



Evaluación de los efectos de la radioterapia preoperatoria en el pronóstico de los pacientes con cáncer de recto bajo

JA Reis Neto,* HA
Amarillo,** JA Reis Junior,**
O Kagohara,*** J Simões
Neto****

* Profesor Titular de Cirugía, MD,
PhD, FBSCP, FACS, FRCS.
** MD, PhD, MAAC, MASCP, MASCRS.
*** Profesor de Cirugía, MD, FBSCP.
**** FBSCP, MD.

Universidade Católica de Campinas. Clínica
Reis Neto.

Dirección para correspondencia:
JA Reis Neto
R. General Osorio N° 2273
Cep 13010-112
Camoinas-sp Brasil
Tel: (55) 192525611
e-mail: reisneto@lexxa.com.br

Resumen

Introducción: A pesar de la nueva tecnología (sutura mecánica, antibióticos, anestesia y diferentes procedimientos diagnósticos) el pronóstico en el tratamiento del cáncer de recto no ha variado en los últimos 50 años. El índice de sobrevida que varía del 50 al 55%, parece inmutable. La principal causa para estos pobres resultados es la elevada incidencia de recurrencia, local o a distancia. La recurrencia local está directamente relacionada con el número de células indiferenciadas y con el grado de invasión tumoral de la pared del recto. La recurrencia a distancia depende específicamente de la invasión vascular y linfática. Es así que cualquier tipo de tratamiento que disminuya el número de células anaplásicas, el tamaño tumoral o la penetración en la pared rectal debería disminuir teóricamente el índice de recurrencia local, el intervalo libre de enfermedad y tal vez, modificar el índice de sobrevida a largo plazo. **Población:** Entre 1978 y 2003, un total de 358 pacientes con adenocarcinoma de recto (desde la línea pectínea hasta 10 por encima) fueron tratados con radioterapia preoperatoria. **Material y métodos:** Se usó el mismo protocolo en todos los pacientes (400 cGy, 200 cGy/day, durante 4 semanas consecutivas con campos pélvicos anteriores y posteriores) mediante un acelerador lineal (megavoltaje de 25 MeV). La cirugía fue realizada entre las 10 y 14 semanas luego de completar la radioterapia. **Resultados:** El análisis estadístico demostró en todo el grupo la reducción del número de células indiferenciadas luego de la radioterapia preoperatoria. La incidencia de recurrencia local disminuyó luego de la irradiación a 3.4%. La radioterapia preoperatoria reduce el volumen tumoral (ERUS) y la invasión tumoral de la pared, y el índice de mortalidad por recurrencia local (2.4%) y modifica el índice de sobrevida a largo plazo (80.1%). **Conclusión:** La radioterapia preoperatoria es efectiva en la reducción del número de células indiferenciadas y en la disminución del volumen tumoral y la infiltración carcinomatosa de la pared rectal.

Palabras clave: Cáncer de recto, recto bajo, radioterapia, adyuvancia, neoadyuvancia, mortalidad, sobrevida, recurrencia.

Abstract

Aims: In spite of the new technology - stapler, antibiotics, anesthesia and new surgical and diagnostic procedures - the prognosis on treatment of the cancer of the rectum has not changed in the last fifty years. Survival rates of 50 to 55% seems immutable in several published series. The main cause for those results is the high incidence of recurrence, either local or widespread. Local recurrence is directly related to the number of undifferentiated cells and to the grade of wall invasion. Widespread recurrence depends specifically on the lymphatic and vascular spreading. So any kind of treatment that would diminish the number of undifferentiated cells and the size or the tumor wall penetration would certainly decrease the local recurrence rate, lengthening the interval free from cancer and, perhaps, modifying the long term survival rate. Between 1978 and 2003, a total of 358 patients with adenocarcinoma of the lower rectum (from the pectinate line to 10 cm above) were treated by preoperative radiotherapy. **Methodology:** The same protocol was used in all the patients — 400 cGy, 200 cGy/day, during 4 consecutive weeks (anterior and posterior pelvic fields) by

means of a Linear Megavoltage Accelerator (25 MeV). Surgery was performed 10 to 14 days after completion of the radiotherapy. **Results:** Statistical analysis of the whole group showed that preoperative radiotherapy does decrease frequency of undifferentiated cells. Moreover, the incidence of local recurrence diminished after irradiation by 3.4%. Preoperative radiotherapy reduces tumor volume (ERUS) and wall invasion, as well as the mortality rate due to local recurrence (2.4%) and alters long-term survival rate (80.1%). **Conclusion:** Preoperative radiotherapy is really effective in reducing the number of undifferentiated cells and in diminishing the tumor volume and the carcinomatous infiltration of the rectal wall.

Key words: Cancer of the rectum, low rectum, radiotherapy adjuvant, neoadjuvant, recurrence survival.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia preoperatoria como complemento de la cirugía, aunque ha sido efectiva en controlar el intervalo libre de enfermedad no es utilizada aún en forma tan frecuente como lo esperado.^{1-9,27}

Entre varios aspectos por esto^{2-6, 8-11,13-18,20,21,24,25,27-39}

- No existe consenso universal en la dosis tumoral y la dosis diaria
- Si bien no son ampliamente usados, no existe consenso sobre los cursos cortos de radioterapia
- No existe consenso sobre el volumen tumoral
- No existe consenso sobre el intervalo entre la finalización de la radiación y la cirugía
- No existe consenso sobre los efectos de la radiación en la cirugía
- No existe consenso en cuáles tumores necesitan radiación (N+, tumores chicos, recto medio)
- Y finalmente, no existe consenso sobre la efectividad de la radioterapia sobre el índice de sobrevida a largo plazo

Hoy en día, sin embargo, algunos autores han demostrado que la asociación entre radioterapia preoperatoria (RTP) y cirugía puede mejorar el intervalo libre de enfermedad y modificar el índice de sobrevida a largo plazo.^{7,13,24-32}

La radioterapia preoperatoria en cáncer de recto bajo ha sido usada desde 1975. Estudios previos definen el volumen tumoral y la dosis total.^{27,29} Luego de analizar los resultados obtenidos en un estudio randomizado prospectivo,²⁸ es posible concluir que el uso de RTP es factible de:

- Disminuir significativamente el número de células indiferenciadas
- Disminuir el grado de invasión en la pared rectal
- Reducir estadísticamente el índice de recurrencia local
- Modificar los índices de sobrevida a largo plazo

En este estudio, dos grupos de pacientes con cáncer de recto bajo fueron randomizados y tratados quirúrgicamente siguiendo los mismos parámetros oncológicos pero difiriendo en el uso de RTP en uno de ellos. Sin embargo, fue criticado por el pequeño número de pacientes en el estudio (68 casos). Desde entonces el número de pacientes tratados con RTP ha aumentado y los resultados obtenidos han sido reproducidos. Algunos nuevos aspectos surgen de este estudio:

- La comparación de las biopsias tomadas antes y después de la RTP
- La evaluación de la indiferenciación celular mediante la clasificación de Broders
- El volumen tumoral medido antes y después de la RTP mediante ultrasonido endorrectal
- La infiltración de la pared medida antes y después de la RTP mediante ecografía
- El análisis de la correlación de estos resultados con la incidencia de recurrencia local
- El índice de sobrevida a largo plazo

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre 1978 y 2003, un total de 358 pacientes con cáncer de recto bajo fueron sometidos a RTP, logrando un seguimiento a 5 años en 287 (80%).

Se incluyó únicamente a los pacientes con adenocarcinoma de recto situados entre la línea pectínea y 10 cm por encima de ella. No hubo distinción entre género, raza y edad. Todos los pacientes con tumores localizados entre la línea pectínea y 4 cm por encima de ella fueron sometidos a una amputación abdominoperineal y aquéllos con tumores situados entre 5 y 10 cm fueron tratados mediante una anastomosis coloanal mecánica. De los 358 pacientes, 40 (11.1%) fueron abordados por vía laparoscópica.

La determinación preoperatoria de CEA, colonoscopia y ecografía abdominal fueron realizadas en todos los casos para estadificar el tumor. La ecografía endorrectal fue realizada en 20 pacientes, evaluando el ta-

maño y la infiltración del tumor antes y después de la radiación.

Todos los pacientes tuvieron biopsias del tumor tomadas al tiempo del diagnóstico y otra luego de completar la radioterapia luego de cirugía. El número de células indiferenciadas fueron determinadas exhaustivamente y sus resultados comparados en ambas tomas. La clasificación de Broders fue observada y los resultados obtenidos antes y después de la RTP, comparados y registrados.

Se realizó un examen digital y una proctoscopia al momento del diagnóstico y luego de finalizar la RTP, inmediatamente antes de la cirugía para evaluar la extensión tumoral y la infiltración de la pared. El esquema de RTP fue el siguiente:

— 200 cGy / diariamente por 4 semanas consecutivas hasta completar 4,000 cGy, mediante un acelerador lineal de megavoltaje (25 MeV), en campos pélvicos anteriores y posteriores. La cirugía fue realizada entre las 10 y 14 semanas luego de completar el esquema de RTP.

El protocolo postoperatorio incluyó un examen periódico:

- Cada 3 meses por los primeros 2 años: examen digital rectal o perineal y CEA.
- Cada 6 meses por otros 3 años: CEA.
- Ecografía abdominal anual. Ante la sugerencia clínica de una recurrencia se realizó tomografía o resonancia magnética.
- Se consideró como recurrencia local la aparición de metástasis perirrectal, perineal o anastomótica. La recurrencia pelviana en vejiga, próstata u ovario se consideró como recurrencia generalizada.

RESULTADOS

Histología

Diferenciación celular: Al momento del diagnóstico los tumores fueron clasificados como:

191 tumores (53.3%) → indiferenciación celular de alto grado,
120 tumores (33.5%) → indiferenciación celular de grado moderado,
47 tumores (13.2%) → indiferenciación celular de bajo grado

Luego de la radioterapia, y después de la cirugía los tumores se clasificaron como:

58 tumores (16.2%) → indiferenciación celular de alto grado
199 tumores (55.6%) → indiferenciación celular de grado moderado
101 tumores (28.2%) → indiferenciación celular de bajo grado (*Figura 1*)

Clasificación de Broders: Al momento del diagnóstico los tumores fueron clasificados como:

31 (8.8%) → Broders I,
95 (26.5%) → Broders II,
137 (38.3%) → Broders III,
95 (26.5%) → Broders IV.

Luego de la radioterapia, y después de la cirugía los tumores se clasificaron como:

84 (23.5%) → Broders I,

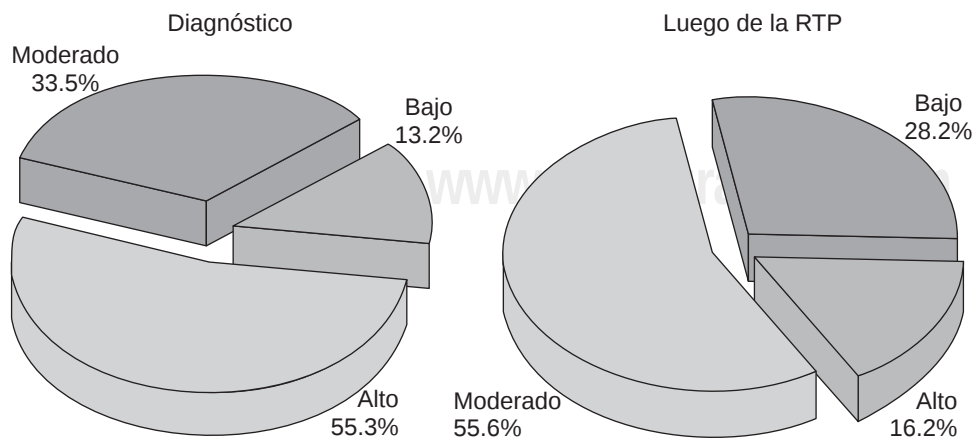
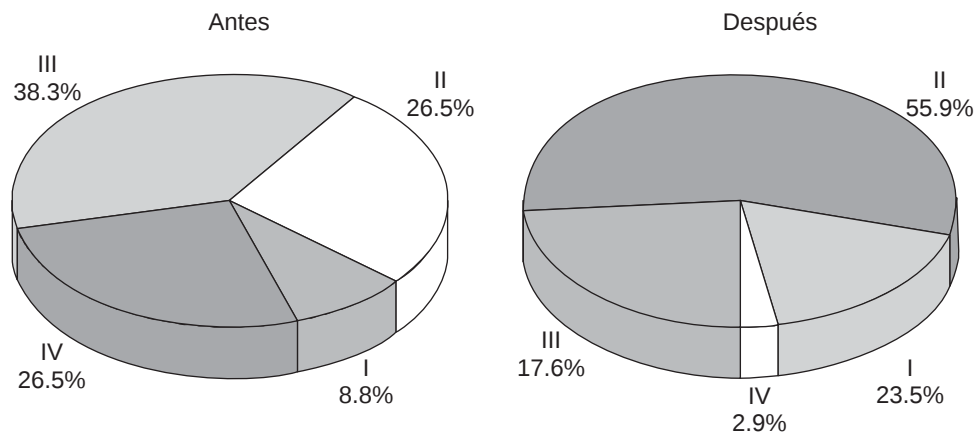


Figura 1. Indiferenciación celular.



	Broders I	Broders II	Broders III	Broders IV
Variación negativa			20	23
Variación positiva	14	29		

Figura 2. Clasificación de Broders antes y después de la radioterapia.

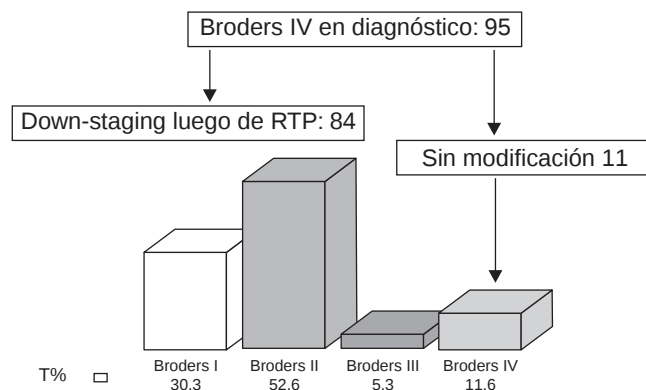


Figura 3. Modificación observada en los pacientes con Broders IV luego de RTP.

200 (55.9%) → Broders II,
63 (17.6%) → Broders III,
10 (2.9%) → Broders IV (Figura 2).

De los 95 pacientes considerados como Broders IV en el diagnóstico, el 88.2% de ellos cambió a una clasificación diferente: 50 pacientes (52.6%) rotaron a Broders II, 29 pacientes (30.3%) a Broders I (Figura 3). El 11% permaneció como Broders IV sin variación.

Ecografía endorrectal: El ultrasonido endorrectal (ERUS) fue realizado en 20 pacientes, comparando el tamaño tumoral antes y después de la RTP. Demostró que (Figura 4):

- En 4 pacientes (20%) el tumor se redujo a una pequeña ulceración superficial,
- En 12 pacientes (60%) se redujo el tumor entre un 60 y un 75%,
- En 4 pacientes (20%) el tumor se redujo entre un 20 y un 30%.

Tamaño e involución endoscópica del tumor: La evaluación digital permitió el reconocimiento de una reducción tumoral en todos los pacientes. En 111 pacientes (31%), la masa tumoral se redujo en más de un 70% de su tamaño inicial.

Endoscópicamente, casi todos los tumores exofíticos se transformaron en pequeñas úlceras o inclusive en zonas de fibrosis. La mayoría de las formaciones ulcerovegetantes se transformaron luego de la irradiación en una ulceración superficial con necrosis. Según la clasificación de Dukes, los tumores fueron clasificados en la cirugía como (Figura 5):

38 (10.6%) → Dukes A,
193 (53.9%) → Dukes B,
127 (35.5%) → Dukes C.

De los tumores estadio A de Dukes, 10 (2.9%) fueron clasificados como tumores microscópicos.

Recurrencia local: De los 358 pacientes operados, sólo 11 (3.07%) tuvieron un diagnóstico de recurrencia local aislada confirmada en el seguimiento. De ellos, 8

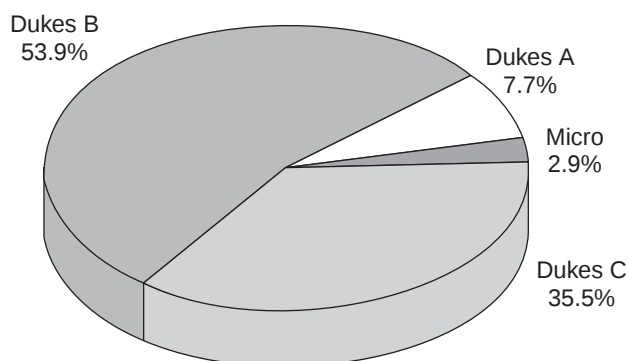
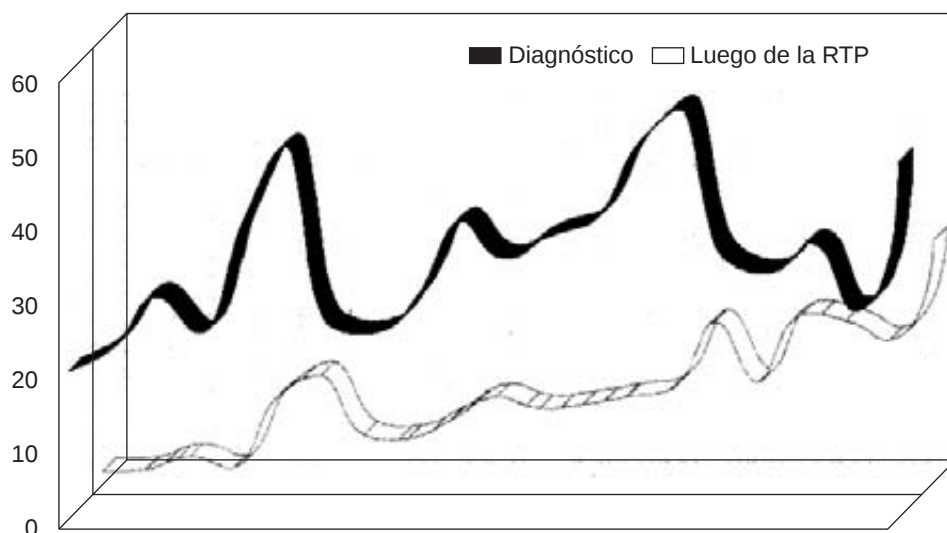


Figura 5. Clasificación de Dukes luego de la RTP.

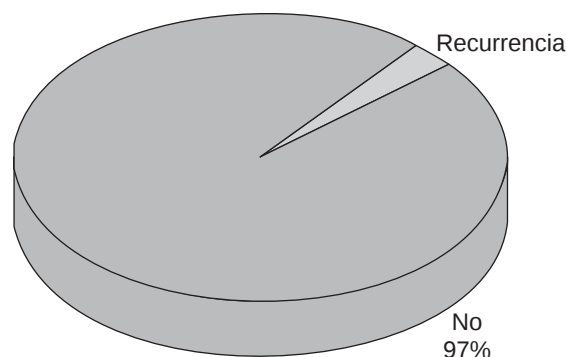


Figura 6. Incidencia de recurrencia local del cáncer de recto. Está bajo localmente luego de RTP.

(72.7%) fallecieron de cáncer en los primeros 2 años luego de la cirugía (Figura 6).

Recurrencia generalizada: De los 287 pacientes con un seguimiento a 5 años, 45 (15.6%) presentaron recurrencia a distancia (Figura 7):

20 (44.4% de 45) → metástasis pulmonar,
14 (31.1%) → hígado,
07 (15.5%) → recurrencia peritoneal diseminada,
04 (8.9%) → recurrencia pélvica.

Seguimiento a largo plazo: De los pacientes, 287 (80%) tuvieron 5 años de seguimiento, en 68 (18.9%) el seguimiento fue a 5 años.

De los 287 con seguimiento a 5 años (Figura 8):

230 (80.1% de 287 pacientes) estaban vivos sin signos de recurrencia alguna,
53 (18.5%) fallecieron de cáncer,

45 (15.7%) fallecieron por recurrencia a distancia,
08 (2.8%) fallecieron luego de recurrencia local,
04 (1.4%) fallecieron por otras causas.

DISCUSIÓN

La radiación preoperatoria para el cáncer de recto bajo fue objeto de controversias, en particular en el aspecto sobrevida^{2,5,8,9,11,13,15-18,20,21,24-27,30-34,36-39} y sólo muy pocos estudios randomizados han sido capaces de demostrar mejor sobrevida a largo plazo.^{28,35}

La recurrencia, en particular la local, es responsable del mayor número de muertes en los primeros dos años luego de la cirugía.^{1,7,19} Se ha reconocido que la incidencia de recurrencia local es una consecuencia directa de la proporción de células indiferenciadas y en la invasión de la pared del recto.^{1,7,12,19} Los tumores menos indiferenciados y con menor invasión parietal tienen una tendencia a un mejor pronóstico.^{19,22,23,29} Es así que hipotéticamente,

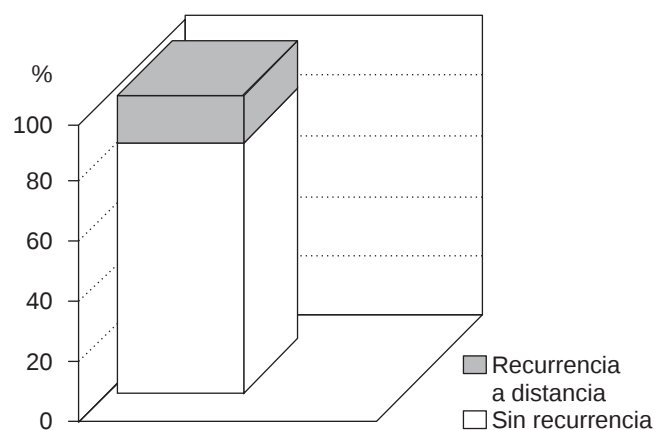


Figura 7. Recurrencia a distancia a 5 años.

cualquier tratamiento que pueda reducir el número de células indiferenciadas podría influir en la incidencia de recurrencia local y aumentaría el índice de sobrevida.

En nuestra serie, la comparación entre las biopsias obtenidas antes y después de la irradiación demostró una reducción importante en el número de células carcinomatosas (indiferenciadas), con un incremento estadístico en el número de células diferenciadas.

De hecho, la variación en el número de células indiferenciadas antes y después de la radiación ha sido probada; el número de tumores con un elevado grado de células indiferenciadas demostró una variación negativa luego de la irradiación: 191 (53.3%) pacientes al momento del diagnóstico y 58 (16.2%) pacientes luego de realizada la radioterapia, demostrando una reducción estadísticamente significativa en el número de células indiferenciadas (*Figura 1*).

Al mismo tiempo, como corolario, el número de tumores con un bajo grado de diferenciación celular al momento del diagnóstico demuestra un aumento efectivo luego de la RTP de 47 (13.2%) pacientes en el diagnóstico a 101 (28.2%) pacientes luego de la RTP con una variación positiva.

El significado real de este hecho es que la RTP reduce el número de células indiferenciadas, suficiente para influir el pronóstico de la recurrencia local. La clasificación de Broders, en el mismo estudio histológico, reveló un aspecto similar: hubo una disminución estadísticamente significativa en el número de células indiferenciadas. Los pacientes con grado IV de Broders al momento del diagnóstico migraron su estadio a Broders III, II e inclusive Broders I luego de la RTP (*Figura 3*):

- 5 tumores Broders IV (5.3%) migraron a Broders III,
- 50 tumores Broders IV (52.8%) migraron a Broders II,
- 29 tumores Broders IV (30.3%) migraron a Broders I,

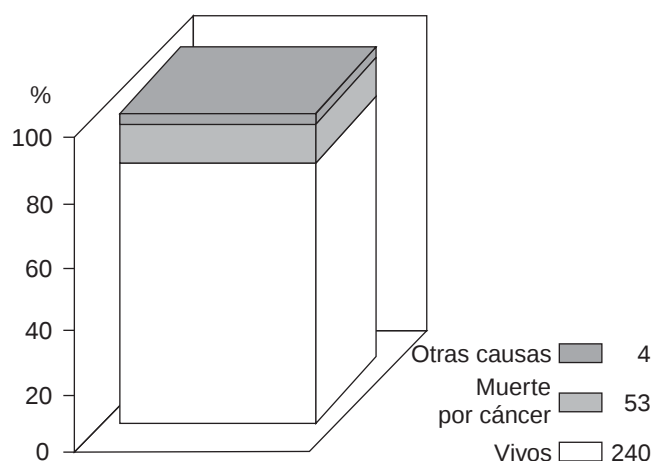


Figura 8. Modalidad en seguimiento a 5 años.

- 11 tumores Broders IV (11.8%) fueron resistentes a la RTP.

De hecho, la reducción en el número de células indiferenciadas porque la RTP tuvo una influencia significativa en la incidencia de recurrencia local. Es importante la noticia de que en la gran mayoría de los pacientes que tuvieron recurrencia local fue en aquellos resistentes a la radioterapia: pacientes con un elevado grado de indiferenciación celular en el diagnóstico que persistieron con un elevado grado de indiferenciación luego de la cirugía.

De los 11 pacientes con recurrencia local:

- 9 (81.8%) fueron Broders IV, todos resistentes a la RTP, fallecieron 8 de ellos en los primeros 18 meses luego de la cirugía y una recurrencia anastomótica fue posible de una resección abdominoperineal con una respuesta satisfactoria.
- 2 pacientes con Broders IV en el diagnóstico, redujeron a Broders III luego de la RTP: uno con recurrencia anastomótica fue sometido a una resección abdominoperineal y uno a resección local con radioterapia posterior. Ambos tuvieron buena evolución postoperatoria.

Pero el hecho más importante fue que el total de los 11 pacientes con recurrencia local al momento del diagnóstico, fueron clasificados con un elevado grado de células indiferenciadas y no hubo migración celular luego de la RTP. Estos pacientes fueron considerados como portadores de tumores radorresistentes.

Las metástasis a distancia ocurrieron en 45 pacientes:

- Un paciente clasificado como Broders IV en el diagnóstico no migró luego de la RTP.

- 44 (97.7%) tuvieron tumores con elevado número de diferenciación celular al momento del diagnóstico y no tuvieron migración celular luego de la RTP.

Todos los pacientes con recurrencia (56 pacientes de 358) pertenecían al grupo con alto grado de indiferenciación celular que no respondieron a la RTP (tumores radorresistentes).

- 11 (3.0% de 358 pacientes) tuvieron recurrencia local,
- 37 (10.33% de 358 pacientes) tuvieron metástasis a distancia,
- 8 (2.2% de 358 pacientes) tuvieron recurrencia local y metástasis.

El índice de sobrevida a largo plazo (5 años de seguimiento) fue del 83.6%: 240 pacientes de 287 estaban vivos sin evidencia clínica de recurrencia luego de 5 años.

Sólo 8 pacientes de los 11 con recurrencia local fallecieron de cáncer.

Además de la baja incidencia de recurrencia local en los pacientes con RTP, se observó que no todos los pacientes fallecieron en los primeros 2 años de seguimiento: 27.2% de los pacientes con recurrencia local estaban vivos a los 5 años de seguimiento. El índice de fallecidos con recurrencia local fue de 2.23% (8 pacientes en 358).

Es lógico concluir que el efecto de la RTP, disminuyó el número de células indiferenciadas, no sólo disminuyó el índice de recurrencia local y también redujo el índice de mortalidad en este grupo de pacientes.

Sin embargo, como ha sido mencionado anteriormente,^{1,7,12,19,22-27,35} la incidencia de recurrencia local depende de la infiltración tumoral en la pared rectal.

Los resultados observados en este estudio confirmaron que luego de la RTP, se produjo una involución del tamaño y volumen tumoral, detectable no sólo por ERUS en 20 pacientes, sino también mediante examen digital y endoscópicos.

Es así, es cuestionable su confirmación, pero lógico de suponer que además de la probada reducción en el número de células indiferenciadas, la RTP también produjo una disminución de la infiltración carcinomatosa de la pared rectal. En un estudio previo,²⁸ analizando los resultados de un ensayo analítico randomizado, comparando 2 grupos de pacientes con cáncer de recto bajo (adenocarcinoma entre la línea pectínea y los 10 cm por encima de ella), uno de ellos sometido a RTP y cirugía, mientras que el segundo grupo sólo a cirugía, también pudieron comprobarse los resultados que se mencionan en el presente trabajo.

En el grupo sometido a RTP hubo un incremento significativo del número de pacientes con tumores Dukes B. Luego de clasificar los tumores observados al momento del diagnóstico y luego de la RTP, en la cirugía, acorde a TNM se observó un down-staging en todos los pacientes:

- En 76% de los pacientes hubo una reducción del 20 al 70% del volumen inicial del tumor,
- En 24% de los pacientes hubo una reducción del 71 al 90% del volumen inicial del tumor,
- En 2.9% de los pacientes hubo una reducción del tumor inicial a una lesión microscópica.

Sin lugar a dudas, tanto los efectos terapéuticos de la radiación (reducir el número de células indiferenciadas y la disminución del volumen tumoral y la disminución de la infiltración carcinomatosa de la pared rectal) son responsables en la reducción del índice de recurrencia local y por un mejor pronóstico en la sobrevida a largo plazo.

Además de estos efectos, un aspecto es destacable: el número de pT3 con linfonodos negativos con invasión carcinomatosa disminuyeron. No obstante, cuando se detectó la invasión ganglionar en este grupo de pacientes con pT3, sólo menos de la tercera parte de ellos demostraron cáncer. Al revisar la histología de los pacientes con pT3 seleccionados en un estudio²⁸ se pudo confirmar este hallazgo: pacientes que recibieron RTP y tuvieron tumores clasificados como pT3 en la cirugía, hubo un 26.4% de ganglios con invasión neoplásica maligna, pero en el grupo de pacientes operados sin RTP previa, el número de invasión carcinomatosa ganglionar fue cercana al 47%. Este hecho merece un mejor análisis.

Este hecho aislado fue responsable de los mejores resultados en la sobrevida en pacientes con RTP con pT3. Está claramente demostrado que la recurrencia y la sobrevida son directamente proporcionales al número de ganglios linfáticos invadidos: como la incidencia de invasión linfática disminuyó, hubo mejores índices de recurrencia y sobrevida.^{1,7,12,19} Pero por qué ocurre esta situación. No es frecuente que el patólogo demuestre que algunos ganglios con invasión carcinomatosa modifique esta situación. Los estudios histológicos demuestran que los efectos registrados por la RTP en los linfáticos del mesorrecto son raros. Sin embargo, si este hecho se adiciona a alguno de los otros mencionados por la radioterapia (sobre la infiltración tumoral y las células carcinomatosas) existe una explicación para los mejores resultados curativos en particular en los índices de sobrevida en tumores estadio C de Dukes o III de TNM de los pacientes tratados con radioterapia preoperatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bacon HE. Cancer of the colon. *Rectum and anal canal*. ed JB Lippincott Co, 1964.
2. Balslev I, Pedersen M, Teghjaerg PS et al. Postoperative radiotherapy in rectosigmoid cancer Dukes B and C: interim report from a randomized multicentre study. *Br J Cancer* 1982; 46: 551-6.
3. Buraker T, Nigro N, Correa J, Vaitkevicius VK, Samson M, Considine B. Combination preoperative radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum: preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1976; 19: 660-3.
4. Cohen AM, Gunderson LL, Welch CE. Selective use of adjuvant radiation therapy in resectable colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 247-51.
5. Cummings BJ, Rider WD, Harwood AR, Keane TJ, Thomas GM. Radical external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1983; 23: 30-6.
6. Cummings BJ. Adjuvant radiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 826-36.
7. Drobni S, Incze F. *Surgery of rectal cancer*. Ed Akademiai Kiado, Budapest, 1969.
8. Fletcher GH. *Textbook of Radiotherapy*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980: 704-16.
9. Gama AH, Souza PMSB, Ribeiro Jr U, Campos F, Souza Jr AHS, Nadalin W, Gansi R, Rodrigues JG. *Low rectal Cancer: impact of pre-operative radiation and chemotherapy on surgical treatment*. Hospital das Clínicas of the University of São Paulo Medical School Experience. In *New Trends in Coloproctology*. JA Reis Neto, ed. Revinter, 2000; 10: 423-429.
10. Gary-Bobo J, Pujol H, Solassol C, Broquerie JL, Nguyen M. L'irradiation préopératoire du cancer rectal: résultats à 4 ans de 116 cas. *Bull Cancer* 1979; 66: 461-6.
11. Glimelius B, Graffman S, Pahlman L, Rimsten A, Wilander E. Preoperative irradiation with high dose fractionation in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Acta Radiol* 1982; 21: 373-9.
12. Goligher JC. *Surgery of the anus, rectum and colon*. 4th ed. London: Bailliere Tindall, 1980.
13. Gunderson LL, Dosoretz DE, Hedberg SE et al. Low dose preoperative radiation surgery and elective postoperative radiation therapy for resectable rectum and rectosigmoid carcinoma. *Cancer* 1983; 52: 446-51.
14. Haskel CM. *Cancer treatment*. Philadelphia: WB Saunders, 1980: 276-304.
15. Higgins GA, Conn JH, Jordan PH, Humphrey EW, Roswit B, Keehn RJ. Pre-operative radiotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg* 1975; 181: 624-31.
16. Kodner I, Myerson RJ. Preoperative radiation therapy for rectal cancer. In: Reis JAN, ed. *New trends in coloproctology*, Revinter, 2000; 10: 385-399.
17. Kligerman MM. Radiotherapy and rectal cancer. *Cancer* 1977; 39: 986-90.
18. Kligerman MM, Urdaneta N, Knowlton A, Vidone R, Hartman PV, Vera R. Preoperative irradiation of rectosigmoid carcinoma including its regional lymph nodes. *AJR* 1972; 114: 498-503.
19. Morson BC. Factors influencing the prognosis of early cancer of the rectum. *Proc R Soc Med* 1966; 59: 607-611.
20. Pahlman I, Glimelius B. Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. *Ann Surg* 1990; 211: 187-195.
21. Pahlman I, Glimelius B. The value of adjuvant radiotherapy for rectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1347-1350.
22. Papillon J. New prospects in the conservative treatment of rectal cancer (abstr). *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 566-7.
23. Papillon J. *Rectal and anal cancer*. Berlin: Springer-Verlag, 1980: 24-32.
24. Reis NJA, Quilici FA, Cordeiro F. *Radioterapia Pré-Operatória em Câncer do Reto*. XXIX Cong Bras Proctologia; Belo Horizonte, 1979.
25. Reis NJA, Quilici FA, Cordeiro F. *Radioterapia + Cirurgia: Novos Conceitos em Câncer do Reto*. XXX Cong Bras Proctologia; Rio de Janeiro: 1980.
26. Reis NJA, Quilici FA, Cordeiro F. *Pre-Operative radiotherapy for cancer of the rectum*. Colo-Rectal Mass Screening & Management; 4th Int Symp Prev and Detect of Cancer; London, 1980.
27. Reis NJA, Quilici FA, Cordeiro F, Reis JA Junior. *Radiotherapy and Survival-Rate*. XIVth Biennial Congress ISUCRS; Crete: 1992.
28. Reis NJA, Quilici FA, Reis JA Junior. A comparison of nonoperative vs preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. A 10-year randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 702-10.
29. Reis NJA, Quilici FA, Cordeiro F, Ciquini S, Reis Jr JA, Kagohara O, Simões Neto J. Long-term results of preoperative radiotherapy for cancer of the lower rectum. In: Reis NJA, ed. *New trends in coloproctology*, Revinter, 2000; 10: 401-410.
30. Roswit B, Higgins GA, Keehn RJ. Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: report of a National Veterans Administration randomized study. *Cancer* 1975; 35: 1597-1602.
31. Sofo L, Ratto C, Doglietto GB, Valentini V et al. Intraoperative radiation therapy in integrated treatment of rectal cancers: results of phase II study. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1396-1403.
32. Stearn MW Jr, Deddish MR, Quan SH. Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 109: 225-9.
33. Stearn MW Jr. Pre- or postoperative radiation in resectable tumors. In: Welvaart K, Blumgart LH, Breuning J, eds. *Colorectal cancer*. The Hague: Leiden University Press, 1980: 153-9.
34. Stevens KR, Allen CV, Fletcher WS. Perioperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectosigmoid. *Cancer* 1976; 37: 2866-8.

35. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperation radiotherapy in respectable rectal cancers. *N Engl J Med* 1997; 336: 423-430.
36. Walz BJ, Fleshman Jr JW. Adjunctive use of radiation therapy in rectal adenocarcinoma. In: Kodner IJ, Fry RD, Roe JP, ed. *Colon, rectal and anal surgery*. Current techniques and controversies. CV Mosby Co, 1985; 18: 204-217.
37. Wassif SB, Langenhorst BL, Hop WC. The contribution of preoperative radiotherapy in the management of borderline operability rectal cancer. In: Salmon SE, Jones SE, eds. *Adjuvant therapy of cancer*. New York: Grune & Stratton, 1979: 612-21.
38. Wassif SB. The role of preoperative adjuvant therapy in the management of borderline operability rectal cancer. *Clin Radiol* 1982; 3: 353-8.
39. Zucali R, Gardani G, Volterrani F. Adjuvant post-operative radiotherapy in locally advanced rectal and rectosigmoidal cancer. *Tumori* 1980; 31: 592-600.