

Lokal İleri Evre Rektum Kanserinde Preoperatif Kısa Süreli Radyokemoterapi: İki Farklı Radyoterapi Fraksiyonasyon Şemasının Karşılaştırılması

PREOPERATIVE SHORT-TERM RADIOCHEMOTHERAPY IN LOCALLY-ADVANCED RECTAL CANCER: COMPARISON OF TWO DIFFERENT RADIOTHERAPY FRACTIONATION REGIMENS

Dr. Serdar SÜRENKÖK,^a Dr. Kaan OYSUL,^a Dr. Murat BEYZADEOĞLU,^a
Dr. Müjdat BALKAN,^b Dr. Yücel PAK^a

^aRadyasyon Onkolojisi AD, ^bGenel Cerrahi AD, GATA, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmada, lokal ileri evre rektum kanserinde preoperatif kısa süreli kemoradyoterapinin farklı fraksiyonasyon şemalarında lokal pelvik başarısızlık, sağkalım, toplam sağkalım, tedavi komplikasyonları ile radyokemoterapinin sfinkter koruyucu cerrahi üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: 1995-1999 yılları arasında lokal ileri evre rektum kanseri tanısı konmuş 32 olguya kısa süreli preoperatif radyoterapiyle birlikte eş zamanlı 5-Fluorouracil (5-FU) kemoterapisi uygulanmıştır. Olgular, uygulanan radyoterapi fraksiyonasyon şemasına göre iki gruba ayrılmıştır. Grup 1'de 18 olguya 500 cGy/fr/gün dozunda, 4 ardışık günde, toplam 2000 cGy ve grup 2'de ise 14 olguya da 500 cGy/fr/gün dozunda, 5 ardışık günde, toplam 2500 cGy eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Olguların tümüne postoperatif dönemde 5-FU ve kalsiyum lökoverinden oluşan adjuvant kemoterapi uygulanmıştır.

Bulgular: Bir olgu radyokemoterapi bitimini takiben, cerrahi yapılamadan, ileus ön tanısı ile takip sırasında, bir olgu da erken postoperatif dönemde sepsis nedeni ile kaybedilmiştir. 32 aylık medyan (1-60 ay) takip süresinde toplam sağkalım; grup 1 ve 2 için sırasıyla %39 ve %57 olarak hesaplanmıştır (p= 0.31). Lokal pelvik başarısızlık ise sırasıyla %50 ve %36 (p= 0.43) olarak bulunurken tedaviye bağlı yan etki ve sfinkter koruyucu cerrahi uygulanımı üzerine her iki grupta istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç: Mevcut çalışmada uygulanan değişik fraksiyonasyonlu preoperatif radyokemoterapi şemaları ile lokal ileri rektum kanserli olgularda toplam sağkalım, lokal pelvik başarısızlık, morbidite/mortalite ve sfinkter koruyucu cerrahi uygulanımı açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, radyoterapi, ilaç tedavisi

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:46-50

Abstract

Objective: In this study, the effects of differentiated preoperative short-term rectal radiochemotherapy on local pelvic failure, overall survival, treatment-related side effects and sphincter preservation are evaluated.

Material and Methods: 32 rectal cancer patients underwent preoperative radiochemotherapy with concomitant 5-Fluorouracil (5-FU) between 1995 and 1999. Patients were divided into two groups of varying fractionation. Group 1, with 18 patients, received a total of 20 Gy external radiotherapy in 4 consecutive days of 5 Gy/fraction and Group 2, with 14 patients, received a total external dose of 25 Gy during 5 consecutive days with 5 Gy/fraction. Both groups underwent surgery within 10 days after completion of radiotherapy. All patients received adjuvant 5-FU and calcium leucovorin chemotherapy postoperatively.

Results: One patient died of ileus just after completion of radiochemotherapy and 1 succumbed to sepsis during the early postoperative period. Overall survival in the median 32 months follow-up (range 1-60 months) for groups 1 and 2 was 39% and 57%, respectively (p= 0.31). Local pelvic failure for groups 1 and 2 was 50% and 36%, respectively (p= 0.43). Varying the fractionation did not result in a statistically significant effect on treatment-related side effects and the frequency of sphincter-sparing surgery.

Conclusion: Variations in preoperative radiochemotherapy fractionation regimens in locally advanced rectal carcinoma did not reveal significant differences in overall survival, local pelvic recurrence, morbidity/mortality and sphincter-sparing surgery.

Key Words: Rectal neoplasms, radiotherapy, drug-therapy

Geliş Tarihi/Received: 30.12.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 10.08.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Serdar SÜRENKÖK
GATA Radyasyon Onkolojisi AD
06018, Etlik, ANKARA
ssurenkok@gata.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nin kanser istatistikleri incelendiğinde rektum kanserlerinin sıklığında azalma olmamasına karşın mortalitede azalma gözlenmektedir.¹ Bu azalmanın cerrahi rezeksiyonlardaki gelişmeler

ile kombine adjuvan tedavilerin kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.²

Lokal ilerlemiş rektum kanserlerinde tedavinin temelini cerrahi oluşturmaktadır. Radikal cerrahi rezeksiyon uygulanan olguların %10 ile %40'ında lokal pelvik başarısızlık saptanmıştır.^{3,4} Cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan olguların sonuçları ile tek başına cerrahi uygulanan olguların sonuçları karşılaştırıldığında radyoterapinin lokal pelvik başarısızlığı istatistiksel olarak belirgin şekilde azalttığı ortaya konmuştur.^{5,6} Kuzey Amerika'da lokal ilerlemiş rektum kanserlerinde postoperatif radyoterapi tercih edilirken Avrupa'da özellikle preoperatif radyoterapi tercih edilmektedir.^{7,8} "The European Organization for Research and Treatment of Cancer" ve "Stockholm" randomize çalışmalarında preoperatif radyoterapi ile lokal pelvik başarısızlık oranlarında belirgin azalma olduğu saptanmıştır.^{3,7} "Swedish Rectal Group" tarafından yapılan randomize çalışmada preoperatif dönemde 500 cGy/fr/gün 5 ardışık gün radyoterapi uygulanan ve 7 gün sonra opere edilen olgular ile sadece cerrahi yapılan olgular karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım radyoterapi uygulanan grupta %58 iken sadece cerrahinin uygulandığı grupta %48 olarak bulunmuştur.³

1991-1995 yılları arasında "M.D Anderson Cancer Center" tarafından yapılan bir çalışmada rektum kanseri tanısı konmuş hastalara preoperatif dönemde 5-Fluorouracil (5-FU) içeren uzun süreli radyokemoterapi sonrası olguların %62'sinde tümörde "downstaging" saptanmıştır.⁹

Bu alışmamızda, 1995-1999 yılları arasında, iki farklı fraksiyonasyon şemasının, preoperatif radyokemoterapi uygulanan 32 olguda sağkalım, lokal pelvik başarısızlık, morbidite/mortalite ile radyokemoterapinin sfinkter koruyucu cerrahi üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler

1995-1999 yılları arasında GATA Radyasyon Onkolojisi AD'na başvuran lokal ileri 32 rektal kanser olgusu retrospektif olarak analiz edilmiştir. Analiz sonunda 1995-1997 yılları arasında 500 cGy/fr/gün, 4 ardışık günde 2000 cGy uygulandı-

ėı ve 1997-1999 yılları arasında ise 500 cGy/fr/gün, 5 ardışık günde 2500 cGy uygulandığı saptanmıştır. İki farklı fraksiyonasyon şemasında, preoperatif radyokemoterapi uygulanan hastaların verileri analiz edilmiştir. 500 cGy/fr/gün, 4 ardışık günde 2000 cGy uygulanan hastalar grup 1 olarak adlandırılırken, grup 2'yi 500 cGy/fr/gün, 5 ardışık günde 2500 cGy uygulanana hastalar oluşturmuştur.

Rektum kanseri tanısı histopatolojik olarak konduktan sonra evreleme klinik, endorektal ultrasonografi ve radyografik değerlendirmeler yardımı ile TNM evrelendirme sistemine göre yapılmıştır. Diğer evrelendirmeye yönelik çalışmalar proktoskopi veya kolonoskopi, abdomen ve pelvis bölgesinin bilgisayarlı tomografisi, akciğer radyogramı ile kan biyokimyasından oluşmuştur. Hastalar tedavi sırasında ve sonrasında periyodik olarak yan etki açısından değerlendirilmiştir.

Birinci grupta 18 olgu, 2. grupta ise 14 olgu olduğu saptanmıştır. Radyoterapi Co-60 teleterapi cihazı ile uygulanmıştır. Radyoterapi alanı rektum ve bölgesel lenf nodlarını içine alan üst sınırı L5-S1 aralığı alt sınırı obturator foramenlerin 2 cm altından geçecek şekilde düzenlenmiştir. Tedaviye giren olguların tümüne radyoterapinin 1. günü 5-FU 350 mg/m²/gün bolus olarak uygulanmıştır. Olgular radyokemoterapi bitimini takip eden 2 hafta içinde opere edilmişlerdir. 17 olguya low anterior rezeksiyon, 14 olguya abdominoperineal rezeksiyon operasyonu uygulanmıştır. Operasyonların her ikisinde de total mezorektal eksizyon standart yaklaşım olarak uygulanmıştır. Opere edilen hastaların tümüne postoperatif dönemde 5-FU ve kalsiyum lökoverin oluşan adjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Tedavi sonrası takipler 3'er aylık aralıklarda yapılmıştır. Lokal pelvik başarısızlık ile uzak metastazlar radyolojik yöntemler ile ortaya konup biyopsiler ile doğrulanmıştır.

Veriler SPSS 10.0 istatistiksel paket programı kullanılarak değerlendirilmiş ve karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Lokal başarısızlık ve sağkalım analizlerinde ise Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır.

Tedavi öncesi hasta karakteristikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bulgular

Şubat 1995'ten Eylül 1999'a kadar evre III rektum kanserli 32 olguya, iki farklı fraksiyonasyon şemasında, preoperatif kemoradyoterapi uygulanmıştır. Çalışmaya 23 erkek, 9 kadın olgu dahil edilmiştir. Olgular 20 ile 77 yaş arasında olup, medyan yaş grubu 56 olarak hesaplanmıştır. Medyan takip süresi 32 ay (1 ile 60 ay arası) olarak bulunmuştur. Bir olgu radyokemoterapiyi takiben ileus tanısı ile takibi sırasında, bir olgu postoperatif dönemde sepsis nedeniyle kaybedilmiştir.

Medyan 32 ay takip süresinde 500 cGy/fr/gün ardışık 4 gün toplam 2000 cGy uygulanan grup 1'de toplam sağkalım %39 ve 500 cGy/fr/gün ardışık 5 gün toplam 2500 cGy radyoterapi uygulanan grup 2 olgularda ise %57 olarak hesaplanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p= 0.31). 60 aylık toplam takipte medyan sağkalım süresi Kaplan-Meier yöntemiyle her iki grup için de 34 ay olarak hesaplanmıştır.

Medyan 32 ay takipte grup 1 olgularda 9 (%50) hastada pelvik lokal başarısızlık saptanırken grup 2 hastada 5 (%36) olarak hesaplanmıştır (p= 0.43).

Olguların 1 (grup 1)'i postoperatif dönemde gelişen sepsis nedeniyle, 1 (grup 2)'i radyokemoterapi sonrasında cerrahi operasyon öncesinde ileus nedeniyle kaybedilmiştir. Morbidite açısından değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak bir fark olmaksızın, grup 1'de 3 olguda yara yerinde enfeksiyon, 2 olguda yara iyileşmesinde gecikme gözlenirken, grup 2'de 2 olguda yara yerinde enfeksiyon, 2 olguda yara iyileşmesinde gecikme gözlenmiştir. Yara yeri enfeksiyonu için p= 0.86, yara yerinde iyileşmedeki gecikme için ise p= 0.79 olarak hesaplanmıştır.

Grup 1 olguların 7 (%39)'sine low anterior rezeksiyon 11 (%61)'ine abdominoperineal rezeksiyon operasyonları uygulanırken, grup 2 olguların 6 (%43)'sine low anterior rezeksiyon 7 (%57)'sine abdominoperineal rezeksiyon operasyonu uygulanmıştır. Tedavi sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tedavi öncesi hasta özellikleri.

Özellikler	Grup 1 (%)	Grup 2 (%)	Toplam (%)
Hasta Sayısı	18 (56)	14 (44)	32
Yaş			
Medyan	54.2	57.8	56
Yaş aralığı	20-74	22-77	20-77
Cinsiyet			
Erkek	13	10	23 (72)
Kadın	5	4	9 (28)
Tümörün Evresi (TNM)			
Herhangi T N1 M0	4	3	7 (22)
Herhangi T N2 M0	14	11	25 (78)
Histolojik Grade			
İyi diferansiye	4	2	6 (19)
Orta derece diferansiye	7	5	12 (37)
Kötü diferansiye	5	9	14 (44)

Tablo 2. Sonuçlar.

	n (%)	p
Hasta Sayısı	32	
Grup 1	18	
Grup 2	14	
Toplam Sağkalım		0.31
Grup 1	7 (39)	
Grup 2	8 (57)	
Lokal Pelvik Başarısızlık		0.43
Grup 1	9 (50)	
Grup 2	5 (36)	
Mortalite		
Grup 1	1 (5)	
Grup 2	1 (7)	
Morbidite (yara yeri enfeksiyonu)		0.86
Grup 1	3 (17)	
Grup 2	2 (14)	
Morbidite (yara yeri iyileşmesinde gecikme)		0.79
Grup 1	2 (11)	
Grup 2	2 (14)	
Low Anterior Rezeksiyon		
Grup 1	7 (39)	
Grup 2	6 (43)	
Abdominoperineal Rezeksiyon		
Grup 1	11 (61)	
Grup 2	7 (57)	

Tartışma

Bu çalışmada lokal ileri rektum kanserlerinde, iki farklı fraksiyonasyon şemasında, kısa süreli radyokemoterapinin toplam sağkalım, pelvik lokal

başarısızlık, morbidite/mortalite ve sfinkter koruyucu cerrahiye etkisi değerlendirilmiştir. Rektal kanserin tedavisinde radyoterapinin yerini değerlendiren 22 randomize çalışmanın analiz edildiği “Colorectal Cancer Collaborative Group” tarafından rapor edilen meta-analizde preoperatif radyoterapiye randomize edilen gruplarda toplam sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır.¹⁰ Rektal kanser nedeni ile ortaya çıkan mortalite analiz edildiğinde bu fark istatistiksel olarak daha da belirgindir. Fark özellikle biyolojik eş değer doz (BED) 30 Gy üzerinde ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda medyan 32 ay takipte toplam sağkalım oranı grup 1 için %39, grup 2 için %57 bulunmuştur. Gruplar arasında toplam sağkalımda istatistiksel fark saptanmamıştır. Mevcut literatür ile karşılaştırıldığında elde ettiğimiz sağkalım oranı düşük olarak değerlendirilmiştir. Bunun nedeni olarak çalışmamıza dahil edilen olguların evrelerinin rapor edilen olguların evrelerine göre daha ileri evre olduğu kanısına varılmıştır. Rektal kanser harici nedenlerden ortaya çıkan mortalite analiz edildiğinde de sağkalım oranları daha yüksek bulunmuştur.¹¹ Bu sonucun radyoterapi tekniği ile ilişkisi vardır. Postoperatif mortalitenin arttığı Stockholm çalışmasında tedavi alanları karşılıklı paralel iki alandan, üst sınır lumbal 2. vertebra ortasından geçen oldukça büyük bir radyoterapi alanını içermiştir.^{3,7} Mevcut çalışmamızda tedavi alanının üst sınırını L5-S1 aralığı oluşturmuştur, bu nedenle radyoterapi sırasında tedaviyi geciktirecek morbidite ile karşılaşılma ancak bir olgu radyoterapi bitimini takip eden 8. günde ileus ön tanısı ile takip edilirken kaybedilmiştir.

Radyasyon duyarlaştırıcı etkinin gösterildiği ilk çalışma olan GITSG protokol 7175’te kullanılan kemoterapi ajanı 5-FU ve semustindi. Semustinin daha sonra aynı grubun farklı bir çalışmasında radyoterapi ve 5-FU tedavisine ek bir katkısının olmadığı gösterilmiştir.^{6,12} Intergroup 86-47-51 çalışması radyoterapi sırasında 5-FU’nun sürekli infüzyonla (225 mg/m²/gün) verilmesinin, radyoterapinin 1. ve 5 haftasında IV bolus (500 mg/m²) olarak verilmesine göre sağkalımda %10 iyileşme sağladığı rapor edilmiştir.¹³ Intergroup 0114 çalışması medyan 7.4 yıllık takip sonrasında

5-FU’ya lökoverin, levamizol veya ikisinin birden eklenmesinin sağkalım ve lokal kontrolü etkilediğini göstermiştir.¹⁴ Intergroup 0114 çalışması ise standart 6 kür sürekli infüzyon adjuvan kemoterapinin yalnızca radyoterapi sırasında uygulanan sürekli 5-FU infüzyonuna göre daha üstün olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda uygulanan 5-FU intravenöz bolus olarak uygulanmıştır. Sebebi sürekli infüzyonun uygulama zorluğudur.

Radyoterapinin cerrahi ile birlikte kullanımının tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığı randomize çalışmalar, radyoterapinin lokal rekürrensi istatistiksel olarak belirgin derecede azalttığını göstermektedir. Çalışmaların analizinde BED 30 Gy üzerindeki preoperatif radyoterapilerin lokal rekürrensi azalttığı, BED 20-30 Gy radyoterapilerin lokal rekürrensi azaltmadaki başarısının sınırlı olduğu ve BED < 20 Gy preoperatif radyoterapinin lokal rekürrens üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir. Uygulanan farklı fraksiyonasyon şemalarının hepsinde lokal rekürrens azalmaktadır. Halen radyoterapi şemalarının karşılaştırıldığı randomize bir çalışma yoktur. Farklı fraksiyonasyon şemalarının antitümör aktivitesinin yanı sıra normal doku toksisitesi üzerine avantaj ve dezavantajları vardır.^{11,15} Bizim çalışmamızda da bir fark gözlenmemiştir fakat bu sonuç değerlendirilirken olgu sayımızın az olması ve olguların randomize edilmemesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Preoperatif ve postoperatif radyoterapinin erken ve geç etkileri birçok çalışmanın konusu olmuştur.¹⁶⁻¹⁸ Bu çalışmaların analizinde toksisiteyi etkileyen faktörlerin toplam radyoterapi dozu, fraksiyonasyon dozunun büyüklüğü ve tedavi tekniği olduğu ortaya çıkmıştır. Postoperatif mortalite araştırıldığında preoperatif konvansiyonel fraksiyonasyonun uygulandığı radyoterapide ve tek doz 500 cGy radyoterapide farklılık gözlenmez iken, 500 cGy/fr/günX5 karşılıklı paralel iki alandan radyoterapi uygulanan çalışmada mortalitede artış rapor edilmiş ve diğer çoklu alan radyoterapi tekniklerinin kullanıldığı 500 cGy/fr/günX5 çalışmalarında mortalitede artış gözlenmemiştir.^{3,7,16,19,20} Çalışmamızda da buna paralel bir sonuç çıkmıştır. Mevcut çalışmada bir olgu radyoterapi sonrası dönemde ileus ön tanısı ile takip edilirken, bir ol-

guda postoperatif dönemde sepsis nedeni ile kaybedilmiştir. Postoperatif dönemde yara yeri enfeksiyonu, yara iyileşmesindeki gecikme oranları mevcut literatür ile uyumludur.

Çalışmamızın randomize olmaması ve olgu sayımızın yetersizliğine rağmen iki farklı fraksiyonasyon şemasının toplam sağkalım, pelvik lokal başarısızlık, mortalite/morbidite ve sfinkter koruyucu cerrahi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Bu konuda daha kesin kanaate varılabilmesi için uzun süreli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, et al. EUROCARE Working Group. Differences in colorectal cancer survival between European and US populations: The importance of sub-site and morphology. *Eur J Cancer* 2003;39(15):2214-22.
- NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264(11):1444-50.
- Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
- 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;17:2396-402.
- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
- Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: A review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol* 1998;10(4):549-57.
- Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy inoperable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1990;66:49-55.
- Dahlberg M, Stenborg A, Pahlman L, Glimelius B, Swedish Rectal Cancer Trial. Cost-effectiveness of preoperative radiotherapy in rectal cancer: Results from the Swedish Rectal Cancer Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(3):654-60.
- Janjan NA, Kahoo VS, Abbruzzese J, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer. The MD Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(5):1027-38.
- Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant therapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001;358:1291-304.
- Glimelius B, Isacsson U. Preoperative radiotherapy for rectal cancer is 5X5 Gy good or bad schedule? *Acta Oncol* 2001;40:958-67.
- 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.
- O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS. 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.
- Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D. Adjuvant therapy in rectal cancer: Analysis of stage, sex and local-final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1744-50.
- Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID. Report from a multicenter randomized trial. For the Dutch colorectal cancer group and cooperative investigators. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
- 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;36:564-72.
- Letschert JG, Lebesque JV, de Boer RW, Hart AA, Bartelink H. Dose-volume correlation in radiation-related late small-bowel complications: A clinical study. *Radiother Oncol* 1990;18(4):307-20.
- Frykholm GJ, Isacsson U, Nygard K, et al. Preoperative radiotherapy in rectal carcinoma-aspects of acute adverse effects and radiation technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(5):1039-48.
- Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedermark B. Postoperative mortality in rectal cancer treated with or without preoperative radiotherapy: Causes and risk factors. *Br J Surg* 1996;83:964-8.
- Marijnen CAM, 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;3:817-25.