

Carcinoma del retto sottoperitoneale: trattamenti chemio/radioterapici perioperatori



Ann. Ital. Chir., 2010; 81: 247-253

Enrico Cortesi*, Alessandro Tuzi*, Daniela Musio**

Università "Sapienza", Roma

*UOC Oncologia B

**Radioterapia Oncologica.

Extraperitoneal rectal cancer: chemo-radiotherapy treatments.

PURPOSE: *The determination of the best therapeutic approach in extraperitoneal rectal cancer patients is very complex both in the neoadjuvant/adjuvant and the metastatic setting. We tried to identify and summarize the current methods of diagnosis, staging and treatment from a multidisciplinary approach.*

METHODS: *Five sections can be identified: diagnosis and staging; neoadjuvant treatment; adjuvant treatment; liver metastases treatment and local recurrence therapy. Data were collected from international guidelines (NCCN) and MEDLINE search. The main aim was the identification of the best diagnostic and therapeutic approach in extraperitoneal rectal cancer patients in case of local recurrence and metastatic disease.*

RESULTS: *Data from 2010 NCCN guidelines and 48 articles published in major international oncologic reviews were collected and evaluated from 1993 up to 2009. Three articles dealt with staging procedures, 24 dealt with neoadjuvant and adjuvant therapy; 18 were about with liver metastases and 3 about local recurrence treatment.*

CONCLUSIONS: *The correct disease staging is necessary for pursuing the best therapeutic approach and it should involve different radiological techniques in order to evaluate the clinic TNM. Neoadjuvant treatment (chemo-radiotherapy) should be considered for stage II and stage III extraperitoneal rectal cancer patients, followed by post-operative adjuvant chemotherapy. Patients who underwent surgery and have a post-operative stage II or III disease, have to receive four months of adjuvant chemotherapy after surgical resection. Initial treatment options of asymptomatic patient with resectable liver metastases include systemic chemotherapy in order to obtain downstaging of the primary tumor and liver metastases shrinking followed by resection.*

The treatment of local recurrence is mainly surgical. If not previously administered, radiotherapy represents an alternative therapeutic treatment.

KEY WORDS: Rectal cancer, Neoadjuvant therapy, Chemo-radiotherapy, Liver metastases, Local relapse.

Introduzione

La determinazione di un piano di trattamento ottimale per il carcinoma del retto sottoperitoneale è un processo molto complesso. Esso deve tener conto di numerosi fattori, quali l'intento dell'approccio terapeutico (curativo versus palliativo), la preservazione della normale funzionalità intestinale, dell'apparato genito-urinario e della

continenza, oltre che il minor impatto possibile sulla qualità di vita.

È quindi fondamentale un'attenta valutazione del paziente ed un approccio multidisciplinare che coinvolga contemporaneamente chirurgo, oncologo, radioterapista, radiologo, patologo.

Diagnosi e stadiazione

Dopo aver determinato tramite rettossigmoidocolonscopia e proctoscopia rigida l'esatta localizzazione della neoplasia (distanza dal margine anale) ed aver avuto conferma istologica, mediante biopsia, della presenza di un ade-

Per corrispondenza: Prof. Enrico Cortesi, Clinica «Villa Margherita», Via di Villa Massimo, 00161 Roma.

nocarcinoma, è necessario ottenere un'accurata stadiazione clinica.

Il paziente deve essere sottoposto ad una TC T/A/P con mdc volta a valutare l'eventuale presenza di ripetizioni a distanza. L'impegno locoregionale deve essere studiato, oltre che con la TC, mediante un'ecografia transrettale e/o una RMN pelvica. Attraverso questi esami è possibile definire in modo molto accurato la profondità di invasione della parete intestinale e l'eventuale interessamento dei tessuti perirettali, nonché la presenza di linfonodi patologici (classificazione TNM).

Per quanto riguarda la determinazione del T, l'ecografia-TR e la RMN pelvica presentano una sensibilità sovrapponibile. L'esame ecografico ha una più alta specificità (86% vs 69%)¹, mentre la RMN è in grado di fornire informazioni più attendibili sull'interessamento delle strutture mesorettali². Per la determinazione dell'N, TC e RMN hanno pari accuratezza³.

Trattamento neoadiuvante

Ottenuta un'adeguata stadiazione clinica, è possibile programmare il miglior iter terapeutico.

Il trattamento neoadiuvante è indicato nei pazienti con carcinoma del retto extra-peritoneale in stadio II (T3-4 N0) e stadio III (qualsiasi T, N+); gli obiettivi principali sono: sottostadiare la malattia (T ed N) e ridurre il rischio di recidiva locale.

Il trattamento pre-operatorio consente una riduzione del volume tumorale con conseguente aumento del tasso di resecabilità; la possibilità di risparmiare lo sfintere anale preservando una buona qualità di vita; una maggior efficacia terapeutica per una miglior ossigenazione dei tessuti trattati e un minor rischio di danni da RT sulla stomia e sul piccolo intestino, spesso intrappolato nelle aderenze post-chirurgiche^{4,5}.

Il possibile svantaggio è legato all'over-treatment, qualora il paziente non abbia ricevuto una corretta stadiazione clinica^{5,6}.

La terapia neoadiuvante del carcinoma del retto sottoperitoneale si basa su un trattamento radioterapico locoregionale, cui viene associata un'infusione continua di 5-fluorouracile +/- acido folinico.

Numerosi trials clinici hanno dimostrato un vantaggio nell'utilizzo di un trattamento combinato chemio-radioterapico pre-operatorio versus la sola radioterapia.

Nel 2004 sono stati pubblicati i risultati di uno studio di fase III che ha messo a confronto il trattamento chemio-radioterapico pre e post-operatorio (neoadiuvante versus adiuvante). I risultati indicano che la chemio-radioterapia preoperatoria è associata ad una significativa riduzione del tasso di ripresa locale (6% vs 13% p 0.006), ad un incremento della preservazione dello sfintere anale (39% vs 19% p 0.004) e ad una diminuzione delle tossicità di grado 3 e 4 correlate al trattamento (27% vs 40% p 0.001)⁵ (Figg. 1 e 2).

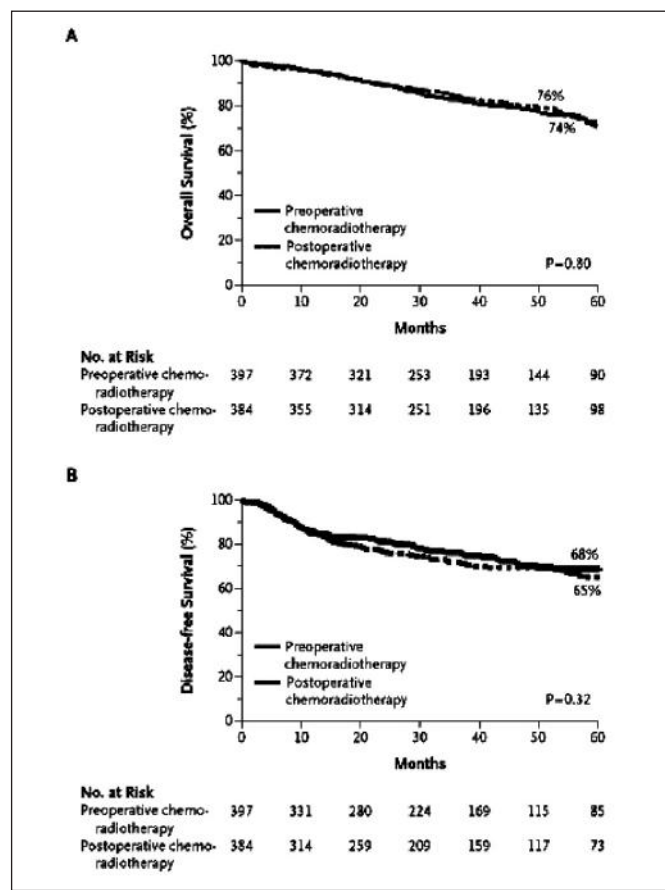


Fig. 1: Overall Survival (Panel A) and Disease-free Survival (Panel B) among the 799 Patients Randomly Assigned to Preoperative or Postoperative Chemoradiotherapy, According to an Intention-to-Treat Analysis. Follow-up data were available for 781 patients.

Sauer et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351:1731-1740.

Successivamente, altri due studi randomizzati di fase III (FFCD 9203 e EORTC Group) hanno confrontato i risultati ottenuti su pazienti con carcinoma del retto sottoperitoneale cT3-4 trattati con radioterapia pre-operatoria, associata o meno a chemioterapia con 5-FU/LV. Il trattamento preoperatorio combinato chemioradioterapico ha determinato un incremento delle risposte patologiche complete (pRC 11.4% vs 3.6% con p<0.05 e 13% vs 5% con p<0.001 rispettivamente) e un minor tasso di ripresa di malattia a 5 anni (8.1% vs 16.5% con p<0.05 nel FFCD e 8% vs 17% con p 0.002 per lo studio dell'EORTC).

Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa in termini di OS e di tasso di preservazione dello sfintere anale^{7,10} (Figg. 3, 4, 5, 6).

Un ulteriore studio condotto su pazienti con carcinoma rettale cT3-4 ha confrontato l'efficacia del trattamento preoperatorio radioterapico, associato o meno a chemioterapia.

Nei pazienti trattati con chemio-radioterapia, si è assistito a tassi di sottostadiazione del T e dell'N maggiori rispetto a quelli ottenuti dalla sola RT, nonché ad una

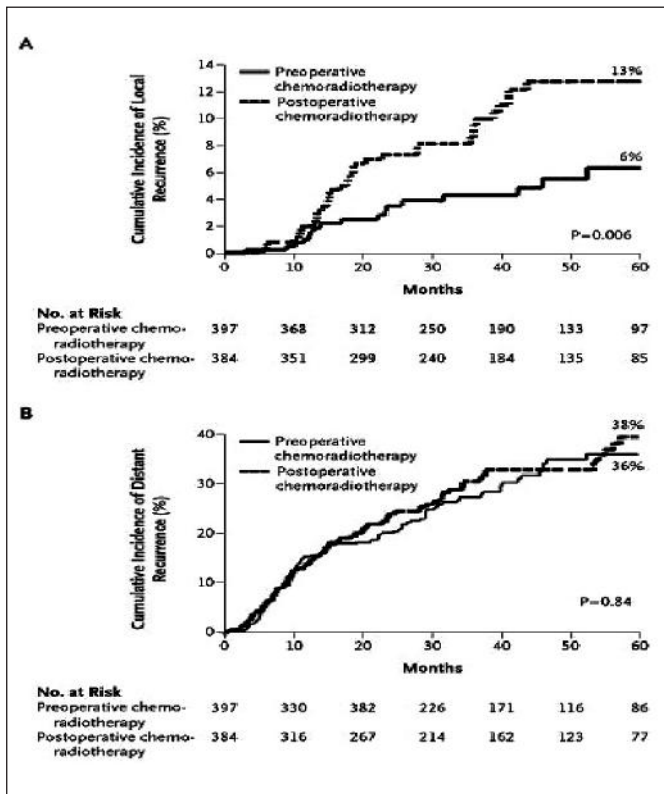


Fig. 2: Cumulative Incidence of Local Recurrences (Panel A) and Distant Recurrences (Panel B) among the 799 Patients Randomly Assigned to Preoperative or Postoperative Chemoradiotherapy, According to an Intention-to-Treat Analysis. Follow-up data were available for 781 patients.

Sauer et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351:1731-1740.

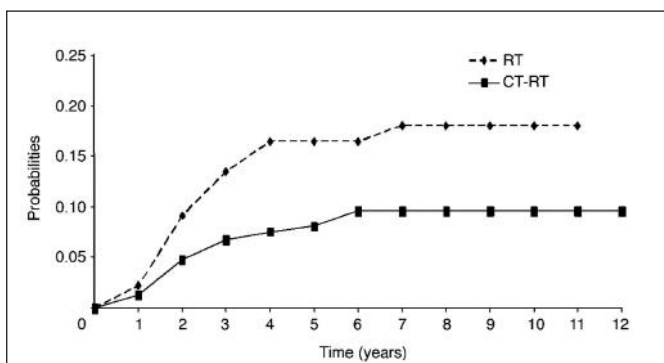


Fig. 3: Cumulative incidence of local recurrence among 661 patients with treatment randomly assigned between preoperative radiotherapy (RT) and preoperative chemotherapy and radiotherapy (CT-RT). Estimate performed for patients who underwent surgery with a gross complete resection (R0-1).

Gerard JP et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006; 24:4620-4625.

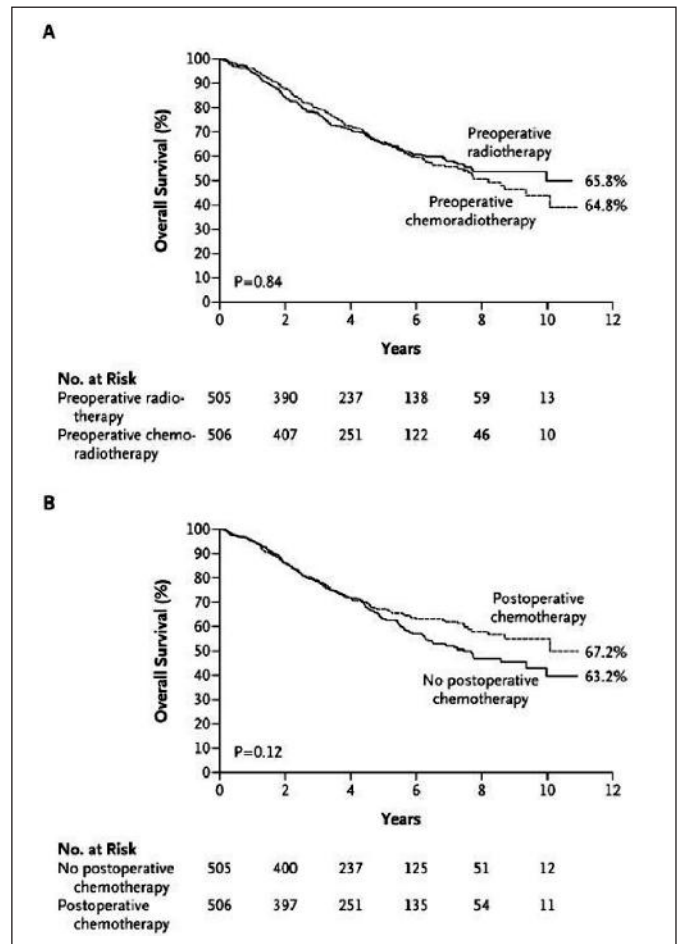


Fig. 4: Overall Survival According to Preoperative Radiotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy (Panel A) and Overall Survival According to Postoperative Treatment or No Postoperative Treatment (Panel B).

Bosset JF et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355:1114-1123.

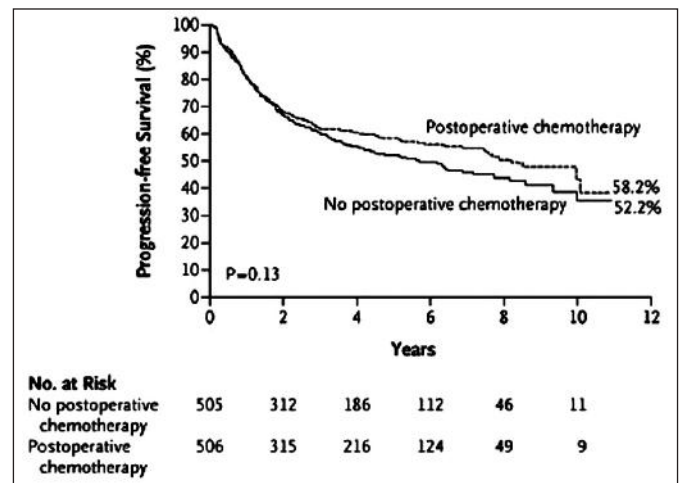


Fig. 5: Progression-free Survival According to Postoperative Treatment or No Postoperative Treatment.

Bosset JF et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355:1114-1123.

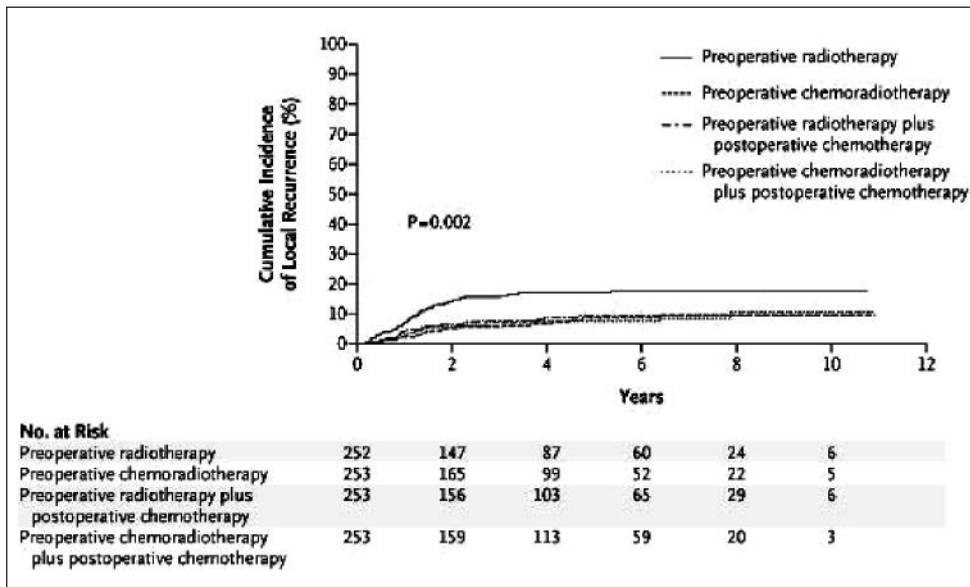


Fig. 6: Cumulative Incidence of Local Recurrence as a First Event. The cumulative incidence of local recurrence as a first event at 5 years was 17.1% in the preoperative-radiotherapy group, 8.7% in the preoperative-chemoradiotherapy group, 9.6% in the group receiving preoperative radiotherapy and postoperative chemotherapy, and 7.6% in the group receiving preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy.

Bosset JF et al. *Chemotherapy with pre-operative radiotherapy in rectal cancer*. *N Engl J Med*. 2006; 355:1114-1123.

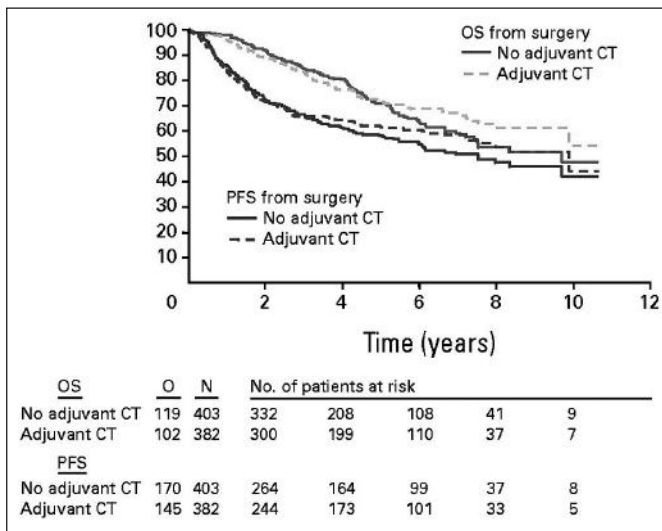


Fig. 7: Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) from the date of surgery by adjuvant treatment. O, number of events; N, number of patients; CT, chemotherapy.

Collette L et al. *Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil based chemotherapy? A trial of the EORTC Group*. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4379-4386.

riduzione dei tassi di invasione linfatica, vascolare e perineurale⁸.

Una recente review, che prendeva in considerazione 4 studi randomizzati, ha confermato i vantaggi appena descritti a favore del trattamento neoadiuvante combinato¹², sebbene due meta-analisi non sembrano sostenere il vantaggio della CT-RT preoperatoria per quanto riguarda il salvataggio dello sfintere anale^{13,14}.

Alla luce dei dati riportati, appare necessario intraprendere un trattamento chemio-radioterapico pre-operatorio per tutti i pazienti affetti da adenocarcinoma del retto sottopertitoneale in stadio II e III.

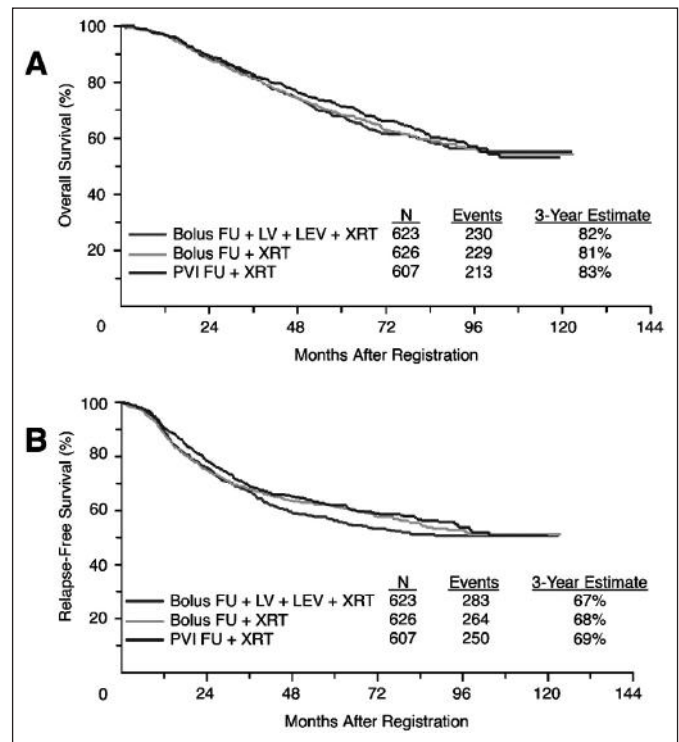


Fig. 8: A) Overall survival and (B) relapse-free survival. FU, fluorouracil; LV, leucovorin; LEV, levamisole; XRT, radiotherapy; PVI, protracted venous infusion.

Smalley SR et al. *Phase III Trial of Fluorouracil-Based Chemotherapy Regimens Plus Radiotherapy in Postoperative Adjuvant Rectal Cancer: GI INT 0144*.

In pazienti sottoposti a neoadiuvante, è indicato attendere dalle 5 alle 10 settimane prima della chirurgia. Da alcuni studi emerge che un aumento del tempo trascorso tra la fine della RT-CHT pre-operatoria e l'intervento chirurgico si associa ad un incremento delle pRC, ma non ci sono evidenze circa un eventuale beneficio clinico correlato a questo dato¹⁵⁻¹⁷.

Trattamento adiuvante

Nei pazienti sottoposti a chemioradioterapia pre-operatoria, dopo la resezione chirurgica il trattamento va completato con almeno 4 mesi di chemioterapia adiuvante. Ciò determina un miglioramento sul controllo locale, mentre non sembra avere un impatto significativo sulla sopravvivenza^{9,11} (Fig. 7).

La terapia post-operatoria si basa sull'utilizzo di 5-fluorouracile e acido folinico. Il 5-FU in IC risulta meno tossico e ugualmente efficace rispetto al regime in bolo¹⁸.

Estrapolando i dati degli studi eseguiti sul colon, si può supporre un vantaggio nell'utilizzo in adiuvante dell'associazione dell'Oxaliplatino al 5-FU (schema FOLFOX 4)¹⁹, nonché la possibilità di utilizzare la Capecitabina^{20-23,28} in sostituzione del 5-FU, in monoterapia o in associazione ad altri farmaci (es. schema XELOX).

Nel caso in cui il paziente non sia stato sottoposto ad un trattamento chemio-radioterapico preoperatorio, e alla stadiazione patologica si ottenga un adenocarcinoma pT3-4 pN0 (Stadio II) oppure un pT1-4 N1-2 (Stadio III), è necessario intraprendere una terapia adiuvante.

Il trattamento standard prevede la somministrazione di 1-2 cicli di chemioterapia con 5-FU in infusione continua protratta (ICP)±Leucovorin, oppure FOLFOX¹⁹ o XELOX^{20-23,28}, seguita da radioterapia associata a 5-FU concomitante in ICP (oppure a Capecitabina) e da ulteriori 1-2 cicli di chemioterapia, così da ottenere un trattamento complessivo di circa 6 mesi. Ciò determina un incremento della OS e della DFS, con una riduzione del tasso di ripresa di malattia, sia locale che a distanza¹⁸ (Fig. 8).

Un capitolo ancora aperto riguarda l'uso di farmaci diversi dal 5-FU in combinazione alla radioterapia. Si tratta di farmaci che abbiano una dimostrata attività nel setting adiuvante e/o metastatico e che abbiano un'azione sinergica a quella della radioterapia ed un effetto radiosensibilizzante. Infine, la tossicità deve essere lieve/moderata, e non sommativa a quella della RT.

Ad oggi sono disponibili solo i risultati di studi di fase I e II che testano l'efficacia dell'associazione della RT con chemioterapici quali Oxaliplatino^{24,26,28} e CPT-11²⁵, nonché con farmaci biologici come Bevacizumab^{26,27} e Cetuximab²⁸.

Concludendo, appare necessario un approccio multidisciplinare al paziente con carcinoma rettale. Attraverso un accurato staging è possibile identificare i pazienti in stadio II e III clinico candidabili ad un trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante e ad un successivo completamento con chemioterapia adiuvante.

I dati a nostra disposizione dimostrano che la RT-CHT preoperatoria determina un vantaggio in ter-

mini di controllo locale di malattia, di down-staging e di preservazione dello sfintere anale e della qualità di vita, a fronte di una ridotta ed accettabile tossicità.

Traslando i risultati ottenuti dagli studi sul colon, Capecitabina sembra essere una valida alternativa al 5-FU in IC, sia in adiuvante che in neoadiuvante.

Oxaliplatino sembra essere il farmaco ideale per l'utilizzo in regime di RT-CHT neoadiuvante, sia per il comprovato effetto sinergico con le fluoropirimidine, sia per l'azione radiosensibilizzante.

Sono auspicabili studi di fase III volti a valutare l'impatto dei nuovi farmaci, in particolare i biologici, sull'efficacia della radioterapia, sul controllo locale e sulla sopravvivenza.

Pazienti non trattati con chemioradioterapia neoadiuvante, che presentino alla stadiazione patologica un pT3-4 pN0 o un pT1-4 pN1-2 devono essere sottoposti ad un trattamento di CT-RT adiuvante della durata complessiva di 6 mesi.

Carcinoma del retto sottoperitoneale: le metastasi epatiche

Il trattamento delle metastasi epatiche da carcinoma colon rettale necessita di un approccio multidisciplinare, volto alla valutazione dell'estensione di malattia, dei criteri di resecabilità, della prognosi del paziente.

Alla diagnosi, circa il 25% dei soggetti affetti da carcinoma del colonretto presenta metastasi epatiche. Numerose evidenze dimostrano come la presenza di ripetizioni epatiche sincrone si correli a micrometastasi e ad un successivo sviluppo di una malattia disseminata, con prognosi peggiore rispetto ai pazienti che sviluppano metastasi metacrone²⁹.

Il trattamento delle metastasi epatiche sincrone resecabili sin dalla diagnosi prevede due possibilità: la resezione immediata e contemporanea del T e dell'M ed un successivo trattamento chemio-(radio)-terapico "adiuvante" oppure una chemioterapia "neoadiuvante", seguita da chirurgia sul T e sull'M e da una chemio-(radio)-terapia adiuvante. L'approccio "neoadiuvante" sembra da preferire poiché consente: un test di chemiosensibilità in vivo; una sottostadiazione della malattia e quindi una migliore radicalità chirurgica; una rapida attività su una malattia comunque sistemica; la possibilità di trattare il paziente con un performance status ancora non compromesso da un intervento chirurgico maggiore, senza necessità di modificare l'intensità di dose.

Gli schemi di terapia preoperatoria prevedono l'associazione dei farmaci più attivi sull'adenocarcinoma del colonretto (5-FU, Oxaliplatino, Irinotecano, Bevacizumab, Cetuximab). La miglior terapia è quella in grado di determinare un miglior tasso di rispo-

ste obiettive, cui correla un maggior tasso di reseccabilità^{30,31}. In questo senso, la combinazione di 5-FU-Oxaliplatino-Irriotecano (FOLFOXIRI) e Bevacizumab sembrerebbe la scelta migliore³². Se il paziente non appare in condizioni di sopportare una terapia a tre farmaci più il biologico, si può ricorrere ad una doppietta (FOLFOX o FOLFIRI) più biologico^{33,34}. La Capecitabina può essere una valida alternativa al 5-FU³⁵.

Per quanto riguarda la terapia "adiuvante", non ci sono evidenze circa il miglior trattamento post-operatorio. Le linee guida NCCN (versione 2.2010)³⁶ consigliano di somministrare sei mesi di chemioterapia sistemica con 5-FU, Acido Folinico e Oxaliplatino nel caso in cui l'esame istologico definitivo sia pT1-2 pM1; in caso di pT3-4 pM1, dopo almeno 4 mesi di chemioterapia sistemica il paziente dovrebbe essere sottoposto ad un trattamento radioterapico associato a 5-FU radiosensibilizzante.

Se il paziente presenta metastasi non reseccabili d'emblée, nel caso in cui il T non sia sintomatico (per emorragie, ostruzioni ecc.), sembra opportuno procedere direttamente con un trattamento chemioterapico sistemico, mediante il quale ottenere un down-staging del T e dell'M, con possibilità di successiva chirurgia su entrambi le sedi di malattia.

Numerosi studi dimostrano che la radicalità chirurgica sulle ripetizioni epatiche si associa ad un miglioramento della DFS e della OS a 5 anni³⁷⁻⁴¹, agendo quindi in molti casi con un vero e proprio intento curativo.

Dopo trattamento "neoadiuvante", la resezione chirurgica resta la scelta migliore per la terapia delle metastasi epatiche. Recenti studi dimostrano che i trattamenti loco regionali non chirurgici (es. termocoagulazione, terapia con radiofrequenza o chemoembolizzazione) sono inferiori sia in termini di RFS che di OS rispetto alla resezione R0^{42,46}.

Ottenuta la resezione R0, il trattamento deve essere completato con ulteriori cicli di chemioterapia. Nel complesso, la terapia perioperatoria deve avere una durata di 6 mesi.

Nel caso in cui il paziente non diventi reseccabile dopo chemioterapia, o sia certamente non reseccabile sin dalla diagnosi, l'approccio terapeutico è volto al prolungamento della sopravvivenza, al controllo dei sintomi e al miglioramento della qualità di vita. In questo senso, si ricorrerà a trattamenti locoregionali (radioterapia o chirurgia) esclusivamente per la palliazione dei sintomi, mentre la scelta terapeutica principale sarà la chemioterapia. A giudizio del medico oncologo, in base alla valutazione del rapporto costo-beneficio, delle condizioni generali del paziente, dell'estensione di malattia si sceglierà uno schema terapeutico più o meno aggressivo (tripletta +/- biologico, doppietta +/- biologico, monoterapia +/- biologico, BSC).

Carcinoma del retto sottoperitoneale: le recidive locali

Per gli adenocarcinomi del retto trattati con resezione chirurgica e chemio-radioterapia perioperatoria, i dati a nostra disposizione dimostrano bassi tassi di ripresa locale. In particolare, uno studio monocentrico condotto dall' MD Anderson riporta un tasso di controllo locale di malattia del 91%. Il 78% delle recidive locali interessa la pelvi bassa e la regione presacrale⁴⁷.

Il trattamento delle recidive da adenocarcinoma rettale è prevalentemente chirurgico. Pazienti con recidive in sede anastomotica presentano una prognosi migliore rispetto a quelli colpiti da ripresa pelvica di malattia, poiché più facilmente trattabili chirurgicamente^{48,49}.

Nel caso in cui il paziente non sia stato sottoposto a radioterapia peri-operatoria si può ricorrere alla irradiazione della recidiva. È stato condotto uno studio su 43 pazienti affetti da recidiva pelvica e non precedentemente trattati con RT. L'utilizzo di RT con 5-FU ICP ha consentito che il 77% dei pazienti giungessero ad un re-intervento con asportazione della recidiva⁴⁹.

Se la radicalità chirurgica non fosse attuabile e il paziente fosse già stato trattato con RT, si dovrà ricorrere ad un trattamento chemioterapico sistemico, considerando le scelte già descritte per la malattia metastatica.

Bibliografia

- 1) Bipat S, et al.: *Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging. A meta-analysis.* Radiology, 2004; 232:773-83.
- 2) Klessen C, et al.: *Local staging of rectal cancer: the current role of MRI.* Eur Radiol, 2007; 17:379-89.
- 3) Lahaye MJ, et al.: *Imaging for predicting the risk factors – the circumferential resection margin and nodal disease – of local recurrence in rectal cancer: A meta-analysis.* Semin ultrasound CT MR, 2005; 26:259-68.
- 4) Wagman R, et al.: *Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: Long term follow-up.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998; 42:51-57.
- 5) Sauer et al.: *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.* N Engl J Med, 2004; 351:1731-40.
- 6) Guillem JG, et al.: *cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted.* J Clin Oncol, 2008; 26:368-73.
- 7) Gerard JP, et al.: *Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203.* J Clin Oncol, 2006; 24:4620-625.
- 8) Glynne-Jones R, et al.: *Role of neoadjuvant chemotherapy in rectal cancer: Interpretation of the EXPERT study.* J Clin Oncol, 2006; 24:4664-665. Author reply 4665-666.

- 9) Bosset JF, et al.: *Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results – EORTC 22921*. J Clin Oncol, 2005; 23:5620-27.
- 10) Bosset JF, et al.: *Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer*. N Engl J Med, 2006; 355:1114-123.
- 11) Collette L, et al.: *Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: Does anybody benefit from adjuvant fluorouracil based chemotherapy? A trial of the EORTC Group*. J Clin Oncol, 2007; 25:4379-386.
- 12) Ceelen WP, et al.: *Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer (Review)*. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (1):CD006041.
- 13) Bujko K, et al.: *Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials*. Radiother Oncol, 2006; 80:4-12.
- 14) Wong RK, et al.: *Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): CD002102.
- 15) Moore HG, et al.: *Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection*. Dis Colon Rectum, 2004; 47:279-86.
- 16) Habr-Gama A, et al.: *Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: Does delayed surgery have an impact on outcome?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008; 71:1181-881.
- 7) Tulkinsky H, et al.: *An interval >7weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease free survival in patients with locally advanced rectal cancer*. Ann Surg Oncol, 2008; 15:2661-667.
- 18) Smalley SR, et al.: *Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimes plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer*. GI INT 0144 J Clin Oncol, 2006; 24:3542-547.
- 19) André T, et al.: *Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial*. J Clin Oncol, 2009; 27.
- 20) De Paoli A, et al.: *Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: A multicentric phase II study*. Ann Oncol, 2006; 17(2):246-51.
- 21) Machiels JP, et al.: *A phase II study of preoperative capecitabine and radiation therapy in patients with rectal cancer*. Am J Clin Oncol, 2007; 30(4):340-45.
- 22) Twelves C, et al.: *Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer*. N Engl J Med, 2005; 352:2696-704.
- 23) Schmoll HJ, et al.: *Adjuvant treatment with Capecitabine and Oxaliplatin (Xelox) in stage III colon cancer*. NO16968 Study. ESMO/ECCO 2009.
- 24) Carraro MD, et al.: *Radiochemotherapy with short daily infusion of low dose Oxaliplatin, Leucovorin and 5-FU in T3-T4 unresectable rectal cancer: A phase II IATGI Study*. Int J Radiat Oncol Biol Pysh, 2002 54(2); 397-402.
- 25) Willeke F, et al.: *A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer*. Bri Journ Cancer, 2007; 96:912-17.
- 26) Czito BG., et al.: *Bevacizumab, Oxaliplatin and capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: Phase I trial results*. Int J Radiat Oncol Biol Pysh, 2007; 68(2):472-78.
- 27) Gillet CG., et al.: *Complete pathological response to Bevacizumab and chemoradiation in advanced rectal cancer*. Nat Clin Pract Oncol, 2007; 4(5): 316-21.
- 28) Rodel C, et al.: *Phase I-II trial of Cetuximab, Capecitabine, Oxaliplatin and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Pysh, 2007; Sep. 17.
- 29) Tsai MS, et al.: *Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous*. Ann Surg Oncol, 2007; 14:786-94.
- 30) Folprecht G et al.: Review, Ann Oncol, 2005.
- 31) Delaunoy T, et al.: *Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: Experience from Intergroup N9741*. Ann Oncol, 2005, 16:425-29.
- 32) Falcone A., et al.: *Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) as first line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest*. J Clin Oncol 2007; 25:1670-76.
- 33) Nordlinger B, et al.: *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): A randomized controlled trial*. Lancet, 2008; 37:1007-16.
- 34) Tan BR, et al.: *Preoperative FOLFOX plus Cetuximab or Panitumumab therapy for patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases*. Gastrointestinal Cancer Symposium 2009. Abstract 497.
- 35) Gruemberger B, et al.: *Bevacizumab, Capecitabine and Oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2008;26: 1830-835.
- 36) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. V2.2010
- 37) Poultides, et al.: *Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment*. J Clin Oncol, 2009; 10; 27:3378-384.
- 38) Van Cutsem E, et al.: *Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases*. Eur J Cancer 2006, 42:2212-221
- 39) Venook AP: *The Kemeny article reviewed*. Oncology, 2006, 20:477-484.
- 40) Choti MA, et al.: *Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases*. Ann Surg, 2002, 235:759-66.
- 41) Pawlik TM, et al.: *Critical Appraisal of the Clinical and Pathologic Predictors of Survival After Resection of Large Hepatocellular Carcinoma*. Arch Surg, 2005; 140: 450-58.

- 42) Abdalla EK: *Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: Do not blame the biology when it is the technology.* Am J Surg, 2009; 197:737-79.
- 43) Hur H, et al: *Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases.* Amer J Surg, 2009; 197:728-36.
- 44) Kemeny NE, et al.: *Hepatic arterial infusion after liver resection.* N engl J Med, 2005; 352:734-35.
- 45) Mulcahy MF, et al: *Patterns of locoregional recurrence after surgery and chemotherapy or chemoradiation for rectal cancer.* Int J Rad Oncol Biol Phys, 2008; 71:1175-80.
- 48) Hoffman JP, et al.: *Isolated locally recurrent rectal cancer: A review of incidence, presentation, and management.* Semin Oncol, 1993; 20:506-59.
- 49) Lowy AM, et al.: *Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma.* Ann Surg, 1996; 223:177-85.