

# Il ruolo della radiochemioterapia neoadiuvante nel trattamento del tumore del retto



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 493-498

Carlo Staudacher, Saverio Di Palo, Andrea Marco Tamburini,  
Andrea Vignali, Elena Orsenigo



Dipartimento Assistenziale di Scienze Chirurgiche, Università Vita-Salute S. Raffaele, Milano.

## The role of the neoadjuvant chemotherapy in the treatment of the tumor of rectal cancer

**OBJECTIVE:** To evaluate oncological and surgical outcome of patients submitted to neoadjuvant therapy for advanced rectal cancer.

**PATIENTS AND METHOD:** One hundred thirty eight patients (86 male, 52 female, mean age 61.4 years), with tumour of lower (58; 42%), middle (66; 48%), upper rectum (14; 10%), showing a clinical stage II (23; 17%) or III (115; 83%) and with an average distance from anal verge of 6.5 cm, submitted to fractionated "long-course" RT with CT, locally staged by US and MR before and after neoadjuvant therapy and operated on after 4-6 weeks by its end.

**RESULTS:** Surgical procedures (71 of which laparoscopic) were: 114 AR (83.8%), 19 APR (14%) and 3 TEM (2.2%). Mean nodal-sampling was 14.9. A complete or partial response was observed in 48.5% of the patients (67/138). With a mean follow-up of 30 months, local recurrence rate was 5.7%. Five-years overall survival and disease-free-survival were respectively 73% and 60%.

**DISCUSSION:** We observed a significant clinical ( $p < 0.004$ ) and pathological ( $p < 0.005$ ) downstaging. Pre-treatment clinical stage was not significant. On the contrary, postoperative  $yTNM$  was significant for  $yT$  ( $p < 0.001$ ) and  $yN$  ( $p < 0.0003$ ). Non-responder patients had worse prognosis (5-years survival 30%). The variable with higher prognostic significance was  $yN$  ( $p < 0.0003$ ), especially if we distinguish  $N1$  by  $N2$  ( $p < 0.0004$ ).

**CONCLUSIONS:** The response to neoadjuvant therapy represents a significant prognostic variable.

**KEY WORDS:** Neoadjuvant therapy, Rectal cancer.

## Introduzione

Non c'è lavoro che illustri esperienze di trattamento dei tumori del retto, che non inizi con una citazione di Heald<sup>1</sup> e della sua brillante intuizione della fondamentale importanza dell'escissione totale del mesoretto (TME). I risultati di qualunque terapia e di qualunque centro devono necessariamente essere confrontati con i suoi. In un lavoro del 1998 sull'esperienza ventennale di Basingstoke (un lavoro su 519 pazienti con tumori fino a 15 cm dal margine anale, con un follow-up medio di più di 8 anni e con solo il 9% di RT preoperatoria e il 6% di CT adiuvante), si presentava un tasso di recidive locali del 6% a 5 anni e del 8% a 10 anni<sup>2</sup>. Molteplici esperienze con-

fermano la centralità della TME nel trattamento dei tumori del retto, con quasi 500 lavori. Appare tuttavia evidente che la stessa TME presuppone una certa percentuale d'insuccessi, dovuti alla positività dei margini circonfenziali di una resezione tecnicamente corretta (riscontro di tumore o di linfonodo infiltrato entro 1 mm dal margine di resezione), alla infiltrazione della fascia mesoretale, alla localizzazione di malattia lateralmente alla fascia mesoretale da linfadenopatia otturatoria o iliaca, presente sec. Moriya<sup>3</sup> nel 13% dei pazienti. Dallo stesso chirurgo è considerato un importante fattore prognostico<sup>4</sup>: i tassi di recidiva locale variano ampiamente, da meno del 5% a più del 30%. Selezione dei pazienti e differenti definizioni di radicalità e di recidiva locale non possono giustificare tale variabilità. La terapia neoadiuvante preoperatoria è stata proposta per ridurre tale rischio di insuccesso. Il riscontro di un aumento di sopravvivenza fino al 40% con una riduzione delle recidive locali fino al 30% ha fatto sì che già nel 1990 il National Institute of Health raccomandasse negli USA la RT-CT postoperatoria quale trattamento standard per i pazienti con tumore colo-rettale con stadiazione UICC II e III<sup>5</sup>. Vi

Pervenuto in Redazione Febbraio 2006. Accettato per la pubblicazione Marzo 2007.

Per la corrispondenza: Dott. Saverio Di Palo, Dipartimento Assistenziale di Scienze Chirurgiche, UO di Chirurgia Gastroenterologica, Università Vita-Salute S. Raffaele, V. Olgettina, 60. 20132 Milano (e-mail: dipalo.saverio@hsr.it).

è poi da considerare che l'insorgenza di una recidiva locale influenza la prognosi. L'overall survival a 5 anni dopo chirurgia radicale è del 85% in assenza di recidiva, ma del 23% in presenza di una recidiva <sup>6</sup>. Il presupposto di maggiore efficacia di una terapia radiante preoperatoria si fonda su una considerazione radiobiologia datata 1959 <sup>7</sup>: il trattamento radiante preoperatorio avviene su tessuti maggiormente ossigenati ed ha quindi maggiori presupposti di efficacia. Tra gli altri vantaggi della terapia preoperatoria c'è un possibile incremento delle resezioni "curative" per effetto del downsizing, un discusso aumento della probabilità di una chirurgia "sphincter-saving" e la considerazione che le non infrequenti complicanze postoperatorie possano ritardare l'inizio della terapia adiuvante. Anche presso il nostro Istituto il problema della terapia neoadiuvante è stato preso in considerazione, iniziando nel 1998 uno studio che prevedeva un trattamento radioterapico "long-course" associato a chemioterapia. Lo studio aveva quale end point primario la valutazione dell'efficacia oncologica della RT-CT neoadiuvante associata a TME nel trattamento dei tumori localmente avanzati del retto e quale end point secondario la valutazione dell'outcome chirurgico. Scopo di questo lavoro è presentare i risultati preliminari riguardanti un gruppo di 138 pazienti reclutati dal gennaio 1998 al maggio 2005.

## Casistica e metodo

I criteri di inclusione nello studio erano rappresentati dalla presenza di un tumore istologicamente confermato del retto (fino a 15 cm dal margine anale), reseccabile con intento radicale, in stadio UICC II o III, in assenza di precedenti trattamenti radiochemioterapici, di gravidanza o allattamento e con adeguata funzionalità renale, epatica e midollare, oltre che con capacità di comprendere e sottoscrivere il "consenso informato".

Tutti i pazienti sono stati studiati con TC toraco-addominale (eventualmente integrata da colonscopia virtuale), radiografia del torace, ecografia epatica. I pazienti in stadio clinico I e IV sono stati quindi esclusi dallo studio. La valutazione dell'indicazione alla terapia neoadiuvante nasceva dall'esecuzione della RM della pelvi e dall'ecoendoscopia del retto.

Il piano di trattamento prevedeva la RT-CT neoadiuvante (radioterapia su quattro campi per una dose totale di 45 Gy, frazionata in dosi di 250 cGy al giorno in due frazioni giornaliere di fotoni 18 MeV e chemioterapia con infusione continua di 5-FU 200 mg/m<sup>2</sup> associata in un gruppo di 53 pazienti a oxaliplatino 100 mg/m<sup>2</sup>), una ristadiatione con RM e ecoendoscopia a 30 giorni dal termine della terapia e quindi l'intervento chirurgico.

Per quanto riguarda l'outcome chirurgico, sono state registrate morbilità e mortalità a 30 giorni e la degenza media postoperatoria. Il follow-up è stato condotto semestralmente per i primi 2 anni, quindi annualmente, con

esami strumentali e ematochimici atti a verificare l'insorgenza di recidiva di malattia o di metastasi.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il programma SPSS 11.1. L'analisi della sopravvivenza è stata condotta con il metodo Kaplan-Meier. Intervallo di confidenza e hazard ratio sono stati calcolati con l'analisi di Cox. Sono stati considerati significativi valori di  $p < 0.05$ .

## Risultati

Dal gennaio 1998 al maggio 2005 sono stati reclutati 138 pazienti, 86 maschi e 52 femmine, con un'età media di 61.4 anni (range 23-75).

La distanza media dal margine anale risultava di 6.5 cm (range 2-13). 58 pazienti avevano una neoplasia del retto distale (fino a 7 cm dal margine anale) (8) (42.1%), 66 del retto medio (da 7 a 12 cm dal margine anale) (47.8%) e 14 (10.1%) del retto superiore (oltre i 12 cm dal margine anale). 23 (16.6%) risultavano in II stadio clinico (T3 e T4 N0) e 115 (83.3%) in stadio III (ogni T N+).

Dopo terapia neoadiuvante 8 pazienti (5.8%) risultavano in stadio clinico 0 e 39 (28.2%) in stadio clinico I. I pazienti in stadio clinico II erano prima del trattamento neoadiuvante 23 (16.6%) e sono risultati 60 (43.4%) dopo il trattamento neoadiuvante. I pazienti in stadio clinico III erano prima del trattamento 115 (83.3%) e sono diventati 30 (21.7%). La differenza è dovuta alla destadiatione clinica su esposta.

136 pazienti (con un ASA score medio di 1.7) sono stati sottoposti a intervento chirurgico. Due pazienti con tumore del retto distale e con risposta completa alla terapia neoadiuvante hanno rifiutato l'intervento chirurgico. 114 pazienti (83.8%) sono stati sottoposti a resezione anteriore del retto, 19 (14%) a amputazione addomino-perineale e 3 (2.2%) a TEM. Per i tumori del retto medio-distale è stata sempre eseguita una TME, per quelli del retto superiore la resezione (comprendente il tratto di mesoretto corrispondente) è stata condotta almeno 5 cm distalmente alla neoplasia.

In 71 pazienti (52.2%) l'intervento è stato condotto in laparoscopia. In 69 pazienti (50.7%) è stata confezionata una ileo- o colostomia temporanea. La durata media della procedura chirurgica è stata di  $254.4 \pm 65$  minuti. Le perdite ematiche intraoperatorie sono state mediamente di  $408.1 \pm 451.2$  mL e in 15 pazienti (11.0%) è stato necessario eseguire emotrasfusioni perioperatorie. La valutazione TNM postoperatoria (yTNM) vede 19/136 pazienti in stadio 0 (13.9%), 36 in stadio I (26.4%), 33 in stadio II (24.2%) e 50 (36.7%) in stadio III. La media dei linfonodi asportati è stata di 14.9 (range 3-37).

In 40 pazienti (29%) si è riscontrata al follow-up la comparsa di recidiva di malattia, dopo un periodo medio di 26 mesi. Con un follow-up medio di 30 mesi si sono

manifestate 8 recidive locali (5.7%), con un tempo medio di insorgenza di 11 mesi (range 5-26). La maggior parte di queste (6/8; 75%) ha interessato pazienti che non avevano tratto beneficio dalla terapia neoadiuvante.

L'overall survival è risultato del 73% a 5 anni e la disease-free survival del 60%.

La morbilità postoperatoria è stata del 22.7 % (31/136), la mortalità del 1.4% (2/136), con una degenza postoperatoria media di  $10 \pm 5$  giorni.

## **Discussione e commento**

I trattamenti adiuvanti dei tumori del retto sono stati oggetto di una delle maggiori controversie oncologiche degli ultimi anni. L'opportunità della radioterapia, la scelta dei pazienti che possono trarne beneficio, l'opportunità di associare alla radioterapia una chemioterapia, la scelta degli schemi che dovrebbero essere utilizzati, rappresentano domande importanti nell'ambito della decisione terapeutica di un tumore tra i più frequenti nel mondo occidentale. Lo Swedish Trial condotto tra il 1980 e il 1985 ha confrontato la RT preoperatoria con quella postoperatoria, riscontrando una riduzione significativa delle recidive locali (12% vs 21%,  $p < 0.02$ ), ma solo un modesto aumento della sopravvivenza a 5 anni (42% vs 38%,  $p$  n.s.)<sup>9</sup>. Un analogo confronto, condotto nel German Trial, che ha randomizzato più di 800 pazienti, ha confermato l'assenza di vantaggi sulla sopravvivenza a 5 anni (76% vs 74%,  $p$  n.s.) e l'importante riduzione di recidive locali (6% vs 13%,  $p < 0.006$ ), indicando tra l'altro un netto incremento delle procedure sphincter-saving (39% vs 19%,  $p < 0.004$ ), con una riduzione della tossicità acuta e cronica ( $p < 0.001$ )<sup>10</sup>. Una review di Glimelius<sup>11</sup>, che ha analizzato 42 trial randomizzati, 3 metanalisi, 36 studi prospettici e 7 studi retrospettivi per un totale di 131 articoli riguardanti più di 25.000 pazienti, conclude che l'adozione della TME ha ridotto le recidive locali, con un follow-up di 5 anni, dal 28% al 10-15%, che la RT preoperatoria è più efficace che quella postoperatoria, riducendo il rischio di recidive locali del 50-70% vs 30-40%, che la RT preoperatoria (ma non quella postoperatoria!) aumenta la sopravvivenza del 10%, concludendo che la terapia neoadiuvante deve essere presa in considerazione per la maggior parte dei pazienti con tumore del retto. La selezione dei pazienti riguarda gli stadi clinici II e III, quindi uT3, uT4 e tutti i N+, tenendo presente che in centri con tasso di recidive locali maggiore del 10% potrebbe essere presa in considerazione un'indicazione più estensiva. La stadiazione locale va condotta con esplorazione rettale (valutazione della "fissità" della neoplasia), ecoendoscopia (più accurata per T), RM (più accurata per N). La necessità di trattare i T3 è dovuta alla considerazione che l'infiltrazione del grasso perirettale correla con il rischio di recidiva locale come l'invasione linfatica, vascolare e neurale, la differenziazione, l'integrità

del margine di resezione radiale, la localizzazione rettale (superiore < media < distale)<sup>12</sup>. Il trattamento dei T4 è invece mirato a ottenere un downsizing e quindi un tumore resecabile ed in questi casi è utile l'associazione con la CT<sup>13</sup>. Il problema "sphincter-saving" è invece ampiamente dibattuto. I risultati positivi del German Trial<sup>10</sup> si oppongono a quelli del Polish Trial<sup>14</sup> (61% vs 58%, forse dipeso da un forte impegno dei chirurghi a non modificare le proprie scelte qualunque fosse la risposta alla neoadiuvante). È un discorso complesso che non può limitarsi a trovare una risposta a una classica domanda ("il tipo di intervento va deciso prima o dopo la neoadiuvante?"), ma che prende in considerazione fattori attinenti la competenza tecnica (basti pensare alle resezioni intersfinteriche)<sup>15</sup> e anche l'orientamento socio-culturale.

Gli schemi di RT preoperatoria sono fondamentalmente di due tipi:

– irradiazione a breve termine con ampie frazioni (es. 5 x 5 Gy per una settimana, seguiti dalla chirurgia): short course;

– 5-6 settimane di radioterapia frazionata, possibilmente in associazione alla CT, e l'intervento chirurgico dopo 4-6 settimane: long course o "convenzionale".

Gli studi degli anni '70 e '80 riguardano fondamentalmente un frazionamento a breve termine, che ha consentito una riduzione del tasso di recidive locali, ma non un aumento di sopravvivenza. Lo Swedish Rectal Cancer Trial condotto tra il 1987 e il 1990, dopo un follow-up mediano di 13 anni, ha in realtà mostrato, oltre alla riduzione delle recidive locali (9% vs 26%,  $p < 0.001$ ), anche un aumento del cancer-specific-survival-rate (72% vs 62%,  $p < 0.03$ )<sup>16</sup>. La "short course", grazie alla breve durata del trattamento, al basso costo, alla breve attesa dell'intervento e alla buona compliance del paziente, è stata adottata in molte istituzioni. Anche il Dutch Trial ha previsto la short course (più di 1800 pazienti randomizzati in due bracci: RT 5 Gy x 5 giorni, quindi TME, vs sola TME), con una netta riduzione delle recidive locali a due (2.4% vs 8.2%,  $p < 0.001$ ) e cinque anni (6% vs 12%), ma con un'eguale sopravvivenza nei due bracci sia a due (82%) che a cinque anni (63% vs 64%)<sup>17,18</sup>. Ci sono alcune considerazioni che possono essere fatte sul Dutch Trial: non è stato notato un downsizing (RT short course e assenza di CT!), non vi è stata una riduzione delle amputazioni del retto (27%), vi è stata una modesta riduzione di positività dei margini circonfenziali (16% vs 19%). Se ne potrebbe evincere la necessità di uno schema di maggior durata<sup>19</sup> associato alla CT. Lo studio EORTC 22921 sembra indicare che l'associazione della CT alla RT migliori il downsizing ( $p < 0.0001$ ) e il downstaging ( $p < 0.001$ ) (sia per T sia per N)<sup>20</sup>. È infine da ricordare che la risposta alla neoadiuvante andrebbe istologicamente valutata con il TRG (Tumor Regression Grading)<sup>21</sup>.

Da questa nostra esperienza emerge innanzi tutto un importante downstaging "clinico" dopo neoadiuvante, veri-

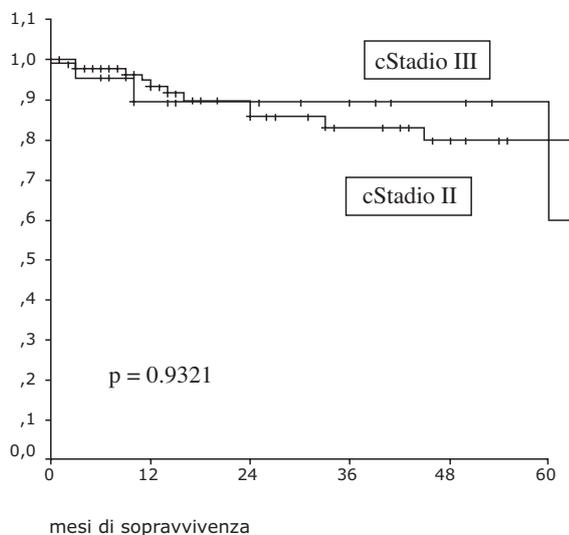


Fig. 1: Sopravvivenza in relazione alla stadiazione clinica pre-trattamento. Il confronto tra le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier non mostra una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa ( $p=0.9321$ ).

ficato dal confronto dei reperti strumentali pre- e post-neoadiuvante, prima dell'intervento chirurgico.

I pazienti in III stadio passano, infatti, dal 83.3% al 22.4% ( $p < 0.004$ ). Non tutte queste negatività linfonodali sono confermate dal Patologo: la stadiazione patologica vede, infatti, il 36.7% di III stadio, con un down-staging in ogni modo significativo ( $p < 0.005$ ).

Questo potrebbe far riflettere sull'opportunità di sottoporre a RT-CT neoadiuvante anche gli uT2 N0. L'identificazione di metastasi linfonodali con ecoendoscopia e RM è, infatti, difficile.

Valutando con il metodo Kaplan-Meier la sopravvivenza

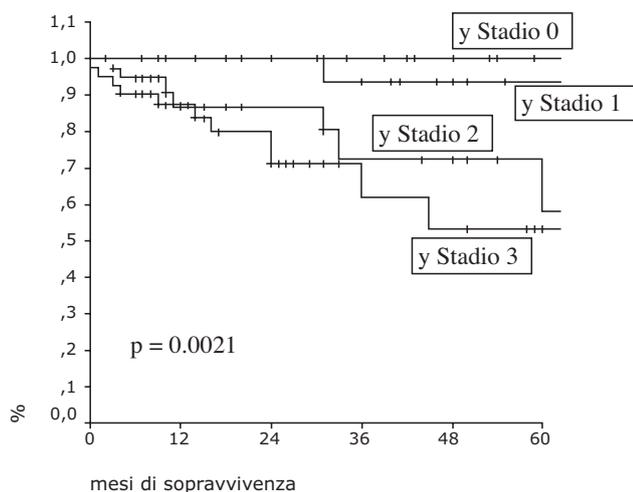


Fig. 2: Sopravvivenza in relazione alla stadiazione patologica (yTNM). Il confronto tra le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier mostra una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa ( $p=0.0021$ ).

in relazione alla stadiazione "clinica" pre-trattamento (Fig.1), non notiamo una differenza statisticamente significativa ( $p = 0.9321$ ).

Valutando, invece, la sopravvivenza in relazione alla stadiazione patologica (yTNM) (Fig. 2), tale differenza risulta decisamente significativa ( $p = 0.0021$ ).

Questo è confermato sia dall'analisi di T clinico (cT,  $p = 0.87$ ) che per yT ( $p = 0.0018$ ).

Analogamente avviene per cN ( $p$  n.s.) e yN ( $p < 0.0003$ ): yN risulta quindi la variabile prognostica maggiormente significativa, ancor più se distinguiamo i N1 dai N2 ( $p = 0.0004$ ) (Fig. 3).

La stadiazione postoperatoria (yTNM) è condizionata dalla risposta alla neoadiuvante: i pazienti non-responder hanno una prognosi decisamente peggiore (50% di sopravvivenza a 5 anni vs 73%,  $p < 0.01$ ).

La risposta alla RT-CT neoadiuvante sembra quindi rappresentare la variabile maggiormente significativa (Fig. 4).

Infine, in questa serie di pazienti, con un follow-up medio di 30 mesi, il tasso di recidive locali risulta 5.7%, a riprova che all'efficacia della terapia farmacologica e radiante si è associato un intervento chirurgico oncologicamente corretto, gravato peraltro da un basso tasso di complicanze.

## Conclusioni

Nei pazienti sottoposti a RT-CT neoadiuvante per tumori localmente avanzati del retto (Stadi UICC II e III), la risposta alla terapia preoperatoria rappresenta una variabile prognostica statisticamente significativa. In altri termini, la prognosi del paziente non sembra essere quella dettata dalla stadiazione clinica, ma quella della stadiazione patologica postoperatoria (yTNM), a sua volta condizionata dalla risposta alla neoadiuvante. Considerata la difficoltà d'identificazione della linfoadenopatia con gli abituali esami strumentali (ecoendoscopia e RM), potrebbe essere discussa l'opportunità di estendere la neoadiuvante ai pazienti uT2N0. La RT-CT preoperatoria non sembra, infine, influenzare l'outcome chirurgico.

## Riassunto

**OBIETTIVI:** Valutare l'outcome oncologico e chirurgico di pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante di tumori del retto localmente avanzati.

**PAZIENTI E METODO:** 138 pazienti (86 maschi, 52 femmine, età media 61.4 anni), con tumori del retto distale (58; 42%), medio (66; 48%), superiore (14; 10%), in II (23; 17%) o III (115; 83%) stadio clinico e con una distanza media dal margine anale di 6.5 cm, sottoposti a radiochemioterapia (RT-CT) neoadiuvante, stadati localmente con ecoendoscopia e RM prima e dopo la RT-CT e operati dopo 4-6 settimane.

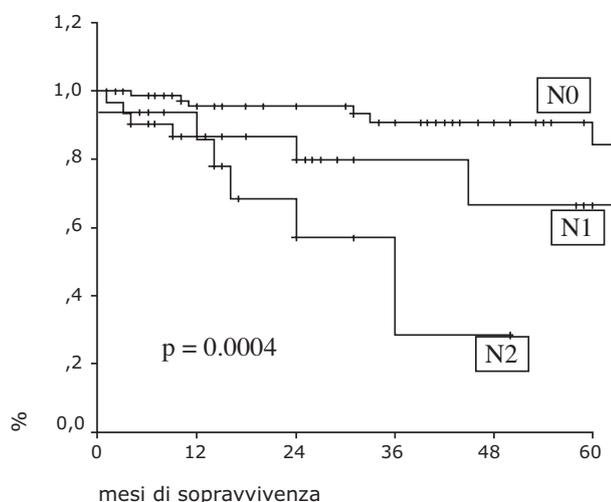


Fig. 3: Sopravvivenza in relazione a N (yN). Il confronto tra le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier mostra una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa ( $p=0.0004$ ).

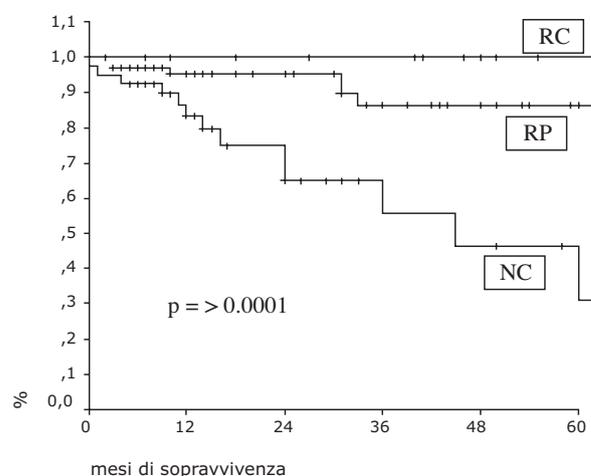


Fig. 4: Sopravvivenza in relazione alla risposta alla RT-CT neoadiuvante. Il confronto tra le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier (RC: risposta completa, RP: risposta parziale, NC: nessuna risposta) mostra una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa ( $p < 0.0001$ ).

**RISULTATI:** Gli interventi sono stati 136 (71 dei quali laparoscopici): 114 resezioni anteriori (83.8%), 19 Miles (14%) e 3 TEM (2.2%). 14.9 la media dei linfonodi asportati. Una risposta parziale o completa è stata osservata nel 48.5% dei pazienti (67/138). Con un follow-up medio di 30 mesi, il tasso di recidive locali è stato 5.7%. L'overall e la disease-free survival a 5 anni sono state rispettivamente 73% e 60%.

**DISCUSSIONE:** Abbiamo osservato un downstaging clinico e patologico significativo ( $p < 0.004$  e  $< 0.005$ ). La stadiazione clinica pre-trattamento non è risultata significativa, mentre quella postoperatoria (yTNM) è risultata significativa sia per yT ( $p < 0.001$ ) che per yN ( $p < 0.0003$ ). I pazienti non-responder hanno avuto una peggior prognosi (sopravvivenza a 5 anni 30%). La variabile più significativa è risultata yN ( $p < 0.0003$ ), specialmente se distinguiamo N1 da N2 ( $p < 0.0004$ ).

**CONCLUSIONI:** La risposta alla terapia neoadiuvante rappresenta una variabile prognostica significativa.

## Bibliografia

- 1) Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: *The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence?* Br J Surg, 1982; 69:613-16.
- 2) Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sezton R, MacFarlane JKI: *The Basingstoke experience of total mesorectum excision, 1978-1997.* Arch Surg 1998; 133(8):894-99.
- 3) Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S: *Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer.* World J Surg, 1997; 21(7):728-32.
- 4) Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S: *Prognostic factors of rectum carcinoma-experience of the German Multicentre Study SGCRC. German Study Group Colo-Rectal Carcinoma.* Tumori, 1995; 81:60-4.

- 5) National Institutes of Health consensus panel. *Adjuvant therapy for patients with colon and rectum cancer.* NIH Consensus Statement, 1990; 8:1-25.

- 6) Kockerling F J, Reymond MA, Altendorf-Hofmann A, Dworak O, Hohenberger W: *Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer.* J Clin Oncol, 1998; 16(1):324-29.

- 7) Stearns MJ: *Pre-operative roentgen therapy for cancer of the rectum.* Surg Gynecol Obstet, 1959; 10:225-29.

- 8) Heald RJ, Moran BJ: *Embriology and anatomy of the rectum.* Seminars in Surgical Oncology, 1998; 15:66-71

- 9) Pahlman L, Glimelius B: *Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomised multicenter trial.* Ann Surg, 1990; 211(2):187-95.

- 10) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess C, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R, for the German Rectal Cancer Study Group: *Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer.* N Engl J Med, 2004; 351:1731-40.

- 11) Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, Wallgren A, Cavallin-Stahl E: *A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer.* Acta Oncol, 2003; 42(5-6):476-92.

- 12) Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, Shellito PC: *Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy?* Dis Colon Rectum, 1999; 42:167-73.

- 13) Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, Saltz L, Sigurdson ER, Frenkel J: *Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy.* J Cl Onc, 1992; 10(1):79-84.

- 14) Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, Kryj M, Oledzki J, Szmaja J, Slusznik J, Serkies K, Kladny J, Pamucka M, Kukolowicz P: *Sphincter preser-*

- 15) Schiessel R, Novi G, Holzer B, Rosen HR, Renner K, Holbling N, Feil W, Urban M: *Technique and long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer*. Dis Colon Rectum, 2005; 48(10):1858-865.
- 16) Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U: *Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate*. J Clin Oncol, 2005; 23 (24):5644-650.
- 17) Marijnen CA, Van De Velde CJ, Putter H, Van Den Brink M, Maas CP, Martijn H, Rutten HJ, Wiggers T, Kranenbarg EK, Leer JW, Stiggelbout AM: *Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomised trial*. J Clin Oncol, 2005; 23(9):1847-858.
- 18) *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer*. N Engl J Med, 2001; 345(9):638-46.
- 19) Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, Hermans J, Van De Velde CJ, Leer JW, Van Krieken JH; Pathology Review Committee and the Cooperative Clinical Investigators: *No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients*. J Clin Oncol, 2001; 19(7):1976-784.
- 20) Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L: *Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results - EORTC 22921*. J Clin Oncol, 2005; 23(24):5620-627.
- 21) Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A: *Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy*. Int J Colorectal Dis, 1997; 12(1):19-23.