

# **(Neo-) Adjuvante Therapien des Rektumkarzinoms**

## **Neue Strategien**

In den letzten Jahren sind zahlreiche neue Varianten in der nicht chirurgischen Behandlung des Rektumkarzinoms in klinischen Studien untersucht und publiziert worden. In dieser Übersicht werden die wichtigsten Erkenntnisse bei der prä- und postoperativen Radio-/Chemotherapie sowie offene Fragen in der Therapieplanung zusammengefasst.

SALOME RINIKER, DIETER KÖBERLE

Zur Therapieplanung und Wahl der operativen Technik ist eine exakte präoperative Diagnostik von grösster Wichtigkeit. Neben einer Beurteilung der Höhenlokalisierung des Tumors im Rektum (Abstand ab Anokutanlinie) ist die lokale Tumordinvasion (T-Stadium), eine allfällige Infiltration der Sphinktermuskulatur und der Mesorektalfaszie, das Vorliegen eines Lymphknotenbefalles sowie von Fernmetastasen zu prüfen.

### **Diagnostik**

Das initiale Staging des Rektumkarzinoms erfolgt mittels Computertomografie (CT). Dabei ist auch der Thorax zu untersuchen, da insbesondere tief sitzende Tumoren Lungenmetastasen ausbilden können. Die CT hat jedoch eine schlechte Sensitivität in der Abschätzung der lokalen Tumorausdehnung. Hierfür ist entweder eine untere Endosonografie (EUS) oder eine hochauflösende (phased array) Kernspintomografie erforderlich. Letztere ermöglicht die Abstandsmessung zur mesorektalen Faszie respektive des zirkumferenziellen (radialen) Resektionsrandes (CRM). Patienten, bei denen Tumorgewebe 2 mm oder weniger vom CRM entfernt ist, diesen befallen oder durchbrochen hat («CRM-positiv»), haben ein wesentlich höheres Tumorrezidivrisiko (Lokalrezidiv und Fernmetastasen) als Patienten deren Tumoren mehr als 2 mm vom CRM entfernt sind («CRM-negativ»). Dabei werden nicht nur kontinuierliche und diskontinuierliche Tumorausläufer, sondern auch der Abstand möglicher Lymphknotenmetastasen vom zirkumferenziellen Resektionsrand berücksichtigt. Zur Beurteilung einer Lymphknotenbeteiligung ist jedoch keine dieser Untersuchungen absolut zuverlässig, da auch nicht vergrösserte Lymphknoten einen Tumorbefall aufweisen können und sich umgekehrt auch eine peritumorale Entzündung durch

eine Lymphknotenvergrößerung äussert. Eine vollständige Kolonoskopie zum Ausschluss synchroner Adenome respektive Karzinome ist unerlässlich. Die Positronenemissionstomografie (PET) spielt allein in der erweiterten Abklärung von Fernmetastasen respektive bei der Differenzierung von unklaren CT-Befunden eine Rolle.

### **Chirurgische Aspekte**

Die vollständige Tumoresektion ist das zentrale Element in der kurativen Behandlung des Rektumkarzinoms. Die anwendbare Operationstechnik hängt von der Tumorkonlokalisierung, der Tiefeninfiltration und der Sphinkterfunktion ab. Primäres Ziel der Operation ist die vollständige Tumoresektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand, insbesondere im Bereich des zirkumferenziellen Randes. Damit kann die Lokalrezidivrate verringert werden. Durch die konsequente Durchführung der totalen mesorektalen Exzision (TME) mit Resektion des ganzen Lymphabflussgebietes und unter Schonung der autonomen Beckenerven konnte die Lokalrezidivrate insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorstadien (UICC II und III) signifikant von 35 auf 7,3% gesenkt werden (1).

Bei nicht metastasierten Karzinomen des mittleren und proximalen Rektumdrittels stellt die tiefe anteriore Rektumresektion mit TME die Operationstechnik der Wahl dar. Tief sitzende Rektumkarzinome sind lange Zeit mittels abdomino-perinealer Rektumresektion (APR) operiert worden. Dadurch kann meist eine gute lokale Kontrolle erreicht werden. Die Operationstechnik bedingt jedoch eine permanente Kolostomie und ist mit einer hohen Rate an genito-urinärer Dysfunktion (Impotenz, retrograde Ejakulation, Harninkontinenz) verbunden. Bei Vorliegen einer Sphinkterinvasion oder bei zu distaler Tumorkonlokalisierung mit sehr tiefer

Anastomose ist das Risiko für eine permanente Stuhlinkontinenz respektive eine Anastomosensuffizienz deutlich erhöht (letztere bis 17%). Daher sollte grundsätzlich eine APR durchgeführt werden.

Einen Spezialfall stellen kleine Tumoren (T1-Tumoren) dar. Wenn die Bildgebung keine Lymphknotenbeteiligung zeigt, können sie mittels transanal durchgeführter Vollwandexzision behandelt werden. Sofern sich histologisch ein Stadium pT1, eine gute Differenzierung (G1-2 Histologie mit alleiniger Infiltration der Mukosa [m1-m3]) und eine Exzision in sano bestätigt, ist keine weitere Therapie indiziert. Falls verfügbar, kann zusätzlich eine endoskopische mesorektale Exzision (EMR) mittels dorsoposteriorer extraperitonealer Pelviskopie (DEP) erfolgen. Bei ungünstiger Histologie (z.B. Siegelringzellen, vaskulärer Invasion, G3-Histologie) oder bei Stadium pT2 ist das Risiko für eine lymphogene Metastasierung erhöht (um > 20%) und es sollte eine TME durchgeführt werden.

Eine in korrekter Technik durchgeführte kurativ intendierte Operation ist der wichtigste Prognosefaktor beim Rektumkarzinom. Seit Einführung der TME konnte die Lokalrezidivrate (bis zu 40%) deutlich auf unter 10% reduziert werden. Zu diesem Resultat hat eine verbesserte präoperative Abklärung, die routinemässige Anwendung von Radio- oder Radiochemotherapien, sowie von adjuvanten Systemtherapien wesentlich beigetragen.

### Ältere Therapien

Bevor die TME-Technik eingeführt wurde, prüften zahlreiche Studien den Stellenwert der postoperativen Radio-/Chemotherapie. Eine adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium III führt, verglichen mit der alleinigen operativen Therapie, zu einem verbesserten Überleben. Eine postoperative Radiotherapie vermag die Lokalrezidivrate signifikant zu reduzieren (NSABP Trial R-01) (2). Auch wenn eine postoperative Radiochemotherapie verglichen mit alleiniger Operation oder Radiotherapie einen Überlebensvorteil gezeigt hat, konnte kein Vorteil gegenüber einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie nachgewiesen werden, allerdings konnte eine signifikante Reduktion

der Lokalrezidivrate festgestellt werden (GITSG, NCCTG) (3, 4). Die Konsensuskonferenz des amerikanischen National Cancer Instituts 1990 empfahl, basierend auf oben genannten Studien, eine postoperative Radiochemotherapie sowie eine insgesamt sechsmonatige Monotherapie mit Bolus 5-FU als Behandlungsstandard für kurativ resezierte Rektumkarzinome im Stadium III (5). Diese als Krock-Moertel-Schema bekannte Behandlungsstrategie wurde lange Zeit verwendet. Durch eine kontinuierliche Gabe von 5-FU kann der radiosensitivierende Effekt von 5-FU im Gegensatz zur Bolusapplikation zusätzlich verbessert werden. Diese optimierte Therapie führt zu einem signifikant verbesserten Überleben bei gleichbleibender Lokalrezidivrate (6). Der Nutzen einer postoperativen Radiotherapie mit signifikanter Reduktion der Lokalrezidivrate und einer Reduktion der jährlichen Sterberate um 4,6% konnte in einer Metaanalyse mit 2157 Patienten (7) bestätigt werden.

### Neoadjuvante Therapie-konzepte

Neoadjuvante (präoperative) Konzepte zur Behandlung grosser, wandüberschreitender Tumoren (T3-4) zielen darauf ab, mit alleiniger Radio- oder kombinierter Radiochemotherapie, eine Grössenregredienz des Primärtumors und damit eine höhere Rate an R0-Resektionen zu erreichen. Ferner können bei distal gelegenen Tumoren mehr sphinktererhaltende Operationen durchgeführt werden. Minsky et al. (8) zeigte bei primär inoperablen Rektumkarzinomen eine signifikante Verbesserung der Resektabilität durch eine kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie (50,4 Gy plus 5-FU/Leukovorin) im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie (50,4 Gy). Allerdings ist für diesen «downsizing-Effekt» ein ausreichend langes Intervall von fünf bis sechs Wochen zwischen Radiotherapieabschluss und Tumorresektion erforderlich. Beim 5 x 5 Gy-Kurzzeitschema mit nur wenigen Tagen Pause bis zur Operation ist die Zeitspanne zu kurz, um eine Tumorverkleinerung zu erreichen (welche aber bei längerem Zeitintervall bis zur Operation ebenfalls auftritt).

Der Vorteil einer kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zu alleiniger Radiotherapie im neoadjuvanten Setting bei Rektumkarzinomen im Stadium T3/4 konnte in einigen Studien gezeigt werden. In einer französischen Studie (9) wurden Patienten mit T3/4-Rektumkarzinomen randomisiert: Sie erhielten entweder eine neoadjuvante Radiochemotherapie gemäss Langzeitschema (mit 45 Gy mit konkomittierendem 5-FU-Bolus plus Leukovorin an den Tagen 1 bis 5 in der Woche 1 und 5) oder eine alleinige Radiotherapie mit 45 Gy. Durch die kombinierte Radiochemotherapie konnten signifikant mehr pathologisch komplette Remissionen erreicht werden und es traten signifikant weniger Lokalrezidive auf, bei jedoch nicht standardmässig durchgeführter TME. Bezüglich Sphinktererhaltung und Überlebensrate zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch in der EORTC-Studie 22921 (10) mit zusätzlicher Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie mit 4 Zyklen 5-FU/Leukovorin zeigte sich unter kombinierter neoadjuvanter Radiochemotherapie eine bessere lokale Tumorkontrolle, aber kein Überlebensvorteil.

Die lang diskutierte Frage, ob eine Radiochemotherapie besser prä- oder postoperativ erfolgen soll, wurde mit der deutschen Studiengruppe von R. Sauer beantwortet (11). 823 Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium III und IV wurden randomisiert und bekamen entweder eine neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie nach dem gleichen Schema (50,4 Gy in 28 Fx mit kontinuierlicher 5-FU-Infusion, Tage 1 bis 5 in der Woche 1 und 5). Durch die neoadjuvante Radiochemotherapie konnte in 8% eine pathologisch komplette Remission (pCR) erreicht und gehäuft sphinktererhaltend operiert werden. Das lokoregionäre Rezidivrisiko reduzierte sich signifikant auf 6% (vs.12%); die Fünf-Jahres-Überlebensrate blieb jedoch gleich (76 vs. 78%). Aus diesen Gründen und wegen geringerer Akut- und Langzeittoxizität wird die neoadjuvante Radiochemotherapie als Standardtherapie angesehen. Ein anderer Therapieansatz mit alleiniger neoadjuvanter Radiotherapie wurde im Rahmen des Swedish Rectal Cancer Trials (12) untersucht. Durch eine präope-

orative Kurzzeitbestrahlung mit insgesamt 25 Gy (5 x 5 Gy) und unmittelbar anschliessender Operation konnte im Vergleich zur alleinigen Tumorsektion eine signifikant bessere lokale Tumorkontrolle und ein Überlebensvorteil, auch nach Langzeitbeobachtung von 13 Jahren (38 vs. 30%), erreicht werden (13). Das gleiche Konzept der neoadjuvanten Kurzzeitbestrahlung wurde im Dutch Trial (14) in Kombination mit der optimierten Tumorsektionstechnik mit TME getestet. Im Vergleich zur alleinigen Operation mit TME konnte die neoadjuvante Therapie die Lokalrezidivrate senken, jedoch keinen Überlebensvorteil erzielen. Dies spricht einerseits für den Stellenwert der TME-Technik und bestätigt andererseits den zusätzlichen Benefit der Radiotherapie bezüglich lokaler Tumorkontrolle. Interessanterweise zeigte sich in der Subgruppenanalyse für Patienten mit hoch sitzenden Tumoren (im oberen Rektum-drittel) kein signifikanter Vorteil der Radiotherapie.

Ein direkter Vergleich einer neoadjuvanten Radiotherapie mit 50,4 Gy über fünf Wochen und der neoadjuvanten hoch dosierten Kurzzeitbestrahlung mit 25 Gy (5 x 5 Gy) gemäss schwedischem Schema wurde nie durchgeführt. In einer polnischen Studie (15) wurde aber die neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung verglichen mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit 50,4 Gy über fünf Wochen und zusätzlich 5-FU-Bolus und Leukovorin (an den Tagen 1 bis 5 in der 1. und 5. Woche), gefolgt von TME nach vier bis sechs Wochen. Bis auf einen signifikanten Unterschied in der pathologischen Ansprechrate zugunsten der kombinierter Radiochemotherapie konnte kein Unterschied bezüglich Überleben, Lokalrezidivrate und Langzeittoxizität gezeigt werden. Auch konnte die Rate der sphinktererhaltenden Operationen (der primäre Studienendpunkt) durch das Langzeitschema nicht erhöht werden. Die Aussagen dieser Studie müssen jedoch wegen diverser methodologischer und qualitativer Probleme mit Vorsicht betrachtet werden.

Breite Unterstützung für eine neoadjuvante Radiotherapie hat auch die gross angelegte MRC/NCIC-CR07-Studie geliefert (16). 1350 Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium I bis III wurden ran-

Tabelle

**Aktuelle Therapierichtlinien am Kantonsspital St. Gallen für die Behandlung des nicht metastasierten Rektumkarzinoms**

<b>Tumorstaging</b>	<b>Therapeutisches Vorgehen</b>
u/cT1, u/cN0, G1–2	Vollwandexzision und endoskopische mesorektale Exzision nur bei m1–3 Tumoren
u/cT1/2, u/cN0 → pN+	primäre Operation, falls pN+ adjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie
u/cT3, u/cN0	0–5 cm ab Anokutanlinie präoperative Radiochemotherapie > 5 cm ab Anokutanlinie primäre Operation (TME)
u/cT4 oder u/cN+	präoperative Radiochemotherapie mit Xeloda (2 x 825 mg/m <sup>2</sup> während Radiotherapie)
uT3, uN0 → pT1–3, pN0	keine adjuvante Chemotherapie
alle höheren Stadien T4 N0 oder N+	adjuvante Chemotherapie für 4 Monate

domisiert und erhielten entweder eine neoadjuvante Radiotherapie gemäss Kurzzeitschema oder keine neoadjuvante Therapie. Die Kontrollgruppe wurde bei positivem CRM (definiert mit einem Tumorabstand von < 1 mm zum CRM) zusätzlich mittels adjuvanter Radiochemotherapie mit 45 Gy und konkomittierend 5-FU behandelt. Beide Gruppen erhielten bei Tumorbefall der Lymphknoten oder des CRM zudem eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU. Auch hier zeigte sich eine deutliche Reduktion der Lokalrezidivrate (5 vs. 11% nach 3 Jahren Beobachtungszeit) wie auch eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens durch die neoadjuvante Radiotherapie.

Der hohe Stellenwert einer neoadjuvanten Therapie ist unbestritten. Das optimale Behandlungsregime ist jedoch noch nicht gefunden, da nach Erreichen einer sehr guten lokalen Kontrollrate auch Fragen der Lebensqualität eine bedeutende Rolle spielen. Letztere wurden nur bei wenigen Studien erfasst, sodass eine diesbezügliche Bewertung der einzelnen Therapievarianten schwerfällt. Weitere Studien zum Vergleich der neoadjuvanten Bestrahlungsschemata, insbesondere auch die Option mit Kurzzeitbestrahlung und längerem Zeitabstand zur Operation, werden in laufenden Studien geprüft (z.B. Stockholm III Trial).

**Neue Therapiewege und offene Fragen**

Bezüglich Dosis und Verabreichungsart des radiosensitiverenden Chemotherapeutikums 5-FU gibt es eine grosse Varia-

bilität innerhalb der Studien. Durch die Entwicklung von oralen Fluoropyrimidinen (Capecitabine und Tegafur) besteht nun die Möglichkeit, den Effekt einer kontinuierlichen 5-FU-Gabe ohne die aufwendige Prozedur einer Infusionspumpe zu imitieren. In mehreren Phase-I/II-Studien (17) konnte gezeigt werden, dass Capecitabine in der neoadjuvanten Chemoradiotherapie eine Alternative zur 5-FU-Gabe darstellt bei deutlich vereinfachter Verabreichungsform und vergleichbar guter Verträglichkeit (kontinuierliche Behandlung mit 825 mg/m<sup>2</sup> 2 x täglich oder mit 900 mg/m<sup>2</sup> 2 x täglich an allen Bestrahlungstagen, 5 Tage/Woche, jeweils während der Radiotherapie). Es ist zu beachten, dass die morgendliche Einnahme der Capecitabine-Tabletten eine Stunde vor der Radiotherapie erfolgen sollte.

Ferner liegen Daten von mehreren Phase-II-Studien im Rahmen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie vor für die Kombination von 5-FU oder Capecitabine mit Oxaliplatin oder Irinotecan: Hier ergab sich einheitlich eine höhere Rate an pathologisch kompletten Remissionen, allerdings auch eine gesteigerte Toxizität (18). Daher sollten diese dosisintensivierten Therapien nur von erfahrenen Onkologen eingesetzt werden und bleiben vorerst Spezialindikationen vorbehalten (z.B. bei Tumoren mit Infiltration der mesorektalen Faszie).

Mit Spannung werden die Resultate laufender Phase-III-Studien erwartet, welche diese Kombinationsregimes in Vergleich mit einer Monotherapie prüfen. Beispielhaft erwähnt sei die amerikanische NSABP-R-04 Studie, welche

Capecitabine versus 5-FU-Infusionen, jeweils als Monotherapie oder in Kombination mit Oxaliplatin und neoadjuvanter Radiotherapie untersucht. Zurzeit läuft eine gesamt-europäische Phase-III-Studie (PETACC-6), die Capecitabine plus Oxaliplatin versus Capecitabine neoadjuvant in Kombination mit Radiotherapie und nachfolgend gleicher Chemotherapie für weitere 6 Zyklen untersucht.

In den letzten Jahren haben sich auch im Bereich der Pathologie zahlreiche Innovationen ergeben, welche auch ausserhalb von Studien Anwendung finden sollten. Beispielsweise sollte auf jedem Pathologiebericht die Qualität der Chirurgie (makroskopische Beschreibung der Resektionsflächen) beschreiben werden. Gleiches gilt für eine Regressionsgraduierung (z.B. Klassifikation nach Dworak) zur Wirksamkeitsbeurteilung einer vorgängig neoadjuvanten Therapie. Erkenntnisse verdichten sich, dass nach Vorbehandlung dem pathologischen gegenüber dem klinischen Tumorstadium eine viel grössere prognostische Bedeutung zukommt: Zum einen ist das bildgebende Staging insbesondere in Hinblick auf den Lymphknotenstatus wenig exakt, zum anderen wird die Prognose durch ein Ansprechen auf eine Radiochemotherapie positiv beeinflusst. Als wichtige negative postoperative Prognosefaktoren sind der Befall der Mesorektalfaszie (CRM) sowie ein schlechtes oder fehlendes pathologische Ansprechen mit Nachweis von Resttumor in den Lymphknoten aufzuführen (19).

Trotz aller Verbesserungen in der lokalen Kontrolle treten bei 30 bis 40% der Patienten Fernmetastasen auf. Insbesondere Patienten mit einem ypN2-Status (d.h. > 4 LK-Metastasen nach vorgehender neoadjuvanter Therapie) haben eine ausgesprochen schlechte Prognose (das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren liegt bei 20%). Es ist an der Zeit, neben Weiterentwicklungen in der neoadjuvanten Therapie, das Augenmerk verstärkt auf die Verbesserungen der adjuvanten systemischen Therapie zu richten. Hierbei darf aber nicht vergessen werden, dass die Anwendung adjuvanter

Chemotherapien bei Rektumkarzinompatienten aufgrund verschiedener Faktoren (postoperative Komplikationsrate, Therapieverzögerung durch Wunsch nach früher Stomarückverlegung u.a.) grundsätzlich schwierig ist. Die Adhärenz für eine protokollkonforme adjuvante Chemotherapie lag in den grossen europäischen Studien nur bei 50%. Patienten sollten daher frühzeitig auf eine adjuvante Chemotherapie vorbereitet und wiederholt motiviert werden, um auch diesen wichtigen Behandlungsabschnitt bewältigen zu können.

In der Zukunft werden wir dank besserer bildgebender und möglicherweise auch molekularer Methoden noch besser in der Lage sein, die bereits jetzt ausgereiften Therapieformen zu indizieren. Kritisch sollte überprüft werden, ob die Fortschritte verbesserter Therapien auch konsequent und qualitätskontrolliert in die Praxis umgesetzt werden. Eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit ist ein Garant für den stetigen Fortschritt – insbesondere bei der multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms. ▲



**Dr. med. Salome Riniker**  
Onkologie/Hämatologie  
Departement Innere Medizin  
Kantonsspital St. Gallen  
9007 St. Gallen

und



**Dr. med. Dieter Köberle**  
(Korrespondenzadresse)  
Onkologie/Hämatologie  
Departement Innere Medizin  
Kantonsspital St. Gallen  
9007 St. Gallen  
E-Mail: dieter.koerberle@kssg.ch

### Quellen:

1. Enker, WE. et al.: Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 335.
2. Fisher, B. et al.: Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 21
3. Gastrointestinal tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *NEJM* 1985; 312: 1465.
4. Krook, JE. et al.: Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *NEJM* 1991; 324: 709.

5. NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444.
6. O'Connell, MJ. et al.: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion 5-FU with radiation therapy after curative surgery. *NEJM* 1994; 331: 502.
7. Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 1291.
8. Minsky, BD. et al.: Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 79.
9. Gérard, TC. 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.
10. Bosset, JF. et al.: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *NEJM* 2006; 355: 1114.
11. Sauer, R. et al.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *NEJM* 2004; 351: 1731.
12. Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. *NEJM* 1997; 336: 980.
13. Folkesson, J. et al.: Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644
14. Kapiteijn, E. et al.: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *NEJM* 2001; 345: 638.
15. Bujko, K. et al.: Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2006; 93: 1215.
16. Sebag-Montefiore D. et al.: Routine short course pre-op radiotherapy or selective post-op chemoradiotherapy for resectable rectal cancer? Preliminary results of the MRC CR07 randomised trial. *Pro ASCO* 24, 18S, abstract 3511 (2006).
17. Glynne-Jones, R. et al.: The integration of oral capecitabine into chemoradiation regimens for locally advanced rectal cancer: how successful have we been? *Annals of Oncology* 2006; 17: 361.
18. Rödel, C. et al.: Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3098.
19. Rödel, C. et al.: Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 34: 8688.