

# Outcomes Of Neoadjuvant Chemoradiotherapy In Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: A Single Institution Experience.

Hasan Morcalı<sup>1</sup> M.D, Metin Figen<sup>1</sup> M.D, Ayşe Okumus<sup>1</sup> M.D,  
Nazmiye Deniz Arslan<sup>1</sup> M.D, Hazım Orhan Kızılkaya<sup>1</sup> M.D.

<sup>1</sup> Şişli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital Department of Radiation Oncology, İstanbul, TURKEY.

## Abstract

**Objectives:** Neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) is the standard treatment for locally advanced rectal cancer. We aim to examine clinical outcomes in locally advanced rectal cancer patients treated with neoadjuvant CRT retrospectively.

**Material and Method:** The medical records of 35 patients who were diagnosed with locally advanced stage rectal cancer were analyzed retrospectively between the period of January 2009 and July 2012. Analyzed the data of patients were age, sex, histopathological findings, location of tumors, clinical and pathologic tumor, node, metastasis (TNM) with postoperative histopathologic tumor regressions grades (TRG). Also, locoregional recurrence (LRR), distant metastases, and overall survival (OS) of the patients were determined.

**Results:** The mean age of patients were 56 (24-76), the median follow-up time was 21 months (6-40 months) and 17 patients (48%) were women, remaining 18 (52%) were male. During the follow-up period local recurrence was diagnosed in 3 (8,5%) patients. There was a significant correlation between the tumor regression grade (TRG) with baseline T and N stage of the patients (P=0.10 and 0.047, respectively). There was no significant correlation between the radiotherapy dosage and TRG as well as the other parameters. There were no significant differences between the regimens of concomitant chemotherapy for the clinical outcomes. When examined the patients with local recurrence there was a significant correlation between recurrence status, tumor differentiation (P=0.009) and tumor histology (P=0.017). No side effects were seen in 10 patients (28,5%). Grade 1 or grade 2 acute side effects of radiation therapy were observed in 25 patients (72%). Diarrhea was observed in 18 (72,00%) patients and dermatologic toxicities were in 17 (68,00%) in these patients.

**Conclusion:** Neoadjuvant chemoradiotherapy is an important treatment method in patients with locally advanced rectal cancers. It also contributes significantly to local control and downstages for both T and N status. Local recurrence rates were also lower in these patients.

**Keywords:** Rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, tumor regression grade

## Özet

**Amaç:** Neoadjuvan kemoradyoterapi lokal ileri rektum kanserli hastalarda standart tedavi yöntemidir. Biz neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan lokal ileri rektum kanserli hastaların tedavi sonuçlarını retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2009-Temmuz 2012 tarihleri arasında neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT)/radyoterapi (RT) yapılan lokal ileri evre rektum kanseri 35 hastanın kayıtlı verileri geriye dönük olarak analiz edildi. Hastalar yaş,cinsiyet, histopatoloji, tümör yerleşim yeri, klinik ve patolojik tümör, lenf nodu,metastaz (TNM) durumu ile cerrahi sonrası histopatolojik tümör regresyon gradları (TRG) karşılaştırılarak değerlendirildi. Ayrıca yerel-bölgesel yinleme, uzak metastaz, genel sağkalım oranlarına bakıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 56 (24-76) olup ortalama takip süreleri 21 ay (6-40 ay) ve hastaların 17'si (%48) kadın; 18'i (%52) erkekti. Takip süresince lokal nüks sayısının 3 (%8,57) olduğu saptanmıştır. Tümör regresyon gradları ile tedavi öncesi T ve N evreleri arasında anlamlı ilişki vardı (P=0.10 ve 0.047, sırası ile). RT dozu ile TRG ve diğer parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Eş zamanlı verilen KT rejimleri arasında tedavi sonuçları açısından anlamlı fark yoktu. Lokal nüks görülen hastalar incelendiğinde ise nüks durumu, tümör diferansiyasyonu (P=0.009) ve histolojisi arasında anlamlı ilişki vardı (P=0.017). On hastada (%28,57) hiçbir yan etki görülmezken, 25 hastada (%71,48) ise 1. veya 2. dereceden akut dönem radyoterapi yan etkileri gözlemlendi. Yan etki görülen 25 hasta içinde en sık 18 vaka (%72,00) ile diare ve 17 vaka (%68,00) ile cilt toksisitesi gözlemlendi.

**Sonuç:** Neoadjuvan radyokemoterapi lokal ileri rektum kanseri hastalarda lokal kontrole anlamlı katkı sağlayan, hastaların tedavi sonrası hem T hemde N evrelerinde belirgin düşüşe sebep olan, ayrıca lokal yinleme oranlarını düşüren önemli bir tedavi yöntemidir.

**Anahtar Kelimeler:** Rectal kanser, neoadjuvant kemoradyoterapi, tümör regresyon grade

Corr. Author:

**Hasan Morcalı M.D**

Halaskargazi Cad. Etfal Sk.

34371 ŞİŞLİ / İSTANBUL

Fax:

+90 (212) 3735000

Phone:

+90 (544) 5950430

hasan.morcali@gmail.com

## Giriş

Günümüzde rektum kanserlerinde tedavinin en önemli bölümünü cerrahi oluşturmaktadır. Sadece cerrahi tedavi uygulanan hastalarda %5-50 arasında değişen oranlarda lokal nüks gelişmesi, nüks gelişen hastalarda tedavinin çok daha zor olması ve hastaların doğrudan veya dolaylı olarak lokal nüksle bağlı nedenlerden kaybedilmesi cerrahi tekniklerde gelişme çabalarına ve adjuvan tedavi arayışlarına yol açmıştır<sup>(1)</sup>. Bu doğrultuda yapılan çalışmalar neticesinde özellikle lokal ileri evre rektum kanserli hastalarda adjuvan kemoradyoterapi uygulamalarının lokal hastalık kontrolü üzerinde olumlu etkileri bir çok çalışmada gösterilmiştir<sup>(2)</sup>. Total mezorektal eksizyon (TME) ile lokal nüks oranları %25-45' den % 4-8 lere gerilerken, preop kemoradyoterapininde (KRT) eklenmesi ile bu oran %0-1' lere kadar gerilemiştir<sup>(3)</sup>. Preoperatif kemoradyoterapiyi tercih eden gruplar tümörlerde evre veya boyutu düşürerek radikal cerrahi oranını artırdıklarını ve preoperatif dönemde tümör oksijenasyonunun daha iyi olması nedeniyle radyoterapinin daha etkili olabildiğini gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. Kliniğimizde (KRT) / (RT) radyoterapi uyguladığımız hastalara ait veriler ışığında tedavi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Ocak 2009 ve Temmuz 2012 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine başvurarak neoadjuvan KRT/RT uygulanan histopatolojik olarak rektum kanseri tanılı, lokal ileri olarak kabul edilen evre 2-3 (T3-T4/N+) toplam 35 hastanın kayıtları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde sistemik muayene, rutin kan tetkikleri, akciğer grafileri, tüm batın ultrasonografileri, pelvik manyetik rezonans (MR) transrektal ultrasonografileri (TRUS) ve tam kolonoskopileri incelenip değerlendirildi.

Hastalar KRT/RT öncesi ve sonrası American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010 evreleme sistemine göre evrelendirildi. Tedavi sonrası 25 Gy verilip 1 hafta içinde cerrahiye yönlendirilen 3 hasta dışındaki tüm hastalar radyoterapi sonrası 6-8 hafta içinde opere edilmiştir. Opere olan hastaların cerrahi spesmenlerinde tümör regresyon gradlarına (TRG) bakıldı<sup>(5,6)</sup>. Patolojik Tümör Regresyon Sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların kemoradyoterapi / radyoterapi sonrası kemoterapileri 6 küre tamamlanmış ve hastalar takibe alınmıştır.

**Tablo 1: Patolojik Tümör Regresyon Sınıflaması**

Grade	Patolojik tanımlama
0 (Komplet yanıt)	Canlı tümör hücresi yok
1 (Orta düzeyde yanıt)	Bir veya küçük gruplar halinde kanser hücreleri
2 (Minimal yanıt)	Fibrozis içeren rezidü tümör
3 (Kötü yanıt)	Yoğun rezidü tümör

## Tedavi Planı :

**Kemoterapi (KT):** Hastalara konkomitan RKT protokolü doğrultusunda, RT ile eş zamanlı olarak 31 hastaya intravenöz 5-Florouracil (FU) bazlı kemoterapi verilirken 4 hastaya oral kapecitabine bazlı kemoterapi uygulandı. Hastalar haftalık olarak fizik muayene, karnofsky performans durumu, hematolojik ve biyokimyasal ölçümlerle değerlendirildi. Kemoterapi (KT) öncesi yapılan değerlendirmede hematolojik (nötrofil sayısı>1500/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı>100.000/mm<sup>3</sup>), böbrek (serum kreatinini<1.5 x normalin üst sınırı) ve karaciğer (alkalen fosfataz<3 x normalin üst sınırı; bilirubin< 1.5 x normalin üst sınırı ve transaminazlar< 2 x normalin üst sınırı) fonksiyonları yeterli olan hastalara KT uygulandı. Hastalar KT süresince toksisite yönünden Dünya Sağlık Örgütü toksisite derecelendirme kriterlerine göre izlendi.

**Radyoterapi:** Radyoterapi planlaması bilgisayarlı tomografi (BT) ile elde edilen 3 boyutlu anatomik verilere dayanarak, tümör dokusuna maksimum dozu verirken çevre normal dokuya olabilecek en düşük dozu verecek şekilde bilgisayar programı yardımıyla yapıldı Tümör ve perirektal lenf nodlarından oluşan hedef alan sagittal ekseninde 5'er cm, koronal ekseninde 3'er cm ve aksiyal ekseninde 3'er cm güvenlik sınırı bırakılarak belirlendi. Ameliyat öncesi RT yüksek enerjili (18 MV) X ışınları kullanılarak dört alan foton tekniği ile 32 hastaya 45-50 Gy ( 1.8-2 Gy/gün fraksiyonlar halinde 20-25 günde), 3 hastaya 25 Gy ( 5 Gy/gün fraksiyonlar halinde 5 günde), uygulandı. Planlanan hedef alanın sınırları; ön-arka alanların lateral kenarları kemik pelvisi 2 cm güvenlikle geçecek şekilde, üst sınır sakral promontoriumun 1.5 cm üzerini, alt sınır tümörün 5 cm altındaki alanı (distal sınırı anal girimden 6 cm içeride olan tümörlerde anüs RT alanına dahil edildi), lateral alanlarda arka sınır tüm sakrumu, ön sınır T3 hastalıkta simphisis pubisin arkasından, T4 hastalıkta eksternal iliyak lenf düğümlerini de içererek simphisis pubisin önünden geçecek şekilde planlandı.

## Bulgular

Ocak 2009 ve Temmuz 2012 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde rektum kanseri tanısı almış, neoadjuvan kemoradyoterapi görmüş ve takip edilebilen 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların ortanca takip süresi 21(6-40 ay) aydı. Hastaların genel özelliklerine bakıldığında hastaların yaşları 24 ile 76 arasında değişmekte olup ortalama yaş 56 yıldır. Hastaların 17'si (%48) kadın; 18'i (%52) erkektir. Tümörlerin makroskopik incelemesindeki tümör tipleri, diferansiyasyon değerleri ve tümörlerin anatomik seviyesi Tablo 2' de verilmiştir.

**Tablo 2: Tümör tip, diferansiyasyon, anatomik seviye tablosu**

Özellik		
<b>Makroskopi</b>		
Ülseratif		17(%49)
Vejetan		13(%38)
Stenozan		3(%9)
Annüler		2(%6)
<b>Diferansiyasyon</b>		
İyi		14(%40)
Orta		10(%29)
Kötü		6(%17)
Müsinöz		5(%14)
<b>Seviye</b>		
İlk 5 cm ( Distal)		14 (%40)
5-10 cm arası ( Orta)		15 (%43) 13(%37)
10 cm ve yukarısı ( Proksimal)		6(%17) 13(%37)

Çalışmaya dahil edilen hastalara uygulanan cerrahi tekniklere baktığımızda bir hastaya very low anterior rezeksiyon, bir hastaya koloanal anastomoz, bir hastaya intersfinkterik rezeksiyon, 22 hastaya low anterior rezeksiyon (LAR), 11 hastaya abdominoperineal rezeksiyon (APR) şeklindedir. Hastalar radyoterapinin erken ve geç dönem komplikasyonları yönünden incelendiğinde; akut yan etki nedeniyle tedavin sonlandırılması gereken olmamıştır. Hastalardan 10 hastada (%28,57) hiçbir yan etki görülmezken , 25 hastada (%71,48) 1. veya 2. dereceden akut dönem radyoterapi yan etkileri gözlenmiştir, hiçbir hastada 3. veya 4. derecede akut yan etkiye rastlanmamıştır.Yan etki görülen 25 hasta içinde 18 vaka ile diare (%72,00) ve 17 vaka ile cilt lezyonları (%68,00) en sık görülen semptomlardı.

Takip süresince 3 hastada (%8,57) lokal nüks görülmüştür. TRG ile tedavi öncesi T ve N evreleri arasında anlamlı ilişki vardı (sırası ile P=0.10 ve 0.047). Primer tümör ve lenf nodundaki cevaplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde primer tümörde 14 hastada (%40), lenf nodunda 10 hastada (%28.57) evre düşüşü saptandı. Hastaların tedavi öncesi klinik, cerrahi sonrası patolojik TNM evreleri, uygulanan ameliyat tekniği ve postoperatif tümör regresyon regresyon gradları ile ilgili detaylar Tablo 3' te verilmiştir.

**Tablo 3: Klinik evre, patolojik evre ve tümör regresyon gradları**

Klinik evre	Patolojik evre	TRG
T4N0 (IIB)	T4aN0 (IIB)	Grade 3
T3N0 (IIA)	T3N0 (IIA)	Grade 2
T3N0 (IIA)	T3N0 (IIA)	Grade 2
T3N2b (IIIC)	T3N2b (IIIC)	Grade 2
T3N2b (IIIC)	T3N2b (IIIC)	Grade 2
T3N1 (IIIB)	T3N0 (IIA)	Grade 2
T2N1 (IIIA)	T0N0 (I)	Grade 0
T3N0 (IIA)	T0N0 (I)	Grade 0
T3N2b (IIIC)	T3N2b (IIIC)	Grade 2
T3N0 (IIA)	T0N0 (0)	Grade 0
T3N1a (IIIB)	T3N1a (IIIB)	Grade 3
T2N2b (IIIB)	T1N2a (IIIA)	Grade 1
T3N1 (IIIB)	T2N0 (I)	Grade 1
T3N0 (IIA)	T3N0 (IIA)	Grade 2
T2N1 (IIIA)	T2N0 (I)	Grade 1
T3N1 (IIIB)	T3N1 (IIIB)	Grade 2
T3N0 (IIA)	T2N0 (I)	Grade 3
T3N1 (IIIB)	T3N1 (IIIB)	Grade 2
T3N0 (IIA)	T2N0(I)	Grade 2
T3N2 (IIIB)	T3N0 (IIA)	Grade 1
T3N0 (IIA)	T3N0 (IIA)	Grade 2
T3N1 (IIIB)	T3N1 (IIIB)	Grade 2
T3N1 (IIIB)	T2N0 (I)	Grade 1
T2N1 (IIIA)	T1N0 (I)	Grade 1
T3N0 (IIA)	T3N0 (IIA)	Grade 2
T3N1a (IIIB)	T3N1a(IIIB)	Grade 3
T3N0 (IIA)	T2N0 (I)	Grade 2
T3N2a (IIIB)	T3N2a (IIIB)	Grade 2
T3N1 (IIIB)	T3N0 (II)	Grade 1
T3N0 (IIA)	T0N0 (0)	Grade 0

T3N0 (IIA)	T0N0 (0)	Grade 0
T3N2 (IIIB)	T2N1 (IIIA)	Grade 1
T3N0 (IIA)	T1N0 (I)	Grade 1
T3N2b (IIIC)	T3N2b (IIIC)	Grade 3
T3N0 (IIA)	T2N0 (I)	Grade 2

RT dozu ile TRG ve diğer parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bizim hastalarımızda RT ile Eş zamanlı verilen KT rejimleri arasında tedavi sonuçları açısından anlamlı fark yoktu. 21 Aylık median takip süresince lokal nüks görülen hastalar incelendiğinde ise nüks durumu tümör diferansiyasyonu (P=0.009) ve histolojisi arasında anlamlı ilişki vardı (P=0.017). Lokal nüks izlenen hastalardan birincisi operasyondan sonraki 3. ayda, ikincisi 6. Ayda, üçüncü hasta ise 12. ayda nüks etmiştir. Takipler sırasında 3 hastada karaciğer metastazı, 3 hastada akciğer metastazı gelişmiştir. Metastaz gelişen hastalardan birisinde akciğer ve karaciğer metastazı birlikte görülmüş bu hasta ve akciğer metastazı gelişen bir diğer hasta takiplerinin sırasıyla 20. ve 15. aylarında kaybedilmiştir. Hastaların 27'sinde (%77) lokal nüks veya uzak metastaz görülmemiş olup hastalısız sağ kalım oranımız 21 aylık medyan takip süresince %77'dir. Genel sağ kalım oranı %94, lokal hastalık kontrol oranımız %91,42 olarak hesaplanmıştır.

### Tartışma

Otuz beş rektum kanseri tanılı hastanın neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi sonuçlarını incelediğimiz bu çalışmanın sonucunda neoadjuvan kemoradyoterapinin lokal kontrole anlamlı katkı sağladığı ve hastaların tedavi sonrası hem T hemde N evrelerinde belirgin düşüşe sebep olduğunu gösterdik. Günümüzde lokal rektum kanserli hastaların tedavisinde temel basamak küratif cerrahi rezeksiyondur. Total mezorektal eksizyon tekniğinin doğru ve yaygın uygulanması ile rektum kanserli hastalarda daha iyi lokal kontrol oranları elde edilebilmektedir (7,8).

Rezektabl rektum kanserlerinin tedavisinde preoperatif KRT/RT uygulanması ile lokal nüksün %11'den %5'e gerilediği pek çok prospektif randomize çalışma ile kanıtlanmıştır (9). Rektum kanserinde preoperatif verilen radyoterapi tümörde değişik oranlarda küçülme sağlamaktadır. Bu küçülme lokal ileri evre olup çıkarılamayacak olan tümörlerde rezeksiyon şansını

artırırken cerrahi sınır pozitif olarak çıkabilecek tümörlerde de R0 cerrahi şansını artırmaktadır. Klinik olarak rezektabl olarak değerlendirilen rektum kanserlerinde cerrahi sonrası rezidü mikroskopik tümör hücrelerinin cerrahi rezeksiyon sınırlarının içinde ya da dışında (lenf düğümlerinde/uzak metastaz alanlarında) kalabildiği bilinmektedir. Bu nedenle rezektabl lokal ileri rektum kanseri hastalarında lokal nüks ve sağkalım sonuçlarını iyileştirilmesi amacıyla neoadjuvan KRT/RT standart tedavi olarak kullanılmaktadır (10).

Neoadjuvan KRT alan rektum kanserli hastalarda cerrahi sonrası patoloji spesmenlerinde tedaviye patolojik yanıtın tümör regresyon derecelendirme sistemine göre derecelendirilmesi prognoz açısından değerlidir. Histopatolojik tam yanıt izlenen yani çıkarılan primer tümör dokusunda hiç tümör hücresi saptanmayıp tümör regresyon gradı grade 0 olarak değerlendirilen hastalarda daha az lokal nüks ve daha yüksek sağkalım oranları bildirilmiştir (11,12). Çalışmamızdaki hastalardan 5 hastanın cerrahi spesmenlerinde tümör regresyon sınıflamaları grade 0 olarak tespit edilmiştir. Tedavi öncesi ve cerrahi sonrası patolojik evreleri yüksek olan hastaların TRG değerlerinde yüksek olup tedaviye patolojik yanıtları kötü olarak değerlendirilmiştir. Literatürde bazı çalışmalarda neoadjuvan radyoterapi yada kemoradyoterapi uygulamasından sonra tam yanıt veya kısmi yanıt veren hastaların yerel kontrol ve genel sağ kalım oranlarının yanıt vermeyen hastalara göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (13,14). Bu durumda neoadjuvan kemoradyoterapi veya radyoterapi hastalarında kısmi yanıt veya tam yanıt prognoza etki eden faktörlerdir ve yanıt oranlarını artıran yaklaşımların tedavide kullanılması daha akılcıdır sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda hastalarımıza yapılan KRT/RT sonrası 5 hastada tam yanıt elde edilmiş ve tam yanıt oranımız %14,28 olarak bulunmuştur.

Neoadjuvan KRT lokal ileri orta ve alt yerleşimli rektum kanserlerinde genel olarak kabul görmüş bir yöntem olmasına karşın üst rektum yerleşimli tümörler için tartışmalar sürmektedir. Neoadjuvan KRT ile postoperatif adjuvan KRT'yi karşılaştıran prospektif, randomize Alman çalışmasında üst rektum kanserlerinde neoadjuvan KRT uygulamış ve bu çalışmanın alt grup analizinde lokal nüks oranları üst ve orta rektum tümörlerinde benzer bulunmuştur. Yazarlar bu nedenle üst rektum tümörlerinde de preoperatif KRT kullanılması gerektiğine inan-



## Kaynaklar

1. Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. Swedish Rectal Cancer Trial. *Eur J Surg* 1996; 162: 397-402.
2. Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol* 1988; 13: 245-52.
3. NIH Consensus Conference on Adjuvant Therapy for Patients with Colon and Rectal Cancer. *JAMA* 264:1444-1450, 1990
4. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-40.
5. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005; 47: 141-6.
6. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, Halling K, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1539-51.
7. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-82.
8. Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, 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: 575-82.
9. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-5.
10. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer: EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-23.
11. Biondo S, Navarro M, Marti-Rague J, Arriola E, Pares D, Del Rio C, et al. Response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: influence on long-term results. *Colorectal Dis* 2005; 7: 472-9.
12. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 918-28.
13. Huebner M, Wolff BG, Smyrk TC, Aakre J, Larson DW. Partial pathologic response and nodal status as most significant prognostic factors for advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *World J Surg* 2012; 36: 675-83.
14. Janjan NA, Crane C, Feig BW, Cleary K, Dubrow R, Curley S, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal Am *J Clin Oncol* 2001; 24: 107-12.
15. Hohenberger W, Lahmer G, Fietkau R, Croner RS, Merkel S, Göhl J, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer. *Chirurg* 2009; 80: 294-302.
16. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-7.
17. Miller RC, Sargent DJ, Martenson JA, Macdonald JS, Haller D, Mayer RJ, et al. Acute diarrhea during adjuvant therapy for rectal cancer: a detailed analysis from a randomized intergroup trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 409-13.
18. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579-88.
19. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted *J Clin Oncol*. 2008 Jan; 20: 368-73.
20. Koh DM, Chau I, Tait D, Wotherspoon A, Cunningham D, Brown G. Evaluating mesorectal lymph nodes in rectal cancer before and after neoadjuvant chemoradiation using thin-section T2-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71: 456-861.