

Kết quả bước đầu của điều trị tân bổ trợ toàn diện trước phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II, III tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Initial results of total neoadjuvant therapy pre-operative in stage II, III rectal cancer patients at 108 Military Central Hospital

Nguyễn Thị Hà*, Nguyễn Xuân Kiên*, Nguyễn Đình Châu*,
Bùi Quang Biểu*, Lê Văn Nguyên*, Trịnh Thị Mai*,
Nguyễn Thị Minh Phương*, Triệu Triều Dương*,
Lê Văn Quốc*, Nguyễn Minh Hoàng**

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Học viện Y dược học cổ truyền VN

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả bước đầu của điều trị tân bổ trợ toàn diện (total neoadjuvant therapy-TNT) trước phẫu thuật trong điều trị ung thư trực tràng (UTTT) giai đoạn II-III và nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị này. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 35 bệnh nhân (BN) UTTT vị trí 1/3 giữa, dưới giai đoạn II-III được tiến hành hóa xạ trị (HXT) 50,4Gy/28Fx kết hợp hóa chất capecitabine 825mg/m²/ngày × 28 ngày xạ, hóa chất tân bổ trợ sau HXT và phẫu thuật được tiến hành sau hóa chất 4-6 tuần. **Kết quả:** Sau điều trị TNT có 74,3% BN giảm giai đoạn u và 94,3% BN giảm giai đoạn hạch; 100% BN có đáp ứng trên giải phẫu bệnh trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 31,1%; Tỷ lệ bảo tồn cơ thắt chung đạt 74,3%, với UTTT thấp đạt 46,7%; Các tác dụng không mong muốn trong quá trình hóa xạ trị, hóa chất chủ yếu ở độ 1, 2. **Kết luận:** Điều trị tân bổ trợ toàn diện trước phẫu thuật cho tỷ lệ đáp ứng trên giải phẫu bệnh cao, với các tác dụng không mong muốn chấp nhận được.

Từ khóa: Tân bổ trợ toàn diện, ung thư trực tràng.

Summary

Objective: To evaluate the early results of total neoadjuvant therapy (TNT) pre-operative in stage II, III rectal cancer patient at 108 Military Central Hospital and commented on some of the side effects and toxicity of this treatment. **Subject and method:** A descriptive retrospective study in 35 patients with stage II and III rectal cancer who received radiation therapy dose of 50.4Gy in combination with Capecitabine at the dose of 835mg/m² × 2 times/day on the days of radiation therapy, then added neoadjuvant chemotherapy and followed surgery with total mesorectal excision 6-8 weeks later. **Result:** After TNT, there was 74.3% reduction in tumor stage and 93.4% reduction in lymph node stage, 100% of patients responded on pathology in which the complete response pathology (pCR) rate was 31.1%; Overall sphincter prevention rate reached 74.3%, with low rectal cancer reached 46.7%. Side effects were mainly at grade 1, 2. **Conclusion:** Total neoadjuvant therapy resulted in high rates of tumor and lymph node downstaging and sphincter prevention with acceptable side effects.

Keywords: Total neoadjuvant therapy, rectal cancer.

Ngày nhận bài: 27/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 15/4/2023

Người phản hồi: Nguyễn Thị Hà, Email: ngocrystal77@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

1. Đặt vấn đề

Ung thư trực tràng (UTTT) là bệnh lý ác tính phổ biến ở đường tiêu hóa trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Theo thống kê của Globocan thì ung thư đại trực tràng có tỷ lệ mắc mới cao thứ 3 sau ung thư vú và phổi. Riêng ở Việt Nam trong năm 2020, UTTT là bệnh đứng thứ 5 về tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong cao [1]. Trong năm 2022, phác đồ điều trị tân bổ trợ UTTT đã được cập nhật, điều trị tân bổ trợ toàn diện trước mổ (total neoadjuvant therapy-TNT) là những lựa chọn ưu tiên cho bệnh nhân UTTT ở giai đoạn II-III. Các nghiên cứu chứng minh hiệu quả của phác đồ này đã đưa kết quả khả quan như tỷ lệ pCR gộp là 22,4% [2], thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 3 năm là 76% và tác dụng không mong muốn chấp nhận được [3]. Tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, nhằm nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân, sau khi có sự thống nhất của tiểu ban ung thư, chúng tôi đã đưa phác đồ TNT vào điều trị cho bệnh nhân từ tháng 5/2022. Hiệu quả của phác đồ đã được chứng minh ở các nghiên cứu quốc tế, tuy nhiên tại Việt Nam chưa có báo cáo nào chính thức nào, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với 2 mục tiêu: 1. *Đánh giá kết quả bước đầu của phác đồ hóa xạ trị kết hợp hóa chất tân bổ trợ trước phẫu thuật*; 2. *Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị này*.

2. Đối tượng và phương pháp

Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên đối tượng gồm 35 BN UTTT được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô, điều trị từ tháng 5/2022 đến 3/2023 tại Bệnh viện TWQĐ 108.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

Giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến ở trực tràng.

Giai đoạn II, III theo AJCC 8.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ %
Tuổi phát hiện bệnh trung bình (nhỏ nhất-lớn nhất)		61, 17 ± 9,6 (35-75)	
Giới tính	Nam	20/35	57,1
	Nữ	15/35	42,9

Tuổi từ 18 trở lên.

Điểm toàn trạng ECOG 0-1 điểm.

Xét nghiệm công thức máu và chức năng gan, thận phù hợp.

Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có bệnh nặng kết hợp.

Không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Bệnh nhân không hoàn thành được điều trị hóa xạ trị đồng thời.

Các bước tiến hành

BN được chẩn đoán xác định là UTTT, hoàn thiện các các XN đánh giá giai đoạn, đánh giá toàn trạng trước điều trị.

BN hội chẩn tiểu ban ung thư và đưa ra phác đồ điều trị.

Tiến hành điều trị hóa xạ trị tiền phẫu phác đồ: Xạ trị khung chậu + nâng liều tại u: 50,4Gy/28Fx kết hợp hóa chất capecitabine 1650mg/m²/ngày xạ (xem xét giảm liều với từng bệnh nhân cụ thể).

Kết thúc hóa xạ trị, điều trị hóa chất tân bổ trợ: Phác đồ mFOLFOX6, hoặc CAPEOX. Số chu kỳ của từng bệnh nhân phụ thuộc vào mức độ dung nạp hóa chất và các tác dụng không mong muốn.

Đánh giá kết quả điều trị: Đáp ứng trên giải phẫu bệnh theo mức độ thoái lui của u (Mandard Score [4, 5]).

Đánh giá một số tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi theo phiên bản 5.0 (Common Terminology Criteria Events ver 5.0) của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ năm 2017.

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ %
Giải phẫu bệnh	Ung thư biểu mô tuyến	35/35	100
Mức độ biệt hóa	Biệt hóa vừa	34/35	97,1
	Biệt hóa kém	1/35	2,9
Triệu chứng lâm sàng	Đau bụng	13/35	37,1
	Đại tiện nhày máu	30/35	85,7
	Mót rặn	27/35	77,1
	Táo lỏng thất thường	14/35	40
	Sút cân	15/35	42,9
Giai đoạn u	cT2	2/35	5,7
	cT3	33/35	94,3
Giai đoạn hạch	cN1	9/35	25,7
	cN2	26/35	74,3
Vị trí u	Trung bình	20/35	57,1
	Dưới	15/35	42,9
Sút cân	Không	20/35	57,1
	Sút < 10%	15/35	42,9
ECOG	0-1	35/35	100
Xạ trị	Liều 50,4Gy/28Fx	35/35	100
Hóa chất capecitabine	Đủ liều	27/35	77,1
	Giảm liều 20%	8/35	22,9
Hóa chất			
mFOLFOX6	8 chu kỳ	19/35	54,3
	7 chu kỳ	3/35	8,6
	6 chu kỳ	3/35	8,6
	4 chu kỳ	1/35	2,9
	1 chu kỳ	4/35	11,4
CAPEOX	3 chu kỳ	1/35	2,9
	5 chu kỳ	3/35	8,6

Từ tháng 5/2022 đến tháng 3/2023 có 35 BN hoàn thành phác đồ điều trị, gồm 20 nam và 15 nữ, với tuổi trung bình là 61 tuổi, trong đó bệnh nhân thấp tuổi nhất là 35 và cao tuổi nhất là 75 tuổi. 100% có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến, với phần lớn là biệt hóa vừa. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là rối loạn đại tiện, có nhày máu theo phân và mót rặn, trong đó mót rặn gặp ở 77,1%, phân có nhày máu gặp ở 85,7%, đau bụng chỉ gặp ở 37,1%. 100% bệnh nhân có điểm toàn trạng ECOG: 0-1 điểm. Có 15/35 bệnh nhân

sút cân, chủ yếu < 10% trọng lượng cơ thể. 35/35 bệnh nhân trong nghiên cứu hoàn thành phác đồ hóa xạ trị bao gồm: xạ trị khung chậu + nâng liều tại u 50,4Gy/28Fx kết hợp hóa chất capecitabine liều tiêu chuẩn là 825mg/m² x 2 lần/ngày x 28 ngày xạ. Có 22,9% bệnh nhân giảm liều hóa chất 20% trong quá trình xạ. 100% bệnh nhân điều trị hóa chất tân bổ trợ sau 2-4 tuần. Trong đó có 4/35 trường hợp BN chỉ điều trị được 1 chu kỳ mFOLFOX6 do các biến chứng trên hệ tạo huyết mức độ nặng.

3.2. Đánh giá đáp ứng sau điều trị tân bổ trợ toàn diện**Bảng 2. Đáp ứng trên giải phẫu bệnh sau phẫu thuật theo Mandard**

Mức độ đáp ứng	Số BN	Tỷ lệ %
TRG1	11/35	31,4
TRG2	13/35	37,2
TRG3	7/35	20
TRG4	4/35	11,4
TRG5	0/35	0

Đánh giá so sánh giai đoạn u trước điều trị có 11/35 trường hợp đáp ứng hoàn toàn (TRG1). 100% bệnh nhân đáp ứng trên giải phẫu bệnh. Không có trường hợp nào mô u giữ nguyên hay tiến triển. Tỷ lệ diện cắt âm tính đạt 100%.

Bảng 3. So sánh giai đoạn của u (T) trên MRI trước điều trị (cT) và giai đoạn sau phẫu thuật (ypT)

	ypT0	ypT1	ypT2	ypT3	Giảm giai đoạn T
cT2 (n = 2)	1	1	0	0	2/35 (5,7%)
cT3 (n = 33)	10	2	12	9	24/35 (68,6%)
Tổng số	11	3	12	9	26/35 (74,3%)

Có 26/35 bệnh nhân giảm giai đoạn u sau phẫu thuật.

Bảng 4. So sánh giai đoạn của hạch (N) trên MRI trước điều trị (cN) và giai đoạn sau phẫu thuật (ypN)

	ypN0	ypN1	ypN2	Giảm giai đoạn N
cN1	8	1	0	8/35 (22,9%)
cN2	21	4	1	25/35 (71,4%)
Tổng số	29	5	1	33/35 (94,3%)

Có 24/35 trường hợp không có hạch di căn sau phẫu thuật. Có 2/35 trường hợp giữ nguyên giai đoạn hạch khi so sánh trước và sau điều trị.

Bảng 5. Tỷ lệ phẫu thuật và bảo tồn cơ thắt

	PT cắt trước thấp (Bảo tồn cơ thắt)		PT TaTME (Bảo tồn cơ thắt)		PT Miles	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
U 1/3 giữa	3	15	16	80	1	5
U 1/3 dưới	0	0	7	46,7	8	53,3
Tổng	3	8,6	23	65,7	9	25,7

Trong nhóm bệnh nhân ung thư trực tràng 1/3 giữa thì tỷ lệ bảo tồn cơ thắt đạt 95% trong khi ở nhóm bệnh nhân ung thư trực tràng 1/3 dưới thì tỷ lệ bảo tồn cơ thắt là 46,7%. Tỷ lệ bảo tồn cơ thắt chung 26/35 (74,3%).

3.3. Các tác dụng không mong muốn

Bảng 6. Tác dụng không mong muốn khi điều trị hóa xạ trị

Tác dụng phụ (n = 35)	Không		Độ I		Độ II		Độ III - IV	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Giảm bạch cầu	28	80	6	17,1	1	2,9	0	0
Giảm huyết sắc tố	30	85,7	5	14,3	0	0	0	0
Giảm tiểu cầu	32	91,4	3	8,6	0	0	0	0
Tăng men gan	31	88,6	4	11,4	0	0	0	0
Tăng creatinin	35	100	0	0	0	0	0	0
Viêm trực tràng do xạ	32	91,4	3	8,6	0	0	0	0
Viêm da do xạ	0	32	91,4	3	8,6	0	0	0

Tác dụng phụ chủ yếu là độ I, II, không có các tác dụng phụ độ III-IV. Trong đó hạ bạch cầu độ 1 chiếm 17,1%, hạ tiểu cầu là 8,6%.

Bảng 7. Tác dụng không mong muốn khi điều trị hóa chất

Tác dụng phụ (n = 35)	Không		Độ I		Độ II		Độ III - IV	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Giảm bạch cầu	25	71,4	4	11,4	4	11,4	2	5,8
Giảm huyết sắc tố	27	77,1	8	22,9	0	0	0	0
Giảm tiểu cầu	16	45,7	14	40	2	5,7	3	8,6
Tăng men gan	28	80	6	17,1	1	2,9	0	0
Tăng creatinin	34	97,1	1	2,9	0	0	0	0

Tác dụng phụ hạ bạch cầu độ III-IV gặp ở 5,8%, giảm tiểu cầu độ III-IV là 8,6%.

4. Bàn luận

Ung thư trực tràng là loại ung thư là bệnh lý ác tính đường tiêu hóa phổ biến. Điều trị ung thư trực tràng là điều trị đa mô thức bao gồm phẫu thuật, hóa chất, xạ trị với ưu thế của mỗi phương pháp điều trị là khác nhau. Với những bệnh nhân giai đoạn xâm lấn, điều trị xạ trị tiền phẫu, kết hợp phẫu thuật và hóa chất bổ trợ là điều trị chuẩn và đã chứng minh được nhiều lợi ích trong việc giảm tỷ lệ tái phát, di căn xa và cải thiện thời gian sống còn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết hợp giữa hóa xạ trị tiền phẫu và hóa chất tân bổ trợ trước phẫu thuật bước đầu đã mang lại hiệu quả so với điều trị tiêu chuẩn. Trong một nghiên cứu phân tích tổng

hợp năm 2021 [6], các tác giả đã so sánh giữa hóa chất tân bổ trợ toàn diện so với điều trị tiêu chuẩn thì kết quả cho thấy hiệu quả rõ rệt ở nhóm TNT về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh (pCR), DFS và OS, trong đó pCR cải thiện hơn rõ rệt (OR = 1,77; 95%CI (1,28-2,45), p=0,0005). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng trên giải phẫu bệnh đạt 100%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 31,4%. tương tự như kết quả của một số tác giả khác trên thế giới như của tác giả Zhiwei Zhai [7] pCR là 32,7%, tác giả Perez [8] là 33%. Tỷ lệ pCR của chúng tôi cũng cao hơn khi so sánh với các nghiên cứu về điều trị chuẩn của một số tác giả trong nước như Nguyễn Văn Hiếu [9] và cộng sự là 6,7%, hay của Nguyễn Xuân Kiên [10] và cộng sự là 15,6%. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, do thời gian theo dõi còn ngắn nên lợi ích của TNT với DFS và OS chưa được chứng

minh nên cần thời gian nhiều hơn để đánh giá vấn đề này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số các BN đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh (TRG1) thì có 10/11 trường hợp hoàn thành đủ 8 chu kỳ mFOLFOX6, 1 trường hợp BN hoàn thành 6 chu kỳ mFOLFOX. Nếu tính tỷ lệ riêng trong 25 bệnh nhân điều trị đủ 6 đến 8 chu kỳ hóa chất mFOLFOX6 thì tỷ lệ pCR là 11/25 BN chiếm 44%. Trong số các trường hợp điều trị phác đồ CAPEOX không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn. Kết quả này cũng tương đương với các nghiên cứu trên thế giới là tỷ lệ pCR có xu hướng tăng theo số chu kỳ mFOLFOX6 được thêm vào trước khi phẫu thuật của tác giả Garcia-Aguilar [11]. Trong nghiên cứu tác giả đã so sánh các nhóm BN điều trị theo tiêu chuẩn và nhóm bổ sung 2,4,6 chu kỳ mFOLFOX6 trước khi phẫu thuật và cho kết quả pCR lần lượt là 18%, 25%, 30% và 38% ($p < 0,005$). Kết quả của chúng tôi một lần nữa cũng khẳng định vai trò của TNT khi sử dụng đủ liều hóa chất tân bổ trợ.

Một lợi ích khác của TNT trong việc bảo tồn cơ thắt. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bảo tồn cơ thắt ở cả nhóm UTTT vị trí 1/3 giữa và dưới đều cao chiếm 95% và 74,3%. Kết quả này cao hơn hẳn với nghiên cứu trước đây của chúng tôi [10] khi điều trị bằng phác đồ chuẩn (64,1%). Điều này có thể lý giải do nhiều bệnh nhân được áp dụng phương pháp phẫu thuật bảo tồn cơ thắt ngay cả những khối u trực tràng rất thấp.

Các tác dụng không mong muốn trong hóa xạ trị chỉ gặp ở độ 1, 2 và hay gặp là viêm trực tràng, viêm da. Các độc tính trên hệ huyết học và gan thận chủ yếu ở độ 1, 2 và tỷ lệ thấp 17,1%. Trong khi đó độc tính độ 3-4 khi điều trị hóa chất bổ sung gặp ở 5,8% và 8,6%. Độc tính độ 3, 4 cũng là nguyên nhân chủ yếu của việc bệnh nhân không hoàn thành hết phác đồ hóa chất bổ sung. Kết quả này của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu về điều trị chuẩn như tác giả Nguyễn Văn Hiếu [9], Nguyễn Xuân Kiên [10] nhưng thấp hơn một số các nghiên cứu TNT khác như RAPIDO [12] với độc tính độ 3 là từ 9-38%. Tuy nhiên trong các nghiên cứu các tác giả cũng khẳng định không có bằng chứng cho thấy độc tính tăng lên ảnh hưởng đến sự sống còn của bệnh nhân [6].

Chúng tôi cần nhiều thời gian hơn và số lượng bệnh nhân nhiều hơn để đánh giá vấn đề này.

5. Kết luận

Phác đồ tân bổ trợ toàn diện trước phẫu thuật trong điều trị ung thư trực tràng cho kết quả bước đầu khả quan với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh cao, tác dụng không mong muốn ở mức chấp nhận được. Cần tiến hành thêm các nghiên cứu với số lượng bệnh nhân nhiều hơn và theo dõi dài hơn để đánh giá toàn diện phác đồ này.

Tài liệu tham khảo

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al (2021) *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660.
2. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M et al (2020) *Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes*. Ann Surg 271(3): 440-448. doi:10.1097/SLA.0000000000003471.
3. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al (2021) *Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol 22(5): 702-715. doi:10.1016/S1470-2045(21)00079-6
4. Thies S, Langer R (2013) *Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment*. Front Oncol 3. doi:10.3389/fonc.2013.00262
5. Santos MD, Silva C, Rocha A, Matos E, Nogueira C, Lopes C (2014) *Prognostic value of mandard and dworak tumor regression grading in rectal Cancer: Study of a single tertiary center*. ISRN Surg: 1-8. doi:10.1155/2014/310542.
6. Liu S, Jiang T, Xiao L et al (2021) *Total neoadjuvant therapy (tnt) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal Cancer: A systematic review and meta-analysis*. The Oncologist 26(9): 1555-1566. doi:10.1002/onco.13824.

-
7. Zhai Z, Zhang K, Wang C et al (2021) *Adding three Cycles of CAPOX after neoadjuvant chemoradiotherapy increases the rates of complete response for locally advanced rectal cancer*. *Curr Oncol* 28(1): 283-293. doi: 10.3390/curroncol28010033.
 8. Perez K, Safran H, Sikov W et al (2017) *Complete neoadjuvant treatment for rectal cancer: The brown university oncology group CONTRE study*. *Am J Clin Oncol* 40(3): 283-287. doi:10.1097/COC.000000000000149.
 9. Nguyễn Văn Hiếu, Lê Văn Quảng, Bùi Công Đoàn (2018) *Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu trong ung thư trực tràng giai đoạn xâm lấn*. *Tạp chí khoa học công nghệ Việt Nam*, tr. 1-4.
 10. Nguyễn Xuân Kiên, Nguyễn Đình Châu, Nguyễn Thị Hà (2017) *Đánh giá kết quả điều trị hóa xạ trị tiền phẫu với capecitabine ở bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn tiến triển còn khả năng phẫu thuật tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 109*. *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108, tr. 135-140.
 11. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD et al (2015) *Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial*. *Lancet Oncol* 16(8): 957-966. doi:10.1016/S1470-2045(15)00004-2
 12. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GA et al (2013) *Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer – the RAPIDO trial*. *BMC Cancer* 13: 279. doi:10.1186/1471-2407-13-279.