue de 28,5 UI/mL y tras la cirugía disminuyó hasta 14,46 UI/mL.



**Toxicidad aguda:** Se documentó toxicidad dérmica grado 0 en 49 pacientes (35%), grado 1 en 71 pacientes (50,7%), grado 2 en 18 pacientes (12,9%), grado 3 en 2 pacientes (1,4%).

En cuanto a la toxicidad intestinal grado 0 se observó en 51 pacientes (36,4%), grado 1 en 49 pacientes (35%), grado 2 en 39 pacientes (27,9%) y grado 3 en 1 pacientes (0,7%).

La toxicidad urinaria grado 0 se reportó en 88 pacientes (62,8%), grado 1 en 44 pacientes (31,4%) y grado 2 en 8 pacientes (5,8%), (ver tabla 3).

**Tabla 3.** Toxicidad aguda

Grado	Piel	Gastrointestinal	Urinario
0	49 (35%)	51 (36,4%)	88 (62,8%)
1	71 (50,7%)	49 (35%)	44 (31,4%)
2	18 (12,9%)	39 (27,9%)	8 (5,8%)
3	2 (1,4%)	1 (0,7%)	

## Discusion

Es de gran valor poder identificar a los pacientes que presentan evidencia clínica-radiológica de respuesta clínica completa (RCC) tras quimioradioterapia preoperatoria, debido a que la regresión tumoral se considera un factor de buen pronóstico<sup>(5)</sup>. Esto ha dado a relucir nuevas estrategias terapéuticas como mantener una conducta expectante con seguimiento intensivo para evitar una intervención quirúrgica<sup>(6,7,8,9)</sup>, a pesar de las controversias que conlleva en la supervivencia aquellos pacientes que recaen localmente, debido a la alta tasa de afectación a distancia<sup>(10)</sup>.

De acuerdo a la literatura existe una disminución del tamaño tumoral en un tercio de los casos<sup>(11)</sup>, como lo reflejado en nuestra muestra.

Otros estudios reflejan que la RCC no siempre se correlaciona con la RPC, debido a solo en un 25-50% de los pacientes se confirma la RPC tras la cirugía radical<sup>(11)</sup>.

La RM es una prueba diagnóstica necesaria para el estadiaje y selección del tratamiento más indicado en los pacientes con cáncer de recto<sup>(12,13,14)</sup>. Sin embargo tampoco predice de buena manera la respuesta ganglionar, encontrándose afectación ganglionar hasta en 25% de los pacientes T0<sup>(15)</sup>.

Las variables demográficas de nuestra cohorte son similares en las descritas en la literatura<sup>(16)</sup>, la edad media sobre los 60 años, con predominio del sexo masculino.

En cuanto al estadio tumoral, nuestra incidencia de estadio II es muy inferior a lo reflejado en otras publicaciones (5,9 vs 34%), y el estadio III es muy superior (88,2 vs 64%)<sup>(16)</sup>.



La RPC fue del 15,57%, encontrándose dentro de lo descrito (10-30%)<sup>(6,7)</sup>. Por lo tanto se han obtenido resultados similares a otras referencias bibliográficas, sin existir diferencias significativas.

Se han descrito numerosos factores que influyen en la obtención de la RPC, donde destaca el estadio tumoral, debido a que cuanto menor invasión de la pared, mayor respuesta a los distintos esquemas de tratamiento neoadyuvante<sup>(17)</sup>. Otro factor importante el intervalo de tiempo entre la quimioradioterapia y la cirugía<sup>(18)</sup>.

Numerosos metaanálisis han comparado los dos esquemas de tratamiento neoadyuvante sin encontrar diferencias significativas<sup>(19,20,21,22,23)</sup>.

Después de los resultados obtenidos en el ensayo Lyon se considero tratamiento estándar la cirugía a las 6 semanas con tasas de RPC del 26%<sup>(24)</sup>. Sin embargo la evidencia sugiere que existen tumores con tasas de RPC después de las 8 semanas de tratamiento neoadyuvante de hasta el 31%<sup>(25)</sup>. Se plantea que el efecto radiosensibilizador puede durar hasta 12 semanas<sup>(26)</sup>.

En nuestra cohorte la cirugía se realizó a las 9 semanas de media tras finalizar el tratamiento quimioradioterápico.

Siguiendo la premisa del efecto radiosensibilizador de la quimioradioterapia el estudio Estocolmo III, comparó ambos esquemas de radioterapia y además incluyó un tercer brazo donde los pacientes tratados con esquema corto fueron operados entre 4-8 semanas tras finalizar el tratamiento, obteniendo mayores tasas de downstaging (11,8%) comparado con cirugía inmediata (1,7%)<sup>(27)</sup>, lo que abre una nueva opción en el tratamiento de estos pacientes, equiparando el control local al obtenido con quimioradioterapia.

La escisión total del mesorrecto ha disminuido la tasa de recidiva local pasando de un 30-40% a un 4%. De la misma manera la obtención de RPC disminuye la recidiva local con tasas medias del 0,7% y una supervivencia global superior al 90% y supervivencia libre de enfermedad del 87%<sup>(16)</sup>.

De acuerdo con series similares publicadas se objetiva que la recidiva local en paciente con RPC es muy baja, aunque la tasa de metástasis a distancia no ha descendido, lo que indica la necesidad de quimioterapia adyuvante<sup>(28)</sup>. Por tanto los nuevos estudios deben ir dirigidos a esos pacientes que se benefician de tratamiento quimioterápico.

Para concluir el tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia genera tasas de RPC que disminuyen notablemente la recidiva local, siendo por tanto un factor pronóstico de supervivencia.



La quimioradioterapia es un esquema de tratamiento que ha demostrado ser seguro, con mínima toxicidad y en nuestra experiencia con tasas de RPC similares a lo descrito en la literatura.

## Referencias

1. Las cifras del cáncer en España 2018. Sociedad Española de Oncología Médica.  
Disponible en:  
[https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana\\_2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana_2018.pdf) [Consultado el 05 de marzo del 2020]
2. R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret, G. Brown, C. Rödel, A. Cervantes and D. Arnold. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2017).
3. Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010 Oct;19(4):829-45. doi: 10.1016/j.soc.2010.08.001.
4. Smith FM, Waldron D, Winter DC. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Br J Surg*. 2010 Dec;97(12):1752-64. doi: 10.1002/bjs.7251.
5. Fiona Taylor; Philip Quirke; Richard Heald; Brendan Moran; Lennart Blomqvist; Ian Swift; David Sebag-Montefiore; Paris Tekkis; Gina Brown. Preoperative High-resolution Magnetic Resonance Imaging Can Identify Good Prognosis Stage I, II, and III Rectal Cancer Best Managed by Surgery Alone: A Prospective, Multicenter, European Study. *Annals of Surgery*. 253(4):711–719, APRIL 2011. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820b8d52
6. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):711-7; discussion 717-8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
7. Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol*. 2011 Jul;21(3):234-9. doi: 10.1016/j.semradonc.2011.02.010
8. Nately Horvat, Camila Carlos Tavares Rocha, Brunna Clemente Oliveira, Iva Petkovska, Marc J. Gollub. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *RadioGraphics*. Vol. 39, No. 2. Feb 15, 2019.



9. Delli Pizzi A, Basilico R, Cianci R, Seccia B, Timpani M, Tavoletta A, Caposiena D, Faricelli B, Gabrielli D, Caulo M. Rectal cancer MRI: protocols, signs and future perspectives radiologists should consider in everyday clinical practice. *Insights Imaging*. 2018 Aug;9(4):405-412.
10. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, Roxburgh CS, Lynn P, Eaton A, Widmar M, Ganesh K, Yaeger R, Cercek A, Weiser MR, Nash GM, Guillem JG, Temple LKF, Chalasani SB, Fuqua JL, Petkovska I, Wu AJ, Reyngold M, Vakiani E, Shia J, Segal NH, Smith JD, Crane C, Gollub MJ, Gonen M, Saltz LB, Garcia-Aguilar J, Paty PB. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):e185896. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5896. Epub 2019 Apr 11.
11. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, Gama-Rodrigues J. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg*. 2006 Dec;10(10):1319-28; discussion 1328-9.
12. Regina Beets-Tan and Geerard Beets. Rectal Cancer: Review with Emphasis on MR Imaging. August 2004 *Radiology*, 232, 335-346.
13. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfheldt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 357:497-504, 2001.
14. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*. 2004 Sep;232(3):773-83. Epub 2004 Jul 23.
15. Glynne-Jones R<sup>1</sup>, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? *Dis Colon Rectum*. 2008 Jan;51(1):10-9; discussion 19-20. Epub 2007 Nov 28.
16. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012 Jul;99(7):918-28. doi: 10.1002/bjs.8702. Epub 2012 Feb 23.
17. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfing M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C. Prognostic significance of tumor



- regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8688-96. Epub 2005 Oct 24. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1329
18. O'Neill BD, Brown G, Heald RJ, Cunningham D, Tait DM. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol*. 2007 Jul;8(7):625-33. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70202-4
  19. Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Chen LX, Xia J, Hu ZD, Li B. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2014 Dec; 23(4):211-21.
  20. Liu SX, Zhou ZR, Chen LX, Yang YJ, Hu ZD, Zhang TS. Short-course Versus Long-course Preoperative Radiotherapy plus Delayed Surgery in the Treatment of Rectal Cancer: a Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(14):5755-62.
  21. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 Jun 15; 124(12):2966-72.
  22. De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD006041
  23. Wang X, Zheng B, Lu X, Bai R, Feng L, Wang Q, Zhao Y, He S. Preoperative short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: Meta-analysis with trial sequential analysis of long-term survival data. *PLoS One*. 2018 Jul 12;13(7):e0200142. doi: 10.1371/journal.pone.0200142. eCollection 2018.
  24. Glehen O, Chapet O, Adham M, Nemoz JC, Gerard JP; Lyons Oncology Group. Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer. *Br J Surg*. 2003 Aug;90(8):996-8. DOI: 10.1002/bjs.4162
  25. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, Fazio VW. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg*. 2009 Oct;250(4):582-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b91e63.
  26. Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. The need for effective radiosensitizing agents: experience in patients with complete pathological



- 
- response. *Anticancer Drugs*. 2011 Apr;22(4):308-10. Doi:  
10.1097/CAD.0b013e3283428193.
27. D. Pettersson, E. Lörinç, T. Holm, H. Iversen, B. Cedermark, B. Glimelius, and A. Martling. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*. 2015 Jul; 102(8): 972–978. doi: 10.1002/bjs.9811
28. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM; Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg*. 2011 Jul;254(1):97-102. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182196e1f.