

Lokal İleri Evre Rektum Kanserinde Pre-Operatif Radyoterapinin Yeri

Current Status of Pre-Operative Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer

Gül Kanyılmaz¹,
Meryem Aktan¹,
Berrin Benli Yavuz¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Geliş Tarihi/Received: 2 Ocak 2018
Kabul Tarihi/Accepted: 24 Ocak 2019

Yazışma Adresi: Gül Kanyılmaz, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
e-posta: drgulgun@yahoo.com

ORCID

Gül Kanyılmaz

<https://orcid.org/0000-0003-2333-353X>

Meryem Aktan

<https://orcid.org/0000-0002-0447-7784>

Berrin Benli Yavuz

<https://orcid.org/0000-0001-7816-4687>

GİRİŞ

Lokal ileri evre hastalığın kabul edilmiş evresel bir tanımı yoktur ancak yineleme riski yüksek non-metastatik klinik evre T3/T4 hastalık ve/ya bölgesel lenf nodu tutulumu olan rektum kanserli hastalar lokal ileri evre olarak değerlendirilmektedir. Lokal ileri evre rektum kanseri (LİRK), onkolojide multidisipliner tedavi yaklaşımlarının ortak işbirliği sonucu etkili tedavi sonuçlarının elde edilebildiği en iyi örneklerinden birisidir. Geçmişte LİRK'inin tedavisinde tek başına cerrahi yaklaşımlarıyla kür sağlanmaya çalışılmış ancak bölgesel başarısızlık oranlarının sadece cerrahi ile yüksek olması ek tedaviler gereksiniminin olduğunu ortaya çıkarmıştır (1,2). Bu oranların yüksek olması nedeniyle lokal kontrolü artırmak amacı ile uygulanan postoperatif radyoterapiye alternatif olarak organ

Atıf yapmak için: Kanyılmaz G, Aktan M, Yavuz BB. Lokal İleri Evre Rektum Kanserinde Pre-Operatif Radyoterapinin Yeri. Selcuk Med J 2020;36(1): 70-78

Öz

Lokal ileri evre rektum kanseri (LİRK), onkolojide multidisipliner tedavi yaklaşımlarının ortak işbirliği sonucu etkili tedavi sonuçlarının elde edilebildiği en iyi örneklerinden birisidir. Her ne kadar, radyoterapi ile kombine tedavi yaklaşımlarıyla hem lokal-sistemik rekürrensler hem de sağkalım açısından başarı oranlarında artış olsa da LİRK' de esas tedavi halen radikal cerrahidir. Günümüzde preoperatif RT' nin postoperatif RT' ye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede preoperatif RT' nin uygulanma yöntemleri, avantaj ve dezavantajları değerlendirmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pre-operatif tedavi; radyoterapi; rektum kanseri.

Abstract

Locally advanced rectal cancer is one of the best example that optimal outcomes are achieved with a multidisciplinary approach. The mainstay of curative treatment remains radical surgery; however, combine with radiotherapy is the optimal treatment to control local recurrence and to improve survival. To date, preoperative radiotherapy is shown to be superior than postoperative radiotherapy. In this review, we aimed to evaluate the application methods, advantages and disadvantages of preoperative radiotherapy.

Keywords: Pre-operative treatment; radiotherapy; rectal cancer.

koruma protokolleri içerisinde planlanan preoperatif radyoterapinin daha etkin olduğu gösterilmiştir (3,4). Güncel tedavi yaklaşımları ile bölgesel başarısızlık oranlarında belirgin gerileme ve genel sağkalım sürelerinde de uzama görülmüştür (5). Her ne kadar, kombine tedavi yaklaşımları ile hem lokal-sistemik rekürrensler hem de sağkalım açısından başarı oranlarında artış elde edilmiş olsa da LİRK' de esas tedavi halen radikal cerrahidir (6). LİRK' de, yapılması tercih edilen cerrahi yöntemin, rektumun çevre yağlı dokular içindeki lenfatiklerle birlikte rezeke edilmesi esasına dayalı yaklaşım olan total mezorektal eksizyon (TME) ile yapılması en uygun cerrahi modalitesidir (7). TME yapılmadığı dönemlerde lokal yineleme oranları %50' den fazla iken TME' nin dünya genelinde standart bir şekilde uygulanmaya başlanmasıyla bu oran %5-10' lara gerilemiştir (8-12). Tüm bu bilgiler ışığında LİRK' de güncel yaklaşım preoperatif tedavi sonrası cerrahi olarak TME yapılmasıdır. Preoperatif tedavi yaklaşımları hem kısa dönem radyoterapi hem de uzun dönem radyoterapi şeklinde uygulanabilmektedir. Bu derlemede, bu iki preoperatif radyoterapi yaklaşımlarının birbirlerine

Açıklama: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

olan üstünlüklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Preoperatif Radyoterapi

LİRK' inin tedavisinde tek başına cerrahi ile başarısızlık oranlarının yüksek olması sonucu ek tedavilere ihtiyaç olduğunun anlaşılmasının ardından hem preoperatif (13-22) hem de postoperatif (23-26) radyoterapi ile lokal rekürrens oranlarında azalma olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ancak preoperatif radyoterapinin lokal başarısızlık oranlarının daha düşük ve sfinkter koruyucu cerrahi oranlarının daha yüksek olması nedeniyle, preoperatif radyoterapi postoperatif cerrahiyle kıyaslandığında daha etkin bir tedavi modalitesi olarak kabul görmektedir (4,27,28). Preoperatif radyoterapi iki ayrı fraksiyon ve iki ayrı tedavi şeması ile uygulanabilir: kısa süreli preoperatif radyoterapi veya uzun süreli preoperatif kemoradyoterapi. Kısa süreli tedavide günlük 5 Gy/fraksiyon dozu ile 5 fraksiyonda toplam 25 Gy radyoterapi, uzun süreli tedavide ise günlük 1.8 Gy/ fraksiyon dozu ile 28 fraksiyonda toplam 50.4 Gy radyoterapi ve eş zamanlı olarak 5-FU bazlı kemoterapötik ajanlar uygulanır.

Kısa süreli preoperatif radyoterapi

Kısa süreli radyoterapi çalışmaları ilk olarak 1970' lerde 30 Gy' in altındaki dozlar kullanılarak (tek fraksiyonda 5 Gy ve 10 fraksiyonda 2 Gy) yapılmış ancak klinik bir etkinlik bulunamamıştır (29,30). Kolorektal kanser grubunun 2001 yılında preoperatif RT ile postoperatif RT' yi karşılaştırmak amacıyla 22 çalışmayı dahil ettiği meta-analizde (14 çalışma preoperatif RT, 8 çalışma postoperatif RT çalışması) 8507 hasta verisi incelenmiştir (31). Analize dahil edilen çalışmaların çoğunda eş zamanlı KT kullanılmamıştır. Bu meta-analizde 5 yıllık genel sağkalım (GS) açısından RT alan ve almayan hastalar arasında fark bulunamamıştır. RT alan hastaların 5 yıllık GS' i %45 iken almayanlarda bu oran %42 olarak saptanmıştır. Ancak eklenen preoperatif RT ile lokal rekürrens (LR) oranlarında belirgin düşüş görülmüştür. Preoperatif RT alan hastalarda 5 yıllık LR %12.5 iken RT almayan hastalarda bu oran %22.5 olarak bulunmuştur. Postoperatif çalışmalara bakıldığında, RT alanlarda LR %16.9, RT almayanlarda %23.8 olarak saptanmıştır. Analizde bulunan 14 preoperatif RT çalışmasının 9 tanesi kısa süreli RT çalışmasıdır ve bunların 7 tanesinde lokal kontrol açısından RT lehine anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalardan 2 tanesinde ayrıca GS avantajı da bildirilmiştir. Bu meta-analiz esasen preoperatif ve postoperatif RT uygulamalarını karşılaştırılmak amacı ile planlanmış ancak analize katılan çalışmaların doz ve

fraksiyonasyon heterojeniteleri nedeniyle uygulanan dozların biyolojik eşdeğer doz (BED) hesaplamaları yapılmış, postoperatif RT grubu ile kıyaslandığında lokal nükslerin 30 Gy ve üzeri BED' i olan preoperatif RT grubunda daha az oranda olduğu saptanmıştır (p=0.01). Preoperatif RT ile lokal nükslerde %57, postoperatif RT ile %37 azalma saptanmıştır (p=0.01). Kanserle ilgili ölüm tek başına cerrahi ile kıyaslandığında preoperatif RT grubunda daha az iken (p=0.0002) postoperatif RT grubunda bu fark oluşmamıştır (p=0.2). Cerrahiye RT eklenmesi (pre-veya postoperatif) sağkalımda anlamlılığa yakın katkı sağlarken (p=0.06), postoperatif RT eklenmesinin sağkalıma katkısı gösterilememiştir (p=0.04). Sonuç olarak bu meta-analizde preoperatif RT ile lokal kontrol, hastaliksiz ve genel sağkalımda artma olduğu; yeterli ve uygun dozlarda yapılan kısa süreli RT ile postoperatif RT' den daha etkili sonuçların elde edilebileceği sonucuna varılmıştır. Ancak bu meta-analize dahil edilen çalışmalar uygulanan cerrahi bakımından da birbirlerinden farklılık göstermektedir. Örneğin, çalışmada GS avantajının preoperatif kısa süreli RT lehine olduğunun gösterildiği 1168 hastanın dahil olduğu İsveç çalışmasında halen standart cerrahi yaklaşımı olan TME uygulanmamıştır (18). Bu çalışmada bir gruba kısa süreli RT (5x5 Gy) ardından 5 gün sonra cerrahi, bir gruba ise yalnızca cerrahi uygulanmıştır. 5 yıllık GS kısa süreli RT kolunda %58 iken yalnızca cerrahi kolunda %48 (p=0.004) olarak bulunmuştur. Çalışmanın 13 yıllık sonuçlarında da kısa süreli RT ile GS avantajının devam ettiği gösterilmiştir (%38 vs %30, p=0.008) (19). Çalışmada lokal rekürrens oranı RT kolunda %9 iken, yalnızca cerrahi kolunda %30 olarak bildirilmiş (p=<0.0001) ve araştırmacılar sağkalım farkının iki grup arasındaki bu belirgin lokal rekürrens oranları olduğunu ileri sürmüşlerdir. TME' nin rutin olarak kullanıma girmeden yapılan preoperatif kısa dönem RT sonuçlarının incelendiği Cochrane meta-analizinde 4 faz III çalışma değerlendirilmiştir (13,16,18,32). Bunlardan Stockholm ve İsveç çalışmalarında kısa dönem RT ile sadece cerrahi karşılaştırılmış (13,16,18). Stockholm I ve İsveç çalışmalarında preoperatif kısa süreli RT ile LR oranlarında belirgin azalma saptanmıştır (16,18). Benzer şekilde, Uppsala Üniversitesi' nde yapılan preoperatif kısa süreli RT ile postoperatif RT' yi karşılaştıran çalışmada da 5 yıllık LR preoperatif kısa dönem RT kolunda %13, postoperatif RT kolunda %22 olarak bulunmuştur (p=0.02) ancak bu çalışmada da sağkalım farkı gösterilememiştir (32). Preoperatif kısa dönem RT çalışmalarından sağkalım avantajı gösteren

İsveç çalışmasının standart cerrahi yöntem olan TME ile yapılmamasının ardından kısa süreli RT' nin TME yapılan hastalarda etkinliğini karşılaştırmak amacıyla iki büyük randomize kontrollü çalışma planlanmıştır. Bunlardan biri Hollanda çalışması diğeri ise "Medical Research Council" (MRC) CR07 çalışmasıdır (20,21). Çalışmaların dizaynı İsveç çalışması gibi iki kollu planlanmıştır. Ancak İsveç çalışmasından farklı olarak tüm hastalara standart cerrahi yöntem olarak TME uygulanmış ve yalnızca cerrahi kolunda eğer patolojik sonuçta yüksek risk varsa tedaviye postoperatif RT eklenmiştir. 2001 yılında yapılan Hollanda çalışmasında 1861 hasta çalışmaya dahil edilmiş, bunlardan 897 hasta kısa süreli (5x5 Gy) RT ardından TME, 908 ise TME koluna randomize edilmiştir. 5 yıllık GS, kısa süreli RT kolunda %64.2 yalnız cerrahi kolunda %63.5 olarak bildirilmiştir. 5 yıllık LR, kısa süreli RT kolunda %5.6 yalnız cerrahi kolunda %10.9 olarak saptanmıştır (p=<0.001). İsveç çalışmasından farklı olarak sağkalım farkı bulunmamıştır ancak TME bile yapılsa LİRK' de lokal kontrolün sağlanabilmesi için RT' ye gereksinim olduğu gösterilmiştir. Hollanda çalışmadan sonra TME yapılması birçok ülkede standart hale gelmiştir. Benzer şekilde 2009 yılında Sebag-Montefiore et al. (21) yaptığı 1350 hastanın dahil edildiği MRC CR07 çalışmasında preoperatif kısa süreli RT sonrası TME grubu ile yalnız TME

grubu karşılaştırılmış. Bu çalışmada yalnız TME yapılan hastalardan postoperatif patoloji sonucunda sirkümferansiyel cerrahi sınır pozitifliği olan hastalara adjuvan 45 Gy RT ile eş zamanlı 5-FU kemoterapisi (KRT) uygulanmıştır. Çalışma sonucunda 3 yıllık LR preoperatif kısa süreli RT grubunda %4.4 iken postoperatif selektif KRT kolunda %10.6 olarak bulunmuştur. Preoperatif kısa süreli RT alan hastalarda LR riski rölatif olarak %61 oranında daha az saptanmıştır (<0.0001). 3 yıllık hastalıksız sağkalım (HS) preoperatif kısa süreli RT grubunda %77,5 iken postoperatif selektif KRT kolunda %71,5 olarak saptanmıştır (p=0.013). Bu çalışmada da gruplar arasında GS farkı gösterilememiştir. Preoperatif kısa süreli RT çalışmaları Tablo 1'de özetlenmiştir.

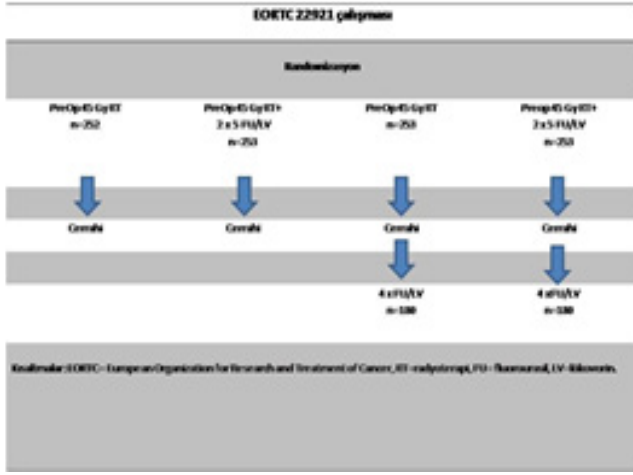
Uzun süreli preoperatif radyoterapi

Avrupa ve İskandinav ülkelerinde preoperatif RT' nin etkinliğinin gösterildiği dönemlerde Kuzey Amerika' da postoperatif KRT standart tedavi olarak kullanılmakta imiş. Postoperatif RT' ye KT eklenmesinin etkinliği artırdığı gösterilmesi ile preoperatif KRT çalışmaları gündeme gelmiştir. Preoperatif RT' ye KT eklenmesi ile yapılan 3 büyük randomize çalışma vardır (33-35). Bunlardan ilki Gérard et al. (33) 2006 yılında yaptığı Fransız Çalışması (Fédération Francophone de la Canérologie Digestive- FFCD-9203)' dir. Çalışmada 723 rezektable kT3-4 rektum kanserli olgu preoperatif

Tablo 1. Preoperatif kısa süreli RT çalışmaları

Çalışma/yayın yılı/Referans	Tedavi	n	LR oranı %	HS oranı (%)	GS oranı (%)	Median takip süresi (yıl)
Stockholm I trial /1995 /Cedermark et al. ¹⁶	C	424	77	-	Fark yok	4,5
	5x5 Gy RT--C	425	89			
Stockholm II trial /1996 /Cedermark et al. ¹⁷	C	285	25		Fark yok	9
	5x5 Gy RT--C	272	12	-	(küratif cerrahi olanlarda GS kısa süreli RT lehine, p=0.03)	
İsveç Çalışması/1997 /Swedish rectal cancer trial ¹⁸	C	557	27	62	48	5
	5x5 Gy RT--C	553	11	72	58	
Uppsala çalışması/1993 /Frykholm et al. ³²	5x5.1 Gy--C	236	13	-	Fark yok	5
	Postop 60 Gy	235	22			
Hollanda çalışması/2001 /Kapiteijn et al. ²⁰	C	897	5.6	Fark yok	Fark yok	6
	5x5 Gy RT--C ±postop KRT	908	10.9			
MRC-CR07/2009 /Sebag-Montefiore et al. ²¹	C	676	4.4	71.5	Fark yok	3
	5x5 Gy RT--C ±postop KRT	674	10.6	77.5		
			P<0.001	P<0.001	P=0.004	
			P=0.02			
			P<0.001			
			P<0.01	P=0.013		

Kısaltmalar: C=Cerrahi, GS=Genel sağkalım, HS= Hastalıksız sağkalım, LR= Lokal rekürrens, RT= Radyoterapi



Şekil 1. EORTC 22921 çalışma dizaynı.

RT ve preoperatif KRT kollarına randomize edilmişler. Preoperatif RT her iki gruba da 5 haftada 45 Gy şeklinde planlanmıştır. Preoperatif KRT grubuna eş zamanlı bolus 350 mg/m²/gün 5-FU ve lökovorin (5-FU/LV), RT' nin 1. ve 5. haftalarında uygulanmıştır. Her iki gruba da cerrahi sonrasında 4 kür bolus 5-FU ve lökovorin KT' si uygulanmıştır. Preoperatif RT grubunda 5 yıllık GS % 67.9 iken KRT grubunda % 67.4 bulunmuştur. Her iki grubunda cerrahi sonrası sfinkter koruma oranları benzer bulunmuştur (her biri için %51). Ancak ciddi akut toksisite oranları KRT grubunda daha yüksek saptanmıştır (%2.7' ye karşılık %14.6, p=<0.05). Buna karşılık patolojik tam yanıt (pTY) oranları KRT grubunda daha yüksek bulunmuştur (%3.6' ya karşılık %11.4, p=<0.05). 5 yıllık LR oranları da KRT grubunda düşük saptanmıştır (%10.5' e karşılık %8.1, p=<0.05). Bosset et al. (34) 1011 olguyu dahil ettiği bir diğer çalışma ise "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC 22921) çalışmasıdır. Çalışma 2x2 şeklinde dizayn edilmiş 4 kollu bir çalışmadır (Şekil 1). Tüm gruplarda preoperatif RT uygulanmıştır. RT ve KT uygulama yöntemi Fransız çalışmasında olduğu gibi uygulanmıştır. Yapılan cerrahi sonrasında, preoperatif RT ile kıyaslandığında, preoperatif KRT alan grupta tümör boyutunun daha küçük olduğu (p=<0.001), patolojik tümör evresinin daha küçük olduğu (p=<0.001), patolojik lenf nodu tutulumunun daha az olduğu (p=<0.001), daha az lenfovasküler ve perinöral invazyon olduğu (p=0.008) gösterilmiştir. Preoperatif KRT alan olguların patolojik tam yanıt (pTY) oranı %13.7 iken preoperatif RT alan olgularda bu oran %5.3 olarak bulunmuştur (p=<0.0001). Ancak çalışma

sonucunda hem HS hem de GS açısından gruplar açısından fark bulunmamıştır. 5 yıllık GS preoperatif RT alan grupta %64.8 iken preoperatif KRT alan diğer grupta bu oran %65.8 olarak bulunmuştur (p=0.84). 5 yıllık GS postoperatif KT almayan hastalarda %63.2 iken alanlarda %67.2 olarak saptanmıştır (p=0.12). 5 yıllık HS preoperatif RT alan grupta %54.4 iken bu oran preoperatif KRT alan grupta %56.1 olarak bulunmuştur (p=0.52). 5 yıllık HS oranı hiç postoperatif tedavi almayan grupta %52.2 iken tedavi alan grupta bu oran %58.2 olarak saptanmıştır (p=0.13). KT' yi preoperatif, postoperatif ya da herikisinde alanlarda LR oranları sırasıyla %8.7, %9.6 ve %7.6 olarak bulunmuş olup bu oran KT almayan grupta %17.1 olarak saptanmıştır (p=0.002). Çalışmada kombine tedavi yaklaşımlarından hangi grubun daha fazla yarar sağladığını bulmak için daha sonra Post-Hoc (çoklu karşılaştırma) analizleri yapılmış ve R0 rezeksiyon yapılan hastalardan patolojik olarak tümör down-staging (neoadjuvan tedaviler sonrası olan küçülme) fazla olan hastaların postoperatif KT' den daha fazla yarar gördüğü bildirilmiştir (35). Buna göre preoperatif tedavi sonrası ypT0-2 (yp, preoperatif tedaviler sonrası elde edilen patolojik evreyi ifade eder) olgular içinden postoperatif KT uygulananlarda HS %76.7 iken, KT uygulanmayanlarda %65.6 olarak bulunmuştur (p=0.013). Benzer şekilde ypT0-2 olgular içinde KT uygulanan olguların GS süreleri de daha uzun bulunmuştur (p=0.030) Yeterince down-staging olmayan ypT3-4 olgularda sağkalımdaki bu fayda gösterilememiştir. Çalışmanın 10 yıllık uzun dönem sonuçları 2014' de yayınlanmış olup preoperatif RT kolunda 10 yıllık GS %49.4, preoperatif KRT kolunda ise %50.5 olarak bildirilmiştir (p=0.91). Ayrıca preoperatif tedavilere adjuvan KT eklenmesinin sağkalımı etkilemediği, adjuvan KT alan grubun GS oranının %51.8 almayan grubun ise %48.4 olduğu gösterilmiştir (p=0.32)(6). Çalışmacılar sonuç olarak adjuvan KT' nin preoperatif tedaviler sonrasında etkinliğinin olmadığını yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç olduğunu savunmuşlardır. Ancak bu çalışmada olguların hiçbirinin preoperatif tümör evrelendirmesinin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılmadığı ve endorektal ultrasonografi (EUS)' de isteğe bağlı olduğu için %69 hastaya yapıldığı bildirilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil olgulardan KT planlaması yapılanların ancak %43' ünün planlanan tedaviyi aldığı, %27' sinin hiç almadığı araştırmacılar tarafından açıklanmıştır. Çalışmanın bu yönleri çalışmanın gücünü azaltmaktadır.

Sonuç olarak, FFCD-9203 ve EORTC

çalışmalarında, preoperatif RT' ye bolus 5-FU eklenmesinin lokal kontrolü artırdığı ancak bunun GS üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Preoperatif RT ile elde edilen yüz güldürücü sonuçlar araştırmacıları preoperatif RT ile postoperatif RT' yi kıyaslayan çalışmalara yönlendirmiştir. 1990' ların başında preoperatif KRT ile postoperatif KRT' yi kıyaslayan 3 randomize çalışma dizayn edilmiştir. Bunlardan ikisi Kuzey Amerika' da planlanmış ancak çalışmalara yetersiz hasta katılımı olması nedeniyle erken kapatılmıştır. İlk çalışma "Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-01/Intergroup 0417" çalışması olup toplam 53 hasta katılımı olması nedeniyle kapatılmıştır. Diğer çalışma ise "National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project" (NSABP) R-03 çalışması olup bu çalışma da 6 yılda 900 hasta alımı planlanmış olmasına rağmen 267 hasta alımı olması nedeniyle erken kapatılmıştır (36). Tüm hastalara toplam 7 kür KT uygulanmıştır. Preoperatif KRT grubundaki hastalara 2 ve 3. kür 5-FU/LV, RT' nin 1. ve 5. haftalarında eş zamanlı olarak verilmiştir. RT uzun süreli olarak toplam 50.4 Gy uygulanmıştır. Preoperatif KRT grubundaki olguların hepsi 3 kür KT ve RT' sini tamamladıktan sonra cerrahiye giderken, postoperatif KRT grubundaki tüm KT ve RT' ler cerrahiden sonra uygulanmıştır. Çalışmanın istatistiksel gücünün az olmasına rağmen preoperatif KRT kolunda sfinkter koruma oranlarının daha iyi olduğu (%39' karşılık %48, p=0.2) gösterilmiştir. 5 yıllık HS oranları preoperatif KRT kolunda %64.7 iken postoperatif KRT kolunda %53.4 bulunmuştur (p=0.01). 5 yıllık GS açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (%65.6' ya karşılık %74.5, p=0.65) ancak preoperatif KRT kolunda fayda biraz daha fazla olarak bildirilmiştir. Ayrıca preoperatif KRT grubunda %15 olguda pTY olduğu ve bu hastaların hiçbirinde lokal rekürrens gelişmediği gösterilmiştir. Çalışmada postoperatif komplikasyon oranlarının benzer olduğu (%25' e karşılık %22.6, p=0.1) ancak tedaviler sırasında gözlenen Grad4-5 toksisite oranlarının preoperatif KRT kolunda hafifçe yüksek olduğu gösterilmiştir (%23' e karşılık %33). Preoperatif KRT kolunda Grad 4 diare oranı %24 iken bu oran postoperatif KRT kolunda %13 olarak bulunmuştur. Preoperatif KRT' nin etkinliğini net olarak gösteren üçüncü randomize çalışma ise Alman Rektal Kanser Grubu'nun 2004 yılında yayımladığı Alman CAO/ARO/A10-94 çalışmasıdır (4). Çalışmaya rezektable kT3/T4 veya nod pozitif rektum kanserli 823 hasta alınmıştır. Hem preoperatif hem de postoperatif KRT kolunda 50.4 Gy RT uygulanmıştır.

Postoperatif KRT kolunda tümör yatağına 5.4 Gy' lik ek doz uygulanmıştır. Her iki tedavi grubuna da eş zamanlı olarak sürekli infüzyonel 1000mg/m²/gün 5-FU RT' nin 1. ve 5. haftalarında verilmiştir. Tüm olgulara TME yapılmış olup, her iki gruba da 500mg/m²/gün' den 28 günde bir 5 gün olacak şekilde toplam 4 kür postoperatif 5-FU KT' si planlanmıştır. 5 yıllık izlem sonrası GS açısından iki grup arasında fark bulunmazken (preoperatif grupta %74, postoperatif grupta %76), preoperatif kolda LR oranı belirgin oranda daha düşük saptanmıştır (%13' e karşılık %6, p=0.006). Ayrıca preoperatif kolda, daha az ciddi akut toksisite (%40' a karşılık %27, p=0.001), daha az ciddi geç toksisite (%24' e karşılık %14, p=0.01) ve daha fazla pTY (%0' a karşılık %8, p<0.001) elde edilmiştir. Preoperatif RT kolunda olguların %92' si planlanan RT' yi alırken bu oran postoperatif grupta %54 imiş, benzer şekilde preoperatif grupta olguların %89' u planlanan KT' yi alırken bu oran postoperatif grupta %50 imiş. Araştırmacıların randomizasyon yapmadan önce APR yapmayı planladıkları 194 olgu verileri incelendiğinde preoperatif KRT kolunda %39 olguya sfinkter koruyucu cerrahi yapıldığı bu oranın postoperatif KRT kolunda %19 olduğu saptanmıştır (p=0.004). Çalışmanın 11 yıllık takip sonuçları da 2012 yılında yayımlanmıştır. Buna göre, postoperatif KRT ile kıyaslandığında, preoperatif KRT ile lokal kontrol oranlarının daha iyi olduğu ancak GS açısından fark olmadığı ve uzak metastaz oranlarını azaltıp genel sağkalım oranlarını iyileştirecek daha etkin sistemik ajanlara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (37). Bu çalışmanın sonuçları ile preoperatif KRT tüm dünyada kabul gören bir yaklaşım olmuştur. Preoperatif tedavinin en büyük dezavantajı patolojik evrenin önceden bilinmemesi ve bazı hastalara gereksiz tedavi uygulanması riskidir. Alman CAO/ARO/A10-94 çalışmasında randomizasyon öncesinde kT3N0 evre kabul edilen hastalardan %18' inin aslında pT1-2N0 hastalık olduğu görülmüştür. Bu yüzden hastaların tedavi öncesi fizik muayene, EUS ve MRG gibi yöntemlerle dikkatli bir şekilde evrelendirilmeleri gerekmektedir. Preoperatif ve postoperatif RT tekniklerinin birbirlerine olan avantaj ve dezavantajları Tablo 2' de özetlenmiştir.

Kısa süreli preoperatif radyoterapi ve uzun süreli kemoradyoterapi uygulamalarının karşılaştırılması

Preoperatif KRT' nin standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmesinin ardından bu iki tedavi modalitesini karşılaştıran iki büyük randomize çalışma yapılmıştır. Bunlardan ilki Bujko et al. (38) 2006 da

Table 2. Preoperatif ve postoperatif RT uygulamalarının avantaj ve dezavantajları²¹.**Preoperatif RT avantajları:**

- Oksijenlenme fazla olduğundan radyoterapinin etkinliği daha fazladır.
- Tümör hacmini küçülterek cerrahi rezektabilite oranını artırır.
- Patolojik lenf nodu tutulum oranlarını düşürür.
- Tümör küçüldüğünden dolayı cerrahi sırasında ekilim riski daha azdır.
- Sfinkter koruyucu cerrahi yapılmasını sağlayabilir.
- Lokal yineleme oranlarında iyileşme sağlar.
- Cerrahi ile ışınlanmış dokular çıkarıldığından anastomoz sağlıklı dokulardan yapılabilir.
- Akut ince barsak hasarı daha az görülür.
- Tedaviye uyum daha fazladır.
- RT alanı daha dar ve dozu nispeten daha düşüktür.

Preoperatif RT dezavantajları:

- Histopatolojik evre bilinmeden tedavi yapılır.
- Cerrahi tedavinin gecikmesine sebep olur.
- Yara iyileşmesinde gecikmeler yaşanabilir.
- Ameliyat sonrası perineal komplikasyonlar artar.
- Yanlış cerrahi yöntem seçimine sebep olabilir.

Postoperatif RT avantajları:

- Histopatolojik evre bilindiğinden tedavi edilecek hasta grubu seçilebilir.
- Lokal nüksleri azaltır.
- Cerrahi sırasında riskli bölgeler klipslenerek radyoterapi alanının bilinmesi sağlanabilir.
- Rezidü hastalık olması durumunda hastalığın kontrolüne katkı sağlar.

Postoperatif RT dezavantajları:

- Oksijenlenmenin bozulması nedeniyle radyoduyarlılık azalır.
- Sfinkter koruyucu cerrahiye yönlendirici özelliği yoktur.
- Rezektabiliteyi etkilemez.
- Cerrahi sonrası oluşan yapışıklar nedeniyle ince barsak hasar riski artabilir.
- Anastomoz hattı tamamen RT alanı içinde kalır.
- RT alanı nispeten daha geniş ve RT dozu daha yüksektir.

Kısaltmalar: RT=radyoterapi.

yapmış olduğu Polonya çalışmasıdır. Bu çalışmada bir gruba kısa süreli RT (5x5 Gy) diğer gruba ise uzun süreli 50.4 Gy RT ve eş zamanlı KT uygulanmıştır. Çalışmaya kT3-4 rektum kanserli 316 olgu alınmıştır. Uzun süreli tedavi ile pTY oranları daha iyi iken (%1' e karşılık %16, p=<0.001) lokal kontrol ve sağkalım açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Ancak çalışmada pozitif sirküferansiyel radyal sınır kısa süreli RT kolunda daha fazla oranda pozitif saptanmıştır (%4' e karşılık %13, p=0.017). Akut toksisite KRT grubunda daha yüksek iken (%24' e karşılık %85, p=<0.0001) postoperatif komplikasyonlar açısından fark bulunmamıştır (KRT kolunda %11, RT kolunda %10, p=0.85). Geç toksisite oranları kısa süreli RT kolunda biraz daha yüksek bulunmasına rağmen (%27' ye karşılık %28.3, p=0.81) sonuçlar anlamlı bulunmamıştır. Sfinkter koruma oranları gruplar arasında benzer olmasına rağmen (KRT kolunda %58, RT kolunda %61; p=0.57) sfinkter fonksiyonları çalışmada değerlendirilmemiştir. Ngan et al. (39) 2012 yılında bildirdiği "Intergroup" çalışmasında ise kT3N0-2 evre, alt 2/3 rektum yerleşimli 326 olgu

değerlendirilmiştir. Çalışmada olgular arasında LR, GS, uzak başarısızlık ve geç toksisite açısından fark saptanmamıştır. Uzun süreli KRT uygulanan grupta patolojik cevap oranları (down-staging) oranları daha iyi bulunmuş olup (%28'e karşılık %45, p=0.002), pTY oranları da uzun süreli KRT lehine saptanmıştır (%1'e karşılık %15, p=<0.01). Ciddi geç toksisite açısından da gruplar arasında fark saptanmamıştır. Kısa süreli RT' nin geç yan etkilerinden çekinildiği için uzun süreli KRT uygulanması düşüncesi bu iki çalışmanın sonuçları ile bazı olgu grubunda uzun süreli tedavinin gerekliliğini sorgulatmıştır. Ancak her iki çalışmada da sfinkter fonksiyonları değerlendirilmiştir. Ayrıca her iki RT şemasının hayat kalitesi üzerine etkinliğini karşılaştıran randomize bir çalışma da henüz yapılmamıştır.

Kısa süreli RT sonrasında istenilen down-staging sağlanamaması tümörün RT' ye yanıt vermesi için yeterli intervalin sağlanamaması olabilir düşüncesi ile planlanan Stockholm III çalışmasının sonuçları Şubat 2017' de yayımlanmıştır. Çalışmada 1. gruba 5x5 Gy RT'den 1 hafta sonra cerrahi, 2. gruba 5x5 Gy

Table 3. Preoperatif KRT uygulamalarında yeni sistemik ajanları inceleyen randomize çalışmalar

Çalışma/yayın yılı/Referans	n (%)	ypTY (%)	ypN+ (%)	Grad 3-4 Diare	Sfinkter koruma oranları (%)
ACCORD-0405/2012/Gerard ve ark40					
-RT 45 Gy+ Kapesitabin+ Oksaliplatin	291	19	28	25	78
-RT 45Gy+ Kapesitabin	293	14	30	11	75
		(p=<0.001)			
NSABP-R04/2011/Roh ve ark41					
-RT 50.4 Gy+ Oksaliplatin	631	21	-	15	60
-RT 50.4 Gy+ Kapesitabin/5FU	622	19	-	7	64
				(p=<0.0001)	
STAR-01/2011/Aschele ve ark42					
-RT 50.4 Gy+ 5FU+ Oksaliplatin	352	16	29	24	81
-RT 50.4 Gy+ 5FU	379	16	26	8	79
Alman CAO/ARO/AIO-04/2012/Rödel ve ark.43					
-RT 50.4 Gy+ 5FU+Oksaliplatin	613	17	28	23	76
-RT 50.4 Gy+ 5 FU	624	13	30	20	75
		(p=0.038)			
PETACC-6/2013/ASCO annual meeting,201344					
-RT 45 Gy+ Kapesitabin+Oksaliplatin	547	13.3	-	36.7	
-RT 45 Gy+ Kapesitabin	547	11.3		15.1	-

Kısaltmalar: RT= radyoterapi, ypTY= preoperatif tedaviler sonrası saptanan patolojik tam yanıt, ypN+= preoperatif tedaviler sonrası saptanan metastatik lenf nodu sayısı.

RT'den 4-8 hafta sonra cerrahi, 3. Gruba 2x25 Gy RT' den 4-8 hafta sonra cerrahi uygulanmıştır. Çalışmada hiçbir gruba preoperatif eş zamanlı KT eklenmemiştir. Araştırmacılar gruplar arasında LR, uzak metastaz ve GS açısından fark bulamadıklarını; kısa süreli RT' den 4-8 hafta sonra cerrahi yapılan grupta, kısa süreli RT' den 1 hafta sonra cerrahi yapılan gruba göre postoperatif komplikasyonların daha az görülmesi nedeniyle (%53'e karşılık %41, p=0.001) kısa süreli RT uygulamalarında 4-8 hafta beklendikten sonra cerrahi yapılmasının alternatif bir uygulama olabileceğini savunmuşlardır. Bu çalışmada preoperatif uzun süreli RT ile kısa süreli RT uygulamaları arasında etkinlik ve yan etkiler bakımından bir farklılık bulunmamıştır.

Sonuç olarak, bu bilgiler ışığında, daha fazla tümör down-staging, daha fazla pTY ve negatif sirküferansiyel rezeksiyon sınırı elde edilebildiğinden, lokal ileri rektum kanserinde tüm dünyada kabul gören güncel RT şeması uzun süreli KRT' dir. Kısa süreli RT ancak rezektabl kT3 hastalıkta uzun süreli KRT' ye alternatif olarak düşünülebilir.

Preoperatif tedavilerde KT seçimi

Kısa süreli preoperatif RT sırasında eş zamanlı KT uygulaması yapılmamaktadır. Ancak uzun süreli RT uygulamaları sırasında, sağkalım avantajı sağlamaması ve ciddi akut toksisite oranlarında artış olmasına rağmen pTY, tümör down-staging ve lokal kontrol oranlarının eş zamanlı KT uygulaması ile arttığı

Fransız Çalışması (FFCD-9203) ve EORTC 22921 çalışmalarında gösterilmiştir (6,33). Bu iki çalışmada 5-FU uygulamaları bolus şeklinde yapılmış olsa da daha sonra yapılan birçok randomize çalışmada infüzyonel 5-FU uygulanmıştır (4,36,38,39). 1994 yılında yapılan Intergroup 86-47-51 çalışmasında infüzyonel 5-FU uygulamasının pelvik RT' de bolus 5-FU uygulamasından üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada infüzyon uygulama yapılan olgularda bolus uygulamaya kıyasla sağkalım avantajı olduğu ancak lokal kontrol açısından fark olmadığı bulunmuştur (45). İnfüzyonel 5-FU uygulaması bolus uygulamalara göre ciddi daire oranını artırmaktadır. Hasta uyumunun fazla olmasına rağmen santral venöz kateter takılması ve ambulator infüzyon kateteri gerektirmesi nedeniyle maliyet de artmaktadır. Bu sebeple intravenöz (iv) 5-FU uygulamaları ile bir "ön ilaç" (prodrug) olan ve çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonucu kanser hücrelerinde 5-FU' ya dönüşen oral kapesitabinin karşılaştırıldığı randomize çalışmalar yapılmıştır (46,47). Çalışmalarda oral kapesitabinin iv 5-FU uygulamaları kadar etkin olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, preoperatif KRT uygulamalarında standart KT ajanı infüzyonel 5-FU ya da alternatif olarak oral kapesitabin' dir. Preoperatif uzun süreli KRT ve TME sonrası lokal kontrol oranlarının yüksek olmasına rağmen olgularda uzak metastaz en sık başarısızlık sebebidir. Bu sebeple daha etkin

ajanların katkısını değerlendiren birçok randomize çalışma dizayn edilmiştir. Bu çalışmalar Tablo 3' de özetlenmiştir.

SONUÇ

Lokal ileri evre rektum kanserinde preoperatif tedavi postoperatif tedaviden daha üstündür. Preoperatif tedavide kısa süreli ve uzun süreli olmak üzere iki farklı RT uygulaması mevcuttur. Kısa süreli 5x5 Gy RT uygulaması uzun süreli 45-50.4 Gy RT uygulamasına göre daha ekonomik, kısa süreli ve hasta uyumunun olduğu bir tedavi modalitesidir. Kısa süreli RT uygulamaları sırasında eş zamanlı KT uygulaması yapılmaması nedeniyle tümör down-staging ve sfinkter koruma oranları uzun süreli KRT' ye göre daha az olmaktadır. Bu yüzden sfinkter koruyucu cerrahi yapılmak istenen distal yerleşimli tümörlerde uzun süreli KRT yaklaşımı daha uygun görülmektedir. Mevcut bilgiler doğrultusunda hastaların yaşam kaliteleri hakkında net sonuçlar söylemek mümkün değildir. Preoperatif tedavilerde indüksiyon KT' nin yeri veya rektum kanserinde cerrahi yapılmaksızın küratif KRT seçeneği gibi birçok güncel konu ile ilgili randomize çalışmaların sonuçları ortaya çıktıkça bu konu hakkındaki fikirler netleşecektir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Yazışma Adresi: Gül Kanyılmaz, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji ABD, Akyokus Mevkii, Konya, Türkiye

Telefon: 05056104203 **e-mail:** drgulgun@yahoo.com

KAYNAKLAR

- Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983;52(7):1317-29.
- Minsky BD, Mies C, Recht A, et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988;61(7):1408-16.
- Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, 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;40:131-9.
- Sauer R, Backar H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;352:1731-40.
- Musio D, De Felice F, Bulzonetti N, et al. Neoadjuvant-intensified treatment for rectal cancer: Time to change? *World J. Gastroenterol* 2013;19:3052-61.
- Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: Long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15:184-90.
- Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med* 1979;22:277-81.
- Cass AW, Million RR, Pfaff WW. Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1976;37:2861-5.
- Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following curative surgery for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974;34:1278-92.
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence. *British J Surg* 1982; 69(10): 613-6 (:0007-1323).
- Heald RJ, Moran BJ, Rayall RDH, et al. Rectal cancer—The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Archives of surgery* 1998;133(8):894-8.
- Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-82.
- Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomised study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996;3:423-30.
- Dahl O, Horn A, Morild I, et al. Low-dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer. Results of a randomized multicenter trial in western Norway. *Cancer* 1990;66:2286-94.
- Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, et al. 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;30A:1602-6.
- Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, et al. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomised trial. *Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Cancer* 1995;75:2269-75.
- Cedermark B. The Stockholm II trial on preoperative short term radiotherapy in operable rectal cancer: A prospective randomized trial. In: 13th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. 1994;14-17. Dallas, Texas, 1994:98.
- Swedish Rectal Cancer trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-987.
- Folkesson J, Birgisson H, Pahlmn L, et al. Swedish rectal cancer trial: Long-lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23:5644-50.
- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
- Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCICCTG C016): A multicentre, randomized trial. *Lancet*. 2009;373:811-20.
- Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective randomised trial. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1205-14.
- Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: A review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience.

- Radiother and oncol 1988;13:245-52.
24. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-9.
 25. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA* 1988;259:3571-8.
 26. Krook JE, Moertel GG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
 27. Glimelius B, Isacson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: Evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1997; 37: 281-7.
 28. Pahlman L, Glimelius B. The value of adjuvant radio(chemo)therapy for rectal cancer. *Eur. J. Cancer* 2016;31A,1347-50.
 29. Rider WD, Palmer JA, Mahoney LJ, et al. Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum: Report of the Toronto trial. *Can J Surg* 1977;20:335-8.
 30. Duncan W. The evaluation of low dose preoperative X-ray therapy in the management of operable rectal cancer: Results of a randomly controlled trial. *Br J Surg* 1984;71:21-5.
 31. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant therapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001;358:1291-304.
 32. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Pre- 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.
 33. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFC0 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-5.
 34. Bosset JF, Collette L, Calais G. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23.
 35. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al. European organisation for research and treatment of cancer radiation oncology group. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: Does anybody benefit from adjuvant fluorouracil based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-86.
 36. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27:5124-30.
 37. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30:1926e33.
 38. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215.
 39. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30:3827-33.
 40. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4558-65.
 41. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *ASCO Meet.* 2011. Abstr 29,3503.
 42. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2773-80.
 43. Rödel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: Initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 679-87.
 44. Schmoll H-J, Haustermans K, Price TJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: Disease-free survival results at interim analysis. *J Clin Oncol* 2014;32:3501.
 45. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med.* 1994;331:502-7.
 46. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ. Final results from NSABP protocol R-04: Neoadjuvant chemoradiation comparing continuous infusion 5-FU with capecitabine with or without oxaliplatin in patients with stage II and III rectal cancer. *J Clin Oncol* 32:5 s 2014 (suppl; abstr 3603).
 47. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579-88.