

# COMPARACIÓN CLÍNICA DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA VS. RADIOTERAPIA 3D EN TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO

Pablo Andrada, María Fernanda Díaz Vázquez, Diego Fernández, Lucas Caussa, Ronald Choque, Gabriela Avellaneda, Luciana Brun, Mario Ferraris, Hernán Castro Vita, Pedro Aznarez, Graciela Herrera, Daniel Dávalos, Leticia Alvarado, Ofelia Pérez Conci, Ariel Gómez Palacios, Gustavo Ferraris

Centro Médico Deán Funes, Córdoba, Argentina

Dirección postal: Pablo D. Andrada, Deán Funes 2869, 5003 Córdoba, Argentina  
e-mail: pablo.andrada@dfunes.com.ar

## Resumen

El objetivo de este trabajo fue comparar ventajas potenciales de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) vs. la radioterapia 3D (3DRT) en el control loco-regional y la toxicidad aguda en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (CRLA).

Se analizaron retrospectivamente 235 pacientes con adenocarcinoma de recto T2/T4 y N0/N1 sometidos a radioquimioterapia neoadyuvante entre febrero de 2010 y agosto de 2015. La modalidad radiante se correlacionó con los resultados clínicos (control local y a distancia) y las tasas de toxicidades agudas urinarias, hematológicas, gastrointestinales (GI) y dérmicas.

Ciento cuarenta (59.6%) recibieron IMRT y 95 (40.4%) 3DRT. La mediana de seguimiento fue de 36 meses. Las tasas de recidiva local y metástasis a distancia fueron similares entre IMRT y 3DRT. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en control local (CL) ni en supervivencia global (SG) entre IMRT y 3DRT ( $p=0.56$  y  $p=0.24$ , respectivamente), ni en colostomía libre para tumores rectales bajos ( $p=0.44$ ). IMRT implicó menor toxicidad cutánea ( $p<0.001$ ), hematológica ( $p<0.0001$ ), urinaria ( $p=0.0017$ ), y gastrointestinal ( $p=0.0006$ ). La incidencia de diarrea grado  $\geq 3$  fue del 16% entre los pacientes del grupo 3DRT frente al 5% de del grupo IMRT.

En el análisis univariado, el estadio clínico T, edad, KPS, y quimioterapia adyuvante se asociaron con mejor SG (todos  $p<0.05$ ) y la dosis total de radiación se asoció con mejor período libre de enfermedad ( $p=0.0065$ )

Postulamos que IMRT permitiría un aumento de dosis en forma segura con el potencial de aumentar la tasa de respuestas patológicas

completas (RPC), en particular en tumores rectales bajos.

**Palabras clave:** IMRT, 3DRT, neoadyuvancia, cáncer de recto localmente avanzado

## Abstract

The aim was to compare the advantages of IMRT vs. 3D in loco regional control and acute toxicity in patients with locally advanced rectum cancer. We analyzed retrospectively 235 patients with rectal adenocarcinoma T2/T4 and N0/N1 undergoing chemo radiation between February 2010 and August 2015. The radiant modality was correlated with clinical outcomes (local and systemic control) and rates of acute urinary, hematological, gastrointestinal and dermal toxicities.

One hundred and forty patients (59.6%) received IMRT and 95 (40.4%) received 3D. The median follow-up time was 36 months. The rates of local recurrence and distant metastases were similar between IMRT vs. 3D.

No statistically significant differences were found in local control or survival between IMRT and 3D ( $p=0.56$  and  $p=0.24$ , respectively), nor in free colostomy for low rectal tumors ( $p=0.44$ ). IMRT resulted in lower dermal ( $p<0.001$ ), hematological ( $p<0.0001$ ), urinary ( $p=0.0017$ ), and gastrointestinal toxicity ( $p=0.0006$ ). The incidence of diarrhea grade  $\geq 3$  was 16% among 3D patients vs. 5% in IMRT.

In the univariate analysis, clinical stage T, age, KPS, and adjuvant chemotherapy were associated with better overall survival (all  $p<0.05$ ) and the total dose of radiation was associated with better disease-free period ( $p=0.0065$ ).

We postulate that IMRT would allow us to increase dose in a safe manner with the potential

to increase rate of complete pathological responses, particularly in low rectal tumors.

**Key words:** IMRT, 3DRT, neoadjuvant, locally advanced rectum cancer

## Introducción

La quimio radioterapia neoadyuvante es el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (T2/T4 y N0/N1). Sin embargo, las toxicidades agudas y crónicas gastrointestinales (GI), genitourinarias (GU), hematológicas y dérmicas son comunes, y algunas como la diarrea pueden ser exacerbadas por otros agentes tales como el oxaliplatino<sup>1-3</sup>. *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 0247, un ensayo aleatorizado fase 2 que estudió 2 regímenes de tratamiento, radiación con capecitabina/oxaliplatino (CAPOX) o capecitabina/irinotecán (CAPIRI), se suspendió debido a una tasa inesperadamente alta de toxicidad no hematológica de grado 3/4<sup>4</sup>. La dosis de quimioterapia fue disminuida en el brazo de CAPOX, sin embargo una toxicidad preoperatoria GI grado 3 del 19% permaneció en el análisis final, incluso con los primeros 17 pacientes excluidos del análisis.

La radioterapia de intensidad modulada permite reducir la toxicidad aguda, como ya lo demostró el *NRG Oncology Radiation Therapy Oncology Group* 0822<sup>5</sup>. Además, existen otras series retrospectivas que evalúan la radioquimioterapia neoadyuvante en cáncer de recto que han sugerido que la IMRT reduce la toxicidad intestinal aguda<sup>6,7</sup>. Nuestro estudio se inició para determinar si el uso de IMRT podría disminuir de manera similar las tasas de toxicidad en comparación a radioterapia 3D, en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado que recibieron radioquimioterapia neoadyuvante multiagente.

## Materiales y métodos

Se analizaron retrospectivamente 235 pacientes con adenocarcinoma de recto que recibieron radioquimioterapia neoadyuvante desde febrero de 2010 hasta agosto de 2015. La modalidad del tratamiento radiante se correlacionó con los resultados clínicos (control local y a distancia) y las tasas de toxicidades agudas urinarias, hematológicas, gastrointestinales y dérmicas.

Todos tuvieron confirmación histológica de adenocarcinoma de recto (tumores localizados

dentro de los 12 cm del margen anal según la determinación con rectosigmoidoscopia), estadio de enfermedad T2-T4/N0-2/M0 basado en la ecografía transrectal o resonancia magnética pélvica. Fueron estadificados sistemáticamente mediante tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética (RMN) de abdomen y pelvis, junto con tomografía computarizada o radiografía de tórax, o tomografía por emisión de positrones (PET), realizándose en todos los casos una colonoscopia. Los pacientes incluidos tuvieron un *performance status* Karnofsky (KPS) prequirúrgico de 0-2, adecuada función hematológica, renal y hepática, y una enfermedad potencialmente resecable.

El plan de tratamiento consistió en un fraccionamiento convencional de dos fases; en una primera etapa se irradió toda la pelvis a una dosis de 45 Gy, seguida de una sobreimpresión de 5.4 Gy en la localización tumoral utilizando fotones de alta energía (6 MeV). Algunos pacientes con enfermedad T4 o tumores muy próximos a margen anal recibieron una dosis total de 54 Gy. Se permitió que fueran simulados por TAC en decúbito supino con modalidad de IMRT en un 97% y en decúbito prono con modalidad de 3DRT en un 92%, esta simulación basada en TAC se complementó con una inmovilización personalizada en el caso de IMRT y con dispositivo *belly board* en aquellos tratados en decúbito ventral, requiriéndose adicionalmente ciertas condiciones fisiológicas tales como que el paciente permaneciera en el acto simulatorio con vejiga llena y recto vacío.

El volumen blanco clínico (CTV, *clinical target volumes*) para la fase inicial se definió como se describe en el atlas ano rectal del RTOG<sup>8</sup>, incluyéndose la enfermedad macroscópica, los ganglios linfáticos ilíacos internos y todo el espacio pre sacro. En los tumores T4, también se incluyeron los ganglios linfáticos ilíacos externos. El área de tratamiento irradiada en la segunda etapa, definida como volumen tumoral grosero (GTV, *gross tumor volume*) incluyó enfermedad macroscópica con una expansión de 1.5 cm radialmente y 2.5 cm en sentido cráneo caudal. El volumen blanco de planificación (PTV, *planning target volume*) se definió como una expansión de 0.5 a 1 cm del CTV. Los órganos en riesgo (OAR) también fueron contorneados. Específicamente, el intestino delgado y grueso se definió como el espacio peritoneal que contiene a los mismos. Se requirió que los planes de tratamiento con IMRT cubrieran el 95% del PTV con el 100% de la dosis prescrita, y que los

planes de tratamiento con 3DRT cubrieran el 95% del PTV con el 95% de la dosis prescrita; en el caso de IMRT no se admitieron dosis máximas prescrita del 110% y 115% en el caso de IMRT y 3DRT respectivamente. La dosis a intestino delgado se limitó a 45 Gy en  $\leq 20$  cc, 35 Gy en  $\leq 150$  cc y 30 Gy en  $\leq 200$  cc. La dosis de la cabeza femoral se limitó a una máxima de 50 Gy. La dosis de vejiga se limitó a 45 Gy en  $\leq 15\%$  y una máxima de 50 Gy (Tabla 1).

**Tabla 1.** Restricciones de dosis en órganos a riesgo utilizadas en la planificación de los tratamientos

Órgano a riesgo	Dosis/Volumen	Dosis/Volumen (%)	Dosis máxima
Intestino delgado	45 Gy/20 cc		
	35 Gy/150 cc		
	30 Gy/200 cc		
Vejiga		45 Gy/15 %	
		50 Gy/5 %	
Crestas ilíacas		30 Gy/50 %	
Cabezas femorales			50 Gy

La quimioterapia se administró simultáneamente durante la radioterapia preoperatoria, comenzando el primer día de la misma. Los esquemas más utilizados fueron capecitabina o 5-FU y CAPOX (capecitabina y oxaliplatino). Capecitabina se administró por vía oral a 825 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. Oxaliplatino se administró por vía intravenosa a 50 mg/m<sup>2</sup> semanalmente durante 5 semanas. El 72% de los pacientes recibieron quimioterapia postoperatoria que consistió en 5-FU +/- leucovorina, FOLFOX o capecitabina +/- oxaliplatino, todos los esquemas se administraron por 6 meses.

Todos fueron evaluados por un cirujano previo al tratamiento neoadyuvante. La cirugía se realizó dentro de las 4 a 8 semanas después de completar la radioterapia. La escisión total mesorrectal fue el abordaje practicado en todos los pacientes.

Los objetivos del estudio fueron evaluar los perfiles de toxicidad y resultados clínicos del tratamiento neoadyuvante con IMRT vs. 3DRT en CRLA, considerando la potencial disminución en la toxicidad en el tratamiento neoadyuvante con IMRT.

La respuesta patológica se calificó en función del análisis de la pieza quirúrgica reseca. Se informaron los estadios T y N pos tratamiento, al igual que el estado de los márgenes, y si se logró una respuesta patológica completa. Los estudios de imágenes se realizaron antes de la cirugía y luego del tratamiento a discreción del médico tratante. Los eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento se evaluaron

en función de los Criterios de Terminología Comunes del *National Cancer Institute* para EA, versión 3.0 (MedDRA versión 9.0). Se revisaron las historias clínicas de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio y los perfiles de toxicidad del tratamiento fueron determinados por llamados telefónicos periódicos.

La SG y la supervivencia libre de progresión (SLP) se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para comparar las características de los pacientes y los parámetros de irradiación entre ambos brazos utilizando un IC de 95%, con un valor de  $p < 0.05$  para significancia estadística. Con regresión logística se evaluó la correlación entre la aparición de EA y los parámetros dosimétricos. Todos los análisis se realizaron usando la plataforma *online* Rmedic<sup>9</sup>.

## Resultados

Se evaluaron 140 pacientes (59.6%) que recibieron IMRT y 95 (40.4%) que recibieron 3DRT. La dosis media fue de 50.4 Gy. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 36 meses. Las características previas al tratamiento se enumeran en la Tabla 2. La edad media fue de 60 años en el grupo que recibió 3DRT y 63 años en el grupo IMRT. Noventa y ocho (41.7 %) fueron mujeres. En el 91% de los pacientes en el grupo 3DRT y el 90% en el grupo IMRT, tenían tumores cT3. Ochenta y nueve (37.8%) y ciento cuarenta y seis (62.2%) tenían enfermedad cN0, cN1/cN2, respectivamente. Ciento sesenta y nueve (72%) recibieron quimioterapia posoperatoria; las razones más comunes para no recibir quimioterapia adyuvante fueron el rechazo del paciente, seguido por la preferencia del médico.

La SLP a 3 años fue del 74%. La SG a 3 años fue del 72% (Figura 1). Se alcanzó una RPC en 36 (14.7%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en control local ni en SG entre IMRT y 3DRT ( $p=0.56$  y  $p=0.24$ , respectivamente), ni en supervivencia libre de colostomía para tumores rectales bajos ( $p=0.44$ ).

Las tasas de recidiva locorregional (RLR) y metástasis a distancia (MD) fueron similares entre IMRT y 3DRT, siendo el pulmón el sitio más común de metástasis, seguido del hígado. Ciento diecinueve de los 169 pacientes (71%) que recibieron quimioterapia posoperatoria estuvieron libres de fallas al momento de la última evaluación (MD o RLR).

**Tabla 2.** Características generales de los pacientes

Características	RT3D (n=95)	IMRT (n=140)	p valor
Edad promedio (años)	60	63	0.26
Hombre/mujer (%)	70/30	50/50	0.10
Tratamiento suspendido (%)	20	6	0.0002
Dosis total media (Gy)	50.4	50.4	0.23
Tipo de quimioterapia (%)			0.71
Capecitabina o 5FU	85	90	
CAPOX	10	10	
Capecitabina/Irinotecán	2	0	
FOLFOX	5	0	
T Preoperatorio (%)			0.85
T2	0	3	
T3	91	90	
T4	9	7	
N Preoperatorio (%)			0.21
Nx/NO	46	33	
N1/N2	54	67	
Respuesta patológica (%)			
T	50	60	0.26
N	34	40	0.37

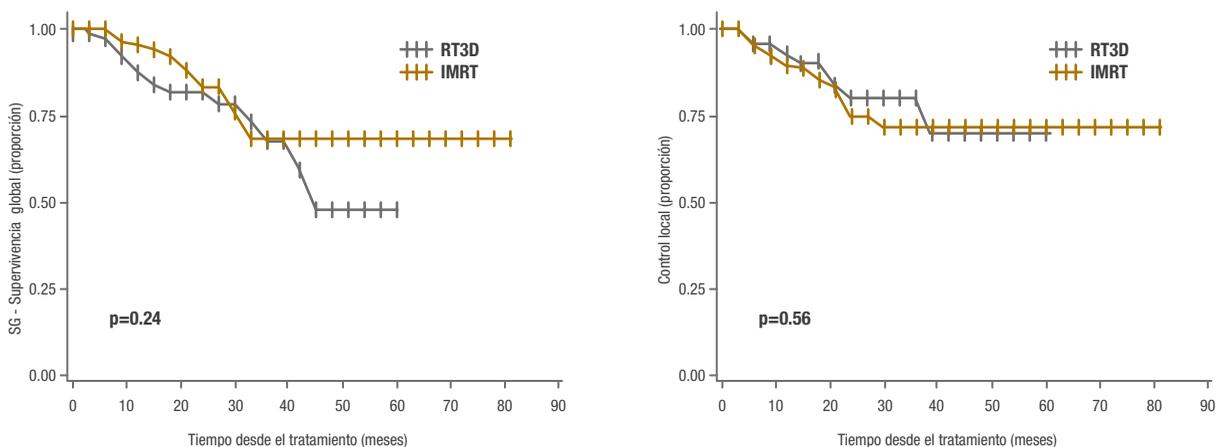
RT3D: Radioterapia 3D; IMRT: Radioterapia de intensidad modulada; CAPOX: Capecitabina/oxaliplatino; FOLFOX: Leucovorina/5FU/oxaliplatino

Los que recibieron IMRT tuvieron menor toxicidad cutánea ( $p<0.001$ ), hematológica ( $p<0.0001$ ), urinarias ( $p=0.0017$ ), y gastrointestinal ( $p=0.0006$ ). De 95 pacientes que recibieron IMRT, 46 (49.2%) tuvieron toxicidad GI grado 2 o mayor, con un mayor porcentaje de eventos adversos GI grado 2 en comparación con el 40% de RTOG 0247 con menos pacientes evaluables. Sin embargo, los resultados son comparables a los hallados en el estudio RTOG 0822. La incidencia de diarrea

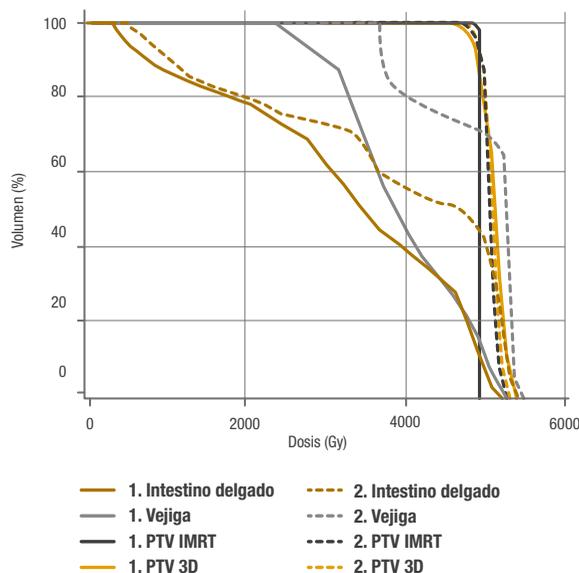
grado  $\geq 3$  fue del 16% entre los tratados con 3DRT frente al 5% en los tratados con IMRT. En el análisis final, hubo 7 pacientes (6.8%) en el grupo IMRT y 23 (31.8%) en el grupo 3DRT con eventos adversos no hematológicos de grado 3, excluidas las náuseas/vómitos y la alopecia, que se informaron que ocurrieron antes de la operación. Las categorías de eventos adversos no GI de grado 3 más comunes que ocurrieron desde el inicio del tratamiento concurrente fueron dolor, alteraciones metabólicas/de laboratorios y neurológicas. Se observó una menor hospitalización entre los tratados con IMRT (2%) en relación a los tratados con 3DRT (14%)  $p=0.005$ .

En el análisis univariado, el estadio clínico T, edad, KPS, y quimioterapia adyuvante se asociaron con mejor SG (todas las variables con  $p<0.05$ ) y la dosis total de radiación se asoció con mejor período libre de enfermedad ( $p=0.0065$ ). Se observaron iguales índices de respuesta completa patológica entre ambas ramas: 15% ( $p=0.55$ )

En pacientes tratados con IMRT no hubo diferencias estadísticamente significativa en toxicidad GI grado 3 o mayor cuando el V15 superó o no los 150 cc de intestino delgado como sugieren Baglan y col.<sup>10</sup>, o a 120 cc como sugirieron en la actualización de Robertson y col.<sup>11</sup>. Se realizaron análisis similares para los parámetros del histograma de dosis/volumen del intestino delgado (DVH) restringidos a diarrea de grado 2 o 3 y tampoco mostraron correlaciones. Comparado con 3D, la IMRT disminuyó en un 11% la dosis media a vejiga y 24% menos la dosis media a intestino delgado (Figura 2).

**Figura 1.** Resultados comparativos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión entre radioterapia 3D (RT3D) e intensidad modulada (IMRT)

**Figura 2.** Ejemplo de histograma dosis/volumen que muestra como en el mismo paciente la radioterapia con intensidad modulada disminuyó un 11% la dosis media a vejiga y un 24 % la dosis media a intestino delgado



PTV IMRT: Volumen de tratamiento planeado según radioterapia de intensidad modulada (PTV: Planning treatment volumen, por sus siglas en inglés); PTV 3D: Volumen de tratamiento planeado según radioterapia tridimensional

## Discusión

La radioquimioterapia neoadyuvante para el cáncer de recto puede asociarse con toxicidades agudas, con tasas del orden del 30% para toxicidades grado 2-5 en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante con agente único<sup>12,13</sup>. Es improbable que el oxaliplatino se desarrolle aún más en el escenario de la radioquimioterapia neoadyuvante del cáncer de recto, dada la mayor toxicidad y falta de beneficio clínico observada en los estudios de fase 3<sup>1-4</sup>, existen otros estudios que muestran actividad alentadora con regímenes experimentales, aunque también se ven obstaculizados por la toxicidad gastrointestinal añadida<sup>14</sup>. Por lo tanto, los esfuerzos para disminuir la contribución de la radiación a la toxicidad (fundamentalmente la toxicidad GI aguda) continúan siendo importantes.

Estudios retrospectivos<sup>6,7</sup> y prospectivos<sup>10</sup> han demostrado que la IMRT puede disminuir la tasa de toxicidad GI aguda. RTOG 0822 no cumplió con su *end point* primario, con una tasa de toxicidad GI grado 2 del 51.5%, no sólo superando la tasa objetivo del 28% sino también la tasa observada del 40% en RTOG 0247. Sin embargo, la toxicidad grado 3 del estudio Alemán (12-18%)

es comparable con el 16% de nuestro trabajo en pacientes que recibieron 3DRT y disminuye al 5% con IMRT. Una posible razón de la incapacidad de la IMRT para reducir la toxicidad gastrointestinal G2 puede fundarse en el hecho de que se utilizaron restricciones dosimétricas insuficientes para la dosis del intestino delgado. Aunque este estudio no mostró una diferencia en la toxicidad de grado 3 o mayor basada en el V15, pocos pacientes tuvieron un V15 <150 cc como lo sugiere Baglan y col.<sup>10</sup>, y un V15 <120 cc como lo sugirió Robertson y col.<sup>11</sup>. Con tan pocos pacientes que cumplen con esta restricción dosimétrica, una evaluación verdadera de la importancia de este parámetro umbral es difícil porque los tamaños de muestra para las diversas comparaciones proporcionan <20% de potencia para detectar las diferencias observadas.

Los pacientes que recibieron IMRT fueron tratados en posición supina para mejorar la configuración de reproducibilidad y la tolerabilidad, mientras que los pacientes 3DRT fueron tratados en posición prona. El posicionamiento de los pacientes para RT pelviana todavía es contradictorio<sup>15-17</sup>.

El papel de la IMRT en el cáncer de recto permanece indeterminado, sin embargo esta innovadora técnica se ha utilizado como un método para acelerar la terapia acortando los tiempos de tratamiento, con resultados mixtos<sup>18-20</sup>. Por otro lado, IMRT podría ser beneficiosa en aquellas situaciones en donde hay mucho más intestino con riesgo de ser irradiado, como pacientes con tumores T4 donde se necesita cobertura ilíaca externa, o aquellos que han tenido cirugía pélvica anterior (como histerectomía) o están en tratamiento postoperatorio<sup>21</sup>. Las evaluaciones futuras deberían centrarse en la identificación de las restricciones dosimétricas apropiadas y la selección de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con IMRT.

Postulamos que IMRT permitiría un aumento de dosis en forma segura con el potencial de aumentar tasa de respuestas completas patológicas, en particular tumores rectales bajos.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, *et al.* Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:2773-80.
2. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, *et al.* Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28:1638-44.
3. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, *et al.* Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32:1927-34.
4. Wong SJ, Winter K, Meropol NJ, *et al.* Radiation Therapy Oncology Group 0247: a randomized Phase II study of neoadjuvant capecitabine and irinotecan or capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:1367-75.
5. Hong TS, Moughan J, Garofalo MC, *et al.* NRG Oncology Radiation Therapy Oncology Group 0822: a phase 2 study of preoperative chemoradiation therapy using intensity modulated radiation therapy in combination with capecitabine and oxaliplatin for patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93:19-36.
6. Samuelian JM, Callister MD, Ashman JB, Young-Fadok TM, Borad MJ, Gunderson LL, *et al.* Reduced acute bowel toxicity in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:1981-7.
7. Parekh A, Truong MT, Pashtan I, *et al.* Acute gastrointestinal toxicity and tumor response with preoperative intensity modulated radiation therapy for rectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2013; 6:137-43.
8. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, *et al.* Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:824-30.
9. Mangeaud A, Elías Panigo D. RMedic. En: <http://www.r-medic.com/#addRef>; consultado el 01/03/2017
10. Baglan KL, Frazier RC, Yan D, Huang RR, Martinez AA, Robertson JM. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 176-83.
11. Robertson JM, Lockman D, Yan D, Wallace M. The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea during chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:413-8.
12. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-40.
13. Bosset JF, Collette L, Calais G, *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1114-23.
14. Blazzkowsky LS, Ryan DP, Szymonifka J, *et al.* Phase I/II study of neoadjuvant bevacizumab, erlotinib, and 5-fluorouracil with concurrent external beam radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25:121-6.
15. Kim TH, Chie EK, Kim DY, *et al.* Comparison of the belly board device method and the distended bladder method for reducing irradiated small bowel volumes in preoperative radiotherapy of rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:769-75.
16. Beriwal S, Jain SK, Heron DE, de Andrade RS, Lin CJ, Kim H. Dosimetric and toxicity comparison between prone and supine position IMRT for endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:485-9.
17. Drzymala M, Hawkins MA, Henrys AJ, Bedford J, Norman A, Tait DM. The effect of treatment position, prone or supine, on dose-volumen histograms for pelvic radiotherapy in patients with rectal cancer. *Br J Radiol* 2009; 82:321-7.
18. Freedman GM, Meropol NJ, Sigurdson ER, *et al.* Phase I trial of preoperative hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with incorporated boost and oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:1389-93.
19. Zhu J, Gu W, Lian P, *et al.* A phase II trial of neoadjuvant IMRT-based chemoradiotherapy followed by one cycle of capecitabine for stage II/III rectal adenocarcinoma. *Radiat Oncol* 2013; 8:130.
20. Ballonoff A, Kavanagh B, McCarter M, *et al.* Preoperative capecitabine and accelerated intensity-modulated radiotherapy in locally advanced rectal cancer: a phase II trial. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 264-70.
21. Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics* 1982; 38:143-51.