





KEMENTERIAN KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA

# PANDUAN PELAYANAN KLINIS

## KANKER REKTUM

### Disetujui oleh:

Ikatan Ahli Bedah Digestif Indonesia (IKABDI)

Perhimpunan Hematologi Onkologi Medik  
Penyakit Dalam Indonesia (PERHOMPEDIN)

Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)

Ikatan Ahli Patologi Anatomi Indonesia (IAPI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia (PDSRI)

### DAFTAR ISI

Daftar isi .....	ii
Disclaimer .....	iii
Klasifikasi Fasilitas Pelayanan Kesehatan Berdasar Tingkat Pelayanan. .iv	
Pendahuluan.....	1
Diagnostik.....	1
Klasifikasi Histologik dan Stadium.....	4
Penatalaksanaan .....	6
Prinsip Terapi Sistemik .....	7
Prinsip Radioterapi.....	9
Algoritma .....	11
Referensi .....	12

## **PENYANGKALAN/DISCLAIMER**

Panduan Praktik Klinis (PPK) ini merupakan panduan praktis yang dibuat berdasarkan data dan konsensus para kontributor terhadap tata laksana saat ini yang dapat diterima. PPK ini secara spesifik dapat digunakan sebagai panduan pada pasien dengan keadaan pada umumnya, dengan asumsi penyakit tunggal (tanpa disertai adanya penyakit lainnya/penyulit) dan sebaiknya mempertimbangkan adanya variasi respon individual. Oleh karena itu PPK ini bukan merupakan standar pelayanan medis yang baku. Para klinisi diharapkan tetap harus mengutamakan kondisi dan pilihan pasien dan keluarga dalam mengaplikasikan PPK ini.

Penyusun tidak bertanggung jawab terhadap hasil apapun akibat penggunaan PPK ini. Apabila terdapat keraguan, para klinisi diharapkan tetap menggunakan penilaian klinis independen dalam kondisi keadaan klinis individual yang bervariasi dan bila diperlukan dapat melakukan konsultasi sebelum melakukan suatu tindakan perawatan terhadap pasien.

PPK ini dibuat oleh Komisi Penanggulangan Kanker Nasional (KPKN). Segala bentuk tindakan dalam rangka memperbanyak dan atau mempublikasikan kembali PPK ini dalam bentuk lain tidak diperkenankan tanpa izin tertulis dari KPKN.

## KLASIFIKASI FASILITAS PELAYANAN KESEHATAN BERDASAR TINGKAT PELAYANAN



**Keterangan:** Pada PPK ini setiap pelayanan/tindakan diberikan **kode dalam kurung kurawal { }**, yang menunjukkan bahwa tindakan tersebut dapat dilakukan sesuai dengan tingkat pelayanan **primer {I}**, **sekunder {II}**, atau **tersier {III}**.

### Tingkat Pelayanan Primer {I}

Yang dimaksud dengan fasilitas pelayanan kesehatan dalam tingkatan pelayanan dasar (Primer) adalah:

- Dokter Praktek Mandiri,
- KlinikPratama (DokterUmum) dan
- Puskesmas.

### Tingkat PelayananSekunder {II}

Yang dimaksud dengan fasilitas pelayanan kesehatan dalam tingkatan pelayanan sekunder adalah:

- Klinik Utama (Spesialistik),
- RS Tipe B, C, dan D.

### Tingkat PelayananTersier {III}

Yang dimaksud dengan fasilitas pelayanan kesehatan dalam tingkatan pelayanan tersieradalah: RS Tipe A.

Segala tindak tatalaksana diagnosis dan terapi pada Panduan Praktik Klinis ini ditujukan untuk panduan penanganan di Tingkat PelayananTersier {III}. Namun demikian, tidak menutup kemungkinan bahwa hal tersebut dapat dilakukan di Tingkat Pelayanan Sekunder {II} bila kompetensi SDM dan fasilitas yang tersedia memenuhi persyaratan.

Tindakan promotif dan preventif dapat dilakukan mulai dari Tingkat Pelayanan Primer {1}.

## **PENDAHULUAN**

Karsinoma rekti didefinisikan sebagai keganasan yang muncul pada rektum, yang sebagian besar adalah tumor ganas. Jenis keganasan terbanyak pada rektum adalah Adenokarsinoma.

### **Anatomi**

Rektum merupakan bagian bawah kolon mulai 12 cm anocutan line (ACL) ke arah anus diatas anal kanal dan dibagi menjadi 3 bagian: 1/3 atas, 1/3 tengah dan 1/3 bawah. Struktur rektum terletak retroperitoneal, dan berdasar aliran getah beningnya, rektum memiliki beberapa kelenjar getah bening regional, yaitu KGB presakral, KGB iliaka interna, dan untuk bagian distal, KGB iliaka eksterna dan inguinal. Letak anatomi ini berperan memberikan morbiditas yang besar pada bedah ekstirpasi dan terjadinya rekurensi lokoregional. Anatomi dari rektum yang terletak distal dan terdapatnya sfingter anus juga merupakan hal yang penting diperhatikan demi kualitas hidup pasien.

### **Epidemiologi**

Penderita kanker rektum berkisar 40.000 per tahun di AS. Dengan perkembangan metode pembedahan, kemoterapi dan radioterapi pada beberapa tahun terakhir, telah dimungkinkan tercapainya hasil

## **Faktor Resiko**

Terdapat banyak faktor yang dapat meningkatkan atau menurunkan risiko terjadinya Karsinoma Rekti; faktor risiko dibagi menjadi dua yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Termasuk di dalam faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah riwayat KKR atau polip adenoma individual dan keluarga, dan riwayat individual penyakit kronis inflamatori pada usus. Yang termasuk di dalam faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah inaktivitas, obesitas, konsumsi tinggi daging merah, merokok dan konsumsi alkohol moderat- sering.

## **DIAGNOSTIK**

### **Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik**

#### **Anamnesis**

Keluhan perdarahan melalui anus, gangguan defekasi, kadang didapatkan massa pada perut, tanda-tanda obstruksi usus, anemia, penurunan berat badan.

Tanda dan gejala berikut ini merupakan temuan yang sering menjadi awal dugaan adanya karsinoma rekti:

- Perdarahan per-anum disertai peningkatan frekuensi defekasi dan/atau diare selama minimal 6 minggu pada semua umur

- Defekasi seperti kotoran kambing
- Perdarahan per-anum tanpa gejala anal pada individu berusia di atas 60 tahun
- Peningkatan frekuensi defekasi atau buang air besar berlendir
- Massa intra-luminal di dalam rektum
- Tanda-tanda obstruksi mekanik usus

### **Pemeriksaan Fisik**

Pemeriksaan fisik dapat ditemukan tanda-tanda anemia, kadang dapat pula ditemukan massa yang teraba pada abdomen, atau tanda-tanda obstruksi usus

Pemeriksaan colok dubur:

Pemeriksaan ini dilakukan pada setiap penderita dengan gejala ano-rektal. Tujuan pemeriksaan ini untuk menetapkan keutuhan sfingter ani dan menetapkan ukuran dan derajat fiksasi tumor pada rektum 1/3 tengah dan distal, serta menetapkan jarak antara tumor dengan anocutan line.

Pada pemeriksaan colok dubur ini yang harus dinilai adalah:

- Keadaan tumor
- Mobilitas tumor
- Ekstensi penjalaran

### **Pemeriksaan Penunjang**

Dalam menegakkan diagnosis karsinoma rekti, beberapa pemeriksaan yang sering dilakukan adalah:

Pemeriksaan Laboratorium

Hematologik : darah perifer lengkap, LED, hitung jenis.

Kimia darah

Tumor marker CEA

Pemeriksaan Radiologik

- Pemeriksaan foto toraks PA
- CT scan/MRI
- Ultrasonografi (USG) abdomen
- Ultrasonografi (USG) endorektal (bila dapat dikerjakan)
- PET scan (bila diperlukan/tidak rutin)

Pemeriksaan Patologi Anatomi

Biopsi dari rektum dan spesimen reseksi menentukan jenis keganasan dan derajat diferensiasinya

Pemeriksaan Kolonoskopi/proktoskopi

Endoskopi

Pemeriksaan endoskopi yang dapat dilakukan:

- Sigmoidoskopi rigid / Rektoskopi
- Sigmoidoskopi fleksibel  
(Lebih efektif dibandingkan dengan sigmoidoskopi)

rigid untuk visualisasi kolon dan rektum)

Dalam menegakkan diagnosis karsinoma rekti, beberapa pemeriksaan yang sering dilakukan adalah:

Pemeriksaan Laboratorium

Hematologik : darah perifer lengkap, LED, hitung jenis.

Kimia darah

Tumor marker CEA

Pemeriksaan Radiologik

- Pemeriksaan foto toraks PA
- CT scan/MRI
- Ultrasonografi (USG) abdomen
- Ultrasonografi (USG) endorektal (bila dapat dikerjakan)
- PET scan (bila diperlukan/tidak rutin)

Pemeriksaan Patologi Anatomi

Biopsi dari rektum dan spesimen reseksi menentukan jenis keganasan dan derajat diferensiasinya

Pemeriksaan Kolonoskopi/proktoskopi

Endoskopi

Pemeriksaan endoskopi yang dapat dilakukan:

- Sigmoidoskopi rigid / Rektoskopi  
untuk visualisasi kolon dan rektum)

- Sigmoidoskopi fleksibel  
(Lebih efektif dibandingkan dengan sigmoidoskopi rigid)
- Kolonoskopi  
(Akurasi sama dengan kombinasi enema barium kontras ganda + sigmoidoskopi fleksibel untuk KKR atau polip > 9 mm.

Penentuan Stadium Klinik

Penentuan stadium klinik dilakukan berdasarkan hasil imaging (CT Scan/MRI, toraks foto, dan USG transrektal/TRUS)

## KLASIFIKASI STADIUM DAN HISTOLOGIK

### Klasifikasi stadium

Stadium Karsinoma Kolorektal Berdasarkan Sistem TNM American Joint Committee on Cancer (AJCC), edisi ke 7, tahun 2009.

### T- Tumor primer

- Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai
- T0 : Tidak ada evidens adanya tumor primer
- Tis : Karsinoma in situ: intraepitelial atau invasi lamina propria.
- T1 : Tumor invasi submukosa
- T2 : Tumor invasi muskularis propria
- T3 : Tumor invasi melewati muskularis propria ke dalam jaringan perikolorektal
- T4a : Tumor penetrasi ke permukaan peritoneum viseral
- T4b : Tumor invasi langsung atau menempel pada organ atau struktur lain

### N- Kelenjar getah bening regional

- Nx : Kelenjar getah bening tidak dapat dinilai
- N0 : Tidak ada metastasis kelenjar getah bening

N1 : Metastasis pada 1-3 kelenjar getah bening regional

- N1 a : Metastasis pada satu kelenjar getah bening regional
- N1 b : Metastasis pada 2-3 kelenjar getah bening regional
- N1 c : Tumor deposit pada subserosa, mesenter, atau perikolik nonperitoneal atau jaringan perirektal tanpa metastasis kelenjar getah bening regional

N2 : Metastasis pada 4 atau lebih kelenjar getah bening regional

- N2a : Metastasis pada 4-6 kelenjar getah bening regional
- N2b : Metastasis pada 7 atau lebih kelenjar getah bening regional

### M - Metastasis jauh

M0 : Tidak ada metastasis jauh

M1 : Metastasis jauh

M1a : Metastasis terbatas pada satu organ atau bagian (contoh, hati, paru-paru, ovarium, kelenjar non-regional)

M1 b : Metastasis pada lebih dari satu organ/bagian atau peritoneum



## Pengelompokan Stadium

Stadium	T	N	M	Dukes	MAC	
Stadium 0	Tis	N0	M0	-	-	
Stadium I	T1	N0	M0	A	A	
	T2	N0	M0	A	B1	
Stadium IIA	T3	N0	M0	B	B2	
	T4a	N0	M0	B	B2	
	T4b	N0	M0	B	B3	
Stadium IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1	
	T1	N2a	M0	C	C1	
	IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
		T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
		T1-T2	N2b	M0	C	C1
	IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
T3-T4a		N2b	M0	C	C2	
T4b		N1-N2	M0	C	C3	
Stadium IVA	Semua T	Semua N	M1a	-		
	Semua T	Semua N	M1b	-		

## Grading

Pembagian derajat keganasan tumor berdasar kriteria yang dianjurkan WHO:

Grade I: Tumor berdiferensiasi baik, mengandung struktur glandular >95%

Grade II: Tumor berdiferensiasi sedang, mengandung komponen glandular 50-95%

Grade III: Tumor berdiferensiasi buruk, mengandung komponen glandular 5-50%, adenokarsinoma musinosum dan signet ring cell carcinoma termasuk dalam grade III

Grade IV: Tumor tidak berdiferensiasi, kandungan komponen glandular <5%, adenokarsinoma medular termasuk dalam grade IV.

Tipe histologik dalam penggunaan panduan ini dibatasi pada karsinoma rekti jenis adenokarsinoma saja, sedangkan tipe histologik lainnya akan dibahas secara per kasus dalam kolorektal meeting.

Standar pelaporan hasil Patologi Anatomi

Makroskopik

- Kondisi mesorektum utuh atau tidak utuh
- Ukuran tumor
- Batas sayatan yang terdekat dengan tumor
- Jarak terdekat massa tumor dengan permukaan mesorektum
- Jumlah kelenjar getah bening
- Batas-batas sayatan apakah bebas tumor

## Mikroskopik

- Jenis tumor
- Grading tumor
- Staging tumor

## TATALAKSANA

Pasien mendaftar di bagian pendaftaran poliklinik sesuai dengan dokter yang diinginkan. Pemeriksaan oleh dokter sesuai nomor urut, meliputi :

Anamnesa, pemeriksaan fisik lengkap dan pemeriksaan penunjang untuk menentukan terapi selanjutnya sesuai dengan staging TNM edisi ke 7.

Pemeriksaan penunjang yang wajib dilakukan:

Laboratorium rutin (termasuk CEA), radiologi: chest Xray, USG transanal (ERUS), CT scan dengan kontras atau MRI, rigid proktoskopi, biopsi. Setelah melengkapi data tersebut diatas, data pasien akan dibawa kedalam colorectal meeting untuk ditentukan terapi selanjutnya sesuai dengan protokol dibawah ini:

1. Stadium I: Eksisi transanal atau reseksi transabdomen + teknik TME bila resiko tinggi, observasi.
2. Stadium IIA-IIIC: Neoadjuvan kemoradioterapi (5-FU/RT short course atau Capecitabine/RT short course), reseksi transabdominal (AR atau APR) dengan teknik TME dan terapi adjuvant (5-FU ± leucovorin or FOLFOX or CapeOX)
3. Stadium IIIC dan/atau locally unresectable: Neoadjuvant: 5-FU/ RT or Cape/RT or 5FU/Leuco/RT (RT: Long course 25x),

reseksi trans-abd resection + teknik TME bila memungkinkan dan adjuvant in any T (5-FU ± leucovorin or FOLFOX or CapeOx)

4. Stadium IVA/B (metastasis dapat direseksi): Kombinasi kemoterapi atau reseksi staged/synchronous lesi metastasis+ lesi rektum atau 5-FU/pelvic RT. Lakukan reassessmen untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.
5. Stadium IVA/B (metastasis synchronous tidak dapat direseksi atau secara medis inoparabel): Bila simptomatik (terapi simptomatis: reseksi atau stoma atau kolon stenting), lanjutkan dengan kemoterapi untuk kanker lanjut. Bila asimtomatik berikan terapi non-surgikal lalu reassess untuk menentukan kemungkinan untuk reseksi.

## Prinsip Terapi Sistemik (1)

- Kemoterapi pada kanker rektal dapat diberikan sebagai terapi adjuvan post operatif ataupun bersamaan dengan radiasi (kemoradiasi konkuren).
- Pada kasus **terapi adjuvan post operatif**, regimen kemoterapi yang dapat diberikan:
  - mFOLFOX 6 :
    - Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam, hari ke-1
    - Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam, hari ke-1
    - 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus hari ke-1, kemudian 1200 mg/m<sup>2</sup>/hari x 2 hari (Total 2400 mg/m<sup>2</sup> selama 46-48 jam) continuous infusion. Diulang setiap 2 minggu hingga total 6 bulan terapi perioperatif.
  - FOLFOX4 :
    - Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam, hari ke-1
    - Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> IV selama 2 jam, hari ke-1 dan ke-2
    - 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus hari ke-1, kemudian 600 mg/m<sup>2</sup>/hari selama 22 jam) continuous infusion, hari ke-1 dan ke-2. Diulang setiap 2 minggu hingga total 6 bulan terapi perioperatif.
  - Simplified biweekly Infusional 5-FU/LV (sLV5FU2):
    - Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV hari ke-1, diikuti dengan bolus 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, kemudian 1200 mg/m<sup>2</sup>/hari x 2 hari (Total 2400 mg/m<sup>2</sup> selama 46-48 jam) continuous infusion. Diulang setiap 2 minggu hingga total 6 bulan terapi perioperatif.
  - Capecitabine: Capecitabine 1250 mg/m<sup>2</sup>, 2 kali sehari, hari ke-1-14 setiap 3 minggu hingga total 6 bulan terapi perioperatif

- CapeOx:
  - Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> selama 2 jam, hari ke-1.
  - Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, 2 x sehari, hari ke-1 s/d ke-14 setiap 3 minggu.
  - Diulang setiap 3 minggu hingga total 6 bulan terapi perioperatif.
- 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> IV bolus mingguan x 6 + Leucovorin 500 mg/m<sup>2</sup> IV mingguan x 6, dengan siklus 8 mingguan. Diulang setiap 8 minggu dengan total hingga 6 bulan masa terapi perioperatif.
- Untuk **kemoradiasi konkuren**, dapat digunakan regimen kemoterapi dengan dosis dan jadwal pemberian sebagai berikut:
  - RT + Continuous infusion 5-FU: 5-FU 225 mg/m<sup>2</sup> dalam 24 jam selama 5 atau 7 hari/minggu selama pasien menerima radiasi
  - RT + 5-FU/leucovorin: 5-FU 400mg/m<sup>2</sup> IV bolus + leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> IV bolus selama 4 hari pada minggu ke-1 dan minggu ke-5 selama pasien menerima radiasi
  - RT + Capecitabine: Capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup> dua kali sehari, 5 hari/minggu + RT selama 5 minggu

## Prinsip Radioterapi (1)

Secara umum, radiasi pada karsinoma rekti dapat diberikan baik pada kasus yang resektabel maupun yang tidak resektabel, dengan tujuan:

- Mengurangi risiko rekurensi lokal, terutama pada pasien dengan histopatologi yang berprognosis buruk
- Meningkatkan kemungkinan prosedur preservasi sfingter
- Meningkatkan tingkat resektabilitas pada tumor yang lokal jauh(?) atau tidak resektabel
- Mengurangi jumlah sel tumor yang *viable* sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kontaminasi sel tumor dan penyebaran melalui aliran darah pada saat operasi.

### Radiasi Eksterna Pra-Operasi

Terdapat dua modalitas dalam memberikan radiasi pre-operatif (Schmoll et al., 2012) :

- Radiasi pendek dengan dosis 5 × 5 Gy yang diikuti dengan tindakan pembedahan segera dalam 2-3 hari
- Radiasi jangka panjang dengan total dosis 45-50.4 Gy dalam 25–28 fraksi, diikuti dengan tindakan pembedahan setelah 4–8 minggu. Radiasi jangka panjang preoperatif sebaiknya selalu dikombinasi bersama dengan kemoterapi fluopirimidin (Level IA), berupa 5-FU yang diberikan dengan continuous infusion maupun oral 5-FU (capecitabine).

### Radiasi Eksterna Paska Operasi

Dengan lebih besarnya keuntungan pemberian terapi neoadjuvan (kemo)radiasi pre-operatif, maka kemoradiasi post-operatif terutama diindikasikan hanya pada pasien yang belum pernah menerima terapi pre-operatif, namun didapatkan (Level of Evidence IA):

- Keterlibatan circumferential margin (CRM+)
- Perforasi pada area tumor
- Kasus dengan risiko tinggi untuk kekambuhan lokal (>pT3b dan/atau N+)

## Prinsip Radioterapi (2)

### Dosis Radiasi

#### a. Preoperatif

- Jangka pendek: 25 Gy dengan fraksinasi 5 x 5 Gy
- Jangka panjang: 50 Gy dengan fraksinasi 25 x 2 Gy

Untuk teknik IMRT dengan *simultaneous integrated boost* (SIB) dapat dipertimbangkan pemberian dosis seperti contoh berikut:

- Kasus T<sub>3</sub>N<sub>0-1</sub> PTV (*standard risk*) – 45 Gy dengan 1,8 Gy/fraksi, PTV (*high-risk*) – 50 Gy dengan 2 Gy/fraksi
- Kasus T<sub>4</sub>N<sub>0-1</sub> PTV (*standard risk*) – 45,9 Gy dengan 1,7 Gy/fraksi, PTV (*high risk*) – 54 Gy dengan 2 Gy/fraksi

#### b. Pascaoperatif

- 45 Gy – 60 Gy dengan fraksinasi 5 x 200 cGy

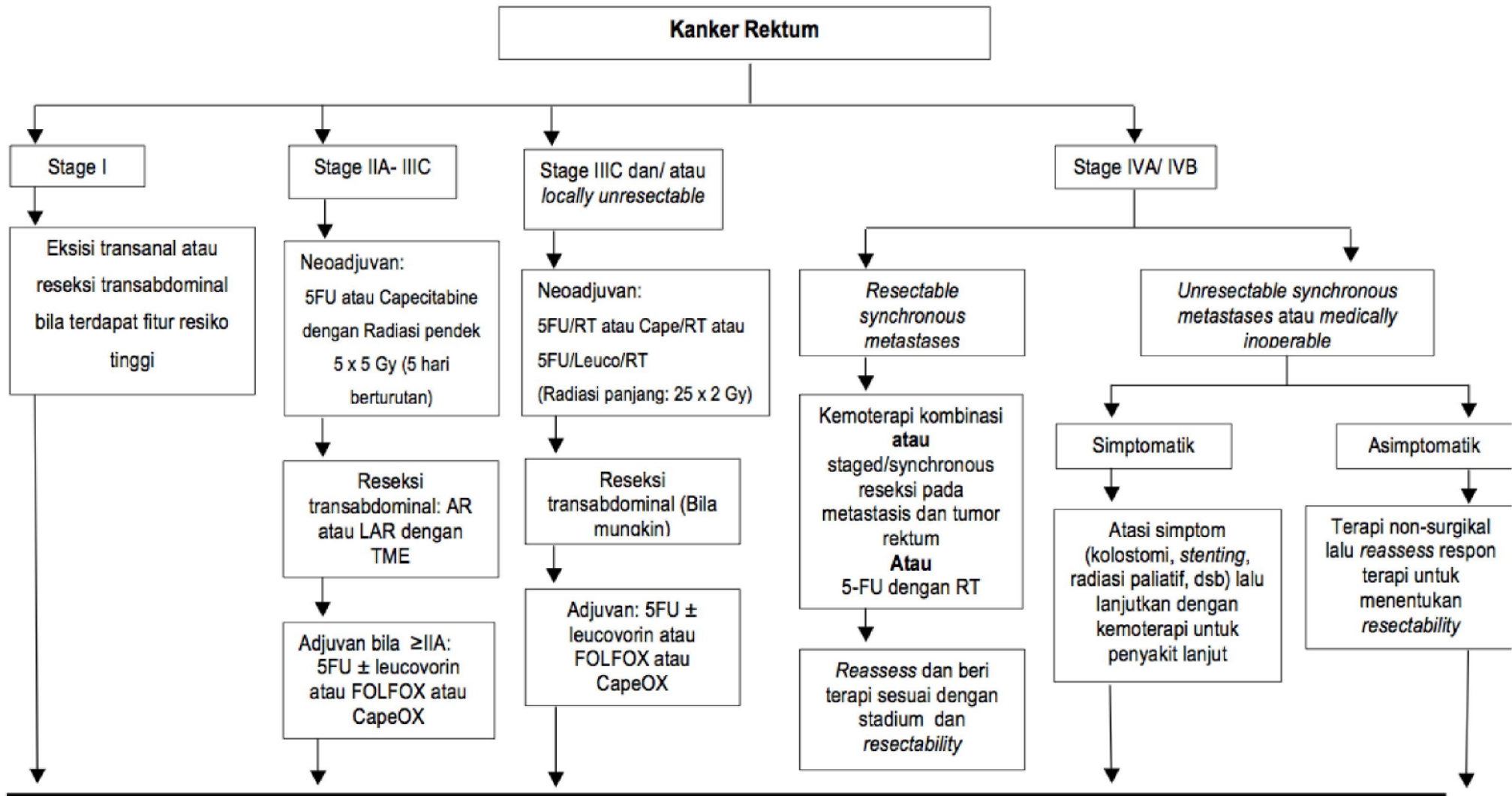
Pada kasus dengan batas margin positif/ *gross residual disease*, dosis diberikan antara 54 – 60 Gy.

Untuk teknik IMRT dengan *simultaneous integrated boost* (SIB) dapat dipertimbangkan pemberian dosis seperti contoh berikut:

- PTV (*standard risk*) – 45,9 Gy dengan 1,7 Gy/fraksi
- PTV (*high risk*) – 54 Gy dengan 2 Gy/fraksi



# Karsinoma Rektum



Observasi/ Follow Up

## Referensi :

1. NCCN Guidelines Version 1.2015: Rectal Cancer
2. Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23(33):8512-8519.
3. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 23: 2479–2516, 2012
4. Bazan JG, Koong AC, Chang DT. Rectal Cancer. In: Lee Y, Lu JJ (eds). *Target Volume Delineation and Field Setup*. Berlin: Springer-Verlag, 2013.
5. Roels S, Duthoy W, Haustermans K, Penninckx F, Vandecaveye V, Boterberg T, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65:1129-42.
6. Minsky BD. Cancer of the Rectum. In: Hoppe R, Phillips TL, Roach M III. *Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology*. 3<sup>rd</sup>ed. Philadelphia: Saunders, 2010.
7. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
8. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, Hartweg J, Romestaing P, Coquard R, et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: The Lyon R96–02 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:2404-9.
9. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rodel C, Martus P, Hohenberger W, et al. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis.* 2003;5:406-15.