

Rektal kanserlerde radyoterapi zamanlaması

Radiation therapy schedule for rectal cancer

Fatih DEMİRCİOĞLU,^{1*} Kılıç DİCLEHAN²

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Rize;

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

Rektal kanserler günümüzde multimodalite tedavi gerektiren bir kanser türüdür. Bu tedavi şeması içerisinde radyoterapi, lokal kontrol oranını artırmada, hastaliksız ve genel sağkalım sürelerini iyileştirmede ve organ fonksiyonu korunmasında önemli rol oynamaktadır. Tedavi cevap oranlarını artırmak için birçok çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında en çok incelenen konuların başında radyoterapi zamanlaması gelmektedir. Önceleri lokal kontrol oranını artırmak amacı ile ameliyat sonrası uygulamalara karşı ameliyat öncesi uygulamaların avantaj ve dezavantajları gösterilmeye çalışılmıştır. Ameliyat öncesi uygulamalarda ise kısa ve uzun süreli uygulamaların incelenmiştir. Burada bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar değerlendirilerek en uygun radyoterapi şekli ve zamanlamasının belirlenmesi amaçlanmıştır. Sonuç olarak lokal ileri evre rektal kanserli olgularda standart yaklaşım ameliyat öncesi uzun süreli kemo-radyoterapi olarak kabul görmüştür. Kısa süreli radyoterapinin ameliyat sonrası radyoterapiye üstünlükleri gösterilse de uzun süreli kemo-radyoterapi ile kıyaslandığında ancak rezektabl kT3 kanserlerde bir alternatif olarak görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Ameliyat öncesi radyoterapi; ameliyat sonrası radyoterapi; rektal kanser.

Presently, rectal cancer requires a multimodality approach to therapy. In this scheme, radiation therapy may play an important role in increasing the local control rate, improving disease-free and overall survival rates, and protection of organ function. Many studies have been conducted to improve treatment response rates. Radiation therapy schedule is the most studied issues among them. The advantages and disadvantages of preoperative radiotherapy when compared to postoperative administration have been studied in several phase II and phase III studies. In addition, it has been demonstrated that the preoperative approach increases the local control rates with a reduction in acute and late toxicity. Preoperative radiotherapy can be either applied as long-term or short-term. The main advantage of the long-term approach is that it can be applied with concomitant chemotherapy which results in higher response rates and complete pathological reduction. The aim of this review article is to summarize the evidence in literature and determine the most appropriate form of radiotherapy in the management of rectal cancer.

Key words: Preoperative radiotherapy; postoperative radiotherapy; rectal cancer.

Rektal kanserler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de insidansı gittikçe artan malignansilerdendir. Geçmişte çoğu olguda tek başına cerrahi ile kür sağlanmaya çalışılmış ancak lokal başarısızlık oranlarını belirleyen klinik deneyimler ve yapılan çalışmaların sonuçları ek lokal tedavilere gereksinim olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sadece cerrahi uygulaması ile evre I hastalarda %80-90 oranında beş yıllık sağ kalım oranları elde edilirken evre II

ve III hastalarda bu oran sırasıyla %50-60 ve %30-40'lara kadar düşmektedir.^[1-3] Cerrahi olarak total mezorektal eksizyon (TME) uygulaması bu oranların yüksek olmasında önemli rol oynamaktadır.^[1-3] Teknikten bağımsız olarak metastatik olmasa da çıkarılan lenf nodu sayısı, perikolik ve satellit tümör depozitleri, vasküler ve lenfatik invazyon varlığı, rezidü tümör, cerrahi sınır pozitifliği ve karsinoembriyonik antijen (CEA) değerinin 5 ng/

*Şimdiki kurumu: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

İletişim (Correspondence): Dr. Fatih DEMİRCİOĞLU. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, Rize, Turkey. Tel: +90 - 464 - 213 04 91 e-posta (e-mail): fthdemircioglu@yahoo.com

ml'nin üzerinde olması önemli prognostik faktörlerdir.

Hastalığın doğal seyrinin daha iyi anlaşılması ve gerek görüntüleme gerekse tedavi tekniklerindeki gelişmeler sonucunda günümüzde radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT), rektal kanserlerin küratif tedavisinde daha belirleyici tedavi modaliteleri olarak yer almaktadır. Başta güncel organ koruma protokolleri olmak üzere hemen her evredeki rektal kanser olgusunda farklı gayelerle etkin rol almaktadır. Rektum kanserlerinin tedavisinde öncelikle kür sağlanması, sonra hastalık rekürrenslerinin önlenmesi ve hastalısız ve genel sağkalım sürelerinin iyileştirilmesi yanısıra tedaviler öncesi barsak fonksiyonunun ve hasta yaşam kalitesinin korunması temel hedeftir. Bu nedenle her hastaya standart, kitabi bilgilerle tedavi yapılmaması, hasta ve hastaya özgü, hastalığın durum ve koşullarına uygun tedavi (kişiselleştirilmiş tedavi) uygulamaları hastalıktan ziyade bir hastayı (bireyi) tedavi ettiğimizi vurgulaması açısından önem teşkil etmektedir. Onkolojik tanı ve tedavilerdeki ilerlemelere paralel olarak gelişen/geliştirilen yeni tedavi protokolleri aynı lokal kontrol ve sağkalım başarısını sağlayacak organ koruyucu protokollerin doğmasına vesile olmuştur. Birçok kanser tipinde popüler olan organ koruyucu yaklaşımlarda güncel cerrahi tekniklerin yanı sıra RT teknoloji ve uygulamalarındaki ilerlemeler ve yeni kemoterapötik ajanların geliştirilmesi de rol oynamaktadır. Bunun yanında radyoterapi zamanlaması da önemli bir araştırma konusu olmuştur. Önceleri lokal kontrolü artırmak amacı ile kullanılan ameliyat sonrası radyoterapiye alternatif olarak organ koruma protokolleri içerisinde planlanan ameliyat öncesi radyoterapi gündeme gelmiştir. Bu doğrultuda radyoterapi zamanlamasının birbirlerine karşı avantaj ve dezavantajları ve uygulanması gereken en etkin ve uygun tedavi seçimi araştırılmıştır.

Ameliyat Sonrası Radyoterapi

Radikal cerrahi sonrası lokal-bölgesel ile sistemik başarısızlık ve buna bağlı sağkalımda bozulma öngörülen olgularda cerrahiye ek olarak lokal ve sistemik adjuvant tedavilere ihtiyaç bulunmaktadır. Birçok parametre belirlenmesine rağmen güncel evreleme sisteminin de temelini oluşturan ve rekür-

rens riskini belirleyen en önemli parametreler halen primer tümörün rektal duvara invazyon derinliği ve bölgesel lenf nodlarının durumudur. Kolon kanserinden farklı olarak rektum kanserinde lokal bölgesel nüksler ön planda olmaktadır. Sebebi ise rektumun pelvik yapı ve organlara yakın komşulukta olması, rektumu çevreleyen serozanın olmaması ve bu anatomik lokalizasyonda geniş cerrahi paylarla rezeksiyon için teknik zorlukların bulunmasıdır. Müskülaris propriya veya daha ötesine uzanımla perikolik yağ dokusu invazyonu olan, komşu yapılarda ve lenf nodlarında tutulum mevcut olan, pozitif (R1 veya R2) veya yetersiz (yakın) cerrahi sınırı bulunan rektal kanserli olgularda ameliyat sonrası RT endikasyonu mevcuttur.^[4]

Ameliyat sonrası RT konusunda tek merkeze ait seriler olacak şekilde çok fazla sayıda geriye dönük ve randomize olmayan tek kollu ileriye yönelik çalışma sonuçları mevcuttur.^[5-7] Ancak lokal kontrol oranlarında iyileşme sağlayamadıkları, sağkalım üzerine etki saptayamadıkları için ve uygulandıkları yıllardaki cerrahi ve RT teknikleri göz önüne alındığında çoğu serinin arşiv kaydı dokümantasyonu olarak literatürde yer alması dışında fazla önemi de kalmamıştır. Ancak bildirildikleri/ yayımlandıkları zaman diliminden sonraki ileriye yönelik, randomize çalışmaların bu eski çalışmaların bulgularından feyiz aldığı gerçeği de vurgulanmalıdır. Yapılan randomize çalışmalarla cerrahiye adjuvant RT eklenmesiyle lokal nükslerin azaldığı belirlenmiştir, ancak sadece bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 1). Hiçbir çalışmada cerrahiye ameliyat sonrası RT eklenmesiyle sağkalım avantajı saptanamamıştır. Bu çalışmalar daha sonra farklı yönleriyle eleştirilmişlerdir. “Gastrointestinal Tumor Study Group” un (GITSG) çalışmasında protokol dışı tedavi uygulanan hastalar da RT kolunda değerlendirilmiş, 40 ve 48 Gy olmak üzere iki farklı dozda tedavi uygulanmıştır.^[8] Rotterdam çalışmasında ise “split-course” RT uygulanmış ve hastaların çoğu randomize edilmemiştir.^[9] Genel olarak tüm çalışmalarda tedavi standart değildir. Danimarka çalışmasında tek başına cerrahi kolundaki lokal nüks oranı dikkat çekici düşüklüktedir.^[10] Çalışma dizaynı ve hasta seçiminin düzgün yapıldığı, RT doz ve tekniklerinin homojen olduğu

Tablo 1

Ameliyat sonrası radyoterapi ile yalnız cerrahiye kıyaslayan randomize çalışmalar

Çalışma [kaynak]	Sayı	Tedavi (Gy)	Lokal nüks (%)		Sağkalım (%)	
			Cerrahi	RT	Cerrahi	RT
Odense ^[10]	494	50	9	6	65	69
GITSG ^[8]	202	40-48	25	16	27	43
NSABP R01 ^[11]	368	46-47	24*	16	-	-
MRC	469	40	34**	21	31	47
Rotterdam	172	50	33	24	60	55

RT: Radyoterapi; GITSG: "Gastrointestinal Tumor Study Group"; NSABP: "National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project"; MRC: "Medical Research Council". *: p=0.06; **: p<0.05. Diğer referanslar için meta-analize bakınız.^[9]

gruplarda yapılan çalışmalarda anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur.^[9,11]

"National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project" (NSABP)-R01 en fazla sayıda hastayı içeren, tamamlanması neredeyse bir dekat süren bir çalışmadır.^[11] Hastalar; tek başına cerrahi, ortalama 47 Gy'lik adjuvant pelvik RT ve metil-CCNU, vinkristin ve 5-FU'dan oluşan adjuvant KT gruplarına randomize edilmişlerdir. RT ve sadece cerrahi uygulanan grup arasında lokal kontrol açısından istatistiksel olarak anlamsız, fakat RT eklenmesinin avantajı olduğuna dair bir eğilim saptanırken (p=0.06), sağkalım açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Ortalama 64 aylık izleme KT kolunda sadece cerrahi uygulanan gruba kıyasla daha iyi hastalısız sağkalım oranı tespit edilmiştir (p=0.05). Altmış beş yaş altı erkeklerde sağkalım avantajı olduğu bildirilmiştir.

Ameliyat Sonrası Kemoradyoterapi

Rektal kanserli olgularda lokal-bölgesel kontrolün sağlanmasıyla sistemik nükslerde artma göze çarpmış ve uzun süreli kür için lokal-bölgesel yanı sıra sistemik kontrolün de sağlanması gündeme gelmiştir. Adjuvant RT'ye kemoterapi (KT) eklenmesini konu alan randomize çalışmalarda evre 2-3 rektal kanserli olgularda lokal kontrol, hastalısız ve genel sağkalımda düzleme sağlanmıştır (Tablo 2).^[11-15] Bu çalışmalarda kullanılan 5-FU ve metil-CCNU'nun radyosensitif etkileri bulunmaktadır. Konkomitant kullanımda radyoterapinin neden olduğu subletal hasar tamirini inhibe etmektedir ve aditif etki oluşmaktadır.

GITSG-7175 kodlu çalışmasının sonuçlarına göre KRT kolu hem lokal kontrol (p<0.009) hem de genel sağkalım açısından (p=0.005) kontrol grubuna kıyasla üstün bulunmuştur.^[12,13] Kemoterapik ajan olarak radyosensitiviteyi artırmak amacı ile fluorourasil ve metil-CCNU kullanılmıştır. Bu çalışma erken kapatılan, küçük bir çalışmadır. Ölümle sonuçlanan akut toksisite rapor edilmiştir. "North Central Cancer Treatment Group" (NCCTG)-79-47-51 kodlu KRT ile tek başına RT'nin kıyaslandığı ameliyat sonrası RT öncesi ve sonrası dönemde toplam altı kür metil-CCNU ve 5-FU uygulanmıştır.^[14] Radyoterapi planlaması 45 Gy pelvik RT sonrasında tümör lojuna 5.4 Gy ek doz şeklinde yapılmıştır. Bir kür KT'den sonra RT'ye başlanmıştır ve RT'nin birinci ve beşinci haftasında bolus 5-FU konkomitant olarak uygulanmıştır. Bu çalışmada kemoterapi uygulamasının yalnız başına RT'ye göre lokal kontrol (p<0.0025) ve hastalısız sağkalım (p<0.025) açısından üstün olduğu bulunmuştur. Diyare başta olmak üzere akut toksisite kombine kolda daha yüksek tespit edilmiştir (diyare için grade 3-4 toksisite %22'ye karşılık %4, p=0.001).^[15]

Tüm bu çalışmalar sonucunda adjuvant KRT'nin tek başına cerrahi veya tek başına ameliyat sonrası RT ile KT'ye göre daha başarılı olduğu kabul görülmüştür. Bu çalışmalar topluca değerlendirilmiş ve 1990 yılında düzenlenen Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health-NIH) Konsensüs Konferansında görüşülerek sonrasında "Negatif cerrahi sınırla küratif cerrahi uygulanmış pT3-4 ve/veya nod pozitif hastalık için ameliyat

Tablo 2

Ameliyat sonrası kemoradyoterapinin önemini vurgulayan randomize çalışmalar

Çalışma [Kaynak]	Tedavi	n	LN (%)	HS (%)	GS (%)	Sonuç
GITSG 7175 ^[12]	Kontrol	58	24	46	45	5 yıllık lokal nüks, HS ve GS'te KRT ile düzelme (p<0.01)
	RT (40-48 Gy)	50	20	52	52	
	KT (MF)	48	27	54	56	
	RT+KT	46	11*	70*	59*	
NSABP R01 ^[11]	Kontrol	185	25	30	42	5 yıllık GS sonuçlarında fark yok/sınırdan anlamlılık (p=0.05)
	RT (46-47 Gy)	184	16	35	41	
	KT (MOF)	187	21	41	53	
NCCTG 79-47-51 ^[14]	RT (45+5.4 Gy ek)	100	25	38	48	5 yıllık GS sonuçlarında anlamlı fark (p=0.04)
	RT+KT(MF)+5FU	104	1.5*	58*	58*	
Norveç ARCPG ^[15]	Kontrol	72	30	46	50	5 yıllık LN (p=0.01), HS (p=0.04) GS (p=0.05) anlamlı farklı
	RT+5FU	72	12*	64*	64*	

n: Hasta sayısı; LN: Lokal nüks; HS: Hastaliksız sağkalım; GS: Genel sağkalım; GITSG: "Gastrointestinal Tumor Study Group"; RT: Radyoterapi; KT: Kemoterapi; MF: Metil CCNU + 5FU; 5FU: 5-fluorourasil; MOF: Metil CCNU + vinkristin + 5FU; NSABP: "National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project"; NCCTG: "North Central Cancer Treatment Group". *: İstatistiksel anlamlı farklı grup.

sonrası standart adjuvant tedavi kombine KRT'dir" şeklinde bildirilmiştir.^[16]

Daha sonra yapılan GITSG 7189 ve NCCTG 86-47-51 çalışmalarında metil CCNU'nun sağkalıma katkısının olmadığı ve RT sırasında 5-FU'nun devamlı infüzyon şeklinde verilmesine göre hastaliksız ve genel sağkalım açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir (Tablo 3).^[17,18] RT'ye KT eklenmesinin sağkalım üzerindeki etkilerini ve 5FU-LV rejimini NSABP-R01'de kullanılan metil-CCNU+5-FU+vinkristin (MOF) ile kıyaslamak için NSABP-R02 çalışması düzenlenmiştir.^[19] Bu

çalışmada tüm hastalar cerrahi sonrası; 1- MOF, 2- MOF+RT, 3-5 FU-LV, 4-5 FU-LV+RT olacak şekilde dört gruba randomize edilmişlerdir. NSABP-R01'deki erkek ve kadınlar arasındaki çarpıcı lokal kontrol oranı farklılığı nedeniyle lokal ileri evre rektum karsinomalı 694 olgu cinsiyet, pozitif lenf nodu sayısı ve yaşa göre alt grup analizlerine tabii tutulmuşlardır. Sekiz yıllık izlem sonunda KRT grubunda lokal kontrol oranları anlamlı daha yüksek (p=0.02) bulunmasına rağmen sağkalım açısından avantaj tespit edilmemiştir (p=0.17). 5-FU'yu erkeklerin daha kolay tolere ettiği saptanmıştır.

Tablo 3

Kemoradyoterapi protokolünde farklı kemoterapi rejimlerini irdeleyen randomize çalışmalar

Çalışma [Kaynak]	n	Tedavi	Sonuç
GITSG 7189 ^[17]	210	RT+5FU--FU	Üç yıllık HS MF-%45 5FU-%69
		RT+MF--MF	
NCCTG 86-47-51 ^[18]	453	MF--RT+5FU--MF	Medyan 46 aylık takiple MF 5FU'ya üstün değil Dİ, bolus 5FU'ya üstün
		5FU--RT+5FU--5FU (5FU için bolus vs Dİ)	
INT 0114 ^[4]	1792	5FU--RT+5FU--5FU	Üç yıllık LK, S, toksisite açısından fark yok
		5FU+LV--RT+5FU+LV--5FU+LV	
		5FU+LEV--RT+5FU--5FU+LEV	
		5FU+LEV--RT+5FU+LEV--5FU+LEV	

RT: Radyoterapi; n: Hasta sayısı; HS: Hastaliksız sağkalım; S: Sağkalım; LK: Lokal kontrol; Dİ: Devamlı infüzyon; FU: Fluorourasil; LV: Lökovorin; LEV: Lamisol; MF: Metil CCNU + fluorourasil; GITSG: "Gastrointestinal Tumor Study Group"; NCCTG: "North Central Cancer Treatment Group"; INT: "Intergroup".

INT-0114 no'lu "intergroup" (INT) çalışması 1990 yılında NIH konsensüs konferansında ameliyat sonrası standart tedavi KRT olarak kabul edildikten sonra^[16] standart protokol oluşturma çabasıyla aynı sene konferans sonrasında başlatılmıştır.^[4] Tüm hastalara bir kür KT sonrası (NCCTG 79-47-51 ve 86-47-51'dekine benzer olarak) 50-54 Gy'lik RT ve konkomitant KT uygulanmıştır. Her kolda teste edilen KT rejimi farklıdır (Tablo 3). Bu çalışmanın erken sonuçları herhangi bir fark saptanmadığı yönünde rapor edilmiştir.^[4] Aynı çalışmanın uzun dönem sonuçlarında da eşzamanlı KRT'de 5-FU'ya lökoverin veya levamizol eklenmesinin ek fayda sağlamayacağı sonucuna varılmıştır. Tam doz KRT'ye rağmen %56 yedi yıllık sağkalım ve %17 lokal başarısızlık oranları saptanmıştır.^[20]

Ameliyat sonrası KRT uygulanacak olguların belirlenmesinde NCI konsensüs konferansında pT3/4 ve/veya nod pozitif olgular belirtilse de konsensüs raporunda bildirilen "tam küratif rezeksiyonla cerrahi uygulanmış" ibaresi dikkat edilmesi gereken bir vurgulamadır.^[16] Rektum kanserinde cerrahi sonrası lokal kontrolü etkileyecek risk faktörleri değerlendirildiğinde cerrahi sınır payları, nodal hastalık durumunu değerlendirme metodu, cerrah ve kullandığı tekniğin önem arz ettiği fark edilmektedir. Yeterli cerrahi sınır payı ile rezeksiyonla kastedilen barsak duvarı boyunca uzunlamasına (longitudinal) olacak şekilde tümörün proksimal ve distal ucu ile çıkarılan spesmenin aynı taraftaki ucu arasında histopatolojik 3-5 cm'lik normal dokunun bulunmasıdır.^[21] Her ne kadar güncel uygulamalarda çok aşağı yerleşimli tümörlerde 1-2 cm pay verilerek intersfinkterik rezeksiyonla sfinkter/organ koruyucu cerrahi rezeksiyonlarla başarılı onkolojik yaklaşımlara ait çalışmalar bildirilse de bu çalışmaların hemen tamamında daha sonrasında anlatılacak ameliyat öncesi KRT'nin tedavi protokolünde bulunduğu da göz ardı edilmemelidir.^[22,23] Bağırsak çevresinde (sirküferensiyel radyal) tümör ile kesi yapılan kısım arasında en az 2 mm'lik ideali 5 mm'lik cerrahi sınır payı olması gerekmektedir.^[21] Radyal cerrahi sınırın 1 mm ve altında saptandığı durumlarda cerrahi R1 (mikroskopik reddü mevcut) olarak değerlendirilmeli ve ameliyat sonrası RT protokolü buna göre ayarlanmalıdır.

Standart radikal cerrahi uygulanmış olgularda N0 hastalık varlığının kabul edilmesi için en az 12-14 lenf nodunun disseke edilerek histopatolojik olarak incelenmesi gereklidir.^[20] Tüm dünyada kabul edilen standart radikal cerrahi şekli TME'dir. Cerrahin tekniği ve tecrübesi yapılan çalışmalarda lokal kontrol ve sağkalımı etkileyen önemli bir prognostik faktör olarak saptanmıştır.^[24-26]

Eşzamanlı uygulanan kemoterapötik olarak üzerinde en fazla çalışılan ajan fluoropirimidinlerdir. Bu konudan farklı bir bölümde bahsedileceğinden detaya girilmeyecek ancak eşzamanlı uygulamadaki önemli hususlar belirtilecektir. Yapılan çalışmalarda 5FU'ya LV eklenmesinin ek katkısı olmadığı gösterilmiştir.^[20] Bolus yerine devamlı infüzyon şeklinde (Dİ) 5-FU uygulamasıyla hematolojik toksisitede azalma sağlanmaktadır.^[27] Geçmişteki ameliyat sonrası KRT çalışmalarından elde edilen sonuç ise ameliyat sonrası dönemde bolus yerine Dİ KT uygulaması ile sağkalımda anlamlı artış olmasıdır. Bu çalışmadaki olguların çoğunluğunun nod pozitif olduğu vurgulanmalıdır.^[18]

Ameliyat Öncesi Radyoterapi

Ameliyat öncesi (neoadjuvant) tedavi rektal kanserde dünyada üzerinde en çok araştırma yapılan ve kabul gören tedavi modalitesidir. Ameliyat öncesi tedavi kapsamında iki metot bulunmaktadır: kısa süreli (5 fraksiyonda 25 Gy) RT (KSRT) ve uzun süreli (28 fraksiyonda 50,4 Gy) RT ile eşzamanlı KT (kombine tedavi) (USKRT). KSRT'nin tarihsel gelişimine baktığımızda 1970'lerde "Memorial Sloan-Kettering" ve "Veterans Administration" tarafından ilk çalışmaların yapıldığı fark edilmektedir. Ancak ülkelerin sağlık politikalarına paralel olarak Kuzey Amerika'da ameliyat sonrası tedaviler daha sık kullanılmaktadır. Ayrıca 1980'de kolon ve rektum kanserinde cerrahiye KT eklenmesiyle %10-15'lik sağkalım artışı gösterilmesi nedeniyle ameliyat sonrası RT'ye KT de eklenmiştir. RT'ye KT eklenmesiyle ilave %10-15'lik sağkalım artışı daha sağlanması bu konuya olan ilgiyi artırmıştır. Kuzey Amerika'da ameliyat sonrası KRT uzun süre standart tedavi protokolü olarak devam etmiştir.^[16] Kolon ve rektum kanserinde KT'nin deneysel olduğunun düşünüldüğü Hollanda, İngiltere ve İskandinav ülkelerinde kısa süresi

ile uygulanması daha kolay ve ucuz olan KSRT yaygın kabul görmüştür. Dolayısıyla bu konudaki birçok çalışma kuzey Avrupa ile İskandinav ülkelerinde gerçekleştirilmiştir.

Radyoterapi uygulanmış bir tümörde hücre nekrozu gerçekleşmesi için zamana ihtiyaç vardır. Bu sayede nodal hastalık ve primer tümör boyutunda azalma sağlanarak tümör evresi geriletelebilmekte (downstaging) ve anrezektabl/ sınırda rezektabl tümörlere radikal cerrahi uygulanabilmekte, alt rektum yerleşimli çok distal tümörlerde sfinkter korunmaya çalışılabilmektedir. Bu durum KSRT uygulamasından hemen sonra cerrahi uygulanan yöntem de çok seyrek sağlanabilmektedir. Bu olgularda USKRT'nin endike olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla KSRT ancak rezektabl kT3 kanserlerde USKRT'ye bir alternatif olarak gözükmemektedir.

Adjuvant RT'nin uygulandığı 22 randomize ça-

lışmadaki (14'ü ameliyat öncesi ve sekizi ameliyat sonrası RT çalışması) 8507 hastayı kapsayan bir diğer meta-analizde dozlar kıyaslanmak üzere biyolojik efektif dozları (BED) hesaplanarak "Linear Quadratic" zamanlarına (LQ-time) göre sıralanmıştır.^[9] Meta-analiz asıl olarak çelişkili sonuçları nedeniyle hangisinin daha etkin olduğuna karar verilemeyen ameliyat öncesi ve sonrası RT uygulamalarını kıyaslama amacıyla dizayn edilmiş olmasına rağmen gruplardaki RT doz ve fraksiyonasyonun heterojenitesi araştırmacıları radyobiyojik hesaplamalara yönlendirmiştir. Bu analizdeki ameliyat öncesi RT araştırmaları LQ-zamanlarına göre 20 Gy altı, 20-30 Gy arası ve 30 Gy üzerinde (maksimum 37.5 Gy) olmak üzere üç grupta toplanmıştır. BED; fraksiyon başına düşen doz, toplam doz ve toplam süre gibi radyobiyojik parametrelere dayanan bir kavramdır. Lokal nüksler; ameliyat sonrası RT'ye kıyasla 30 Gy ve üzerinde BED'i bulunan ameliyat

Tablo 4

Ameliyat öncesi-sonrası radyoterapinin avantaj ve dezavantajları^[33]

Ameliyat öncesi radyoterapi avantajları:

1. Primer tümör hacmini azaltarak cerrahi rezeksiyonun yapılabilmesini sağlar.
2. Bölgesel lenf nodlarında kontrolü sağlar.
3. Sfinkter koruyucu cerrahiye olanak sağlayabilir.
4. Oksijenlenmenin daha iyi olması nedeniyle radyoterapi etkinliği daha fazladır.
5. Cerrahi sırasında ekilebilecek canlı tümör hücre oranını azaltır.
6. Akut ince bağırsak hasarları daha az görülür.
7. Lokal bölgesel nüksleri azaltır.
8. Işınlanmış dokular rezeke edilerek sağlıklı doku ile anastomoz oluşturulabilir.

Ameliyat öncesi radyoterapi dezavantajları:

1. Erken evre veya metastatik tümörlerde gereksiz tedavi olabilir.
2. Yanlış cerrahi teknik seçimine yönlendirebilir.
3. Asıl tedavi olan cerrahiye geciktirir.
4. Ameliyat sonrası perineal komplikasyonlar artar.
5. Yara iyileşmesi bozulabilir.

Ameliyat sonrası radyoterapi avantajları:

1. Histopatolojik bulgulara dayanarak hasta seçimi daha uygun yapılır.
2. Lokal nüksleri azaltır.
3. Kalıntı hastalık durumunda tümör kontrolünü sağlar.
4. Yüksek riskli bölgeler cerrahi klipsle belirlenir.
5. İnce bağırsaklar cerrahi sırasında radyoterapi alanı dışına alınarak hasar oranı azaltılabilir.

Ameliyat sonrası radyoterapi dezavantajları:

1. Vaskülaritenin bozulması nedeniyle radyoduyarlılık azalır.
2. Rezektabilitiyi artırıcı veya organ koruyucu cerrahilere yönlendirici bir etkisi yoktur.
3. Cerrahiden kaynaklanan yapışıklıklar nedeniyle ince barsak hasar riski artar.
4. Abdominoperineal rezeksiyon sonrasında perineal skarın tedaviye alınması ve radyoterapi alanlarının büyümesi gerekebilir.
5. Anastomozun tamamı ışınlandığından stenoz gelişebilir.

öncesi RT grubunda tek başına cerrahi uygulanan olgulara kıyasla lokal kontrolde anlamlı artış saptanmıştır ($p=0.01$). Ameliyat sonrası RT ile lokal nüksler %37 oranında azaltılmakta iken bu oran ameliyat öncesi RT kolunda %57'dir ($p=0.01$). Ameliyat öncesi RT grubunda rektum kanserine bağlı ölümler %46 iken cerrahi kolunda %50 olarak bildirilmiştir ($p=0.0003$). Kansere bağlı ölüm açısından ameliyat öncesi RT ile tek başına cerrahiye kıyasla anlamlı azalma ($p=0.00002$) saptanırken ameliyat sonrası RT'ye kıyasla fark ($p=0.2$) tespit edilmemiştir. Sağkalım analizlerinde cerrahiye RT eklenmesiyle (ameliyat öncesi veya sonrası) sağkalımda sınırdan artma sağlanırken ($p=0.06$), ameliyat sonrası RT uygulamasının sağkalıma katkısı saptanmamıştır ($p=0.4$). Ameliyat öncesi RT eğer 30 Gy ve üzeri BED'le de uygulanmışsa sağkalım avantajı sağlamaktadır ($p=0.04$). Tüm çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde ameliyat öncesi RT ile lokal kontrol, hastalısız ve genel sağkalımda artma kaydedilmiştir. Bu meta-analizde vurguladığı en can alıcı husus ise yeterli dozlarda uygulanan ameliyat öncesi RT'nin biyolojik etki açısından ameliyat sonrası RT'ye üstün olmasıdır. Başka bir deyişle göreceli düşük doz ameliyat öncesi RT yüksek doz ameliyat sonrası RT'den daha etkindir. Her iki modalitenin avantaj ve dezavantajları mevcuttur (Tablo 4).

Ameliyat sonrası RT'ye KT eklenmesiyle elde edilen başarılı sonuçlar çalışmacıları Faz II ameliyat öncesi KRT (USKRT) açısından yüreklendirmiştir. Bu çalışmalarda 1.8-2 Gy'lik fraksiyonlarla toplam 45-50,4 Gy RT eşzamanlı KT ile beraber uygulanmakta, KRT bitiminden dört-sekiz hafta sonrasında cerrahi yapılmaktadır. Tek başına RT

uygulamalarında %6-12 olan patolojik tam yanıt (pTY) oranları USKRT ile %15-26'lara yükselmiştir.^[28,29] Tedaviler öncesinde abdominoperineal rezeksiyon (APR) önerilen kT3N0 olgularda sfinkterin korunabilmesi amacıyla uygulanan faz II ameliyat öncesi USKRT çalışma sonuçları Tablo 5'te sunulmaktadır.

Uzun süreli KRT sonuçları yüz güldürmeye devam ettikçe çalışmacılar Kuzey Amerika'da standart olan ameliyat sonrası KRT'yi sorgulamaya başlayıp ikisini kıyaslayan çalışmalar düzenlemişlerdir. Bu konuda düzenlenmiş üç büyük randomize çalışma mevcuttur. Bunlardan ilki olan "Intergroup 0417 çalışması yetersiz hasta alımı nedeniyle 53 hasta ile kapatılmıştır. Diğer çalışma "National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project" (NSABP) R-03 çalışmasıdır. Bu çalışmaya primer sonlanım noktaları açısından 900 hasta alımı planlanmışken 267 hasta sonrası çalışmaya hasta katılımının kötü olması nedeniyle erken kapatılmıştır (130 olgu ameliyat öncesi, 137 olgu ameliyat sonrası kolda). Yaş ve cinsiyete göre tabakalandırma yapılarak randomize edilmiş 253 olguya ait veriler analiz edilerek bildirilmiştir. Ön sonuçlarında USKRT uygulaması ile artmış pTY bildirilmiştir.^[30] Beş yıllık sonuçlarına göre ameliyat öncesi ve sonrası KRT sırasıyla sfinkterin korunması %48'e karşılık %39 ($p=0.17$), pTY %17'ye karşılık %0 ($p<0.0001$), pelvik nüks %5'e karşılık %9 ($p=0.50$), genel sağkalım %74'e karşılık %66 ($p=0.44$) ve hastalısız sağkalım %64'e karşılık %53 ($p=0.08$) şeklinde rapor edilmiştir.^[31,32]

Ameliyat sonrası KRT'ye kıyasla ameliyat öncesi KRT'nin yerini net belirleyen çalışma Alman Rektal Kanseri Grubu'nun CAO/ARO/A10-94

Tablo 5

APR öngörülen kT3 olgularda preoperatif KRT faz II çalışma sonuçları

Çalışma [Kaynak]	n	RT (Gy)	Lokal kontrol (%)	Sfinkter korunma (%)	GS (%)	Bağırsak fonksiyonları
Wagman 1998 ^[29]	16	50.4	100 (5y)	77	64 5y	%85 iyi
Rounet 1995 ^[35]	27	60	93	78	83 2y	–
Mohiuddin 1998 ^[36]	52	45-60	86	–	85 5y	%90 kabul edilebilir
Bosset 2000 ^[37]	60	45	92 (5y)	58	60 5y	kabul edilebilir

Tablo 6

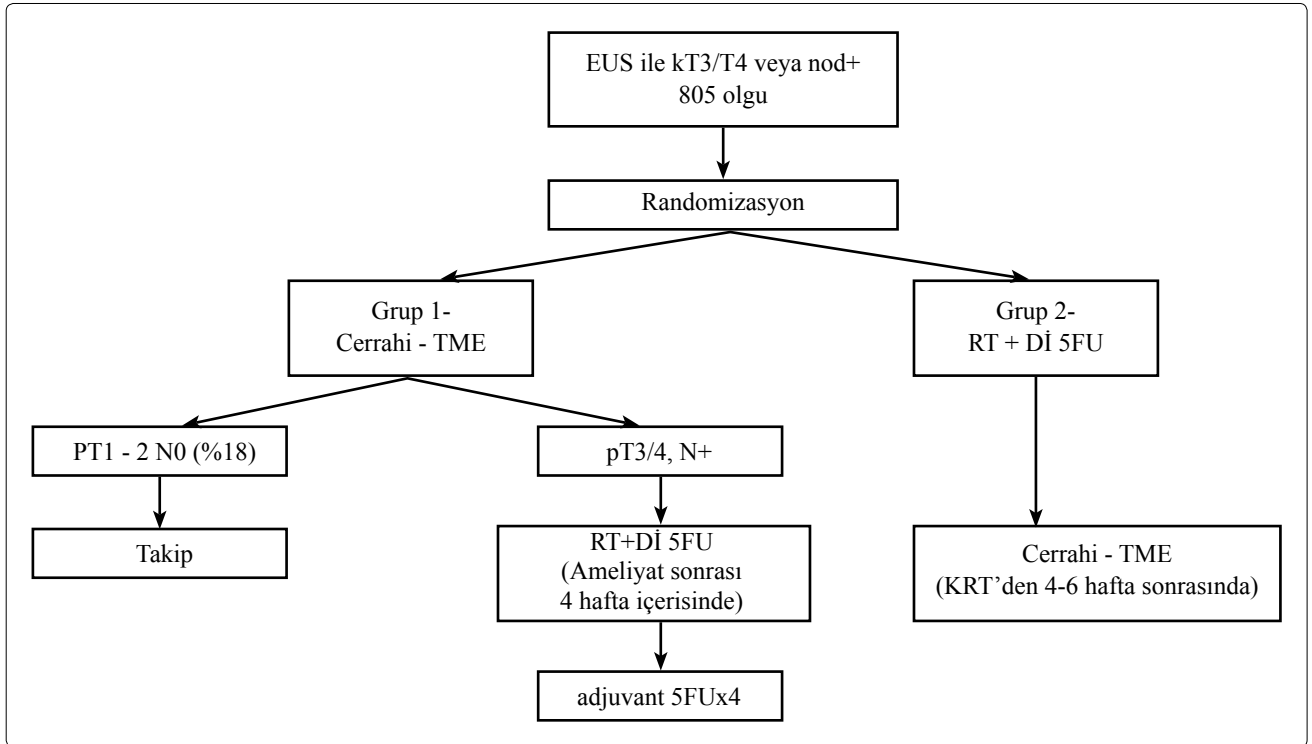
Alman Rektal Kanser Grubu CAO/ARO/AIO-94 çalışması beş yıllık sonuçları

Parametre	Ameliyat öncesi KRT (%)	Ameliyat sonrası KRT (%)	p
Planlanan şekilde RT'yi tamamlama	92	54	<0.001
Planlanan şekilde KT'yi tamamlama	89	50	<0.001
Gr 3/4 akut toksisite	27	40	0.001
Gr 3/4 geç toksisite	14	24	0.01
Patolojik tam yanıt	8	0	<0.001
Sfinkter korunması**	39	19	0.004
Pelvik nüks	6	13	0.006
Uzak metastaz	36	38	Anlamsız
Hastaliksız sağkalım	65	68	Anlamsız
Genel sağkalım	74	76	Anlamsız

[33]* CAO/ARO/AIO: Chirurgie Arbeitsgemeinschaft für Onkologie/Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie/Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; RT: Radyoterapi; KRT: Kemoradyoterapi; Gr: grade. *: Olguların %18'inde (1. koldaki) pT1-2N0 hastalık saptanmıştır. **: Distal rektum yerleşimli 194 olguya ait analiz sonuçlarını göstermektedir.

kodlu çalışması olmuştur (Şekil 1).^[33] Çalışmada her iki kolda da pelvik 50.4 Gy'lik RT uygulanmış, ameliyat sonrası kolda 5.4 Gy'lik boost alanı eklenmiştir. KT 5-FU 1 g/m²/gün dozlarında RT'nin birinci ve beşinci haftalarında 120 saatlik

devamlı infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Her iki koldaki olgular sonrasında 500 mg/m²/gün'den her dört haftada bir beş gün olacak şekilde toplam dört kür ameliyat sonrası KT almışlardır. Çalışmadaki tüm cerrahlar TME konusunda eğitilmiş ve tecrü-



Şekil 1. Alman Rektal Kanser Grubu CAO/ARO/AIO-94 çalışması dizaynı.^[73] EUS: Endorektal ultrasonografi; TME: Total mezorektal eksizyon; RT: Radyoterapi; Dİ: Devamlı infüzyon; FU: Fluorourasil; KRT: Kemoradyoterapi; CAO/ARO/AIO: Chirurgie Arbeitsgemeinschaft für Onkologie/Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie/Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie.

beli ekipten oluşmaktadır ve tedaviler öncesinde öngörülen cerrahi açısından görüşleri istenmiştir. Çalışmaya ait beş yıllık sonuçlar Tablo 6'da sunulmaktadır. Bu çalışma ile ameliyat sonrası tedaviye kıyasla ameliyat öncesi KRT'nin tümör evresinde belirgin gerileme sağladığı (down-staging), lokal kontrolde artış olduğu, hasta toleransının daha iyi olduğu, daha az akut-geç toksisite ve azalmış ameliyat sonrası tedaviyi tamamlama zorluğu olduğu ve distal yerleşimli tümörlerde muhtemel artmış sfinkter korunma oranları bildirilmiştir. Sağkalım sonlanım noktalarının en az ameliyat sonrası KRT'ye benzer olduğu ve pTY oranlarının artırılması için yeni ajanların tedaviye eklenmesine ihtiyaç olduğu konusu da bu çalışma sonuçları ile gündeme gelmiş diğer önemli bulgulardır.

Yapılan birçok çalışma verilerinin yayınması sonrasında Kuzey Amerika da dahil tüm dünyada lokal ileri evre rektal kanserli olgularda standart yaklaşım ameliyat öncesi USKRT olarak kabul görmüştür. KSRT'nin ameliyat sonrası RT'ye üstünlükleri gösterilse de USKRT ile kıyaslandığında ancak rezektabl kT3 kanserlerde bir alternatif olarak gözükmektedir.

Kaynaklar

1. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983;52(7):1317-29. [CrossRef](#)
2. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988;61(7):1408-16. [CrossRef](#)
3. Willett CG, Lewandrowski K, Donnelly S, Shellito PC, Convery K, Eliseo R, et al. Are there patients with stage I rectal carcinoma at risk for failure after abdominoperineal resection? *Cancer* 1992;69(7):1651-5. [CrossRef](#)
4. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, Benson AB 3rd, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2030-9.
5. Janoray P, Faivre J, Milan C, Horiot JC, Klepping C, Koeklin M, et al. Postoperative radiotherapy of rectal cancer. A retrospective study within the population of the Department of Côte-d'Or. [Article in French] *Gastroenterol Clin Biol* 1983;7(5):451-6. [Abstract]
6. Mameghan H, Gray BN, de Zwart J, Richer R, Burns I,

- Hurley R, et al. Adjuvant post-operative radiotherapy in rectal cancer: results from the ANZ Bowel Cancer Trial (Protocol 8202). *Australas Radiol* 1991;35(1):61-5.
7. Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, Boes GH, Sahmoud T, Schlag PM, et al. Radical surgery and post-operative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Surg* 1997;84(3):352-7. [CrossRef](#)
8. Adjuvant therapy of colon cancer--results of a prospectively randomized trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group. N Engl J Med* 1984;310(12):737-43. [CrossRef](#)
9. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-304. [CrossRef](#)
10. Balslev I, Pedersen M, Teglbaerg PS, Hanberg-Sorensen F, Bone J, Jacobsen NO, et al. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. *Cancer* 1986;58:22-8. [CrossRef](#)
11. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(1):21-9. [CrossRef](#)
12. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *Gastrointestinal Tumor Study Group. N Engl J Med* 1985;312(23):1465-72. [CrossRef](#)
13. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986;315(20):1294-5. [CrossRef](#)
14. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324(11):709-15. [CrossRef](#)
15. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, et al. Randomized controlled trial of post-operative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. *Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. Br J Surg* 1997;84(8):1130-5.
16. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264(11):1444-50. [CrossRef](#)
17. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol* 1992;10(4):549-57.
18. 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(8):502-7. [CrossRef](#)
19. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(5):388-96. [CrossRef](#)
 20. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB 3rd, Cummings B, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1744-50. [CrossRef](#)
 21. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH; Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26(3):350-7. [CrossRef](#)
 22. Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum* 2013;56(5):560-7. [CrossRef](#)
 23. Kuo LJ, Hung CS, Wang W, Tam KW, Lee HC, Liang HH, et al. Intersphincteric resection for very low rectal cancer: clinical outcomes of open versus laparoscopic approach and multidimensional analysis of the learning curve for laparoscopic surgery. *J Surg Res* 2013;183(2):524-30. [CrossRef](#)
 24. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB 3rd, Cummings B, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1744-50. [CrossRef](#)
 25. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000;356(9224):93-6. [CrossRef](#)
 26. Martling A, Cedemark B, Johansson H, Rutqvist LE, Holm T. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89(8):1008-13. [CrossRef](#)
 27. Unsal D, Tunc E, Uner A, Mentis B, Pak Y. Prognostic factors for survival in patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy for colorectal cancer. In: 7th World Congress on Gastrointestinal Cancer final program, summaries and abstract book. June 15-18,2005, Barcelona; 2005. p. 175.
 28. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3542-7. [CrossRef](#)
 29. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Reichman B, et al. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10(1):79-84.
 30. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JG, Paty PP. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):51-7. [CrossRef](#)
 31. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand HS, 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 National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997;40(2):131-9.
 32. Roh MS, Colangelo L, Wieand S, O'Connell M, Petrelli N, Smith R, et al. Response to preoperative multimodality therapy predicts survival in patients with carcinoma of the rectum. In: 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology June 05-08, 2004, New Orleans, LA, *J Clin Oncol* 2004. p. 246.
 33. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, 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. [CrossRef](#)
 34. 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(17):1731-40. [CrossRef](#)
 35. Ünsal D, Akmansu M. Kolorektal kanserlerde adjuvant RT. *Hematoloji-Onkoloji Güncel Derleme Dergisi* 2003;5(4):181-92.
 36. Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB, Dravet F, Saint Aubert B, Pradel J, et al. Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation. Functional and oncologic results. *Ann Surg* 1995;221(1):67-73. [CrossRef](#)
 37. Mohiuddin M, Regine WF, Marks GJ, Marks JW. High-dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preservation surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(3):569-74. [CrossRef](#)
 38. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, Manton G, Pelissier EP, Mercier M, et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):323-7. [CrossRef](#)