

Rektum Kanserinde Preoperatif Tedavinin Yeri

THE ROLE OF PREOPERATIVE TREATMENT IN RECTAL CANCER

Dr. Cengiz GEMİCİ

Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, İSTANBUL

ÖZET

Radyoterapi ve/veya kemoterapi sayesinde organ koruyucu tedavi uygulamaları giderek artmaktadır. Bu yaklaşımlar bazı kanserlerde ve uygun hastalarda standart tedavi olarak yerlerini almışlardır (Meme kanseri, Baş-boyun kanserleri vs.). Preoperatif radyo±kemoterapi sonrası sfinkter koruyucu cerrahi, rektum kanserli uygun hastalarda organ koruyucu tedavi olarak yerini alan bir başka uygulamadır.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, preoperatif tedavi

SUMMARY

There is progressive increase in organ preserving treatments by virtue of radiotherapy and or chemotherapy. These treatment approaches have taken their place as standart treatment for suitable cancer patients (Breast cancer, Head and Neck cancers e.t.c.). Sphincter-sparing surgery after preoperative radio±chemotherapy is another treatment modality that takes its place as organ preserving approach for suitable rectal cancer patients.

Keywords: Rectal cancer, preoperative treatment

Rektum kanserinin tedavisinde; cerrahideki, onkolojideki ve radyolojideki gelişmelere paralel olarak belirgin değişiklikler olmuştur. Stapler cihazının katkıları ve kolo-anal anastomozların daha sık uygulanmasıyla gelişen tecrübeler, endorektal ultrasonografi ve pelvik, anal MRI sayesinde hastalığın klinik evresinin ve yaygınlığının daha doğru belirlenebilmesi ve cerrahi öncesi radyo ± kemoterapi sayesinde patolojik tam cevap ya da down-staging sağlanabilmesi tedavi yaklaşımındaki değişikliklerdeki en önemli sebeplerdir.

Rektum kanserinde klasik tedavi yaklaşımı, önce cerrahi ve sonrasında belirlenecek patolojik evreye göre planlanacak postoperatif tedavi şeklindedir (1). Bu yaklaşımın en önemli özelliği, hastalığın patolojik evresinin kesin belirlenmesi ve bu sayede postoperatif adjuvant tedavinin sadece gereken hastalara uygulanmasıdır (T₃, T₄ ve N+ olgular).

Rektum kanserinde cerrahi sonrasında uygulanması gereken adjuvant tedavi radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonudur (Combined Modality Therapy) (1,2). Adjuvant tedavideki bu standart; Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubunun (GITSG) ve Mayo/North Central Kanser Tedavi Grubunun cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonunu randomize ettiği faz III çalışmalarda, lokal kontrol ve sağkalım avantajı göstermeleri sonucu sağlanmıştır (3,4,5). 1990 yılında kombine modal tedavi (RT + KT), Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün düzenlediği konsensus konferansı ile cerrahi sonrası standart adjuvant tedavi olarak kabul edilmiştir (1).

Günümüzde rektum kanserinde cerrahi öncesi radyo ± kemoterapi uygulamaları daha sık tercih edilmeye başlanmıştır. Bu değişikliğin belli başlı sebepleri şu şekilde sıralanabilir.

Preoperatif radyoterapi, cerrahi sırasında gelişebilecek ekim metastaz riskini azaltacaktır (6,7,8).

Preoperatif dönemde damarlanmanın tümör yatağında daha iyi olmasına bağlı olarak artacak oksijen basıncı sayesinde, radyoterapiye bağlı tümör ölümü postoperatif dönemdekine kıyasla daha fazla olacaktır (9,10).

Preoperatif radyo ± kemoterapi ile küçülen ya da kaybolan tümör nedeniyle organ koruyucu cerrahi imkanı sağlanacaktır ki bu rektum kanserinde preoperatif tedavi yaklaşımlarının gelişimindeki ve tercihindeki en önemli sebeptir (2,6,10,11,12,13).

Preoperatif dönemde uygulanacak radyo ± kemoterapinin erken ve geç yan etkileri, postoperatif dönemdekine kıyasla daha az gözlenmektedir (2,14,15,16,17,18).

Preoperatif radyoterapi sonrası, sfinkter fonksiyonu, postoperatif radyoterapi sonrası sfinkter fonksiyonuna kıyasla daha iyi bildirilmektedir (10,19,20,21).

Preoperatif dönemde radyoterapi ile eş zamanlı daha yüksek dozlarda kemoterapi uygulanabilir. Bu da radyoterapinin tümör üzerindeki etkisini arttırarak organ koruyucu tedavi imkanını daha fazla hastada mümkün kılacaktır (16,22).

Preoperatif tedavilerdeki en önemli çekince, erken evredeki hastalara (T₁, T₂, N₀) gereksiz yere radyo ± kemoterapi uygulanmasıdır. Ancak radyolojideki gelişmeler ve özellikle endorektal ultrasonografi sayesinde %90 doğrulukla evreyi belirlemek mümkün olduğundan bu çekince preoperatif tedavinin avantaj ve faydaları düşünüldüğünde yersizdir (23,24,25).

Rektum kanserinde preoperatif tedaviyi üç ana başlıkta incelemek daha doğru olacaktır.

1. T₃ (Rezektabil) rektum kanserinde preoperatif tedavi:

Son yıllarda Avrupa'daki birçok merkezde rezektabil rektum kanser tedavisinde, adjuvant postoperatif uygulanan radyoterapi yerini preoperatif radyoterapiye bırakmıştır. Bu merkezlerde; preoperatif radyoterapi artık rezektabil rektum kanser tedavisindeki yeni standart yaklaşımdır (6,26,27,28,29). Radyoterapi'nin cerrahi öncesine alınmasındaki en önemli neden bu uygulama ile tedavi toksisitesinde azalma ve etkinliğinde artma sağlanmasıdır (6,15,18,26,28).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 1990 yılında kolorektal kanserler için düzenlediği konsensus konferansında, T₃ rezektabil rektum kanser için kabul edilen adjuvant tedavide, radyoterapi cerrahi sonrasıdır (1). Ancak radyoterapinin cerrahi sonrası uygulanması erken ve geç toksisite

siteleri arttırmaktadır (14,19,26,30,31). Postoperatif dönemde radyoterapiye bağlı gelişen toksisitelerin en önemli nedeni cerrahi sonrası pelvise inen ve yapışan ince barsaklardır. Radyoterapi sahasında artan ince barsak volümü, oluşacak ince barsak hasarında artışa neden olacağından daha fazla hastada enterit, ishal ve cerrahi gerektirecek tıkanmalara yol açacaktır (2,6,10,14,15,18,26). Cerrahi öncesi uygulanacak radyoterapi ile daha az ince barsak volümü ışınlanacağından gelişecek erken ve geç yan etkiler azalacaktır (15,17,18,26). Preoperatif radyoterapi'nin bir başka olumlu etkisi de sfinkter fonksiyonu üzerinedir. Sfinkter fonksiyonu özellikle kolo-anal anastomozlu hastalarda radyoterapi'nin preoperatif uygulanması durumunda daha az etkilenmektedir (10,19,20,21).

Preoperatif radyoterapi'nin lokal kontrol katkısı postoperatif radyoterapi'nin lokal kontrol katkısından daha fazladır (18,26,28,32,33). Aynı doz preoperatif radyoterapi, aynı doz postoperatif radyoterapi'den radyobiyolojik nedenlerden dolayı daha etkilidir (32,34).

Preoperatif radyoterapinin rezektabil rektum kanserinde yerini belirlemek için temel alınması gereken yayın konu ile ilgili en fazla hastayı içermesi (1168 hasta) ve anlamlılık seviyesi yüksek olması nedeniyle (Level of Evidence-I) İsveç Rektal Kanser Çalışmasıdır (Swedish Rectal Cancer Trial) (28). Bu çalışmada preoperatif RT+ Cerrahi ile gözlenen lokal yineleme %11 iken sadece cerrahi ile gözlenen lokal yineleme %27 olup preoperatif radyoterapi ve cerrahi ile elde edilen lokal kontrol başarısı aynı zamanda uzak metastaz ve sağkalım üzerinde katkı sağlamıştır (28). İsveç Rektal Kanser Çalışmasından sonra aynı şekilde planlanmış Stockholm-II çalışmasında elde edilen lokal kontrol ve sağkalım katkıları benzerdir (33). Her iki çalışma kısmen ortak hastaları içersede toplam hasta sayıları sayesinde (1409 hasta) ve sonuçların birbirini teyid etmeleri dolayısı ile rezektabil rektum kanserinde preoperatif radyoterapinin önemini ve yerini belirlemek bakımından temel teşkil eden iki çalışmadır (28,33). Bu iki çalışmada preoperatif RT ile rezektabil rektum kanserli hastalarda sağlanan sağkalım katkısı, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nce kolon ve rektum kanserli hastalarda 1990 yılında standart postoperatif adjuvant tedavi olarak kabul edilen kemoterapinin ve kemoradyoterapinin sağladığı olduğu sağkalım katkısına eşdeğerdir (1,28,33).

Preoperatif RT+ Cerrahi'nin sadece cerrahi ile randomize edildiği bu ve benzeri diğer çalışmalara

rın yanısıra; preoperatif RT + Cerrahi'nin, Cerrahi + postoperatif RT ile randomize edildiği bir başka çalışmada radyoterapinin preoperatif dönemde uygulanmasının lokal kontrol ve komplikasyonlar açısından postop uygulanmasın-dan daha üstün olduğu teyid edilmiştir (18,26).

Operabil rektum kanserli hastalarda preoperatif radyoterapi'nin yerini belirliyen randomize çalışmalara ek olarak yayınlanmış üç meta-analiz sonucu mevcuttur (35,36,37,38). 1990 yılından sonra bildirilen randomize çalışmaları içeren son iki meta-analizde preoperatif radyoterapi sonrasında toplam sağkalımda, kansere bağlı sağkalımda ve lokal kontrol oranlarında sadece cerrahiye göre istatistiksel anlamlı olarak artma gözlenmektedir (36,37,38). Bu meta-analizlerde preoperatif radyoterapi Dukes A harici rezektabil rektum kanserli genç hastalarda standart yaklaşım olarak önerilmektedir (36,37,38). Sonuç itibari ile literatürde operabil rektum kanserli hastalara preoperatif radyoterapi uygulamak gerektiğine dair birçok birinci dereceden kanıt mevcuttur (18,26,28,33, 36,37,38).

Preoperatif radyoterapiye bağlı en önemli yan etki perioperatif dönem yara iyileşmesinde gecikme, perineal enfeksiyon ve erken evredeki hastalara (T_1 ve T_2) gereksiz yere radyoterapi uygulanma riskidir (6,18,28,32). Ancak İsveç Rektal Kanser Çalışması'nda preoperatif radyoterapinin olumlu etkisi (E-I dahil), tüm evredeki hastalarda aynı oranda mevcuttur. Ayrıca günümüzde radyolojik tetkiklerle %90 doğrulukla evreyi belirlemek mümkün olduğundan bu çekince yersizdir (23,24,25).

Preoperatif radyoterapi sonrası ilk 30 gün içinde gözlenen mortalite (Postoperatif mortalite) değerlendirildiğinde Stockholm-I çalışmasındaki gibi geniş alanlardan ve sadece iki alandan radyoterapinin uygulandığı çalışmalarda postoperatif mortalitenin sadece cerrahiye kıyasla arttığı gözlenmektedir (%8 vs %2), (36,39,40). Stockholm-II çalışmasında ve İsveç Rektal Kanser Çalışmasında radyoterapi tekniğinin iyileştirilmesi, sahaların küçültülmesi ve 3,4 alandan radyoterapi uygulanması sonucunda, radyoterapi sonrası gözlenen postoperatif mortalite sadece cerrahi uygulanan hastaların postoperatif mortaliteleri ile aynı oranlara düşürülmüştür (28,33,36). Stockholm-II çalışmasında gözlenen bir başka noktada cerrahi sonrası ilk 6 ay içerisinde preoperatif radyoterapi uygulanan hastalarda rektum kanseri haricindeki ölüm oranlarında artmadır. Bu artış özellikle yaşlı kardiyak hastalarda (>68) kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm oranlarında artış şeklindedir (%5 vs

%1). Bu ölümlerin radyoterapiye bağlı olarak artan tromboembolik komplikasyonlar nedeniyle olduğu düşünülmektedir (28,33). Preoperatif radyoterapi ile kansere bağlı ölüm oranları azalırken kanser haricindeki ölüm oranlarının (özellikle kardiyovasküler ölümlerin) artması preoperatif radyoterapi'nin sağkalım katkısını azaltmaktadır. Bu yüzden kardiyak ve yaşlı hastalarda preoperatif radyoterapi uygulamasına dikkat edilmesi yada bu hastalarda preoperatif radyoterapi uygulanmaması bu tedavinin sağkalım katkısını daha da arttıracaktır.

Rezektabil rektum kanserinde preoperatif radyoterapiye ait günümüzde sorgulanan ve araştırılan konular, preoperatif radyoterapiye kemoterapi eklenmesinin katkısının ne olacağı (EORTC 22921 faz III çalışması) (41), preoperatif radyoterapi ile cerrahi arasındaki sürenin ne kadar olması gerektiği (Stockholm-III çalışması) (33), mezorektal eksizyon ve preoperatif radyoterapinin randomize karşılaştırılması (42) ve 4-5 Gy yerine klasik fraksiyonlarla yapılan radyoterapinin morbidite ve mortalite açısından değerlendirilmesiyle ilgilidir (43).

Preoperatif radyoterapi (+ kemoterapi) yaygın olarak Avrupada, T_3 (rezektabil) rektum kanserinin tedavisinde artık standart tedavi yaklaşımıdır (6,26,27,28,44). Kuzey Amerika'da ise T_3 rektum kanserinde, preoperatif tedavi daha çok organ koruyucu amaçla tercih edilirken, tedavideki yerinin belirlenmesi için, halen devam eden randomize çalışmaların sonucu beklenmektedir (43,44,45). Bununla birlikte artık Kuzey Amerika'da da preoperatif tedavinin rezektabil rektum kanserinde adjuvant amaçla daha sık tercih edilmesi nedeniyle, konu ile ilgili yapılan randomize çalışmalara hasta katılımı azalmıştır. Inter group 0147 çalışması bu nedenle tamamlanamadan kapatılmıştır (2,6,10).

Sonuç olarak; preoperatif tedavi, T_3 rektum kanserinde erken ve geç dönemde daha az toksik olması, postoperatif tedaviye göre daha iyi lokal kontrol sağlanması ve sfinkter koruyucu cerrahiye imkan sağlanması gibi nedenlerle artık standart tedavi kabul edilebilir (36,37,38,46). Halen konu ile ilgili yürüyen iki randomize çalışma (NSABP R-03 ve Alman CAO/ARO/A10-94) preoperatif tedavilerin postoperatif tedavilere üstünlüğünü perçinleyecektir. Ön sonuçlarda bu yöndedir (43,45).

2. Unrezektabil (Lokal ileri) T_4 rektum kanserinde preoperatif tedavi:

Lokal ileri ya da unrezektabil rektum kanseri

heterojen bir grup oluşturur. Bu grup içerisinde küratif tedavi yaklaşımının düşünülmesini gerektiren marjinal rezektabil hastalıkla (Prostat, mesane, uterus invazyonu gibi enblok çıkartılabilecek T₄ hastalık), tedavinin palyatif olacağı pelvise invaze tümörler mevcuttur (47,48,49).

T₄ lokal ileri ve unrezektabil rektum kanserinde standart tedavi önce preoperatif tedavi ve sonrasında operabil olabilen olgularda cerrahidir (32,46,50). Preoperatif tedavi sonrası hastaların yarısında küratif cerrahi imkanı sağlanabilir (32,46,50).

T₄ hastalığa önemli prognostik faktör operasyon sonrası cerrahi sınırların (-) olup olmayacağıdır (22,50,51). Preoperatif tedavinin T₄ hastalığındaki en önemli katkısı unrezektabil ya da marjinal rezektabil hastalıkta downstaging ya da patolojik tam cevap sağlayarak cerrahi sınırlar (-) olacak şekilde operabilityi mümkün kılmaktır (22,50,51). Preoperatif tedaviden fayda görüp operabil hale gelen hastalarda hastaliksız sağkalımda, uzak metastaz gelişiminde ve lokal kontrol oranlarında katkı sağlanacaktır (32,51,52). British Medical Research Council tarafından T₄ hastalarda yapılan randomize çalışmada preoperatif tedaviye ait bütün bu katkılar gösterilmiştir (52). Ancak bu evre hastalarda 5 yıllık sağkalımlar hastalığın operabil olup olmayacağına da bağlı olarak çok iyi değildir (%20-50). Lokal nüks hala yüksek oranlardadır (32,46,53). Bu hastalarda lokal yinelemelere ve hastaliksız sağkalıma katkısı olan preoperatif tedavinin haricindeki bir başka uygulama da intraoperatif radyoterapidir (54,55). Intraoperatif radyoterapi uygulama zorluğu olmamakla birlikte ülkemizde teknik nedenlerle yapılmamaktadır.

Lokal ileri unrezektabil hastalıkta, preoperatif radyoterapiyle eş zamanlı kemoterapi uygulanması patolojik tam cevap oranlarını ve down staging'i ve dolayısıyla rezektabilityi artırır (22,50,56,57). Rezektabilite'deki artış lokal kontrol, uzak metastaz ve sağkalımda başarıyı arttıracaktır (22,50,51,56-60). Dolayısıyla preoperatif tedavide radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi muhakkak uygulanmalıdır. Radyoterapinin etkisini arttıracak yeni kemoterapötik ajanlar sonuçları da daha iyi yapabilir.

Artık günümüzde lokal ileri, unrezektabil rektum kanserinin standart tedavisi, preoperatif radyokemoterapi sonrası cerrahidir.

3. Sfinkter koruyucu amaçla preoperatif tedavi:

W.Ernest Miles tarafından 20. yüzyıl başlarında tarif edilen Abdominoperineal rezeksiyon uzun süre distal yerleşimli rektal kanserlerde standart

cerrahi yaklaşım olarak uygulanmıştır. Miles operasyonu tümörün ve çevresel lenf nodlarının enblok çıkarılması ile karsinolojik prensiplere uygun bir cerrahi olmakla birlikte hastaların hayat boyu kolostomiye bağlı kalmaları nedeniyle yaşam kalitelerini düşüren bir girişimdir (61). Kanser tedavisinde en önemli amaç şüphesiz sağkalım yüzdelerini yükseltmek olup bu amaç kadar önemli bir başka konuda bu hastaların yaşam kalitesinin ve konforunun artırılmasıdır (62). Kanserde yaşam kalitesini yükseltecek yaklaşımlar organın ve fonksiyonlarının korunması sayesinde mümkündür. Bu ya cerrahinin yaygınlığının sağkalım ve lokal kontrol başarısını bozmadan azaltılmasıyla ya da radyokemoterapi sayesinde mümkündür (63). Rektum kanserinin cerrahisindeki gelişmeler sayesinde artık birçok hastaya Miles operasyonu yerine sfinkter koruyucu cerrahi uygulanabilmektedir. Bu gelişmeler içerisinde en önemlilerinden birisi rektum kanserinde distal intramural yayılımın sanıldığı aksine çok fazla olmadığına anlaşılmıştır (64,65,66). Bu sayede Cole tarafından ortaya konulan 5 cm kuralı yerine 1-2 cm distal cerrahi sınır bırakılarak operasyon yapılabilmesi daha fazla hastada rektumun korunmasını mümkün kılmıştır (64,67,68,69). Distal cerrahi sınır kadar önem kazanan bir başka konuda çevresel cerrahi sınır ve mezorektal eksizyondur (64,70,71,72). Bütün bu gelişmeler içerisinde herhalde en önemlisi stapler cihazının katkısıdır. Cerrahideki bu gelişmelere rağmen anorektal bileşkeye 2 cm yada daha az mesafedeki tümörlerde sfinkter korunması preoperatif tedavi uygulamadan sadece cerrahi ile mümkün değildir (6,13,73).

Rektum kanserinde preoperatif tedavilerin tercihindeki en önemli sebep şüphesiz organ koruyucu cerrahi uygulanmasını sağlamaktır. Abdominoperineal rezeksiyon planlanmış dentate çizgiye yakın yerleşimli rektal tümörlerde preoperatif radyo ± kemoterapi ile sağlanacak tümör volümünde küçülme ya da tamamen kaybolma planlanan cerrahi girişimde (lokal yineleme riskini arttırmadan), değişikliğe yol açabilir (Abdominoperineal rezeksiyondan => Low anterior rezeksiyona ± koloanal anastomoz) (2,6,10,13,45,73).

Preoperatif tedavinin sfinkter koruyucu etkisini belirlemek için yapılması gereken ilk işlem, operasyonu yapacak olan cerrahin preoperatif tedavi öncesi hastayı değerlendirmesi ve netür bir cerrahi girişimin gerekli olduğunu bildirmesidir. Aynı değerlendirme preoperatif tedavi sonrası gene aynı cerrah tarafından yapılarak, hastanın tedaviden gördüğü etkinliğe göre başlangıçta planlanan

abdominoperineal rezeksiyon, sfinkter koruyucu operasyona çevrilebilecektir. Bu şekilde preoperatif tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme yapılan prospektif beş çalışmada organ koruyucu cerrahi uygulanan hastaların oranı ortalama %70 civarındadır. Her 3 hastadan 2'sinde preoperatif tedavi sonrası sfinkter koruyucu cerrahi mümkün hale gelmektedir (12,17,45,74,75). Dolayısı ile preoperatif tedavi sonrası organ koruyucu cerrahi uygulama imkanı sağlanabilmesi bir çok hastanın kolostomisiz yaşamını mümkün kılacaktır.

Sfinkter koruyucu amaçla uygulanacak preoperatif tedavide dikkat edilmesi gerekli hususlar vardır. Bu amaçla uygulanacak radyoterapi daha çok adjuvant tedavide uygulandığı şekliyle klasik fraksiyon ve sürede günlük 1.8-2 Gy'den haftada 5 kez, 3 yada 4 alandan, 4-6 hafta sürede, 45-50 Gy şeklinde uygulanmalı, kısa süreli yüksek günlük fraksiyonlardan (4-5 Gy/gün, toplam 25 Gy) yara iyileşmesinde ve muhtemel diğer yan etkilerde gözlenecek artışlar nedeniyle kaçınılmalıdır (2,6,10,13). Bu şekilde uygulanacak radyoterapi sayesinde postoperatif morbidite ve mortalitenin artması önlenecektir (13,36,76).

Preoperatif tedavi ile cerrahi arasında geçen sürede elde edilecek tam cevap ve downstaging için oldukça önemlidir (2,6,10,13). Preoperatif tedavi ile cerrahi arasında geçen süre arttıkça tümörde küçülme ve kaybolma yüzdeleri de artmaktadır (2,6,10,13,77). Bu amaçla önerilen süre, ortalama 6 haftadır (13,77).

Preoperatif tedavi sonrası organ koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda bildirilen sfinkter fonksiyonu oldukça iyi olup koloanal anastomoz uygulanacak hastalarda anastomozun çabuk ve kolay iyileşmesini sağlamak için ısınlanmamış barsağın mobilize edilip kullanılmasına dikkat edilmelidir (13,17,74).

Preoperatif radyoterapiye kemoterapi eklenmesi patolojik evreyi dahada düşüreceğinden sfinkter koruyucu cerrahi oranları artacaktır (11,13,16,17,22,56). Radyokemoterapi sayesinde daha fazla hastanın kolostomisiz yaşaması sağlanacaktır.

Özet olarak rektum kanserinde organ koruyucu amaçla preoperatif tedavi artık standart tedavidir.

SONUÇ

Günümüzde rektum kanserinin tedavisinde Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 1990 yılında standart kabul ettiği postoperatif ağırlıklı tedaviler artık yerlerini preoperatif ağırlıklı tedavilere bırakmışlardır.

Konuyla ilgili randomize çalışmaların tamamlanması sonrası düzenlenecek bir konsensus konferansı, yeni yaklaşıma resmiyet kazandıracaktır.

KAYNAKLAR

1. National Institutes of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-1450.
2. Minsky BD: Adjuvant therapy for rectal cancer: Results and controversies. *Oncology* 1998; 12: 1129-1139.
3. Douglas HO, Moertel CG, Mayer RJ: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1294-1295.
4. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL: Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
5. O'Connell MJ, Manterson JA, Weiland HS: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-507.
6. Mohiuddin M, Ahmed MM: Critical issues in the evolving management of rectal cancer. *Sem Oncol* 1997; 24: 732-744.
7. Hansen E, Wolff N, Knuechel R: Tumor cells in blood shed from the surgical field. *Arch Surg* 1995; 130: 387-393.
8. Porter GA, O'Keefe GE, Yakimets WW: Inadvertent perforation of the rectum during abdominoperineal resection. *Am J Surg* 1996; 172: 324-327.
9. Steel G: The oxygen effect. In Arnold eds. *Basic clinical radiobiology, second edition*. London 1997; 132-140.
10. Minsky BD: The role of adjuvant radiation therapy in the treatment of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1997; 11: 679-697.
11. Janjan NA, Khao VS, Abbruzzese J: Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1027-1038.
12. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM: Sphincter preservation with pre-operative radiation therapy (RT) and coloanal anastomosis: Longterm follow-up (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 67.
13. Minsky BD: Sphincter preservation in rectal cancer. *Int J. Clin Oncol* 1999; 4: 2-8.
14. Minsky BD, Conti JA, Huang Y: The relationship of acute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients receiving combined modality therapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1409-1416.

15. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N: Combined modality therapy of rectal cancer: Decreased acute toxicity with the preoperative approach. *J. Clin Oncol* 1992; 10: 1218-1224.
16. Valentini V, Coco C, Cellini N: Preoperative chemoradiation with cisplatin and 5-fluorouracil for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 1175-1184.
17. Grann A, Minsky BD, Cohen AM: Preliminary result of preoperative 5-fluorouracil, low dose leucovorin and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 515-522.
18. Pahlman L, Glimelius B: Pre-or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma: Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990; 211: 187-195.
19. Kollmorgen CF, Meagher AP, Pemberton JH: The long term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer on bowel function. *Ann Surg* 1994; 220: 676-682.
20. Paty PB, Enker WE, Cohen AM: Long term functional results of coloanal anastomosis for rectal cancer. *Am J Surg* 1994; 167: 90-94.
21. Lewis WC, Williamson MER, Kuzu A: Potential disadvantages of postoperative adjuvant radiotherapy after anterior resection for rectal cancer: a pilot study of sphincter function, rectal capacity and clinical outcome. *Int J Colorect Dis* 1995; 10:133-137.
22. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ: Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 883-888.
23. Herzog U, vonFlue M, Tondelli P: How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 127-134.
24. McNicholas MM, Joyce WP, Dolan J: Magnetic resonance imaging of rectal carcinoma: A prospective study. *Br J Surg* 1994; 81: 911-914.
25. Bernini A, Deen KI, Madoff RD: Preoperative adjuvant radiation with chemotherapy for rectal cancer: Its impact on stage of disease and role of endorectal ultrasound. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 131-135.
26. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L: Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: Final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 564-572.
27. Conférence de consensus: Le choix des thérapeutiques du cancer du rectum. *La Lettre du Cancérologue* 1995; 4: 12-17.
28. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.
29. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B: Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organisation on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Ann Surg* 1988;208:606-614.
30. Miller RC, Martenson JA, Sargent DJ: Acute diarrhea during rectal adjuvant postoperative pelvic radiation therapy with or without 5-fluorouracil: a detailed analysis of toxicity from a randomized North Central Cancer Treatment Group Study. *Proc ASCO* 1998; 17: 279a.
31. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR: Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: Initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2030-2039.
32. Bleiberg H, Rougier P, Wilke HJ: Preoperative treatment of rectal cancer. In Martin Dunitz eds. *Management of colorectal cancer, first edition.* 1998:153-166.
33. Martling A, Holm T, Johansson H: The Stockholm-II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: Long-term follow-up of a population based study. *Cancer* 2001;4:896-902.
34. Glimelius B, Isacson J, Jung B: Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997;37:281-287.
35. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC: Adjuvant therapy of colorectal cancer: why we still don't know. *JAMA* 1988; 259: 3571-3578.
36. Camma C, Giunta M, Fioricia F: Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008-1015.
37. Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 1291-1303.
38. Fietkau R: Meta-analysis of preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: improvement of overall survival rate, tumor-specific survival rate and local recurrence control by preoperative radiotherapy. *Strahlenther Oncol* 2001; 177: 681-682.
39. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE: Stockholm Colorectal Cancer Study Group. The Stockholm I trial of pre-operative short-term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomised trial. *Cancer* 1995; 75: 2269-2275.
40. Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH: Long-term results of a randomised trial of short course low-dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur*

- J Cancer* 1994; 30: 1602-1606.
41. Bosset JF, Pelissier EP, Mantion G: Concomitant preoperative radiochemotherapy for rectal cancers. *Ann Chir* 1996; 50: 302-310.
 42. Marijnen CA, Kapiteijn E, van De Velde CJ: Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 817-825.
 43. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C: Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. A progress report of a phase-III randomized trial (Protocol CAO/ARO/A10-94). *Strahlenther Oncol* 2001; 177: 173-181.
 44. Wils J, O'Dwyer P, Labianca R: Adjuvant treatment of colorectal cancer at the turn of the century: European and US perspectives. *Ann Oncol* 2001; 12: 13-22.
 45. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N: 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: 131-139.
 46. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA: Cancer of the rectum. In Lippincott Williams Wilkins eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, sixth edition. 2001: 1271-1319.
 47. Law WL, Chu KW, Choi HK: Total pelvic exenteration for locally advanced rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 78-83.
 48. Goldberg JM, Piver MS, Hempling RE: Improvements in pelvic exenteration: factors responsible for reducing morbidity and mortality. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 399-406.
 49. Cohen AM, Minsky BD: Aggressive surgical management of locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:432-438.
 50. Videtic GMM, Fisher BJ, Perera FE: Preoperative radiation with concurrent 5-Fluorouracil continuous infusion for locally advanced unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 319-324.
 51. Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R: Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51: 153-160.
 52. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomized trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable, locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1605-1610.
 53. Gunderson LL, Tepper JE: Rectal cancer. In Churchill Livingstone eds. *Clinical radiation oncology*, first edition. 2000:728-747.
 54. Nakfoor BM, Willet CG, Shellito PC: The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg* 1998;228:194-200.
 55. Kallinowski F, Eble MJ, Buhr HJ: Intraoperative radiotherapy for primary and recurrent rectal cancers. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:191-194.
 56. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N: Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by 5-FU and high dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 79-84.
 57. Frykholm G, Glimelius B, Pahlman L: Preoperative irradiation with and without chemotherapy (MFL) in the treatment of primary non-resectable adenocarcinoma of the rectum. Results from two consecutive studies. *Eur J Clin Oncol* 1989; 11: 1535-1541.
 58. Nakfoor BM, Willet CG, Shellito PC: The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 194-200.
 59. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA: Intraoperative electron and external beam irradiation with or without 5-fluorouracil and maximum surgical resection for previously unirradiated, locally recurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1379-1395.
 60. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA: Locally advanced primary colorectal cancer. Intraoperative electron and external beam irradiation (+) 5FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 601-614.
 61. Renner K, Rosen HR, Novi G: Quality of life after surgery for rectal cancer: do we still need a permanent colostomy? *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1160-1167.
 62. Djulbegovic B, Sullivan DM: Principles of reasoning and decision making in oncology. In Churchill Livingstone eds. *Decision Making in Oncology Evidence-Based Management*, first edition. 1997: 1-15.
 63. Mornex F, Mazon JJ, Droz JP: Concomitant Chemoradiation: Current Status and Future. In Elsevier eds. 1999; 149-155.
 64. Heriot AG, Kumar D: Adjuvant therapy for resectable rectal and colonic cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 300-309.
 65. Pollet WC, Nicholls RJ: The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1983; 198: 159-163.
 66. Williams NS, Dixon MF, Johnston D: Reappraisal of the 5 cm rule of distal excision for carcinoma of the rectum: A study of distal intramural spread

- and of patients' survival. *Br J Surg* 1983; 70: 150-154.
67. Williams NS, Johnston D: Survival and recurrence after sphincter saving resection and abdominoperineal resection for carcinoma of the middle third of the rectum. *Br J Surg* 1984; 71: 278-282.
 68. Fick TE, Baeten CG, von Meyenfeldt MF: Recurrence and survival after abdominoperineal and low anterior resection for rectal cancer without adjunctive therapy. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 105-108.
 69. Amato A, Pescatori M, Buti A: Local recurrence following abdominoperineal excision and anterior resection for rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 317-322.
 70. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ: Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341: 457-460.
 71. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML: Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 335-346.
 72. Scott N, Jackson P, al-Jaberi T: Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal carcinoma. *Br J Surg* 1995; 82: 1031-1033.
 73. Mohiuddin M, Regine WF, Marks GJ: 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: 569-574.
 74. Rouanet P, Fabre JM, Dubois JB: Conservative surgery for low rectal carcinoma after high-dose radiation: Functional and oncologic results. *Ann Surg* 1995; 221: 67-73.
 75. Maghfoor I, Wilker J, Kuvshinoff B: Neoadjuvant chemoradiotherapy with sphincter sparing surgery for low lying rectal cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 274.
 76. Holm T, Rutqvist LE, Johansson H: Postoperative mortality in rectal cancer treated with or without preoperative radiotherapy: Causes and risk factors. *Br J Surg* 1996; 83: 964-968.
 77. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J: Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2396.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Cengiz GEMİCİ

İnönü cad. Akasya Apt. No.76/55

Kozyatağı, İSTANBUL