

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

EN PACIENTES CON CARCINOMA DE RECTO 10 AÑOS DE EVALUACIÓN

RAÚL VERA-GIMÓN, CARLOS SUCRE, ESTHER ARBONA-ROCHE, LILIAN VIVAS, HÉCTOR SALAZAR, TAMARA ROSALES, JUAN PABLO ROSALES, RAÚL VERA-VERA, ENRIQUE GUTIÉRREZ, NELSON URDANETA, ANDRÉS VERA-GIMÓN, DORIS BARBOZA, PERFECTO ABREU, LAURA RUÁN, MARÍA VILLEGAS, SARA OTT

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA ASURVE, SERVICIO DE RADIOTERAPIA GURVE. INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar el resultado del tratamiento con radioterapia y quimioterapia en pacientes con carcinoma rectal evaluando la tolerancia, toxicidad, patrón de recurrencia y sobrevida. **MÉTODOS:** Se incluyeron 50 pacientes con carcinoma de recto. De ellos 33 recibieron tratamiento posoperatorio y 17 preoperatorio. El 64 % recibió radioterapia a pelvis, 4 500-5 540 cGy con fracciones de 180 cGy diarios durante 5-6 semanas concurrente con 5-Fluorouracilo 225 mg/m² en infusión continua y 36 % 5-Fluorouracilo en bolus con bajas dosis de leucovorina por 5 días consecutivos la primera y cuarta semana de radioterapia. **RESULTADOS:** Las toxicidades grado 3 y 4 más frecuentes con 5-Fluorouracilo en infusión continua concurrente con radioterapia fueron diarrea y enteritis; en los tratados con 5-Fluorouracilo en *bolus* y leucovorina concurrente con radioterapia fueron diarrea, radiodermatitis y neutropenia. No hubo muertes asociadas al tratamiento. La mayoría de los pacientes eran estadio III. Al 60 % se les realizó una resección anterior de recto. El porcentaje de recaídas locales fue 12 % y a distancia 24 %. Para el momento del análisis el 42 % de los pacientes se encontraban vivos sin enfermedad. **CONCLUSIONES:** Las toxicidades más frecuentes fueron diarrea y enteritis. Se observó mayor toxicidad hematológica (neutropenia grado 3) en el grupo que recibió 5-Fluorouracilo en *bolus* más leucovorina. La recurrencia local fue similar a la presentada en la literatura con regímenes de tratamiento similares. La principal causa de falla del tratamiento fue la recaída a distancia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, recto, quimioterapia, radioterapia, tratamiento.

SUMMARY

OBJECTIVE: To analyze the results of concurrent radiotherapy and chemotherapy in patients with rectal cancer, and evaluating the treatment tolerance, recurrence pattern, toxicity and survival. **METHODS:** 50 patients with rectal carcinoma were included. 33 were treated postoperatively and 17 preoperatively. The 64 % received radiotherapy to the pelvis, 4 500-5 540 cGy for 5 to 6 weeks with daily 180 cGy fractions concurrent with 5-Fluorouracil 225 mg/m² by protracted infusion and 36 % of them received radiotherapy concurrent with bolus 5-Fluorouracil with low dose leucovorin for 5 consecutive days, the first and fourth week of radiotherapy. **RESULTS:** The most frequent grade 3 and 4 toxicities with protracted infusion of 5-Fluorouracil were diarrhea and enteritis; in patients treated with bolus 5-Fluorouracil and low dose leucovorin diarrhea, radio dermatitis and neutropenia were seen. There were no toxic deaths associated with treatment. The majority of patients had stage III disease. The 60 % of patients underwent anterior rectal resection. The rate of local recurrence was 12 % and distant metastasis 24 %. At the time of the study analysis 42 % of the patients were alive without disease. **CONCLUSIONS:** The most common toxicities were diarrhea and enteritis. We observed more hematological toxicity (grade 3 neutropenia) in the group of patients treated with bolus 5-Fluorouracil and leucovorin. The rate of local recurrence was similar to the published data with the same regimens of treatment and the main cause of treatment failure was distant metastasis.

KEY WORDS: Cancer, rectal, radiotherapy, chemotherapy, treatment.

Recibido:07/10/2008 Revisado:28/01/2009
Aceptado para publicación:05/05/2009

Correspondencia: Dra. Esther Arbona. Instituto Médico la Floresta, Av. Principal con calle Santa Ana, Unidad de Oncología PB. Tel: 2845434-2861950, 04122768270.
E-mail: arsuve@cantv.net

INTRODUCCIÓN

Aunque a través del tiempo el cáncer de recto y el cáncer de colon se han incluido en una misma entidad, hoy en día sabemos que estas dos neoplasias comparten algunas características pero difieren en el comportamiento clínico y en el tratamiento, lo cual nos hace verlas cada día más como dos enfermedades distintas. En Venezuela para el año 2005, siendo el cáncer la segunda causa de mortalidad en adultos, los tumores de las vías digestivas fueron los más frecuentes y el cáncer de recto representó el 4,3 % de este grupo ⁽¹⁾. El carcinoma de recto aun cuando sea diagnosticado en estadios tempranos donde la resección quirúrgica es posible presenta una alta tasa de recurrencias locorregionales y a distancia, se sabe que está directamente relacionado con la profundidad de la infiltración de la pared rectal y con la presencia de ganglios linfáticos afectados. El tratamiento del cáncer de recto requiere de un enfoque multidisciplinario del cirujano oncólogo, patólogo, radiólogo, radioterapeuta y oncólogo médico. A través del tiempo el objetivo principal en la decisión terapéutica en esta enfermedad ha sido evitar las recurrencias locales, las metástasis a distancia, mejorar la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento primario previa estadificación del cáncer de recto según el sistema TNM es actualmente la resección quirúrgica completa con fines curativos, esta puede consistir en una resección local transanal en tumores T1 y T2 con factores favorables o en una resección mesorrectal total (RMT); en el caso de los tumores considerados irresecables para el momento del diagnóstico el tratamiento es radioterapia y quimioterapia seguido de RMT. En 1990 la conferencia de consenso del “*National Institute of Health*” recomendó quimioterapia y radioterapia adyuvante posoperatoria en pacientes con carcinoma de recto estadios II y III ⁽²⁾ y seguidamente se demostró que la

técnica quirúrgica adecuada con márgenes de resección circunferencial negativos disminuía las recurrencias locales después de la cirugía como tratamiento único en el cáncer de recto, junto con la técnica conocida hoy en día como resección mesorrectal total. Es así que de forma casi sincrónica se demuestran 2 estrategias terapéuticas que permitían disminuir las recurrencias locales en esta enfermedad. En 1992 O’Connell y col. utilizaron 5-Fluorouracilo (5-FU) en infusión continua concurrente con la radioterapia con la finalidad de prolongar la exposición de las células tumorales al 5-FU y así aumentar la citotoxicidad de la radioterapia haciendo el tratamiento más efectivo ⁽³⁾. En este estudio se encontró que la infusión continua de 5-FU mejoró significativamente el tiempo a la recaída y la sobrevida ($P = 0,005$) comparado con el 5-FU administrado en bolus, disminuyendo la tasa de recaída en 27 % y la tasa de muerte en 31 %. En el carcinoma de recto irresecable y localmente avanzado para el año 1994 Minsky y col. establecieron la combinación de radioterapia con la dosis óptima tolerada de 5-FU en bolus establecida como 325 mg/m² preoperatoria y bajas dosis de leucovorina 20 mg/m² con una tasa de resecabilidad con márgenes negativos del 100 % y 13 % de respuestas patológicas completas ⁽⁴⁾. Basados en estos estudios se inició en nuestro servicio de oncología y radioterapia el tratamiento adyuvante en cáncer de recto con 2 ciclos de 5-FU en bolus endovenoso por 5 días consecutivos cada 28 días, seguido de radioterapia con 5-FU en infusión continua, seguido de 2 ciclos de 5-FU. Los pacientes considerados de alto riesgo para recaídas locorregionales o en quienes el tratamiento adyuvante se iniciara posterior a 6 semanas de realizada la cirugía, se inició con radioterapia y quimioterapia concurrente seguido de 4 ciclos de 5-FU cada 28 días.

El propósito de este estudio retrospectivo es evaluar el resultado a largo plazo del tratamiento con radioterapia y quimioterapia en los pacientes con carcinoma de recto evaluando factores

pronósticos, tolerancia al tratamiento, patrón de recurrencia, toxicidad y sobrevida.

MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo que incluyó cincuenta pacientes con diagnóstico de carcinoma de recto tratados en el servicio de oncología médica (ARSUVE) y de radioterapia (GURVE) ubicados en Caracas en el Instituto Médico La Floresta entre 1995 y 2006. Del total de pacientes 33 recibieron tratamiento adyuvante posoperatorio con radioterapia y quimioterapia a base de 5-FU en infusión continua y 17 pacientes recibieron radioterapia y quimioterapia preoperatoria por presentar carcinoma de recto considerado irresecable. Se revisaron las características epidemiológicas, estudios de estadificación, tipo de cirugía, incidencia de colostomía permanente, estadio de la enfermedad según el sistema de TNM (AJCC 2002), grado de diferenciación del tumor, tamaño tumoral, metástasis ganglionares, presencia de enfermedad residual, porcentaje de respuesta patológica en los pacientes que recibieron radioterapia y quimioterapia preoperatoria, tipo de quimioterapia, tiempo de inicio del tratamiento adyuvante posterior a la cirugía (4 a 6 semanas, 6 a 8 semanas y más de 8 semanas) y tipo de recaída (local o a distancia).

TRATAMIENTO POSOPERATORIO

Todos los pacientes con carcinoma de recto resecado fueron programados para recibir tratamiento posoperatorio con radioterapia a la pelvis a dosis total de 4 500 cGy con fracciones de 180 cGy en un período de 5 semanas, con un *boost* entre 540 cGy y 900 cGy dirigido al lecho tumoral y ganglios linfáticos adyacentes. Durante el tratamiento radiante recibieron 5-FU en infusión continua a dosis de 225 mg/m² intravenoso (IV) por día a través de un catéter venoso permanente de forma ambulatoria. Adicionalmente recibieron

4 ciclos de quimioterapia con 5-FU 500 mg/m² IV en *bolus* por 5 días consecutivos los días 1, 36, y a la dosis de 450 mg/m² IV en *bolus* los días 134 y 169 u otra combinación a base de 5-FU⁽¹⁾.

TRATAMIENTO PREOPERATORIO

Todos los pacientes con carcinoma de recto irresecable fueron programados para tratamiento preoperatorio. Definimos como enfermedad irresecable aquel tumor que al examen clínico o por estudio de imágenes (tomografía axial computarizada o ultrasonido transrectal) está fijo o adherido a estructuras adyacentes o con extensa penetración transmural, presencia de ganglios linfáticos mesorrectales y/o pélvicos, en los cuales un tratamiento quirúrgico primario dejaría enfermedad macro o microscópica residual. Este grupo de pacientes fue programado para recibir 5-FU a dosis de 325 mg/m² IV en *bolus* por 5 días y leucovorina a dosis bajas 20 mg/m² IV por 5 días en infusión de 30 min, 20 min antes del 5-FU los días 1 y 28 de forma concurrente con la radioterapia a la pelvis con fracciones de 180 cGy y un *boost* hasta una dosis total de 5 540 cGy. Este grupo de pacientes fue posteriormente a cirugía y 4-5 semanas después de la cirugía recibieron quimioterapia con igual combinación (Figura 2).

RESULTADOS

Se revisaron 50 historias médicas de pacientes con diagnóstico de carcinoma de recto ingresados en el servicio de oncología médica (ARSUVE) y radioterapia (GURVE) del Instituto Médico La Floresta entre enero de 1995 y mayo de 2006. Treinta y tres pacientes recibieron radioterapia y quimioterapia adyuvante posoperatoria y 17 pacientes recibieron radioterapia y quimioterapia preoperatoria por presentar carcinoma de recto considerado irresecable para el momento del diagnóstico. La edad media de los pacientes que recibieron radioterapia y quimioterapia

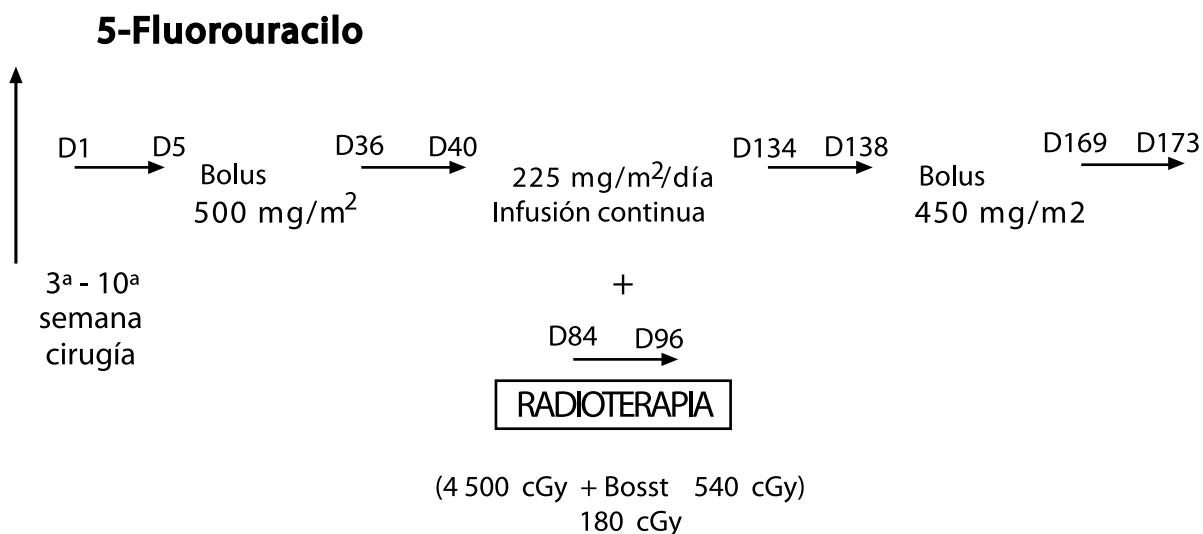


Figura 1. Tratamiento posoperatorio del cáncer de recto con radioterapia y quimioterapia.

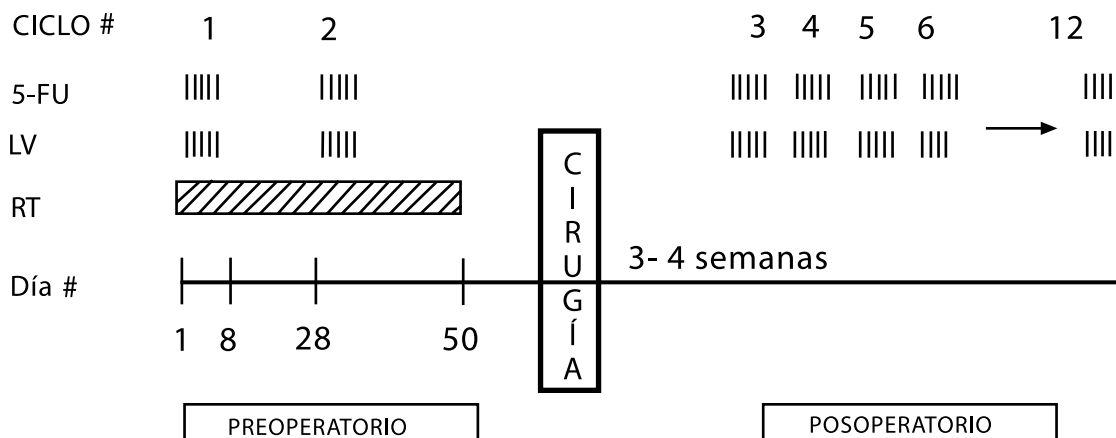


Figura 2. Tratamiento preoperatorio del cáncer de recto con radioterapia y quimioterapia.

adyuvante fue de 61 años con un rango entre 41 y 77 años; 20 pacientes fueron hombres y 13 mujeres. En el grupo de pacientes con carcinoma de recto irresecable la edad promedio fue de 65 años, 9 pacientes fueron hombres y 8 mujeres (Cuadro 1).

En ambos grupos de pacientes el estado funcional según la escala de Karnofsky

tuvo un promedio de 90 %. El antígeno carcinoembrionario se realizó en la mayoría de los pacientes siendo normal en el 70 % de la totalidad de los casos. Todos los pacientes presentaban como tipo histológico adenocarcinoma de recto, de ellos 45 % bien diferenciado, 42 % moderadamente diferenciado y 9 % poco diferenciado en el grupo con enfermedad resecable y 41 % bien diferenciado y 35 %

Cuadro 1. Características de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de recto

Característica	N° de pacientes		%	
	Resecable N = 33	Irresecable N = 17		
Sexo				
Femenino	13	8	39	47
Masculino	20	9	69	53
Edad (años)				
Promedio	61		65	
Rango	41-77	33-79		
Karnofsky				
90-100	26	11	77	65
80-70	2	4	6	24
60-50	0	1	6	
No precisado	5	1		
Estadio				
I	3	2	9	12
IIA	9	1	27	6
IIIA	5	3	15	18
IIIB	9	9	27	53
IIIC	6	1	18	6
No precisado	1	1	3	6
Antígeno Carcinoembrionario				
Normal	23	12	70	70
Elevado	6	4	18	24
Desconocido	4	1	12	6
Grado de diferenciación				
Bien diferenciado	15	7	45	41
Moderadamente dif.	14	6	42	35
Poco diferenciado	3	1	9	6
No determinado	1	3	3	18
Estudios estadificación				
Imagen de tórax	26	15	79	88
TAC abdomino-pélvica	29	16	88	94
Ultrasonido transrectal	14	11	42	65

moderadamente diferenciado en pacientes con enfermedad irresecable. Entre 80 % y 90 % de todos los pacientes tenían estudios de imágenes de tórax, abdomen y pelvis. En el grupo de pacientes con tumores irresecables el 65 % tenía ultrasonido transrectal.

Con respecto al tipo de tratamiento quirúrgico en los pacientes con enfermedad reseccable al 67 % (22 pacientes) se les realizó resección anterior de recto y a 6 pacientes (18 %) resección abdominoperineal. Los pacientes catalogados inicialmente como irresecables pudieron ser operados posteriormente al tratamiento con radioterapia y quimioterapia en 82 % de los casos, realizándose en el 47 % resección anterior de recto con 18 % de resecciones abdominoperineales (3 pacientes).

Con respecto al tamaño tumoral 67 % (22 pacientes) de los pacientes que fueron a cirugía primaria tenía tumores T3 según la clasificación TNM (tumor que invade a través de la muscular propia la subserosa o tejido perirrectal no peritonealizado). En cuanto a los ganglios linfáticos, 36 % de los pacientes no tenían enfermedad ganglionar metastásica,

42 % tenían metástasis en 1 a 3 ganglios y 18 % tenían 4 o más ganglios metastásicos. Ningún paciente tenía enfermedad residual macro o microscópica reportada en el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica: Todos los pacientes tenían resección completa con márgenes histológicamente negativos. La mayoría de los pacientes con carcinoma de recto tanto reseccable como irresecable tenían enfermedad estadio III (61 % y 53 % respectivamente). El tratamiento adyuvante se inició en la mayoría de los pacientes (77 %) entre 4 y 6 semanas posterior a la cirugía y posterior a 8 semanas en el 18 % de los pacientes. Con respecto al tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia 24 pacientes (73 %) recibieron 5-FU en infusión continua a la dosis de 225 mg/m² IV a través de un catéter permanente con una bomba de infusión de forma ambulatoria concurrente con la radioterapia, recibiendo los pacientes una dosis promedio de 4 506 cGy (2 700-5 400 cGy) con fracciones de 180 cGy a la pelvis y *boost* de 540 cGy al lecho tumoral y drenaje linfático. De estos pacientes 13 (39 %) recibieron inicialmente 2 ciclos de quimioterapia

Cuadro 2. Toxicidad asociada al tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de recto resecable

Toxicidad	Grado 3 N° pacientes (%)	Grado 4 N° pacientes (%)
Sangrado rectal	1 (3)	0
SGOT/SGPT	0	1 (3)
Infección de catéter	2 (6)	0
Leucopenia	2 (6)	0
Trombocitopenia	0	0
Anemia	0	0
Neutropenia	2 (6)	0
Náuseas/vómitos	1 (3)	0
Diarrea	3 (9)	2 (6)
Mucositis	1 (3)	0
Alopecia	0	0
Arritmias	0	0
Infección	1 (3)	1 (3)
Creatinina	1 (3)	0
Enteritis	4 (12)	0
Radiodermatitis	1 (3)	1 (3)
Proctitis	1 (3 %)	0
Trombo embolismo pulmonar	0	1 (3)

con 5-FU 500 mg/m² IV en *bolus* los días 1 al 5, 36 al 40 y 450 mg/m² IV en *bolus* los días 134 al 138 y 169 al 173 como fue descrito por O'Connell y col. en 1992. Once pacientes a quienes se consideró tenían mayor riesgo de recaída local o el inicio del tratamiento adyuvante estaba fuera de las 6 semanas de la cirugía iniciaron el tratamiento adyuvante con radioterapia y la infusión continua de 5-FU como fue descrito previamente, seguido de quimioterapia a base de 5-FU en diferentes modalidades. El resto de los pacientes recibieron todos radioterapia concurrente con 5-FU y leucovorina y en años más recientes (2002 y 2005) 3 pacientes con alto riesgo de recaída recibieron posterior al tratamiento con radioterapia y quimioterapia

Cuadro 3. Toxicidad asociada al tratamiento concurrente con radioterapia y quimioterapia preoperatoria

Toxicidad	Grado 3 N° pacientes (%)	Grado 4 N° pacientes (%)
Sangrado rectal	1 (6)	0
Infección de catéter	1 (6)	0
Leucopenia	2 (12)	0
Trombocitopenia	0	0
Anemia	1 (6)	0
Neutropenia	2 (12)	0
Náuseas/vómitos	0	0
Diarrea	2 (12)	1 (6)
Mucositis	0	0
Alopecia	0	0
Arritmias	0	0
Infección	1 (6)	1 (6)
Enteritis	0	1 (6)
Radiodermatitis	1 (6)	2 (12)

combinaciones de quimioterapia con FOLFOX 4 (oxaliplatino, 5-FU y leucovorina) e IFL (irinotecan, 5-FU y leucovorina). El promedio de semanas de quimioterapia en infusión continua durante la radioterapia fue de 5.

Para el momento del análisis de este estudio en el grupo de pacientes con cáncer de recto resecable 12 pacientes se encuentran vivos sin enfermedad tumoral, 11 pacientes fallecieron con enfermedad, 4 pacientes fallecieron por otras causas, 2 de ellos por carcinoma de pulmón (1 células no pequeñas y otro de células pequeñas) y 4 pacientes están perdidos del seguimiento. En el grupo de pacientes con cáncer de recto irresecable 9 pacientes se encuentran vivos sin enfermedad (53 %) y 18 % fallecieron, uno de ellos sin enfermedad tumoral. La mayoría de los pacientes presentaron recaídas con metástasis a distancia en el grupo con carcinoma resecable (34,3 %) y cuatro pacientes (12,5 %) presentaron recaída local. En los pacientes con enfermedad irresecable las recaídas a distancia y locales

fueron iguales (12 % en ambas).

Las toxicidades grado 3 más frecuentemente asociadas al tratamiento fueron la enteritis y la diarrea en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante (Cuadro 2) y la diarrea, la neutropenia y la radiodermatitis en los pacientes con radioterapia y quimioterapia preoperatoria (Cuadro 3).

Del total de 50 pacientes con diagnóstico de carcinoma de recto el 64 % recibió radioterapia concurrente con infusión continua de 5-FU y 36 % radioterapia concurrente con 5-FU en *bolus* con leucovorina.

DISCUSIÓN

El tratamiento del carcinoma de recto en los últimos 15 años ha estado en evolución y enfocado principalmente en reducir las recaídas pélvicas posterior a la resección quirúrgica, hacer resecables las lesiones localmente avanzadas y en algunos casos de carcinoma de recto bajo preservar el esfínter anal. Con el uso concurrente de radioterapia y quimioterapia a base de 5-FU se aumentó el efecto de la radioterapia disminuyendo las recurrencias locales y mejorando la sobrevida en pacientes con estadios II y III de la enfermedad tratados de forma adyuvante ^(5,6). En busca del régimen óptimo para administrar el 5-FU en combinación con la radioterapia O'Connell y col. evaluaron el uso del 5-FU en infusión continua durante el tratamiento radiante a la pelvis y lo compararon con el uso en *bolus*, basados en estudios *in vitro* donde la exposición continua de las células tumorales al 5-FU y la radioterapia aumentaba la citotoxicidad. En este estudio se encontró que la infusión continua de 5-FU mejoró significativamente el tiempo a la recaída y la sobrevida, además demostró que añadir semustine al 5-FU no era más efectivo que el fluorouracilo como agente único ⁽⁷⁾. Sin embargo, el régimen óptimo de 5-FU posoperatorio con radioterapia se definió en el estudio del Intergroup 0144,

donde no se evidenció diferencia significativa en el control local ni en la sobrevida al comparar 5-FU en infusión continuo o en bolus, aunque la infusión continua se asoció con una menor tasa de toxicidad hematológica ⁽⁸⁾. En el tratamiento del carcinoma de recto localmente avanzado o irresecable, basados en la experiencia favorable de la Clínica Mayo/NCCTG (*North Central Cancer Treatment Group*) con la combinación 5-FU y bajas dosis de leucovorina en el carcinoma colorrectal metastático ⁽⁹⁾, se publicaron varios estudios con dosis variables de 5-FU en combinación con radioterapia y se estableció como dosis óptima tolerada de 5-FU en *bolus* 325 mg/m² preoperatoria y bajas dosis de leucovorina 20 mg/m², reportándose una tasa de resecabilidad con márgenes negativos del 100 %. Todo esto planteó potenciales ventajas de la radioterapia y quimioterapia como tratamiento preoperatorio, entre ellas mayor radiosensibilidad de las células por mejor oxigenación, menor siembra tumoral en el momento de la cirugía, disminución del estadio de la enfermedad, menor asa fija poscirugía, mayor resección anterior de recto con preservación de esfínter en lugar de resección abdominoperineal con mejor tolerancia a la quimioterapia con la ventaja de un tratamiento sistémico desde el momento del diagnóstico.

En la revisión de nuestra experiencia en el tratamiento del carcinoma de recto la combinación de 5-FU en infusión continua durante el tratamiento radiante fue bien tolerado con una mayor toxicidad hematológica (neutropenia) en el grupo que recibió radioterapia y quimioterapia preoperatoria y observamos una baja tasa de recurrencia local tanto en los pacientes con enfermedad resecable como irresecable con una mayor tasa de recaídas con enfermedad metastásica a distancia. A la mayoría de los pacientes en ambos grupos se les realizó una resección anterior de recto.

Para el momento actual varios estudios han demostrado una reducción significativa de las tasas de recaída local con el tratamiento

combinado de radioterapia y quimioterapia preoperatoria, pero sin mejoría de la sobrevida libre de enfermedad ni de la sobrevida global⁽¹⁰⁾. Probablemente la incorporación de nuevos agentes antineoplásicos y de nuevas terapias

biológicas que ya conocemos como efectivas en pacientes con carcinoma de colorrectal metastático, como son el oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab y cetuximab, logren reducir las recaídas a distancia y mejorar la sobrevida en los pacientes con carcinoma de recto.

REFERENCIAS

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Estadísticas vitales de mortalidad y natalidad. Disponible en: URL: http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/Epidemiologia/EstadisticaArchivos/Anuarios.htm.
2. NIH consensus conference. [No authors listed]. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990;264(11):1444-1450.
3. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*. 1994;331(8):502-507.
4. Minsky B, Cohen A, Enker W, Kelsen D, Kemeny N, Ilson D, et al. Preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for rectal cancer. *Cancer*. 1994;73(2):273-280.
5. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*. 1986;315(20):1294-1295.
6. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;324(11):709-715.
7. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GIINT0144. *J Clin Oncol*. 2006;1;24(22):3542-3547.
8. Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Tschetter LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: Confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1991;(11):1967-1972.
9. Gerard J, Bonnetain F, Conroy T. Preoperative radiotherapy + 5-FU/folinic acid in T3-T4 rectal cancer: Results of the FFCD 9203 randomized trial. *J Clin Oncol*. (Proc ASCO)2005;23:247s.
10. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radoscovic-Jelic L, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114-1123.