

NEOADJUVÁNS RADIOKEMOTERÁPIA A LOKOREGIONÁLISAN ELŐREHALADOTT RECTUMTUMOROK ELLÁTÁSÁBAN

Rápolti Edit¹, Szigeti András¹, Farkas Róbert¹, Bellyei Szabolcs¹, Boronkai Árpád¹, Papp András²,
Gömöri Éva³, Horváth Örs Péter², Mangel László¹

Pécsi Tudományegyetem, ¹Onkoterápiás Intézet, ²Sebészeti Klinika,
³Patológiai Intézet, Pécs

Neoadjuváns, szimultán radiokemoterápiával elérhető terápiás választ és a kezelési mellékhatásokat vizsgáltuk lokoregionálisan előrehaladott rectumtumoros betegeknél. A pécsi Onkoterápiás Intézetben 2005 és 2007 között 112 klinikailag II–III. stádiumú rectumtumoros beteg részesült neoadjuváns radiokemoterápiában. A kezelést megelőző staging részeként hasi-kismedencei CT (112), transzrektális UH (49), kismedencei MR (10), és PET-CT (1) vizsgálat történt. A sugárkezelés hason fekvő pozícióban, belly-board vékonybél-védelemmel, 18 MV fotonenergiaival, 3D-CRT technikával, 45 Gy összdózissal (napi 1,8 Gy) történt, az irradiáció 1. és 5. hetében 5-FU és Ca-folinát kezeléssel. A radiokemoterápiát követő negyedik héten készült CT-t a RECIST-kritériumok alapján értékeltük. A radiokemoterápia után 6–9 héttel sebészeti beavatkozás történt, és a szövettant a Mandard-féle regressziós beosztás szerint értékeltük. Mellékhatásokat CTCAE v 3,0 szerint rögzítettük. Akut grade 1, 2 és 3-as gasztrointesztinális mellékhatás a betegek 12%-ánál, hematológiai toxicitás 9,5%-ban jelentkezett. A kontroll CT-vizsgálatok 64,85%-os válaszarányt mutattak. A Mandard-féle grádus 15%-ban TRG1, 30,4%-ban TRG2, 28%-ban TRG3, 24%-ban TRG4 volt, míg TRG5 2,6%-ban fordult elő. Műtéti megoldásra 89 betegnél került sor, 72 esetben R0 reszekcióval. Szövettanilag 46%-ban T, 34,5%-ban N kategóriában tapasztaltunk downstaginget. Fokozott műtéti szövődésmélységről nincs tudomásunk. A neoadjuváns kezelést követően 86 beteg követését végeztük el. 2009 márciusáig követett betegeink közül 48-an jelenleg is progressziómentesek (55,8%). Lokális recidíva 3 esetben fordult elő, 25 esetben pedig távoli áttét miatt progrediált a betegség, bár a lokális kontroll megtartott volt. 10 esetben lokális recidívát és távoli áttétet is diagnosztizáltunk. A betegek közül 17 hunyt el. A II–III. stádiumú rectumtumoros betegek neoadjuváns radiokemoterápiája alacsony toxicitású kezelés, mely eredményes és magas R0 reszekciós arányt tesz lehetővé. Magyar Onkológia 53:345–349, 2009

Kulcsszavak: neoadjuváns radiokemoterápia, rectumtumor, belly-board, Mandard-score, mellékhatás

We investigated the response rate and side effects of simultaneous, neoadjuvant radiochemotherapy (RCT) in locally advanced rectal cancer. Between 2005 and 2007, we treated 112 patients in stage II–III rectal carcinoma at the Institute of Oncotherapy, University of Pécs. For staging abdomino-pelvic CT (112) and transrectal US (49) or pelvic MR (10), or PET-CT (1) was performed. Radiation therapy was delivered with 3D CRT-based technique using belly-board with 18 MV photon energy, while patients in prone position. A total dose of 45 Gy (single dose 1.8 Gy) was delivered to the tumor and the pelvic lymph nodes. 5-FU and Ca-folate was administered concomitantly in the 1st and 5th week of radiotherapy. Four weeks after delivering neoadjuvant RCT the patients' control CT was evaluated according to RECIST criteria. RCT was followed by surgery in 6–9 weeks. We graded the histology using the Mandard regression score system. Side effects were registered using CTCAE v 3.0. Grade 1, 2 or 3 acute gastrointestinal toxicity occurred in 12%, grade 3 hematological toxicity in 9.5% of the patients. The response rate determined by using control CT was 64.85%. According to the Mandard regression score, TRG1 occurred in 15%, TRG2 in 30.4%, TRG3 in 28%, TRG4 in 24% and TRG5 in 2.6% of the cases. Radical surgery was performed in 89 cases, 72 with R0 resection. By assessing the histological samples we found downstaging in 46% of the T and 34.5% of the N stage. We have no information on increased postoperative complications. We followed 86 patients after neoadjuvant therapy. Until March 2009 there was no progression in 48 of our patients. In 13 cases local relapse occurred, and in 25 cases the disease progressed because of distant metastasis, although local control was maintained. 10 patients had local relapse and distant metastases. 17 patients passed away. As a conclusion, neoadjuvant RCT of Stage II–III patients is an effective and well tolerated treatment, allowing for high R0 resection rate and bearing no higher risk for postoperative morbidity. Rápolti E, Szigeti A, Farkas R, Bellyei S, Boronkai A, Papp A, Gömöri É, Horváth ÖP, Mangel L. Neoadjuvant radiochemotherapy in the treatment of locally advanced rectal tumors. Hungarian Oncology 53:345–349, 2009

Keywords: neoadjuvant radiochemotherapy, rectal tumors, belly-board, Mandard-score, side effect

Közlésre érkezett:
2009. május 28.

Elfogadva:
2009. szeptember 14.

Levelezési cím:
Dr. Szigeti András
Pécsi Tudományegyetem
Onkoterápiás Intézet
7623 Pécs
Ifjúság út 13.
Telefon: (06-72) 536-080
Fax: (06-72) 536-081
E-mail:
andras.szigeti@aok.pte.hu

BEVEZETÉS

A rectumcarcinoma (RC) mind a férfiak, mind a nők körében az egyik leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedés. Magyarországon évente mintegy 3000 új esetet regisztrálnak. Az utóbbi években számos új kezelési eljárás elterjedésének köszönhetően a betegek jelentős része sikeresen kezelhetővé vált.

A végbélrákok elsődleges ellátása ma is sebészeti, ami egyben a kuratív megoldást is jelentheti. Sajnos még sikeresnek mondott műtéti ellátások után is 25–37%-ban jelentkezhetsz kismedencei recidíva, amelyet jelentősen befolyásol a kezdeti lokoregionális stádium (1, 3, 7, 18). További kihívást jelent a középső–alsó harmadi rectumtumorknál a végbél záróizomzatának megtartása, ami az életminőség szempontjából különösen fontos (5).

A colorectalis rák prognózisának javulásához jelentős mértékben hozzájárult az egyre szélesebb körben alkalmazott kemo- és radioterápia (11). A lokálisan előrehaladott esetekben a műtétet megelőző, ún. neoadjuváns kezelés az elmúlt néhány év alatt jelentős fejlődésen ment keresztül. Az 1980-as években megjelenő preoperatív kezelési eljárás korszakváltást jelentett a végbélrákok terápiájában (4). Azóta számos nemzetközi és hazai klinikai vizsgálat igazolta a kezelés hatékonyságát (8, 17, 19, 21, 23).

Jelen klinikai vizsgálatunk céljaként a kezelésre adott radiológiai (kontroll CT-restaging vizsgálat alapján, a RECIST kritériumoknak megfelelően) és patológiai (hisztológiai vizsgálat) válasz kiértékelését és a mellékhatások (CTCAE 3.0 verzió szerint), tolerálhatóság vizsgálatát tűztük ki. Betegeink folyamatos követésével vizsgáltuk a recidívák előfordulásának gyakoriságát, valamint azt, hogy mennyire befolyásolja a túlélést az alkalmazott kezelés.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

2005 és 2007 között 112 klinikailag II–III. stádiumú (T3–T4, N0 valamint bármely T, N1–N2), szövettanilag igazolt rectumcarcinomás beteg neoadjuváns kemoradioterápiáját végeztük el. A kezelést megelőző kivizsgálás részeként, a diagnózis felállításában minden esetben történt colonoscopia (ennek során biopsziavétel és a mintából szövettani feldolgozás), labor, hasi-kismedencei CT (1. ábra) és mellkas-röntgenvizsgálat. Ezen felül a stádium pontosítása érdekében 49 esetben végeztünk transzrektális UH-, 10 esetben kismedencei MR- és 1 esetben PET-CT-vizsgálatot.

37 II-es stádiumú, de regionális nyirokcsomóáttétet nem adó daganatos beteg és 75 III-as stádiumú, nyirokcsomóáttétes beteg kezelését követtük nyomon. A betegek átlagéletkora 62,5 (28–86) év, a férfiak–nők aránya 1,6:1 volt. A tumor lokalizáció szerinti megoszlását tekintve 14 betegnél a rectum alsó, 30-nál a középső és 68-nál a felső harmadában volt található a daganat.



1. ábra. A kezelést megelőző kivizsgálás. A kismedencei CT-n a megvastagodott rectumfal (nyílhegyek) mellett számos perirectalis nyirokcsomó is látható (nyíl)

A neoadjuváns radiokemoterápia alatt a betegek egy időben, konkomitálisan kapták a kemo- és sugárterápiát. A sugárkezeléshez 18 megavolt energiájú fotont használtunk. Öt hét alatt összesen 45 Gy sugárdózist adunk le, minden héten öt alkalommal, 1,8 Gy napi dózissal. A radioterápia alatt a betegek belly-board-ban, a hasukon feküdtek.

A sugárkezelés mellett az első és az ötödik héten a betegek kemoterápiás kezelésben is részesültek. A PTE Onkoterápiás Intézetben a kemoterápia 500 mg/m²/nap 5-FU folyamatos adagolásával (infúziós pumpával) és 30 mg/m²/nap bolus kalciumfolinát infúzió beadásával történt.

A kezelést követő restaging vizsgálat részeként betegeinknél kontroll kismedencei CT készült a kezelés után 4–6 héttel, melyet a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kritériumok alapján értékeltünk ki (8).

A CT-vizsgálatok alapján továbbra is inoperábilisnak tartott vagy a kezelés során progressziót mutató betegek a stádiumuknak megfelelő onkológiai kezeléseken estek át.

A műtéti kezelés a neoadjuváns terápia befejezését követően átlagosan 7,2 héttel következett. A műtét típusát a daganat lokalizációja és kiterjedése határozta meg. Ennek megfelelően reszekciót (Hartmann, Dixon) vagy teljes abdomino-perinealis rectumexstirpációt (Miles) végeztek.

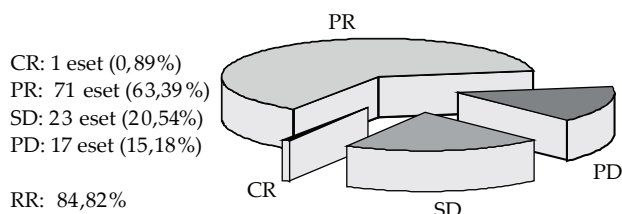
A megoperált betegek szövettani adatait több szempont szerint feldolgoztuk. Vizsgáltuk a primer tumor és a nyirokcsomók vonatkozásában a regresszió mértékét és az alacsonyabb stádiumba kerülést (downstaginget). Meghatároztuk a reszekciós szél épségének arányát, valamint a tumorregressziós fokozatot (TRG, Mandard score).

Betegeinknél a kezelés alatt jelentkező gasztrointesztinális (hasmenés, véres széklet stb.) és hematológiai (leukopenia, anaemia, thrombocytopenia) mellékhatásokat a CTCAE 3.0 verziója (Common Terminology Criteria for Adverse Events) szerint folyamatosan rögzítettük. Hetente kontroll vizsgálatokat végeztünk. Dokumentáltuk a mellékhatások miatt végrehajtott dózis-redukciót vagy terápiamódosítást.

A betegek követése során a kezelés után eltelt 2 éves időszakban 3 havonta fizikális vizsgálatot, hasi ultrahangot, mellkasröntgent és laborvizsgálatot (CEA-szint), illetve évente colonoscopiát és CT-vizsgálatot végeztünk. Két év elteltével a kontroll vizsgálatokra félévente került sor.

EREDMÉNYEK

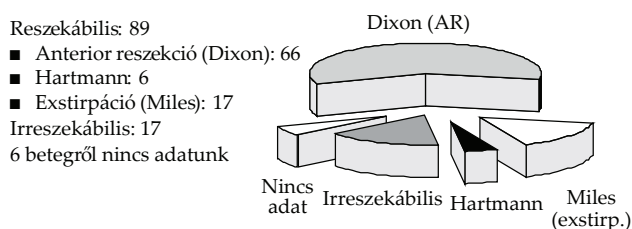
A daganatnak a kezelésre adott klinikai válaszát a kontroll CT alapján értékeltük. A kezelt betegek 0,89%-ában teljes remissziót (CR) sikerült elérni, 63,39%-ban sikerült elérni tumor méretének 30%-nál nagyobb csökkenését (PR) és 20,54%-ban sikerült a daganat növekedését megállítani (SD). A betegek 15,18%-a nem reagált a kezelésre (PD). Így a betegek 84,82%-ában (remissziós arány) sikerült megkisebbiteni a daganatot vagy megállítani annak növekedését, ezáltal lehetőséget adva a betegség sebészi megoldására (2. ábra).



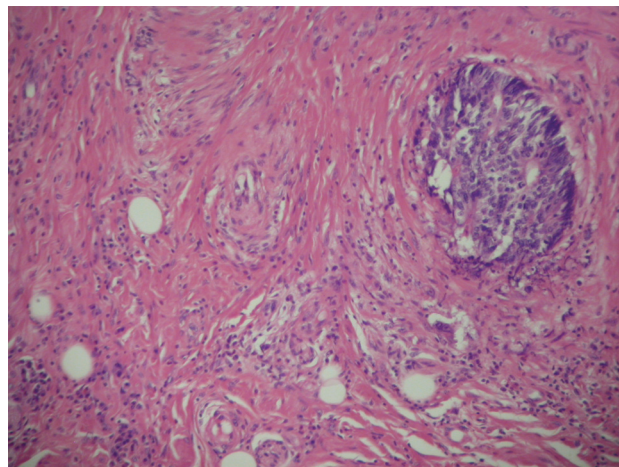
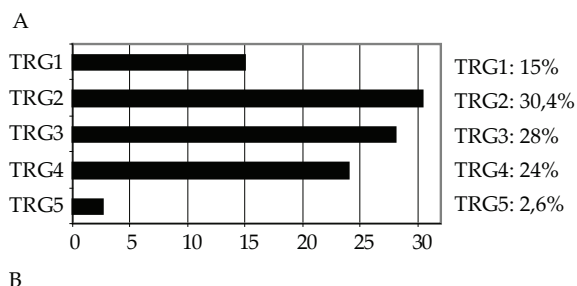
2. ábra. A neoadjuváns radiokemoterápiát követő radiológiai válasz megoszlása a kezelés után történt kontroll kismencedei CT-vizsgálat RECIST kritériumok szerint történt értékelése után

Az operálható betegeknél számos műtéti eljárást alkalmaztak. Amennyiben lehetett, sphinchtermegtartásra törekedtek a sebészek. 66 esetben Dixon-, 17 esetben Miles-, 6 esetben pedig Hartmann-műtétet hajtottak végre. Alsó harmadi tumoroknál 24 betegből 6 esetben sikerült megtartani a sphincter-funkciót. 72 esetben sikerült a daganatos szövetet teljesen eltávolítani (R0 reszekció) (3. ábra).

A vizsgált minták alapján a kezelést követően 46%-ban lehetett a betegséget a TNM rendszer szerint alacsonyabb T- illetve 34,5%-ban alacsonyabb N-stádiumba sorolni. A műtéti reszekátumokból a patológiai feldolgozás során meghatározott Mandard-féle regresziós grádus alapján a minták 2,6%-ában volt teljesen malignus a hisztológia (TRG5) és 24%-ban nagyobb volt



3. ábra. A neoadjuváns kezelést követően elvégzett műtétek műtéti típus szerinti megoszlása



4. ábra. A szövettani minták értékelése a Mandard-féle pontrendszer alapján. Az „A” oszlopdiagramon az egyes csoportok százalékos megoszlását ábrázoltuk. A „B” ábrán hematoxilin-eozin festéssel készült TRG3 grádusú adenocarcinoma látható

a malignus szövetek aránya (TRG4). A klinikai kiértékeléshez hasonlóan a szövettani adatokból is egyértelműen látszik, hogy a neoadjuváns radiokemoterápia a betegek 73%-ában (TRG1: 15%, TRG2: 30,4%, TRG3: 28%) hatékony eljárásnak bizonyult (4. ábra).

A preoperatív komplex kezelést 95 betegnél a tervezettek szerint komplettáltuk. 17 esetben a kezelés alatt szükségessé vált a terápia dózisainak módosítása. Hat esetben a betegek a neoadjuváns kemoterápia 2. ciklusát általános állapotrosszabbodás miatt nem kapták meg. Nyolc betegnél a sugárterápia dózisát csökkentettük. Ezen esetekben összesen 4 stabil betegséget, 7 parciális remissziót és 3 progresszív betegséget találtunk a kezelés után elvégzett staging vizsgálatok során. Három betegnél a besugárzás dózisát a makroszkópos daganattérfogatra individuális faktorok mérlegelése alapján 48,6–56 Gy összdózisig kiegészítettük.

A mellékhatások összegzésekor nem találtunk semmilyen életet veszélyeztető állapotot. Jól ismert, hogy a kismencedei sugárkezelés egyik leggyakrabban előforduló mellékhatása a hasmenés, melyet a vékonybelek fokozott sugárérzékenysége következtében kialakuló radiogén bélgyulladás okoz. A belly-board segítségével a kismencedében lévő vékonybélkacsokat jó hatásfokkal tudjuk a besugárzott területről elmozdítani, a bélcsok cranialis irányban kimozdulnak a kismencedéből. Gasztrointesztinális mellékhatásként csak alacsony grádusú hasmenés, hányás, hányinger és mucositis alakult ki. Hematológiai mellékhatás 11 esetben fordult

elő. Akut grade 4-es (életet veszélyeztető), vagy grade 5-ös (halálos) mellékhatás nem volt.

A neoadjuváns kezelést követően 86 beteg követését végeztük el. 2009 márciusáig követett betegeink közül 48-an jelenleg is progressziómentesek. Csak lokális recidíva 3 esetben fordult elő, 25 esetben pedig távoli áttét miatt progrediált a betegség, bár a lokális kontroll megtartott volt. 10 esetben lokális recidívát és távoli áttétet is diagnosztizáltunk. A 86 beteg közül 17 elhunyt.

MEGBESZÉLÉS

A rectumcarcinomák kezelésének szemlélete az elmúlt 10 évben figyelemreméltó változásokon ment keresztül. Ennek megfelelően már nem csak a sebészi, hanem komplex, egyénre szabott onkológiai terápia jelenti a végbélrákos betegek gyógyulásának esélyét. Ezt a standardizált sebészi ellátás, az új kemoterápiás módszerek és a sugárkezelés jelentős mértékű fejlődése tette lehetővé.

Több próbálkozás előzte meg a jelenleg használt protokoll kialakítását. A 90-es években svéd onkológusok 5x5 Gy preoperatív sugárkezelés után néhány napon belüli műtétet javasoltak (20). Ez a módszer javította a betegségmentes túlélést, de alkalmazása során jelentősen megnőtt a perioperatív morbiditás és mortalitás aránya. 4 évvel később amerikai vizsgálatok hasonló eredménnyel zárultak (12). Több európai és amerikai vizsgálat igazolta, hogy a posztoperatív besugárzás hatása elmarad a preoperatíván végzetekétől, mind a lokális kontroll, mind pedig a teljes túlélés tekintetében (15). Emellett magasabb a műtét utáni sebgyógyulási zavarok valószínűsége. Intraoperatív besugárzással is próbálkoztak, pl. a Mayo-klinikán (6), de eredményeik elmaradtak a jelenleg is használatos protokolloktól. A 2000-es évek elején a Washingtoni Egyetem és a római Gemelli Intézet munkatársai alkalmaztak 3D tervezéssel és konkurens kemoterápiával végzett besugárzási eljárást (16), mely alapjául szolgál a ma, általunk is használt neoadjuváns kezelésnek.

1. táblázat. A német klinikai vizsgálat (CAO/ARO/AIO-94 Sauer et al.) eredményei (19)

Preop. kemo-RT %		Posztop. kemo-RT %
6	Lokális recidíva	13
76	Túlélés	74
39	Sphinctermegtartás	19
27	Súlyos toxicitás	40
2,7	Anastomosis strictura	8,5

Összességében az elmúlt 10 évben számos klinikai vizsgálat (GITSG 7175 posztop. kemo-RT/vs. RT; NSABP R01 posztop. kemo vs. kemo-RT; NCCTG 79-47-51 posztop. RT vs. kemoRT; a német CAO/ARO/AIO-94

preop. kemo-RT vs. posztop. kemo-RT (1. táblázat)) bizonyította, hogy a komplex onkológiai kezelések közül a neoadjuváns radiokemoterápia a leghatékonyabb eljárás a lokálisan előrehaladott rectumtumorkok kezelésében (13, 14, 17, 19).

A neoadjuváns kemoradioterápia az irodalmi adatoknak megfelelően (19) a betegek jelentős részében jó tumorválaszt eredményez, és belly-board védelemmel jól tolerálható, alacsony toxicitású eljárás. A klinikai válasz tekintetében mind klinikailag, mind patológiailag igazoltan hatékony módszer. A sebészi kezelések vonatkozásában nem fokozza a műteti rizikót, elősegíti a nagyarányú éppen történő reszekciót, és lehetőséget ad a sphincter-funkció nagyobb arányú megtartására. Tekintettel arra, hogy a kezelés alatt súlyos mellékhatás nagyon kis számban következett be és arra, hogy a patológiai komplett remisszió (pCR) aránya viszonylag alacsony volt, 2007-től kezdődően az Onkoterápiás Intézetben kezelt betegek 5,4 Gy kiegészítő kezelést kapnak a daganatukra. Valószínűsíthetjük tehát, hogy a kezelésben végzett dózisemelés nem követi majd a mellékhatások számának drasztikus növekedése, de a pCR-ek aránya várhatóan emelkedni fog. A betegek hosszú távú követése választ adhat arra a kérdésre, hogy ténylegesen mennyire befolyásolja a neoadjuváns kezelés az átlagos túlélést.

A rectumtumorkok kezelésében a legjobb eredményeket a neoadjuváns radiokemoterápiát követő kellő radikalitású (a teljes mezorektális excíziót, valamint az arteria mesenterica inferior eredésénél történő lekötésével együtt járó regionális lymphadenectomiát is magába foglaló) sebészi beavatkozással lehet elérni, Dukes B2 stádiumtól, illetve e feletti pTNM mellett posztoperatív kemoterápiával kiegészítve. Sajnos nem minden beteg illetve nem minden daganat reagál kellőképpen az alkalmazott kezelésre. A rutinszerűen használt klinikai adatok alapján jelenleg nincs mód a daganat kezelésre adott válaszána előrejelzésére. A neoadjuváns kezelés előtt végzett biopsziás mintából immunhisztokémiai módszerek segítségével bizonyos fehérjék expressziója megmérhető (9). E fehérjék szintjének daganatokban történő megemelkedése vagy csökkenése előre jelezheti a tumorok viselkedését a kezelése alatt, így tehát prediktív markernek tekinthetők. Számos ilyen vizsgálat eredménye ismeretes korábbi publikációkból, így pl. a Ku és p16 fehérjék együttes jelenléte szignifikánsan korrelál a tumorszövet sugárérzékenységgel (10). A rectumdaganatok molekuláris biológiai és proteomikai vizsgálatai lehetőséget adhatnak új kemoterápiás szerek kifejlesztésére, melyek segítségével akár személyre szabott kezelési eljárásokat lehet majd alkalmazni (2, 22).

A jövőben tehát az onkoradiológiai kezelések stratégiáját nagyban befolyásolja majd a tumor molekuláris tulajdonságainak feltérképezése, a prediktív markerek időben, a kezelés előtt történő meghatározása. Ezek és más, belly-board-hoz hasonló új technikák lehetővé teszik majd a daganatok személyre szabott kezelését.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A publikáció szerzői ez úton szeretnék köszönetet mondani a PTE Onkoterápiás Intézet munkatársainak, és Dr. Ésik Olga egyetemi tanárnak, hogy munkájukkal segítették e közlemény létrejöttét.

IRODALOM

1. Bosset JF, Maingon P. Adjuvant chemoradiotherapy of cancers of the rectum. *Cancer Radiother* 2:703–707, 1998
2. Desai GR, Myerson RJ, Higashikubo R, et al. Carcinoma of the rectum: possible cellular predictors of metastatic potential and response to radiation therapy. *Dis Colon Rectum* 39:1090–1096, 1996
3. Gérard A, Berrod JL, Pene F, et al. Interim analysis of a phase III study on preoperative radiation therapy in resectable rectal carcinoma. *Cancer* 55:2373–2379, 1985
4. Gerard A, Buyse M, Nordinger B, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal carcinoma. *Ann Surg* 208:606–614, 1988
5. Grumann MM, Noack EM, Hoffman IA, et al. Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 233:149–156, 2001
6. Gunderson LL, Newsion H, Martenson J, et al. Intraoperative electron and external beam irradiation with or without 5-FU and maximal surgical resection for previously unirradiated locally recurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 39:1380–1396, 1996
7. Higgins jr GA, Conn JH, Jordan JH, et al. Preoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg* 191:624–631, 1975
8. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: A progress report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R0-3. *Dis Colon Rectum* 40:131–139, 1997
9. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 331:213, 1994
10. Komuro Y, Watanabe T, Tsurita G, et al. Evaluating the combination of molecular prognostic factors in tumor radiosensitivity in rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 52:666–671, 2005
11. Láng I. A colorectalis carcinoma multidisciplinaris szemléletű belgyógyászati-onkológiai kezelése. *LAM* 11:118–129, 2001
12. Mak AC, Rich TA, Schulteiss TE, et al. Late complications of post-operative radiation therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:597–603, 1994
13. Mátrai Z, Lövey J, Hitre E, et al. Rectumcarcinomák neoadjuváns kezelést követő szövettani regressziójának vizsgálata: saját tapasztalatok és irodalmi áttekintés. *Orvosi Hetilap* 42:2011–2020, 2006
14. Mayer A, Patyánik M, Kegye A, et al. Rectumtumorok preoperatív sugárkezelése saját eredményeink alapján. *Magyar Onkológia* 4:347–351, 2001
15. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of rectum. *Lancet* 348:1610–1614, 1996
16. Myerson RJ, Valentini V, Birnbaum E, et al. A phase I/II trial of three dimensionally planned concurrent boost radiotherapy and protracted venous infusion of 5-FU chemotherapy for locally advanced rectal carcinoma: Response to treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:1299–1308, 2001
17. Roh MS, Petrelli N, Weiland H, et al. Phase III randomized trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-03). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:123a, 2001
18. Ross A, Rusnak C, Weinerman B, et al. Recurrence and survival after surgical management of rectal cancer. *Am J Surg* 177:392–395, 1999
19. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al. Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 177:173–181, 2001
20. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. *Cancer* 66:49–55, 1990
21. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336:980–987, 1997
22. Tannapfel A, Nüßlein S, Fietkau R, et al. Apoptosis, proliferation, BAX, Bcl-2 and p53 status prior to and after preoperative radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:585–591, 1998
23. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhower EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205–216, 2000