

# Rectumtumorok praeoperatív sugárkezelése saját eredményeink alapján

Mayer Árpád, Patyánik Mihály, Kegye Adrienne, Mészáros Edina  
Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest

A vizsgálat célja: Középső- és alsóharmadi rectumcarcinomákban a praeoperatív, ill. szendvics (praeoperatív és postoperatív) sugárkezelés hatásosságának összehasonlítása prospektív kilinikai kutatás alapján. Anyag és módszer: A Fővárosi Onkoradiológiai Központban 1990-1997 között 115 középső- és alsóharmadi rectumcarcinomás betegünkől 36 egyénnél szendvics (22,5 Gy praeoperatív-27,5 Gy postoperatív), 79 egyénnél 36 Gy praeoperatív percutan megavoltterápiát végeztünk nagyobb rész telekobalt besugárással, kisebbrészt 6 MV foton energiával. A percutan megavoltterápia szinte mindig 4 mezős ún. box technikával történt és a praeoperatív sugárkezelés után a radikális műtét 10 napon belül történt. Az eredményességet Log-Rank és Peto-Wilcoxon szignifikanciatesztel és Kaplan-Meier túlélési görbével értékeltük. Eredmény: A kezelések összehasonlító vizsgálatát a lokális recidíva százalékos előfordulása és a tünetmentes túlélés alapján végeztük. Ez alapján megállapítható, hogy az ún. szendvics sugárkezelésnél 13,8%-ban, egyedül praeoperatív sugárkezelésnél 17,7%-ban várható lokális recidíva. A tünetmentes 5 éves túlélés alapján a szendvics terápia tűnik kedvezőbbnek, de 7,5 évre vonatkozóan már az egyedüli praeoperatív sugárkezelés jobb. Következtetés: Középső- és alsóharmadi rectumcarcinomák praeoperatív és ún. szendvics sugárkezelésének eredményessége a lokális recidíva alapján közel azonos, hosszabb tünetmentes túlélést a praeoperatív sugárkezelés biztosít. További vizsgálatok szükségesek a két besugárási forma kiértékeléséhez, a grading, életkor, ér-nyirokérinvasio figyelembevételével ún. multivariációs analízissel. *Magyar Onkológia* 45: 347-351, 2001

Purpose: Comparison of the effectiveness of preoperative and "sandwich" (preoperative and postoperative) radiation therapy in the treatment of midrectum and lower rectum carcinoma, based on a prospective clinical trial. Material and method: Over the period between 1990 and 1997, we treated 115 patients suffering from mid-rectum and lower rectum carcinoma at the Budapest Oncoradiological Centre, using sandwich therapy (22.5 Gy preoperative-27.5 Gy postoperative) in the case of 36 patients and 36 Gy preoperative radiation therapy in the case of 79 patients with external-beam megavoltage therapy with mostly telecobalt radiation and to a smaller number of cases 6 MV energy. The external-beam radiation therapy was nearly always applied with a 4-field box technique, and radical surgery was performed within 10 days following the preoperative radiation treatment. Effectiveness was evaluated in terms of a Log-Rank and Peto-Wilcoxon tests and the Kaplan-Meier survival curve. Results: The effectiveness of the different therapies was compared in terms of the percentage of local failure and the rate of disease-free survival. The results show that when using the "sandwich" radiation therapy local failure is expected to occur in 13.8% of all cases, compared with 17.7%, when only preoperative radiation therapy is used. In terms of five-year disease-free survival, the sandwich therapy seems to be better, but for a higher number of years, namely 7.5, the preoperative radiation therapy yielded better results. Conclusion: In terms of local failure, the effectiveness of the preoperative and the "sandwich" radiation therapies for the treatment of mid-rectum and lower rectum carcinoma was nearly identical, while preoperative radiation therapy provided longer disease-free survival. Further trials using multivariation analysis need to be performed to evaluate the two types of radiation treatments, taking into account other parameters, such as grading, age and lymphatic spread. *Mayer Á, Patyánik M, Kegye A, Mészáros E. Preoperative radiation therapy for rectal cancer - personal experience. Hungarian Oncology* 45: 347-351, 2001



Közlésre érkezett: 2001. június 13.

Elfogadva: 2001. augusztus 29.

Levelezési cím: Dr. Mayer Árpád, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, 1145. Budapest, Uzsoki u. 29.

Tel/Fax: 251-1478, E-mail: mayera@elender.hu

## Bevezetés

A sebészi technikák fejlődésének ellenére a rectumcarcinomák egyedüli műtétjét követően a kismencedei recidívák valószínűsége 25-37% között van a locoregionalis stádiumtól függően (1, 2, 6, 8, 17).

A primeren reseccalható rectumcarcinomák lokális recidíváinak csökkentése céljából ezért már a 70-es évek óta vizsgálják a praeoperatív sugárkezelést, prospektív klinikai kutatásokban megjelölve az optimális dózist, frakcionálást és a sugárkezelés energiáját, valamint a műtét optimális idejét. Stearns és munkatársai az ortovoltos röntgenbesugárással kezelt betegeiknél is jelentősen tudták csökkenteni a lokális kiújulások számát (18).

Magasabb energiát használva a praeoperatív sugárkezeléssel elérhető eredményesség tovább javítható, Gerard és munkatársai, Mendenhall és munkatársai, valamint Higgins és munkatársai, de mások közleményei is ezt támasztják alá (6, 8, 13). Közel azonos dózistartományban (25 Gy - 40 Gy között), hagyományos frakcionálással a lokális recidívákat 36%-ról 15%-ra, sőt 7,5%-ra lehet csökkenteni. A hagyományos frakcionáláshoz képest jelentős módosítás az ún. rövid praeoperatív sugárkezelés a svéd munkacsoport ajánlása szerint 5x5 Gy-vel egymást követő napokon, illetve Myerson és munkatársai ajánlásában 5x4 Gy, szintén egymást követő napokon (14, 20). A kezelések eredményessége hasonló a hagyományos frakcionálásban magasabb dózisu sugárkezeléssel.

Bozzetti és munkatársai a primeren reseccabilis rectumcarcinomákban a praeoperatív sugárkezelésre 45 Gy dózist ajánlanak, hiperfrakcionáltan-akceleráltan (napi 2x1,5 Gy-t), sugárbiológiai megfontolások alapján (5).

A primeren reseccabilis rectumcarcinomák praeoperatív sugárkezelését a műtét mindig rövid időn belül követi, ami az 5x5 Gy, ill. 5x4 Gy esetén három napon belül, a hagyományos frakcionálást, illetve hiperfrakcionált-akcelerált besugárást alkalmazva 10 napon belül optimális a sugárreakció kialakulását megelőzően.

A rectumcarcinomák praeoperatív sugárkezeléssel javított eredményessége csak a jelenleg korszerűnek elfogadott sebészi technikák alkalmazása esetén várható, így evidenciának tekinthető a Heald által ajánlott teljes mesorectum resectio és a patológiailag is igazolt épbén történt sebészi resectio, regionális nyirokcsomók patológiai értékelésével (10, 12, 24).

Myerson és munkatársai praeoperatív öt frakcióban történő 20 Gy besugárást hasonlítják össze a 45 Gy vagy 50 Gy hagyományos frakcionálású besugárással, megállapítva, hogy a sugárkezelésre visszavezethető komplikációk száma azonos. Vizsgálataik alapján T3 tumornagyságban inkább a magasabb dózisu hagyományos frakcionálású praeoperatív besugárást tartják hatásosabbnak (14).

Bosset és munkatársa fázis III klinikai vizsgálattal, de mások is a praeoperatív radiokemoterápia (esetleg hipertermiával kiegészítve) előnyös voltát bizonyítják az egyedüli praeoperatív

sugárkezeléssel szemben T3 T4 pozitív tumorstádiumokban, jelentősebb tumormegkisebbedést (downstaging) előidézve (2-4, 9, 15). Primeren kérdésesen reseccalható rectumcarcinomákban a downstaging elérése mellett cél a záróizom megtartása is (1, 23).

A rövid praeoperatív sugárkezelés postoperatív 40 Gy sugárkezeléssel kiegészített formáját az egyedüli rövid praeoperatív sugárkezeléssel összehasonlítva megállapítható, hogy az eredményesség (recidívamentesség, tünetmentes túlélés) közel azonos, viszont a sugárkezelés okozta mellékhatások ún. szendvics formában (praeoperatív és postoperatív) lényegesen kifejezettebbek (7, 19).

A praeoperatív sugárkezelés eredményességét alátámasztó közleményekkel szemben ugyanakkor jogos a kritika, hogy nem mindig randomizált klinikai vizsgálatok alapján történtek a biostatistikai kiértékelések és nem kellően homogenizált betegcsoportok lettek egymással összehasonlítva (életkor, nem, tumorstádium, grading stb). Lokális recidívákra vonatkozóan így is megállapítható, hogy Dukes B és C stádiumú rectumcarcinomák praeoperatív sugárkezelését követően közel azonos az eredményesség, nyilván az öt éves tünetmentes gyógyulási valószínűség a metasztatikus esetekben lényegesen alacsonyabb.

Jelen klinikai vizsgálatunk célja a primeren reseccabilis rectumcarcinomákban a hagyományos frakcionálással végzett egyedüli praeoperatív sugárkezelés és az ún. szendvics (prae- és postoperatív) sugárkezelés hatásosságának összehasonlítása.

## Beteganyag

Az Uzsoki Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központban 1990-1997 között 115 primeren reseccabilis középső- és alsóharmadi rectum adenocarcinomás betegünknel történt praeoperatív percutan megavoltterápia (továbbiakban sugárkezelés). A betegcsoporton belül 79 betegnél egyedüli praeoperatív sugárkezelést végeztünk 36 Gy gócdózissal, 36 betegnél szendvics sugárkezelést végeztünk (22,5 Gy prae- és 27,5 Gy postoperatív) hagyományos frakcionálással, heti 5x2 Gy gócdózisokban. A besugárást részben 1,2 MV energiával telekobalt készülékkel, részben lineáris gyorsítóval 6 MV fotonenergiával történt minden esetben négyezős ún. boxtechnikát alkalmazva. A praeoperatív sugárkezeléstől számított tíz napon belül történt a megfelelő radikalitású műtét, minden esetben mesorectum resectióval és természetesen részletes patológiai feldolgozással, ezen belül a tumor belfalon belüli és kívüli (perirectalis zsírszövet és környező szervek) infiltrációját és környéki nyirokcsomóinak érintettségét, valamint a resectio vonalának tumorhoz viszonyított távolságát pontosan leírva, a hagyományos Dukes stádiumbeosztás Astler-Coller szerinti módosítását használva. Az alábbiakban megadott táblázatunk feltünteti a kezelt betegeink stádium szerinti megoszlását, melyből látható, hogy mindkét sugárterápiás csoportban a praeoperatív besugárást követően

előfordultak Dukés A stádiumú adenocarcinómák, ha nem is nagy számban, melynek oka a praeoperatív sugárkezelés előidézte tumorregresszió is lehet. A korszerű műtétet megelőző diagnosztika, mindenekelőtt a transrectalis ultrahang a bélfal tumoros érintettségét igen nagy pontossággal képes megítélni, kiszűrve a nyirokcsomó-negatív submucosát nem meghaladó adenocarcinómákat. Dukés A stádiumban mások véleményével megegyezően a praeoperatív sugárkezelés nem indokolt (1. táblázat).

Másik összefoglaló táblázatunkban a tumorok szöveti grading szerinti megoszlását tüntettük fel, hét illetve tizenöt beteg esetében ennek megállapítása nem volt lehetséges, feltételezhetően a praeoperatív sugárkezelés miatt (2. táblázat).

Betegeink életkora 43 és 76 év közötti, átlagban 58 éves volt, a férfi/nő arány 63:52 (3. táblázat).

## Eredmények

115 középső- és alsóharmadi rectum adenocarcinomás betegnél két különböző sugárterápiás módszerrel vizsgáltuk a lokális recidívára, illetve tünetmentes túlélésre vonatkozó eredményességet. A kezeléseket összehasonlító vizsgálatára a beteganyag annak ellenére alkalmas, hogy az ún. szendvics módszerrel történő sugárkezelésben csak 36 egyén, egyedüli praeoperatív besugárzásban viszont 79 egyén részesült. A két betegcsoporton belül viszont a Dukés stádiumra vonatkozóan a betegmegoszlás közel azonos. A szignifikanciát Peto-Wilcoxon-tesztel vizsgálva az értékek szendvics sugárterápiában 0,0534, egyedüli praeoperatív sugárterápiában 0,0247, valamint ugyanez Log-Rank-tesztel vizsgálva 0,0451, illetve 0,0208 voltak. Tehát a két különböző számú betegcsoport egymással összehasonlítható és biostatistikailag értékelhető.

Az eredményességet illetően a szendvics sugárkezelés után 13,8%-ban, egyedüli praeoperatív sugárkezelés után 17,7%-ban várható lokális recidíva öt éven belül. Érdekes módon a beteganyagot 7,5 évig tovább követve és Kaplan-Meier-görbével értékelve a lokális recidívára vonatkozó eredményesség a szendvics sugárkezelésben valamelyest csökken, míg az egyedüli praeoperatív sugárkezelésben változatlan marad (1. ábra). Ez alapján is megállapítható, hogy rectumcarcinómákban a lokális recidíva valószínűsége a primer kezelést követően az első öt évben a legmagasabb, de ezt követően is sajnos előfordulhat. A beteg utánkövetését és ellenőrzését ezáltal az első három évben háromhavonta, majd a későbbiekben félévente, illetve évente CT-vel, hasi ultrahanggal, endoscopyával és tumormarker-vizsgálattal rendszeresen el kell végezni.

Amennyiben a két sugárkezelési módszert a tünetmentes túlélés alapján vizsgáljuk, Kaplan-Meier-görbe alapján megállapítható, hogy az első öt évben a szendvics sugárkezelés hatásosabbnak tűnik, viszont hosszabb utánkövetés után már az egyedüli praeoperatív sugárkezeléssel tudunk jobb eredményeket felmutatni (2. ábra).

Sugárkezelésre visszavezethető komplikációk egyedül a szendvics módszernél voltak három betegünkönél, melynek súlyossága a Grade 2 fokozatú colitist nem haladta meg, gyógyszeresen a beteget panaszmentessé lehetett tenni. Egyedül praeoperatív sugárkezeléssel, illetve szendvics sugárkezelés praeoperatív fázisában mellékhatás nem fordult elő, az előzőben említett mindhárom betegnél a sugaras proctitis, illetve colitis a szendvics sugárkezelés postoperatív fázisában jelentkezett. Saját eredményeink mások vizsgálatával egyezően mutatják az ún. szendvics sugárkezelésben várható magasabb komplikációs arányt, az egyedüli praeoperatív sugárkezeléssel közel azonos eredményesség mellett (7, 19).

## Megbeszélés

A sebészi technikák fejlődésének ellenére a rectumcarcinómák kismencedei kiújulásának valószínűsége 25-37% körüli. Ennek ismeretében történtek az első klinikai nyílt vizsgálatok már a 70-es évek eleje óta a sugárterápia lokális recidívát csökkentő hatásának megállapítására, bizonyítva, hogy megfelelő technika, dózis alkalmazása esetén a kiújulás valószínűsége jelentősen csökkenthető (11). A sugárterápia ajánlásai mindenekelőtt az összdózis és frakciódózis vonatkozásában jelentősen eltérőek, a 25 Gy összdózis/5Gy frakciódózistól az 55 Gy összdózis/2Gy - 1,8 Gy frakciódózisig

Terápiás csoport	Stádium	Betegszám
Prae- és postop. RT	A	2
	B	25
	C	9
Praeop. RT	A	6
	B	58
	C	15

1. táblázat.

115 rectumcarcinomás beteg Dukés szerinti stádiummegoszlása

Terápiás csoport	Grade	Betegszám
Prae- és postop. RT	1	3
	2	23
	3	3
	?	7
Praeop. RT	1	7
	2	45
	3	12
	?	15

2. táblázat.

115 rectumcarcinomás beteg szöveti grading szerinti megoszlása

3. táblázat. 115 rectumcarcinomás beteg nemek szerinti megoszlása

Terápiás csoport	Nem	Betegszám	Összesen
Prae- és postop. RT	ffi	20	36
	nő	16	
Praeop. RT	ffi	43	79
	nő	36	

számtalan kezelési séma létezik, az optimális dózis megjelölése még várat magára (5, 6, 8, 9). A szakirodalom ajánlásaiban az optimális dózishatás elérésére két látszólag egymással ellentétes felfogás jelenik meg, így a magas frakciókban végzett rövid és az alacsonyabb frakciókban végzett hosszabb besugárzás (21). Suwinski és munkatársai ajánlásában fellelhető az az igény, hogy a preoperatív sugárkezelés hatásosságát képalkotó diagnosztikával valószínűsítsük, így az ún. perirectalis depositok (perirectalis zsírszöveti infiltráció és/vagy nyirokcsomó-megnagyobbodás) sugárkezelés hatására beálló növekedése, illetve csökkenése prediktív tényezőként fogható fel a recidívák kialakulásában (21). Megállapításuk szerint alacsony összdózissal csak rövid kezelési idő alatt lehet a kismendecei recidíva csökkenését biztosítani, hosszabb kezelési időben magasabb összdózist kell használni, vagyis az NSD koncepciót itt is figyelembe kell venni.

Jelen prospektív klinikai kutatásunkban az ún. szendvics terápiát hasonlítottuk össze az ún. egyedüli preoperatív sugárkezeléssel, megállapítva, hogy középső- és alsóharmadi rectumcarcinomákban a lokális recidívákra vonatkozó hatásuk közel azonos, viszont hasonlóan mások megállapításához, a sugárkezelésre visszavezethető komplikációk száma a szendvics terápia esetén magasabb (7, 19).

A rectumcarcinomák preoperatív besugárzásának lokális hatásosságát növekedési faktorok és bizonyos enzimszintek változásával (csökkenésével)

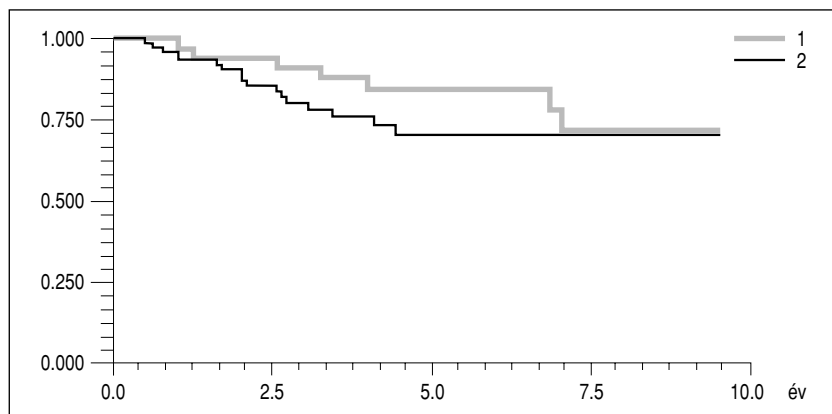
próbálták összefüggésbe hozni. Ezen vizsgálatok az ép és daganatos sejtek TGF- $\beta$  immunreaktivitásának szintjét és többek között az urokináz plazminogén-aktivátor-pozitív sejtek mennyiségét vizsgálták (16). Klinikai relevanciát a jelzett vizsgálatokkal nem találtak, vagyis molekulárbiológiailag a praeoperatív sugárkezelés hatásossága így nem prognosztizálható, illetve monitorizálható. Tannapfel és munkatársai lokálisan előrehaladott rectumcarcinomák praeoperatív radiokemoterápiája előtt és után vizsgálták többek között az apoptózist, proliferációs kinetikát Ki 67 immunhisztokémiai módszerrel és a p53 antigénexpressziót, megállapítva, hogy az apoptotikus index radiokemoterápia után emelkedik, szemben a csökkenő proliferációs aktivitással (22). A magasabb apoptózis regulációjában a p53 antigénnek rectumcarcinomákban is szerepe lehet a szerzők véleménye szerint. Rectumcarcinomák praeoperatív sugárkezelésében az optimális összdózis/frakciódózis megjelölése még várat magára, ugyanakkor a sugárkezelés célterületének és energiájának, valamint technikájának ideális formáját már ismerjük. Lehetőség szerint magasabb energiatarományban (ha lehet, 16 MV-18 MV között) három-, illetve négymezős technikát alkalmazva célszerű a preoperatív sugárkezelést végezni lokoregionális célterületre, melynek határa cranialisan az L IV-L V csigolya között van, caudalisan a perineumot is magába foglalja.

Gyógyszerkutatásokhoz hasonlóan a rectumcarcinomák sugárkezelésében további randomizált vizsgálatokra van szükség, homogénizált betegcsoportokban a praeoperatív formát a postoperatív formával, illetve ezek kemoterápiával kombinált módozataival összehasonlítani.

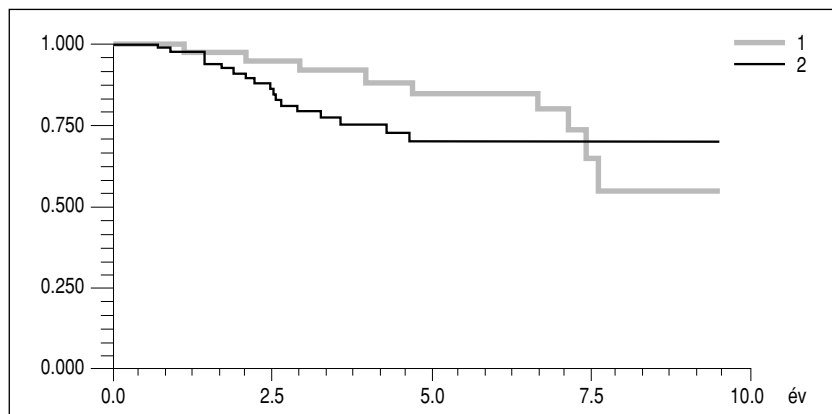
## Irodalom

1. Baulieux J, Olagne E, Ducerf C, et al. Oncologic and functional results of resections with direct delayed coloanal anastomosis in previously irradiated cancers of the lower rectum. *Chirurgie* 124:240-250, 1999
2. Bosset J-F, Maingon P. Adjuvant chemoradiotherapy of cancers of the rectum. *Cancer Radiother* 2:703-707, 1998
3. Bosset J-F, Magnin V, Maignon P, et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:323-327, 2000
4. Bosset J-F, Horiot JC. Adjuvant treatment in the curative management of rectal cancer: a critical review of the results of clinical randomised trials. *Eur J Cancer* 291:770-774, 1993
5. Bozzetti F, Baratti D, Andreola S, et al. Preoperative radiation therapy for patients with T2-T3 carcinoma of the middle-to-lower rectum. *Cancer* 86:398-404, 1999
6. Gérard A, Berrod JL, Pene F, et al. Interim analysis of a phase III study on preoperative radiation therapy in resectable rectal carcinoma. *Cancer* 55:2373-2379, 1985
7. Herrmann T, Petersen S, Hellmich G, et al. Spättoxizität nach präoperativer Kurzzeitvorbestrahlung und risikoadaptierter postoperativer Nachbestrahlung bei operablem Rektumkarzinom. *Strahlenther Onkol* 175:430-437, 1999
8. Higgins jr GA, Conn JH, Jordan JH, et al. Preoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg* 191:624-631, 1975
9. Kaminsky-Forrett M-C, Conroy T, Luporsi E, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:935-941, 1998

1. ábra.  
115 középső-alsóharmadi rectumcarcinomás beteg praeoperatív sugárkezelés utáni lokális recidíva valószínűsége (1: prae-postoperatív, 2: egyedül praeoperatív)



2. ábra.  
115 középső-alsóharmadi rectumcarcinomás beteg praeoperatív sugárkezelés utáni tünetmentes ösztülélése (1: prae-postoperatív, 2: egyedül praeoperatív)



10. Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH, et al. Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. Dutch Colo Rectal Cancer Group. *Eur J Surg* 165: 410-420, 1999
11. Ketel JM, Verschuren RC, Mulder NH, et al. Selective use of preoperative radiotherapy in the treatment of cancer in the lower two thirds of the rectum. *Anticancer Res* 19:529-534, 1999
12. Mc Farlane JK, Ryal RDH, Heald FJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 341:457-460, 1993
13. Mendenhall WM, Million RR, Bland KI, et al. Preoperative radiation therapy for clinically resectable adenocarcinoma of the rectum. *Am Surg* 202:215-221, 1985
14. Myerson RJ, Genovesi D, Lockett MA, et al. Five fractions of preoperative radiotherapy for selected cases of rectal carcinoma: long-term tumor control and tolerance to treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:537-543, 1999
15. Rau B, Wust P, Tilly W, et al. Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:381-391, 2000
16. Richter KK, Fink LM, Hughes BM et al. Differential effect of radiation on endothelial cell function in rectal cancer and normal rectum. *Am J Surg* 176:642-647, 1998
17. Ross A, Rusnak C, Weirnerman B, et al. Recurrence and survival after surgical management of rectal cancer. *Am J Surg* 177:392-395, 1999
18. Stearns MW jr, Deddish MR, Quan SHO, et al. Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Surg Gynecol Obstet* 138:584-586, 1974
19. Svoboda V, Beck-Bornholdt H-P, Hermann T, et al. Late complications after a combined pre and postoperative (sandwich) radiotherapy for rectal cancer. *Radiother Oncol* 53:177-187, 1999
20. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Eng J Med* 336:980-987, 1997
21. Suwinski R, Taylor JMG, Withers HR. Rapid growth of microscopic rectal cancer as a determinant of response to preoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:943-951, 1998
22. Tannapfel A, Nüßlein S, Fietkau R, et al. Apoptosis, proliferation, BAX, BCL-2 and P53 status prior to and after preoperative radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:585-591, 1998
23. Valentini V, Coco C, Cellini N, et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:1067-1075, 1998
24. Verschueren RC, Mulder NH, Hooykoas JA, et al. Pelvic exenteration for advanced primary rectal cancer in male patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 10:318-321, 1998