



# Präoperative Therapie des Rektumkarzinoms – Kritische Anmerkungen zur amerikanischen PROSPECT-Studie

Emmanouil Fokas<sup>1</sup> · Claus Rödel<sup>1</sup>

Angenommen: 3. Juli 2023 / Online publiziert: 10. Juli 2023  
© Der/die Autor(en) 2023

**Hintergrund** Die amerikanische *NCCN Guideline* zur Therapie des Rektumkarzinoms empfiehlt derzeit für Patientinnen und Patienten mit sogenanntem „*locally advanced rectal cancer*“ (cT1–2 N1–2, cT3–4 N0–2) die präoperative Radiotherapie (RT) oder Radiochemotherapie (RCT) im Rahmen der totalen neoadjuvanten Therapie (TNT), gefolgt von totaler mesorektaler Exzision (TME). Die PROSPECT-Studie untersuchte, ob eine neoadjuvante Chemotherapie mit nur selektivem Einsatz der RCT einer generellen RCT bezüglich des krankheitsfreien Überlebens für eine Subgruppe des Rektumkarzinoms nicht unterlegen ist.

**Methoden** Eingeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit niedrigem Lokalrezidivrisiko (cT2 N1, cT3 N0/1, radialer Abstand zur mesorektalen Faszie >3mm), die sich aufgrund der Tumorage für eine schließmuskelerhaltende Operation eigneten. Fortgeschrittene Tumorcharakteristika (T4, N2, Abstand zur mesorektalen Faszie ≤ 3 mm, tief sitzende Tumoren, bei denen der Schließmuskel operativ nicht erhalten werden konnte) waren ausgeschlossen. Die Randomisierung erfolgte in einen Arm mit neoadjuvanter Chemotherapie (6 Zyklen FOLFOX) mit nur selektivem Einsatz der RCT (bei <20% Tumorsprechen oder <5 Zyklen FOLFOX) und einen Arm mit genereller neoadjuvanter RCT (50,4Gy in 28 Fraktionen, simultan 5-FU/Capecitabin). Nach obligat erfolgter radikaler Operation

(kein „watch and wait“ vorgesehen) war die weitere Therapie freigestellt. Empfohlen war von der Studienleitung jedoch die adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX (6 bzw. 8 Zyklen nach neoadjuvant FOLFOX bzw. RCT) für alle Patientinnen und Patienten unabhängig vom histopathologischen Tumorstadium. Der primäre Endpunkt war die Nichtunterlegenheit in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben (Hazard Ratio für Rezidiv oder Tod <1,29).

**Ergebnisse** Von Juni 2012 bis Dezember 2018 wurden 1194 Patientinnen und Patienten randomisiert; 1128 erhielten eine neoadjuvante Therapie (585 in der FOLFOX-Gruppe und 543 in der RCT-Gruppe). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 58 Monaten führten beide Therapiearme zu einer exzellenten lokalen Tumorkontrolle (<2% Lokalrezidive) sowie einem nahezu identischen krankheitsfreien Überleben (HR 0,92; 90,2%-KI 0,74–1,14;  $p=0,005$  für Nichtunterlegenheit) und Gesamtüberleben (89,5% versus 90,2% nach 5 Jahren). Unterschiede traten allerdings in Art und Ausprägung von Nebenwirkungen auf. Diese waren unter neoadjuvanter FOLFOX-Chemotherapie deutlich ausgeprägter (Grad 3–4: 41% versus 22,8% unter neoadjuvanter RCT) und betrafen insbesondere die Neutropenie sowie Neuropathie, während eine Diarrhö häufiger im RCT-Arm auftrat.

In einer Begleitpublikation zu PROM berichteten die Patientinnen und Patienten während der Therapie sowie 1 Jahr nach Operation von einem unterschiedlichen Beschwerdebild: Unter neoadjuvanter Chemotherapie waren u. a. Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Sensibilitätsstörungen und Depression/Ängstlichkeit ausgeprägter, während Durchfall häufiger bei der neoadjuvanten RCT berichtet wurde. Ein Jahr nach Operation waren in beiden Armen die akut beklagten Beschwerden rückläufig und keine Symptome wurden (von >15% der Patientinnen und Patienten) mehr als „ausgeprägt“ beschrieben. Bezüglich Fatigue, Neuropathie und Sexualfunktion berichteten bestrahlte Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt über mehr

**Originalpublikationen** Schrag D, Shi Q, Weiser MR et al (2023) Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303269>.

Basch E, Dueck AC, Mitchell SA et al (2023) Patient-Reported Outcomes During and After Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer in the PROSPECT Trial (Alliance N1048). *J Clin Oncol*:JCO2300903. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00903>.

✉ Claus Rödel  
[claus.roedel@kgu.de](mailto:claus.roedel@kgu.de)

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

Beschwerden. Die generelle Lebensqualität (HRQL) war in beiden Armen 1 Jahr nach Operation identisch. Daten zu Langzeitnebenwirkungen liegen noch nicht vor.

**Schlussfolgerung der Autoren** Für Patientinnen und Patienten mit den oben beschriebenen Tumorcharakteristika war die präoperative FOLFOX-Chemotherapie der präoperativen RCT in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben nicht unterlegen (ClinicalTrials.gov, NCT01515787).

## Kommentar

Die PROSPECT-Studie wurde vor mehr als 12 Jahren konzipiert und berücksichtigte wesentliche moderne Aspekte der multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms nicht. In Europäischen Leitlinien und der Deutschen S3-Leitlinie ist längst verankert, dass bei Patientinnen und Patienten mit a priori niedrigem Lokalrezidivrisiko, wie sie in der PROSPECT-Studie überwiegend eingeschlossen waren, die primäre Operation mit stadiengerechter adjuvanter Chemotherapie eine valide Therapiealternative ist. Insofern stellen aus deutscher und europäischer Sicht beide neoadjuvanten Therapiegruppen der PROSPECT-Studie eine nicht unerhebliche, potenzielle Übertherapie dar (mit einer Grad-3- bis Grad-4-Akuttoxizität von 41 % und 23 % bei neoadjuvanten FOLFOX bzw. RCT). Dies trifft auch für die zwar nicht obligat vorgegebene, aber überwiegend durchgeführte adjuvante Chemotherapie zu, deren „benefit“ nach erfolgter neoadjuvanter Therapie in Phase-3-Studien und Metaanalysen nicht belegt ist.

Aus Sicht der Radioonkologie ist überdies kritisch anzumerken, dass ein MRT des Beckens nicht obligat gefordert war, dass die radiotherapeutische Technik (3-D-konformal versus IMRT) freigestellt war (und nicht berichtet wird), dass die im Protokoll vorgegebene Definition der Zielvolumina moderne Entwicklungen nicht berücksichtigt und dass 20–22 % der Patientinnen und Patienten Tumoren im oberen Drittel und darüber hinaus (bis 25 cm ab Anokutanlinie!) aufwiesen. Methodisch sollte auch berücksichtigt werden, dass die PROM zur Sexualfunktion 1 Jahr nach Operation im RCT-Arm auf nur 34/173 Patientinnen (20 %) bzw. 97/370 Patienten (26 %) beruhen.

Die laufende ACO/ARO/AIO-18.2-Studie der *German Rectal Cancer Study Group* vergleicht derzeit bei weitgehend mit PROSPECT überlappenden Einschlusskriterien konsequenterweise im Kontrollarm die primäre TME gefolgt von stadiengerechter adjuvanter Chemotherapie (nur bei pT4 oder pN+) mit einer generellen neoadjuvanten FOLFOX/CapOx-Chemotherapie über 3 Monate. Eine adjuvante Chemotherapie nach TME ist in diesem experimentellen Arm nicht vorgesehen. Das primäre Ziel dieser Studie ist es, eine Überlegenheit bezüglich des DFS zu zei-

gen. Um den Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie in einem Patientenkollektiv mit niedrigem Lokalrezidivrisiko besser einordnen zu können, sollten nach Meinung der Kommentatoren die Ergebnisse dieser deutschen Studie dringend abgewartet werden.

Darüber hinaus haben moderne radioonkologische Strategien zur Behandlung des Rektumkarzinoms in den zurückliegenden 10 Jahren sehr erfolgreich das Konzept des Funktions- und Organerhalts entwickelt. Dabei wird abhängig vom Therapieansprechen auf eine Radiochemotherapie mit oder ohne neoadjuvante Chemotherapie (sogenannte totale neoadjuvante Therapie) auf die radikale Operation verzichtet und die Patientinnen und Patienten in ein Watch-and-wait-Programm überführt. Daten aus aktuellen Studien zeigen, dass diese Strategie je nach Tumorstadium bzw. Tumorgröße in 50 % bis 80 % zu einem langfristigen Organerhalt ohne Operation bei sehr gutem Funktionserhalt und sehr guter Lebensqualität führen kann [1–3].

**Fazit** Die PROSPECT-Studie erweitert prinzipiell die Therapieoptionen der multimodalen Behandlung des Rektumkarzinoms für eine klinisch und bildgebend definierte Subgruppe mit a priori niedrigem Lokalrezidivrisiko, stellt aber eine nicht unerhebliche potenzielle Übertherapie dar. Im Gesamtkontext aller verfügbaren Evidenz stehen für dieses Patientenkollektiv mehrere Therapiealternativen zur Verfügung. Die Beratung zu diesen Optionen im Sinne eines „shared decision-making“ sollte unter obligater Einbindung aller beteiligten Fachdisziplinen auf dem Boden einer qualitätsgesicherten MRT-Untersuchung und einer MSI-Untersuchung erfolgen:

- Primäre TME gefolgt von stadiengerechter adjuvanter Chemotherapie in Analogie zum Kolonkarzinom
- Primäre RT/RCT gefolgt von TME oder W&W bei klinischer Komplettremission
- Neoadjuvante FOLFOX/CapOx-Chemotherapie gefolgt von obligater TME
- Totale neoadjuvante Therapie analog OPRA [1] oder anderen etablierten TNT-Protokollen mit W&W bei explizit gewünschtem und intendiertem Organerhalt
- Primäre RCT+ Brachytherapie analog OPERA [2] mit W&W bei explizit gewünschtem und intendiertem Organerhalt
- Definitive Immuntherapie über 6 Monate bei Nachweis einer MSI/dMMR [4]

*Emmanouil Fokas, Claus Rödel, Frankfurt*

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** E. Fokas und C. Rödel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, Verheij FS, Omer DM, Lee M, Dunne RF, Marcet J, Caltado P, Polite B, Herzig DO, Liska D, Oommen S, Friel CM, Terrent C, Coveler AL, Hunt S, Gregory A, Varma MG, Bello BL, Carmichael JC, Krauss J, Gleisner A, Paty PB, Weiser MR, Nash GM, Pappou E, Guillem JG, Temple L, Wei IH, Widmar M, Lin S, Segal NH, Cercek A, Yaeger R, Smith JJ, Goodman KA, Wu AJ, Saltz LB (2022) Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 40(23):2546–2556. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00032>
- Gerard JP, Barbet N, Schiappa R, Magne N, Martel I, Mineur L, Deberne M, Zilli T, Dhadda A, Myint AS, group I (2023) Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2-cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 8(4):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00392-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00392-2)
- Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R, Beets G, Perez R, Garcia-Aguilar J, Rullier E, Smith J, Marijnen C, Peters FP, van der Valk M, Beets-Tan R, Myint AS, Gerard JP, Bach SP, Ghadimi M, Hofheinz RD, Bujko K, Gani C, Haustermans K, Minsky BD, Ludmir E, West NP, Gambacorta MA, Valentini V, Buyse M, Renehan AG, Gilbert A, Sebag-Montefiore D, Rodel C (2021) International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 18(12):805–816. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00538-5>
- Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, El Dika IH, Segal N, Shcherba M, Sugarman R, Stadler Z, Yaeger R, Smith JJ, Rousseau B, Argiles G, Patel M, Desai A, Saltz LB, Widmar M, Iyer K, Zhang J, Gianino N, Crane C, Romesser PB, Pappou EP, Paty P, Garcia-Aguilar J, Gonen M, Gollub M, Weiser MR, Schalper KA, Diaz LA Jr. (2022) PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 386(25):2363–2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201445>



# Endokavitäre Kontakttherapie vs. EBRT als Boost bei organerhaltender Strahlentherapie von T2–3-Rektumkarzinomen: Ergebnisse der OPERA-Studie

Emilie von Wieding<sup>1</sup> · Jürgen Dunst<sup>1</sup>

Angenommen: 16. Juni 2023 / Online publiziert: 26. Juni 2023  
© Der/die Autor(en) 2023

**Hintergrund** Organerhaltende Therapiekonzepte sind bei tief-sitzenden Rektumkarzinomen durchaus möglich und werden aktuell in zahlreichen Studien weiter optimiert [3, 4]. Dabei wird auf eine geplante Operation (die meistens eine Exstirpation mit dauerhaftem Anus praeter bedeuten würde) verzichtet, wenn nach neoadjuvanter Radiochemotherapie eine komplette Remission erreicht wird. Es gibt Hinweise für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung der Radiotherapie in diesen Konzepten [1]. Die Dosis-escalation der Radiotherapie ist deshalb grundsätzlich sinnvoll mit dem Ziel, die Radiochemotherapie als definitive Therapie zu etablieren. Die französische OPERA-Studie liefert wichtige Hinweise für die weitere Entwicklung dieser Konzepte [5].

**Methodik** OPERA war eine multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie, die an 17 Einrichtungen in Frankreich, Großbritannien und der Schweiz durchgeführt wurde. Acht Einrichtungen (4 × UK, 3 × Frankreich, 1 × in der Schweiz) verfügten über die Möglichkeit der endokavitären Kontakttherapie (nebenbei: Wie die Randomisierung und Behandlung vom Patienten an den anderen neun Einrichtungen ohne Kontakttherapie erfolgte, ist nicht genau beschrieben). Eingeschlossen wurden operable erwachsene Patienten mit cT2–3b-Adenokarzinomen des unteren und mittleren Rektums. Der maximale Tumordurchmesser war <5 cm, und in der Bildgebung musste eine

cN0-Situation vorliegen bzw. durften suspekta LK maximal 8 mm groß sein. Alle Patienten erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie, also externe Strahlentherapie (EBRT) mit 45 Gy in 25 Fraktionen, simultan Capecitabin in typischer Dosierung (2 × täglich 825 mg/m<sup>2</sup>). Alle Patienten erhielten einen Boost, der nach 1:1-Randomisierung entweder eine externe Strahlentherapie mit 5 × 1,8 Gy (Gruppe A) war oder ein Boost mit intrakavitärer Kontaktbrachytherapie (3 × 30 Gy Oberflächendosis mit dem Papillon-Applikator, Gruppe B). Der Boost erfolgte in Gruppe A nach der EBRT, in Gruppe B bei Tumoren <3 cm vor der EBRT und sonst ebenfalls nach der EBRT. Stratifizierungen erfolgten nach Studienzentrum, T-Kategorie (cT2 vs. cT3a oder cT3b) und Tumorage (<6 cm vom Analrand vs. ≥6 cm). Primärer Endpunkt war der Organerhalt nach 3 Jahren.

**Ergebnisse** Zwischen Juni 2015 und Juni 2020 wurden 148 Patienten rekrutiert. 141 Patienten wurden in die primäre Wirksamkeitsanalyse einbezogen, darunter 69 der Gruppe A (29 mit Tumoren <3 cm Durchmesser und 40 mit Tumoren ≥3 cm) und 72 der Gruppe B (32 mit Tumoren <3 cm und 40 mit Tumoren ≥3 cm). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 38 Monaten betrug die 3-Jahres-Organerhaltungsrate 59 % in Gruppe A gegenüber 81 % in Gruppe B (Hazard Ratio 0,36;  $p=0,0026$ ). Bei Patienten mit Tumoren von weniger als 3 cm Durchmesser betrug die 3-Jahres-Organerhaltungsrate 63 % in Gruppe A gegenüber 97 % in Gruppe B (HR 0,07;  $p=0,012$ ), bei Patienten mit Tumoren größer 3 cm 55 % gegenüber 68 % (HR 0,54;  $p=0,11$ ). Unerwünschte Ereignisse von Grad 2–3 traten bei 30 % der Patienten in Gruppe A und bei 42 % in Gruppe B auf, vor allem akute Proktitis (6 % in Gruppe A, 13 % in Gruppe B) und akute Hautreaktion (10 % in Gruppe A, 3 % in Gruppe B). Die wichtigste Spätfolge waren rektale Blutungen von Grad 1–2 (12 % in Gruppe A vs. 63 % in Gruppe B,  $p<0,0001$ ), die überwiegend nach 3 Jahren abklangen.

**Originalpublikation** Gerard JP, Barbet N, Schiappa R et al (2023) Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2–cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 8:356–367.

✉ Jürgen Dunst  
juergen.dunst@uksh.de

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie/Radioonkologie, UKSH, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

**Schlussfolgerungen der Autoren** Ein hoch dosierter Boost mittels intrakavitärer Kontakttherapie als Ergänzung zur neoadjuvanten Radiochemotherapie verbesserte signifikant die 3-Jahres-Organerhaltungsrate, insbesondere bei Patienten mit Tumoren kleiner als 3 cm.

## Kommentar

Das ist eine exzellente Arbeit aus der Arbeitsgruppe von Jean Pierre Gerard, einem DEGRO-Ehrenmitglied, und auch wenn die etwas ungewöhnliche Technik einer schnellen Verbreitung dieses Therapiekonzepts entgegensteht, zeigt die Studie nach unserer Auffassung, in welche Richtung sich die Therapie des Rektumkarzinoms weiterentwickeln kann. Folgende Aspekte sollte man in der Diskussion berücksichtigen:

1. Es gibt Hinweise dafür, dass die Remissionsrate nach neoadjuvanter Radiochemotherapie mit zunehmender Strahlendosis steigt [1]. Die Datenlage in randomisierten Studien ist aber unklar [2]. Diese Studie ist erstmals ein klarer und eindrucksvoller Beweis, dass mit sehr viel höheren Dosen auch sehr viel höhere Remissionsraten erreicht werden können.
2. Die intrakavitäre Kontakttherapie des Rektumkarzinoms wurde in den 1970er-Jahren in Frankreich von Papillon, einem der renommiertesten Radioonkologen seiner Zeit, entwickelt und damals vor allem als alleinige Therapie bei kleinen Rektumkarzinomen zum Organerhalt eingesetzt [8]. Das Therapieprinzip hat sich aber nie auf breiter Basis etabliert. Das hier verwendete Gerät ist ähnlich, und die Applikation erfolgt über ein peranal eingeführtes Rohr. Geräte dieser Art sind nur an wenigen Standorten verfügbar. Ob diese Technik, wie von ihren Protagonisten behauptet, eine Renaissance erleben wird, darf man kritisch hinterfragen [6, 7].
3. Unabhängig von der Technik kann man aber feststellen, dass in dieser Studie exzellente Ergebnisse hinsichtlich lokaler Tumorfreiheit und Organerhalt erreicht wurden. Daraus ein Alleinstellungsmerkmal für die intrakavitäre Boosttechnik abzuleiten, ist sicher nicht gerechtfertigt, denn der Erfolg ist durch die hohe Dosis zu erklären. Die verabreichten drei Fraktionen mit jeweils 30 Gy Oberflächendosis kann man getrost als ablative Strahlentherapie bezeichnen.
4. Die wichtigste daraus resultierende Frage ist daher, ob man mit modernen Techniken einen ähnlichen strahlenbiologischen Effekt erreichen kann. Diese etwas archaisch anmutende Technik hat aus unserer Sicht einige Nachteile. Durch den starren, peranal eingeführten Applikator sind nicht alle Lokalisationen gut zu erreichen. Eine 3-D-Dosisberechnung ist nicht möglich. Wegen des

steilen Dosisabfalls ist eine sehr inhomogene Dosis im Tumor anzunehmen, und das gilt sicher auch für das gesunde Gewebe außerhalb des Tumors. Bei kleinen Tumoren (hier bis 3 cm) kann man grob schätzen, dass in einem kugeligen oder ellipsoid konfigurierten Tumorumfassen mediane Dosen von 10 Gy pro Fraktionen erreicht werden. Dass ein solcher Boost (3×10 Gy) gut wirkt, verwundert nicht. Bei flachen Tumoren sind hohe Dosen in der Rektumschleimhaut unvermeidbar; das erklärt die hohe Rate an Teleangiektasien. Sehr positiv fällt aber auf, dass keine Spät komplikationen in Form von Fisteln oder Perforationen beobachtet wurden. Wenn man alle diese Aspekte bewertet, sollte es aber möglich sein, im Zeitalter der bildgeführten adaptiven Strahlentherapie gleichwertige oder bessere Dosisverteilungen zu erreichen.

## Fazit

Eine radikale Dosis eskalation bringt eindeutige Vorteile bezüglich Tumorkontrolle und Organerhalt. Die Optimierung dieses Konzepts ist eine spannende und wichtige Herausforderung.

*Emilie von Wieding, Jürgen Dunst, Kiel*

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** E. von Wieding und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Appelt AL, Ploen J, Vogelius IR, Bentzen SM, Jakobsen A (2013) Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:74–80
2. Couwenberg AM, Burbach JPM, Berbee M et al (2020) Efficacy of dose-escalated chemoradiation on complete tumor response in patients with locally advanced rectal cancer (RECTAL-BOOST): a

- phase 2 randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 108:1008–1018
3. Fokas E, Allgäuer M, Polat B et al (2019) Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 37:3212–3222
  4. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ et al (2022) Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma (OPRA) treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 40:2546–2556
  5. Gerard JP, Barbet N, Schiappa R et al (2023) Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2–cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 8:356–367
  6. Gerard JP, Myint AS, Croce O et al (2011) Renaissance of contact x-ray therapy for treating rectal cancer. *Expert Rev Med Devices* 8:483–492
  7. Myint SA, Smith FM, Gollins S et al (2018) Dose escalation using contact x-ray brachytherapy after external beam radiotherapy as nonsurgical treatment option for rectal cancer: outcomes from a single-center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100:565–573
  8. Papillon J (1975) Intracavitary irradiation of early rectal cancer for cure. A series of 186 cases. *Cancer* 36:696–701