

Die Radio(chemo)therapie beim Rektumkarzinom

Kurzzeit- versus Langzeitschemata

Rektumkarzinome machen etwa 30% aller Dickdarmtumoren aus (1). Bei etwa 35% aller Patienten liegt ein lokal fortgeschrittener Tumor im Sinne eines Stadiums cT3-4 und/oder cN+ vor. Die Behandlung von Patienten in diesem Tumorstadium erfolgt stets multimodal, da die Gefahr für ein Lokalrezidiv und/oder eine systemische Metastasierung nach alleiniger Resektion sehr hoch ist.

ALEXANDROS PAPACHRISTOFILOU, FRANK ZIMMERMANN, MARKUS GROSS



Alexandros Papachristofilou



Frank Zimmermann



Markus Gross

Im Folgenden werden verschiedene neuere Therapiekonzepte in der adjuvanten und neoadjuvanten Situation, die in klinischen Studien untersucht wurden, in Relation zueinander diskutiert.

Adjuvante Radiochemotherapie

Mehrere randomisierte Studien untersuchten den Stellenwert einer adjuvanten Radiotherapie nach radikaler Resektion eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms. Eine Metaanalyse dieser Studien zeigte eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben (2). Ende der Siebzigerjahre zeigte eine vierarmige randomisierte Studie (Resektion vs. Resektion + Radiotherapie vs. Resektion + Chemotherapie vs. Resektion + Radiochemotherapie) einen Gesamtüberlebensvorteil für die adjuvante Radiochemotherapie nach Resektion im Vergleich zur alleinigen Resektion (3). Aufbauend auf diese Ergebnisse verglich die NCCTG-79-47-51-Studie eine adjuvante Radiotherapie mit einer adjuvanten Radiochemotherapie. Auch hier fand sich ein Gesamtüberlebensvorteil durch die kombinierte Behandlung (4).

Seit Mitte der Achtzigerjahre ist die adjuvante Radiochemotherapie der Standard in der adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzi-

noms und wird auch in den gängigen Leitlinien ab einem Stadium pT3 und/oder pN+ empfohlen.

Neoadjuvante Radiotherapie

Während die Studien zur adjuvanten Radiochemotherapie in den USA abgeschlossen wurden, entwickelte sich in Europa das Konzept der neoadjuvanten Kurzzeitradiotherapie.

Die erste randomisierte Studie dazu wurde in Schweden durchgeführt (5). Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom wurden entweder direkt operiert, oder sie erhielten eine neoadjuvante Kurzzeitradiotherapie. Innerhalb von einer Woche wurden 5 Fraktionen mit 5 Gy Einzeldosis mit einer einfachen Technik (Gegenfelder) auf das Becken eingestrahlt. Ein paar Tage später erfolgte die Tumorsektion. Gegenüber der alleinigen Resektion zeigte sich in der Gruppe der präoperativ bestrahlten Patienten eine wesentliche Verbesserung der lokoregionären Kontrolle (91 vs. 74%) und sogar des Gesamtüberlebens (70 vs. 62%) nach 13 Jahren Follow-up. Ein Kritikpunkt an dieser Studie ist die damalige chirurgische Technik, die nicht dem heutigen Standard der totalen mesorektalen Exzision (TME) entspricht und die dort beschriebenen höheren Lokalrezidivraten miterklärt.

Eine nachfolgende niederländische randomisierte Studie (6) untersuchte das Konzept der neoadjuvanten Kurzzeitradiotherapie in Kombination mit einer TME. Patienten im Arm ohne neoadjuvante Behandlung erhielten eine adjuvante Radiotherapie, falls der Resektionsrand positiv war. Im Follow-up nach 12 Jahren zeigte sich eine Halbierung der Lokalrezidivrate von 11 auf 5% durch die neoadjuvante Radiotherapie. Eine britische Studie (7) randomisierte Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen zu einer neoadjuvanten Radiotherapie mit 5 x 5 Gy gegen-

ABSTRACT

Radio(chemo)therapy in rectal cancer: short versus long course

Neoadjuvant short course radiotherapy or long course radiochemotherapy are considered standard of care in the multimodal treatment of locally advanced rectal cancer. Published evidence demonstrates that long course radiochemotherapy should be the treatment of choice in large or fixated T3 tumors as well as in tumors of the lower rectum. These benefits should be weighed against the more favorable acute toxicity of short course radiotherapy.

Keywords: rectal cancer, radiotherapy, neoadjuvant short course, long course.

über einer adjuvanten Radiochemotherapie bei Patienten mit positivem zirkumferenziellem Resektionsrand. Über 90% der Patienten erhielten eine TME, knapp die Hälfte darüber hinaus eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie. Sinn der Studie war es, zu überprüfen, ob man eine neoadjuvante Radiotherapie für alle Patienten durch eine selektive adjuvante Radiochemotherapie nur für Hochrisikopatienten ersetzen kann. Diese Überlegung basierte unter anderem darauf, dass moderne Operationstechniken und die Implementierung der adjuvanten Chemotherapie die Therapieergebnisse so stark verbessert haben, dass eine neoadjuvante Radiotherapie aller Patienten eine potenzielle Überbehandlung darstellt. Nach 3 Jahren Follow-up erreichte die Patientengruppe mit der neoadjuvanten Radiotherapie eine lokoregionäre Kontrolle von 95,6%, die Gruppe der selektiven adjuvanten Radiochemotherapie hingegen 89,4%. Dieser statistisch signifikante Unterschied in der lokoregionären Kontrolle zugunsten der präoperativen Behandlung bestätigte die Bedeutung eines neoadjuvanten Vorgehens bei der Behandlung des Rektumkarzinoms.

Neoadjuvante Radiochemotherapie

Obwohl die neoadjuvante Radiotherapie dadurch ihren Stellenwert in der Verbesserung der lokoregionären Kontrolle bewiesen hatte, erreichte sie lediglich wenig ausgeprägte Tumorremissionen, die bei marginal resezierbaren Tumoren wichtig sind. Darüber hinaus kann eine adjuvante Chemotherapie bei Risikofaktoren erst dann gegeben werden, wenn sich der Patient von der Operation erholt hat, womit das Risiko für ein systemisches Tumorrezidiv wächst. Die logische Schlussfolgerung war, das bewährte Konzept der Radiochemotherapie aus dem adjuvanten Setting in die neoadjuvante Behandlung einzubringen.

5-Fluoruracil (5-FU) war der klare Kandidat für die Radiochemotherapie aufgrund seiner bewiesener Wirksamkeit bei gastrointestinalen Malignomen und guter Kombinierbarkeit mit der Radiotherapie. In einer randomisierten französischen Studie (8) wurden Patienten mit einer alleinigen 5-wöchigen neoadjuvanten Radiotherapie oder zusätzlich mit 5-FU/Leukovorin behandelt. Adjuvant erhielten alle Patienten eine 5FU/Leukovorin-Chemotherapie. Das Gesamtüberleben wurde durch die Hinzunahme der Chemotherapie nicht beeinflusst, die lokoregionäre Kontrolle nach 5 Jahren Follow-up stieg jedoch von 84 auf 92%. Die Rate an histopathologischen Komplettremissionen (ypT0) verdreifachte sich auf knapp 12%. Eine EORTC-Studie (9) untersuchte mit einem komplizierten 2 x 2-Design den optimalen Zeitpunkt der 5-FU-Chemotherapie. Die Patienten wurden randomisiert, einer neoadjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie zugeführt und erhielten nach erneuter Randomisation eine zusätzliche adjuvante Chemo-

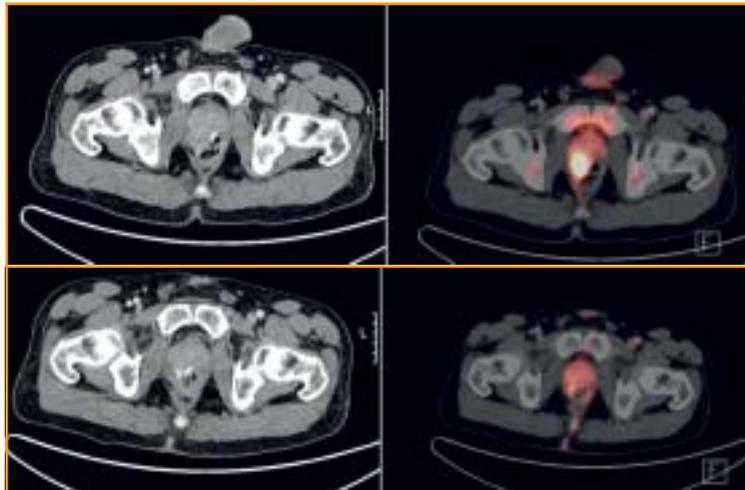


Abbildung 1: CT- und FDG-PET-CT-Bildgebung eines Rektumkarzinoms des mittleren Drittels vor (obere Zeile) und nach (untere Zeile) neoadjuvanter Radiochemotherapie mit 50,4 Gy und 5-FU. Initial schlechte Abgrenzbarkeit zur Prostata (V.a. cT4-Stadium), nach der Behandlung minimaler FDG-Uptake, im Resektat schliesslich histopathologische Komplettremission.

therapie oder ein alleiniges Follow-up. Einzig der Arm mit der alleinigen neoadjuvanten Radiotherapie schnitt signifikant schlechter als alle anderen ab. Die Hauptaussage der Studie lautete somit, dass, wenn man sich für eine neoadjuvante Radiotherapie entscheidet, auch eine Chemotherapie entweder prä- oder postoperativ erfolgen sollte. Ein ypT0-Stadium wurde mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei 14% der Patienten erreicht. Die Studie war allerdings nicht hinreichend gut gewertet, um eine so komplizierte Fragestellung eindeutig zu beantworten. Zudem war die Adhärenz an das vorgegebene Behandlungsprotokoll suboptimal. Trotzdem lieferte sie die Daten, die den Stellenwert der systemischen Therapie belegten. Diese beiden Studien zeigen, dass die Chemotherapie ein wichtiger Bestandteil eines multimodalen Therapievorgehens mit Langzeitradiotherapie darstellt. Der optimale Zeitpunkt der Chemotherapie und deren Intensität werden allerdings anhand dieser Ergebnisse nicht definitiv klargestellt.

Radiochemotherapie: neoadjuvant versus adjuvant

Nach den beeindruckenden histopathologischen Komplettremissionsraten durch die neoadjuvante Radiochemotherapie war die nächste logische Fragestellung zur grösseren Effektivität klar: neoadjuvant versus adjuvant.

Zwei randomisierte Studien aus den USA (10) und Deutschland (11) verglichen die neoadjuvante mit der adjuvanten Radiochemotherapie. Die amerikanische Studie musste wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig abgebrochen werden, zeigte jedoch eine deutliche Verbesserung der lokoregionären Kontrolle um absolut 10% mit einem Trend zum besseren Gesamt-

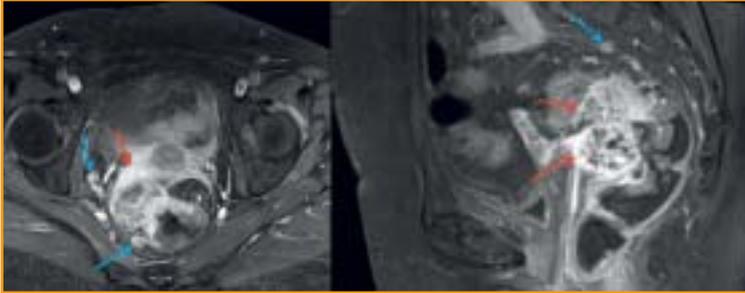


Abbildung 2: Axiale und sagittale MRI einer Patientin mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom. Breitflächiger Tumordurchbruch ins mesorektale Fettgewebe (rote Pfeile) mit Kontakt zur Vagina, pathologisch vergrößerte Lymphknoten (blaue Pfeile).

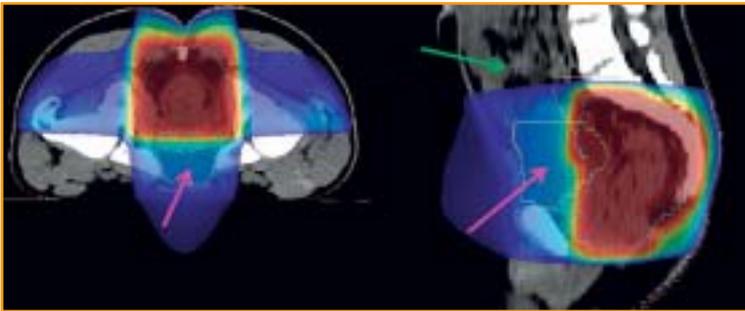


Abbildung 3: Axiale und sagittale Aufnahmen eines Bestrahlungsplans zur neoadjuvanten Radiochemotherapie eines uT3-Rektumkarzinoms. Mithilfe einer Patientenlagerung auf dem Bauch mit voller Blase (rosa Pfeile) gelangen Dünndarmschlingen (grüner Pfeil) ausserhalb des Hochdosisbereichs.

überleben durch die neoadjuvante Behandlung. Die deutsche Studie bestätigte einen kleineren (aber signifikanten) Vorteil in der lokoregionären Kontrolle von 3% absolut nach 10 Jahren Follow-up, jedoch ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. Die akute und chronische Verträglichkeit der neoadjuvanten Behandlung fiel darüber hinaus deutlich günstiger aus. Ein Schwachpunkt der amerikanischen Studie war, dass eine TME nicht obligat war. Eventuell fiel deswegen der Effekt der neoadjuvanten Radiochemotherapie auf die Tumorkontrolle deutlicher aus. Ein immanenter methodischer Mangel der deutschen Studie besteht darin, dass im Arm der neoadjuvanten Radiochemotherapie eventuell auch Patienten mit einem fälschlicherweise initial hoch eingestuften Tumor eingeschlossen wurden, der in Wahrheit einem Stadium I entsprach. Das kann man nicht beweisen, da uns nur der histopathologische Befund nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie für diese Patienten vorliegt. In der Gruppe der adjuvanten Radiochemotherapie wurden bei immerhin 18% der Patienten Stadium-I-Tumoren gefunden. Diese Patienten erhielten dann keine adjuvante Behandlung, da ihr Lokalrezidivrisiko als gering eingeschätzt wurde. Zusätzlich belegt eine Analyse der Patientendaten, dass die qualitätsgesicherte Behandlung sehr wichtig ist. Sowohl die lokale Kontrolle (93 vs. 79%) als auch das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben (69 vs. 57%)

fielen nach adäquater Radiotherapie signifikant besser aus als nach inadäquater oder nicht durchgeführter Bestrahlung (12).

Wieso also die neoadjuvante Radiochemotherapie ...

Der absolute Vorteil im rezidivfreien Überleben von 3% in der deutschen ARO-Studie (11) kann kaum als ausschlaggebender Faktor für die Entscheidung zur neoadjuvanten Radiochemotherapie dienen. Vielmehr fällt das günstigere Toxizitätsprofil der neoadjuvanten gegenüber der adjuvanten Behandlung ins Gewicht. Allerdings bleibt die Gefahr der Überbehandlung von Patienten mit fälschlicherweise zu hoch eingestuften Tumorstadien präsent. Eventuell lässt sie sich durch die Kombination aus endorektalem Ultraschall und hochauflösender Magnetresonanztomografie im initialen Staging senken. Die Aussagekraft dieser komplexen präoperativen Staginguntersuchungen ist nur dann gewährleistet, wenn diese durch spezialisiertes und erfahrenes Fachpersonal durchgeführt werden.

Das Hauptargument für eine intensive neoadjuvante Behandlung kann aber auch anderswo liegen, nämlich in der Hoffnung, damit eine komplette und kontinenserhaltende Tumoresektion zu ermöglichen. Weit fortgeschrittene, fixierte Tumoren galten als Ausschlusskriterium in den beiden Studien, die eine neoadjuvante mit einer adjuvanten Radiochemotherapie verglichen. Genau bei diesen Tumoren ist jedoch ein signifikantes Downstaging erforderlich, damit eine komplette Resektion erfolgen kann. Die effektivste Therapie, um dieses Ziel zu erreichen, ist eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Eine Kurzzeitradiotherapie oder eine adjuvante Radiotherapie liefern schlechte Ergebnisse bei marginalen Resektionen (13). Zur Frage, ob eine neoadjuvante Radiochemotherapie eine kontinenserhaltende Operation begünstigt, liefert eine frühere Auswertung der ARO-Studie (14) einige Hinweise. Obwohl die Rate an kontinenserhaltenden Operationen im neoadjuvanten und adjuvanten Arm gleich war, wurde eine signifikante Konversion des geplanten chirurgischen Vorgehens von nicht kontinenserhaltenden in kontinenserhaltende Operationen im neoadjuvanten Therapiearm beobachtet. Ob diese Meinungsänderung bei den Operateuren durch das Downstaging der Tumoren erfolgte oder ein Bias vorliegt, ist schwer zu sagen.

... und warum nicht eine alleinige neoadjuvante Radiotherapie?

Nachdem sich die neoadjuvante gegenüber der adjuvanten Radiochemotherapie etabliert hatte, kam die Frage auf, ob man bei einigen Patienten stattdessen eine neoadjuvante Kurzzeitradiotherapie durchführen könnte. Zwei randomisierte Studien widmeten sich diesem Thema.

Eine polnische Studie (15) mit dem sehr pragmatischen Endpunkt der Kontinenserhaltung durch Vermeidung von abdominoperinealen Resektionen randomisierte Patienten mit cT3/4-Tumoren zu einer neoadjuvanten Behandlung zwischen 5 x 5 Gy und 50,4 Gy mit 5-FU/Leukovorin. Die Resektionsart wurde von den Operateuren (mit der Auflage, mindestens 1 cm Sicherheitsaum einzuhalten) direkt präoperativ festgelegt. Trotz des signifikanten Downstaging durch die neoadjuvante Radiochemotherapie war die Rate an kontinenserhaltenden Operationen in beiden Studienarmen gleich. Die lokoregionäre Kontrolle und das Gesamtüberleben wiesen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf.

Eine australische/neuseeländische Studie (16) mit primärem Endpunkt der lokoregionären Kontrolle randomisierte Patienten mit cT3-Tumoren ebenfalls zu einer neoadjuvanten Behandlung zwischen 5 x 5 Gy und 50,4 Gy mit 5-FU. Analog moderner Therapieempfehlungen erfolgte in beiden Studienarmen zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU. Die lokoregionäre Kontrolle und das Gesamtüberleben waren in beiden Studienarmen gleich. Trotz des signifikanten Downstaging liess sich die Rate an kontinenserhaltenden Operationen durch die Art der neoadjuvanten Behandlung nicht beeinflussen.

Zusammenfassend zeigen beide Studien, dass für initial radikal resezierbare, nicht fixierte Rektumkarzinome sowohl die neoadjuvante Kurzzeitradiotherapie als auch die neoadjuvante Radiochemotherapie vergleichbare Ergebnisse liefern.

Intensivierte neoadjuvante Radiochemotherapie

Ein weiterer Versuch, die Therapieergebnisse zu optimieren, erfolgte mit einer Eskalation der neoadjuvanten Radiochemotherapie.

Eine Erhöhung der Gesamtdosis von den üblichen 45 bis 50 Gy durch Verkürzung der Behandlungszeit (Hypofraktionierung und Akzelerierung) und durch Applikation von höheren biologischen effektiven Dosen wurde randomisiert getestet. In über der Hälfte der Patienten resultierte ein ypT0-Stadium, und die intensivierte Behandlung ermöglichte eventuell mehr kontinenserhaltende Operationen (17).

Eine Eskalation der systemischen Behandlung unter Anwendung des vielversprechenden Medikaments Oxaliplatin wurde in 3 randomisierten Studien getestet, für die präliminäre Daten vorliegen (18–20). Lediglich in einer der drei Studien (18) liess sich eine Erhöhung der ypT0-Rate durch die zusätzliche neoadjuvante Gabe von Oxaliplatin nachweisen. Definitive Daten zum rezidiv- und metastasenfremden Überleben mit ausreichender Nachbeobachtungszeit liegen noch nicht vor. Aus diesem Grund wird ausserhalb klinischer Studien die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin im neoadjuvanten Setting derzeit nicht emp-

fohlen. Die Integration von EGFR-Inhibitoren erbrachte in ersten Studien ebenfalls eher bescheidene Ergebnisse (21).

Können wir vielleicht sogar auf die Chirurgie verzichten?

Der grosse Abdominaleingriff zur definitiven Behandlung eines Rektumkarzinoms stellt sicherlich einen grossen Einschnitt in die Lebensqualität der Patienten dar und ist auch mit vielen möglichen Komplikationen verbunden.

Wenige Studien haben die Strategie eines abwartenden Vorgehens nach Erreichen einer klinischen Komplettremission des Tumors nach neoadjuvanter Radiochemotherapie verfolgt. Zwei publizierte Studien zeigen jedoch, dass die längerfristige Tumorzelfreiheit bei diesen – allerdings sorgfältig ausgewählten – Patienten etwa 90% betragen kann (22, 23). Dieses Konzept ist somit sicherlich einer Prüfung in grösseren prospektiven Studien würdig.

Zusammenfassung

Nach heutigen Therapieempfehlungen bestehen prinzipiell zwei Optionen zur neoadjuvanten Behandlung eines Rektumkarzinoms:

- a) eine Kurzzeitradiotherapie (5 x 5 Gy) mit direkt anschliessender Resektion
- oder
- b) eine Langzeitradiochemotherapie über mindestens 5 Wochen (45–50 Gy + 5-FU/Capecitabin-Chemotherapie) mit Resektion nach einer Therapiepause von etwa 6 bis 8 Wochen.

Die Wahl zwischen den beiden möglichen Verfahren sollte stets in Absprache mit dem designierten Operateur erfolgen. Bei fixierten Tumoren oder breiter Infiltration des mesorektalen Fettgewebes mit den geringsten Zweifeln an einer R0-Resektabilität sollte stets die Langzeitradiochemotherapie präferiert werden. Dasselbe gilt für tief gelegene Tumoren, bei denen eine kontinenserhaltende Operation nach Downstaging möglich erscheint, auch wenn die durchgeführten Studien die Überlegenheit der Radiochemotherapie zu diesem Zweck nicht beweisen konnten. Darüber hinaus sollte berücksichtigt werden, dass eine neoadjuvante Kurzzeitradiotherapie mit weniger Akuttoxizität verbunden ist und für ältere oder moribide Patienten eine attraktivere Option als die kombinierte Radiochemotherapie darstellt. ▲

*Dr. med. Alexandros Papachristofilou
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: alexandros.papachristofilou@uhbs.ch*

Prof. Dr. med. Frank Zimmermann

PD Dr. med. Markus Gross

*Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsspital Basel
4031 Basel*

Quellen:

1. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert Koch Institut. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/kid_2012_c18-21.pdf?__blob=publicationFile
2. Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001; 358(9290): 1291–304.
3. Douglass HO Jr, Moertel CG, et al.: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med*. 1986; 315(20): 1294–95.
4. Krook JE, Moertel CG, et al.: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1999; 324(11): 709–15.
5. Folkesson J, Birgisson H, et al.: Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol*. 2005; 23(24): 5644–50.
6. van Gijn W, Marijnen CA, et al.: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12(6): 575–82.
7. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, et al.: Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009; 373(9666): 811–20.
8. Gérard JP, Conroy T, 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(28): 4620–05.
9. Bosset JF, Collette L, et al.: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(11): 1114–23.
10. Roh MS, Colangelo LH, et al.: Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009; 27(31): 5124–30.
11. Sauer R, Liersch T, et al.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16): 1926–33.
12. Fietkau R, Rödel C, et al.: Rectal cancer delivery of radiotherapy in adequate time and with adequate dose is influenced by treatment center, treatment schedule, and gender and is prognostic parameter for local control: results of study CAO/ARO/AIO-94. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67(4): 1008–19.
13. Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al.: Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55(5): 1311–20.
14. Sauer R, Becker H, et al.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(17): 1731–40.
15. Bujko K, Nowacki MP, et al.: Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with

Merkpunkte

- ▲ **Der aktuelle Standard** beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom ist die neoadjuvante Langzeitradiochemotherapie oder die Kurzzeitradiotherapie.
- ▲ **Die neoadjuvante Langzeitradiochemotherapie** umfasst 45 bis 50,4 Gy in 5 bis 5,5 Wochen zusammen mit 5-FU oder Capecitabin.
- ▲ **Eine Verbesserung der Rate** an kontinenzershaltenden Operationen durch eine Langzeitradiochemotherapie ist nicht bewiesen, könnte jedoch beim entsprechenden Downstaging möglich sein.

preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006; 93(10): 1215–23.

16. Ngan SY, Burmeister B, et al.: Randomized Trial of Short-Course Radiotherapy Versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol*. 2012; 30(31): 3827–33.
17. Gerard JP, Chapet O, et al.: Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22(12): 2404–09.
18. Rödel C, Liersch T, et al.: Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(7): 679–87.
19. Aschele C, Cionini L, et al.: Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29(20): 2773–80.
20. Gérard JP, Azria D, et al.: Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 29. doi: 10.1200/JCO.2012.42.8771.
21. Dewdney A, Cunningham D, et al.: Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol*. 2012; 30(14): 1620–27.
22. Maas M, Beets-Tan RG, et al.: Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(35): 4633–40.
23. Habr-Gama A, MD, Oliva Perez R, et al.: Operative versus non-operative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004; 240(4): 711–17.