

درمان سرطانهای قابل رزکسیون دیستال رکتوم بوسیله کمورادیوتراپی قبل از عمل و حفظ اسفنکتر با آناستوموز کولوآنال

دکتر رامش عمرانی پور، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر ابوالقاسم اباسهل، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Treatment of Resectable Distal Rectal Cancer with Preoperative Chemoradiation and Sphincter Saving Surgery ABSTRACT

To determine if preoperative combined chemoradiation therapy increase sphincter preservation in the treatment of low-lying rectal cancer, 15 patients were treated with preoperative chemoradiation: 5FU plus mitomycin C plus 4500 - 5000 Rad concurrent external beam radiotherapy between Jan 1997 and Jan 1999. There were 10 men and 5 women (mean age: 49y) with the diagnosis of invasive resectable primary adenocarcinoma of distal rectum limited to pelvis. Median tumor distance from anal verge was 3.3 cm (range 0-5 cm) and half of the patients were absolute candidate for abdominoperineal resection. After 4-6 weeks, all patients were undergone proctectomy and eventually sphincter preservation surgery was done on 9 patients with colonal anastomosis. Function of sphincter was excellent in 6 of them (66%) and good in 3 patients (33%). There was no case of incontinence.

Complications of surgery were minimal: one case of stricture (10%) and one case of partial rupture of anastomosis (10%). Complete pathologic response was achieved on one patient (6.6%) and combined preoperative chemoradiation has changed the plan of surgery from abdominoperineal resection to sphincter saving in 69.2% of patients.

Key Words: Rectal cancer; Preoperative chemoradiotherapy; Sphincter saving surgery; Complications

چکیده

به منظور بررسی تأثیر کمورادیوتراپی همزمان قبل از عمل در افزایش میزان حفظ اسفنکتر در سرطانهای قسمت تحتانی رکتوم، ۱۵ بیمار در فاصله دی ماه ۱۳۷۵ لغایت دی ماه ۱۳۷۷ تحت درمان با ترکیب ۵ فلونورواوراسیل و میتومایسین C و رادیوتراپی اکسترنال (۴۵۰۰-۵۰۰۰ راد اشعه) قرار گرفتند. این بیماران شامل ۱۰ مرد و ۵ زن با متوسط سنی ۴۹ سال بودند. ارزیابی قبل از عمل در تمامی آنها، وجود آدنوکارسینوم مهاجمی و قابیل رزکسیون قسمت تحتانی رکتوم (حداکثر تا ۵ سانتیمتر بالاتر از مقعد) را مشخص کرده بود. فاصله متوسط تومور از مقعد ۳/۳ سانتیمتر (بین صفر تا ۵ سانتیمتر) بود. نیمی از بیماران کاندیدای قطعی عمل

رزکسیون ابدومینوپرینه‌آل و نیم دیگر کاندیدای احتمالی این عمل بودند. ۴ تا ۶ هفته پس از اتمام کمورادیوتراپی، کلیه بیماران تحت عمل جراحی پروکتکتومی قرار گرفتند و در انتها در نه نفر از آنها اسفنکتر بوسیله آناستوموز کولوآنال از طریق آنوس حفظ گردید. از نظر عملکرد اسفنکتر، ۶۶ درصد بیماران در وضعیت عالی و ۳۳ درصد در وضعیت خوب بودند و هیچ موردی از بی‌اختیاری دیده نشد. عوارض عمل جراحی اندک و شامل یک مورد تنگی و یک مورد پارگی نسبی آناستوموز بود. پاسخ کامل پاتولوژیک (فقدان تومور در نمونه رکتوم برداشته شده) در یک مورد (۶/۶ درصد) دیده شد. کمورادیوتراپی قبل از عمل در ۶۹/۲ درصد موارد سبب تغییر نوع عمل جراحی از رزکسیون ابدومینوپرینه‌آل به عمل

حفظ اسفنکتر گردید.

واژه‌های کلیدی: کانسر رکتوم؛ کمورادیوتراپی قبل از عمل؛ عمل حفظ اسفنکتر؛ عوارض

مقدمه

درمان متعارف تومورهای قسمت تحتانی رکتوم که قابل low anterior resection نیستند، رزکسیون ابدومینوپرینه‌آل می‌باشد و در صورتی که تومور، تراس مورال بوده و یا مزورکتوم و غدد لنفاوی لگن را درگیر کرده باشد به علت احتمال بالای عود موضعی (بیش از ۱۵ درصد)، نیازمند کموتراپی و رادیوتراپی پس از عمل خواهد بود. کاربرد رادیوتراپی قبل از عمل سبب کاهش حجم تومور می‌گردد (down staging) و وقتی تومور نزدیک به خط دندانهای باشد، این کاهش حجم ممکن است به جراح اجازه حفظ اسفنکتر و پرهیز از رزکسیون پرینه را بدهد (۱). در این صورت با توجه به مشکلات کلستومی در شرایط خاص اجتماعی، فرهنگی مردم ما، برای بیماران بسیار مطلوب خواهد بود، به شرط آنکه کلیتاً کافی انکولوژیک تأمین گردد. رادیوتراپی قبل از عمل احتمال آلودگی و انتشار (seeding) موقع عمل را کاهش می‌دهد و نیز به دلیل وجود سلولهای اکسیژنه بیشتر، تأثیر بیشتری نسبت به رادیوتراپی پس از عمل دارد و مشکلات رادیوتراپی پس از عمل، مانند بروز انتریت رادیاسیون بدنبال چسبندگی روده باریک در لگن را به همراه ندارد (۳،۲).

در این مطالعه سعی شده است تا با کمک کمورادیوتراپی قبل از عمل، اسفنکتر را در بیمارانی که کاندیدای عمل رزکسیون ابدومینوپرینه‌آل هستند حفظ کرده و در کنار آن از فواید دیگر درمانهای کمکی قبل از عمل فوق، مانند کاهش عود موضعی و افزایش بقاء بدون بیماری (۵،۴،۱) سود برد.

روش و مواد

در فاصله دی ماه ۱۳۷۵ لغایت دی ماه ۱۳۷۷، ۱۵ بیمار از میان بیماران مبتلا به کانسر قابل رزکسیون دیستال رکتوم که در بخش کانسر ۳ انستیتو کانسر دانشگاه تهران و یکی از مراکز خصوصی بستری شدند، پس از بررسی اولیه انتخاب شدند. بررسی اولیه شامل گرفتن شرح حال، معاینه فیزیکی با تکیه بر توشه رکتال و بررسی کامل پاراکلینیک (شامل آنتی‌ان کارسینوما امبریونیک CEA

سرم، سی تی اسکن شکم و لگن با ماده حاجب) بود. در این مرحله، بیماران دارای متاستاز و یا تومورهای مراحل اولیه و *insitu* که نیاز به درمان کمکی پس از عمل نداشتند، کنار گذاشته شدند. سپس برای بیماران ماهیت بیماری و نوع عمل جراحی و نیاز به رادیوتراپی و کموتراپی پس از عمل شرح داده شد و روش جایگزین استفاده از کمورادیوتراپی قبل از عمل به منظور حفظ احتمالی اسفنکتر مطرح شد و از کلیه بیماران رضایت نامه گرفته شد. اگرچه اغلب این بیماران رضایت به کولستومی دایم نداشتند، اما در رابطه با حفظ اسفنکتر به آنها تضمینی داده نشد و تصمیم قطعی به ارزیابی موقع عمل جراحی موکول شد.

از این ۱۵ بیمار، ۵ نفر زن و ۱۰ نفر مرد بودند. متوسط سنی، ۴۹/۹ سال و دامنه سنی آنها بین ۳۱ تا ۷۷ سال بود. شکایات اصلی عمده بیماران (۱۲ نفر = ۸۰ درصد) خونریزی رکتال بود. یک نفر از سوزش پری‌آنال و یک نفر از بیرون‌زدگی توده و یک نفر از کرامپ شکمی شاکی بود. شش بیمار (۴۰ درصد) با تشخیص هموروئید در مراکز مختلف تهران و شهرستانها به اتاق عمل برده شده بودند و وجود تومور در آنوسکوپی زیر بیهوشی عمومی مشخص شده بود. در معاینه سیستمیک بیماران، نکته خاصی وجود نداشت. در توشه رکتال، تومور در ۱۲ نفر (۸۰ درصد) ثابت و انفیلتره و در ۳ نفر (۲۰ درصد) پولیپوئید بود. در یک بیمار تومور تا ۲ سانتیمتر خارج از آنال و راج تاروی پوست پرینه ادامه داشت. در ۷ بیمار تومور بیش از ۵۰ درصد قطر رکتوم را درگیر کرده بود. فاصله قسمت تحتانی تومور از آنال و راج بطور متوسط ۳/۳ سانتیمتر بود. در ۸ نفر (۵۳/۳ درصد) این فاصله کمتر از ۳ سانتیمتر (کاندیدای قطعی رزکسیون ابدومینوپرینه‌آل) و در ۷ نفر (۴۶/۶ درصد) ۳ تا ۵ سانتیمتر (به احتمال قوی کاندیدای رزکسیون ابدومینوپرینه‌آل) بود. پاسخ پاتولوژی در کلیه بیماران آدنوکارسینوم بود.

پس از این مرحله، بیماران به بخش رادیوتراپی انستیتو معرفی شدند و توسط همکاران متخصص رادیوتراپی رژیم درمانی زیر شروع شد: میتوماکسین C وریدی بولوس ۱۰ تا ۱۲ میلی‌گرم در روز اول همراه با انفوزیون دائم ۵ فلوئورواوراسیل به میزان ۱۰۰۰ میلی‌گرم. در روز اول تا چهارم هفته اول و هفته پنجم درمان رادیوتراپی اکسترنال Beam به میزان ۴۵-۵۰ Gy (در حدود ۲/۵-۲ در روز، ۵ روز در هفته) همزمان با کموتراپی شروع شد. سمیت و عوارض درمان فوق اندک بود. تهوع در ۵ نفر (۳۳/۳ درصد)، اسهال و تنسم و کرامپ شدید در ۳ نفر (۲۰ درصد) و لکوپنی در یک نفر (۶/۶ درصد) دیده شد. استفراغ، موکوزیت، عوارض

پرینه به وسیله گذاشتن درن پنروز در فضای خلف رکتوم انجام شد. در دو بیمار (۳/۱۳٪) به دلیل عدم اطمینان از وضعیت آناستوموز، ناچار به انجام کولوستومی عرضی لوپ شدیم که در یک بیمار به فاصله دو ماه و در دیگری سه ماه پس از عمل آنرا بستیم. کلیه بیماران پس از عمل تا ۴۸ ساعت، آنتی بیوتیک تزریقی دریافت کردند و در روز چهارم پس از عمل، رژیم غذایی خوراکی برای آنها شروع شد.

یافته‌ها

به نظر می‌رسد انجام رادیوتراپی ۴ تا ۶ هفته قبل از عمل جراحی، تکنیک عمل را تغییر نمی‌دهد، بیماران از نظر دیسکسیون و خونریزی موقع عمل، تفاوتی با سایر بیماران کانسر رکتوم نداشتند و بهبود زخم پرینه و انسزیون شکم نیز از نظر زمانی تفاوت آشکار و معنی‌داری نشان نداد. همانگونه که در منابع دیگر نیز گزارش شده است عوارض ناشی از کمورادیاسیون قبل از عمل، با افزایش تجربه جراح کاهش می‌یابد (۶).

جدول ۱- مقیاس عملکرد اسفنکتر Memorial sloan kettering

تعریف	تعداد بیماران	وضعیت اسفنکتر
بدون نشت مدفوع	۶ نفر (۶۶/۶٪)	عالی
یا نشت مختصر مدفوع	۲ نفر (۲۲/۲٪)	خوب
در روز، نشت متوسط مدفوع	۱ نفر (۱۱/۱٪)	ضعیف
بی‌اختیار	—	بد

در ۱۰ نفر از بیماران (۶۶ درصد)، انجام کمورادیوتراپی قبل از عمل سبب تبدیل عمل از رزکسیون ابدومینوپرینه‌آل به عمل حفظ اسفنکتر گردید و با کنار گذاردن بیماری که از ابتدا، درگیری اسفنکتر و پوست پرینه و اطراف مقعد داشت و نیز بیماری که ۶ ماه پس از رادیوتراپی، جهت عمل مراجعه کرده و از پروتکل خارج گردیده بود و نیز بیماری که به دلیل پارگی آناستوموز تحت عمل رزکسیون پرینه قرار گرفت، درصد حفظ اسفنکتر به ۶۹/۲ درصد (۹ بیمار از ۱۳ بیمار) می‌رسد. مارژین پروگزیمال در کلیه بیماران عاری از تومور و مارژین دیستال در پاسخ آسیب‌شناسی در ۲ نفر از ۹ بیمار

پوستی و اداری دیده نشد. شمارش متوسط لکوسیت، هموگلوبین و پلاکت در پایان درمان کمورادیاسیون ۳۷۰۰، ۱۳/۱ g/dl و ۲۱۴۰۰۰ بود. سپس بیماران از بیمارستان مرخص شده و برای کلیه بیماران CEA و برای آنها که در سی تی اسکن شکم و لگن قبلی نکته پاتولوژیکی داشتند، تکنیک تصویری فوق مجدداً درخواست شد. در فاصله ۴-۶ هفته پس از پایان رادیوتراپی، بیماران تحت عمل جراحی پروکتکتومی (low anterior resection) و در صورت امکان، آناستوموز کولون‌آنال به روش pull through قرار گرفتند. زیر بیهوشی عمومی در وضعیت لیتوتومی ابتدا توشه رکتال انجام شد و بر مبنای درگیری اسفنکتر و وسعت تومور، نوع عمل طرح‌ریزی شد. یافته‌های معاینه زیر بیهوشی با یافته‌های معاینات انجام شده در بخش و حدس اولیه ما مبنی بر امکان حفظ اسفنکتر منطبق بود. در ۴ نفر از ۸ بیماری که از ابتدا کاندیدای قطعی عمل APR بودند، تومور زیر درمان کمورادیاسیون گسترش یافته و اسفنکتر همچنان درگیر بود اما در هیچیک از آنها مرحله (Stage) بیماری افزایش نیافته بود. با کنار گذاشتن یکی از این بیماران که ۶ ماه پس از اتمام رادیوتراپی، کموتراپی را ادامه داده و پس از آن جهت جراحی مراجعه کرده بود، در ۳ نفر (۲۰ درصد) پیشرفت تومور (tumor progression) زیر درمان کمکی دیده شد و در ۳ نفر دیگر طرح عمل از abdominoperineal resection - saving sphincter به تبدیل شد.

پس از تعیین نوع عمل، شکم با شکاف خط وسط باز و بررسی اولیه انجام شد. ابتدا کولون چپ و خم طحالی کولون تا حد پدیکول شریان کولیک میانی کاملاً آزاد شد، تا قسمتی از کولون که اشعه ندیده برای آناستوموز به کار رود. پس از آن شریان و ورید مزانتریک تحتانی بسته و ترانس فیکس شد. رکتوم از اطراف آزاد گردید و علیرغم برداشت کامل مزورکتوم، شبکه هیپوگاستریک تا حد امکان حفظ شد. تمامی زنان هیستریکتومی و افورکتومی دوطرفه شدند و دیواره خلفی واژن همراه با رکتوم و تومور برداشته شد. سپس کولون در ناحیه کولون نزولی قطع گردید و قسمت دیستال به طور invert از طریق مقعد بیرون کشیده شد و پروکتکتومی کامل انجام شد. و نمونه بخصوص مارژین دیستال جهت بررسی فوری (frozen) ارسال شد. با کمک بخیه‌های کششی (traction suture) روی پوست پرینه و اسفنکتر و آنودرم، دید مناسب جهت آناستوموز تأمین شد. سپس آناستوموز کولون‌آنال در یک لایه با ویکریل دو صفر از طریق مقعد (peranal) انجام شد، سپس کولون به داخل حفره ساکرال برگردانده شد و در سه نفر درناز

حفظ اسفنکتر (۲۲/۲ درصد) فقط در یک نقطه به طور میکروسکوپی درگیر بود. این بیماران ۱۸۰۰-۲۰۰۰ راد اشعه پس از عمل دریافت کردند و هر دو در اواسط سال دوم پیگیری می‌باشند و مشکلی از نظر عود موضعی و یا انتشار بیماری ندارند.

جدول ۲- نتایج گزارشات موجود از کمورادیوتراپی قبل از عمل کانسره‌های دیستال رکتوم

نام محقق	تعداد بیماران	معیارهای انتخاب	رژیم کمورادیوتراپی بیماران	مسمومیت درجه ۳		پاسخ پاتولوژیک درصد	حفظ اسفنکتر درصد
				خونی	گوارشی		
Chiari	۲۳	T2-T3	۴۵ Gy + ۵fu بولوز + سبیس پلاتین ۲x	۱۲	۱۹	۲۷	۱۲
Grann	۳۲	T3	۵۰/۲ Gy + ۵fu بولوز ۲x + لکورین	۱۲	۱۶	۹	۸۵
Rich	۷۷	T1-T3	۴۵ Gy + ۵fu (انفوزیون)	۶	۱	۲۹	۶۸
Valentine	۸۳	T3	۳۷/۸ Gy + ۵fu (انفوزیون)	۱۲	۲	۹	۶۶
Hyams	۵۹	T3	NSABP (R-۰۳)	ذکر نشده	—	—	۲۷
Maghfoor	۲۹	T3-T4	۴۵ Gy + ۵fu (انفوزیون)	—	—	۱۲	۷۶

پاتولوژی و بروز عارضه، صلاح دیدیم بیمار را به طور تأخیری تحت عمل رزکسیون ابدومینوپرینه‌آل قرار دهیم. بیمار دوم ۳ ماه پس از بستن کولستومی عرضی یعنی ۶ ماه پس از عمل حفظ اسفنکتر، با عارضه تنگی آناستوموز مراجعه کرد و با دیلاتاسیون اندوسکوپی‌ک بهتر شد و در حال حاضر دو تا سه بار در هفته اجابت مزاج دارد و درجه تنگی ثابت مانده است. از نظر وضعیت اختیار (continence) در بیماران با حفظ اسفنکتر، بر اساس مقیاس عملکرد اسفنکتر Memorial sloan kettering (جدول ۱)، ۶ نفر در وضعیت عالی و ۲ نفر خوب بودند و یک نفر ضعیف بود که پس از گذشت ۴ ماه به وضعیت خوب رسید. هیچ بیماری بی‌اختیار نبود.

بحث

ارزش رادیوتراپی قبل از عمل کانسره‌های رکتوم اثبات شده است (۱،۷،۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳،۱۴،۱۵،۱۶) و در سه سال اخیر، مطالعات زیادی در مورد استفاده هم‌زمان از کموتراپی و رادیوتراپی قبل از عمل جراحی کانسره‌های رکتوم شده است (۶،۲۹-۱۷). به این ترتیب می‌توان دوز بیشتری از داروی کموتراپی را با مسمومیت و عوارض کمتر به بیمار داد و درصد حفظ اسفنکتر و کنترل موضعی را افزایش داد. تجویز دوز کم اشعه (۲۵۰۰ راد) به طور کوتاه مدت و عمل جراحی به فاصله یک هفته پس از آن، در برخی مطالعات نه تنها با عوارض و مرگ و میر بالایی همراه است (۳۱،۳۰)، بلکه احتمال حفظ اسفنکتر را نیز افزایش نمی‌دهد. در کلیه مطالعات،

سطح CEA (Carcinoembryonic Antigen) سرم قبل از عمل، در ۱۱ نفر از بیماران بالاتر از حد طبیعی بود (متوسط ۱۳/۹ng/cc) که در تمامی آنها پس از کمورادیوتراپی کاهش یافت (متوسط ۲/۴ng/cc). پاسخ کامل پاتولوژیک (عدم وجود تومور در رکتوم برداشته شده) در یک بیمار (۶/۶ درصد) دیده شد. مرحله پس از کمورادیاسیون در ۱۴ بیمار باقیمانده به شرح زیر بود و در ۷ نفر (۴۶/۶ درصد) درگیری غده لنفاوی وجود داشت:

T2N0: یک نفر، T3NO: شش نفر، T1N1: چهار نفر، T4N1: سه نفر، T4N2: یک نفر. متأسفانه به دلیل عدم وجود سونوگرافی ترانس‌رکتال در مرکز ما، امکان staging دقیق قبل از عمل وجود نداشت، اما به نظر می‌رسد در مقایسه با stage بالینی اولیه و بررسیهای انجام شده (از جمله سی‌تی‌اسکن)، کاهش مرحله بیماری (down staging) در درصد قابل توجهی رخ داده باشد.

از کل ۱۰ بیماری که در ابتدا آناستوموز کولواتال شدند، یک نفر (۱۰ درصد) دچار پارگی نسبی (partial rupture) آناستوموز و یک نفر (۱۰ درصد)، دچار تنگی آناستوموز شد. بیمار اول دو هفته پس از ترخیص با تابلو بی‌حالی و ضعف و تب و عفونت ادراری مراجعه کرده و بستری شد. در ارزیابی اولیه، نکته پاتولوژیک خاصی در لگن یافت نشد و عفونت ادراری نیز با آنتی‌بیوتیک وریدی کنترل شد و حال عمومی بیمار بهتر گردید. لیکن چند روز بعد دچار درد پرینه شد و در ارزیابی بیشتر و آنوسکوپی، متوجه آبه‌ای در سمت چپ بوتوک شدیم که به داخل آناستوموز راه داشت. درناز آبه سبب بهبود علائم شد، اما به دلیل مشکوک بودن مارژین در پاسخ

(locally advanced) وارد شدند و شاید اگر از ابتدا، بیماران را با معیارهای ورود مشخص انتخاب کرده و آنهایی را که از ابتدا، درگیری اسفنکتر و پرینه داشتند همانند انواع متاستاتیک و *insitu* کنار می‌گذاشتیم، نتایج بهتری بدست می‌آوردیم. بعلاوه به دلیل تعداد بی‌شمار مراجعه‌کنندگان بخش رادیوتراپی، امکان معرفی بیماران به یک همکار مشخص وجود نداشت و همین امر سبب مشکلات اجرایی خاص و از دست دادن تعدادی از بیماران و خروج آنها از پروتکل گردید.

در هر حال به نظر می‌رسد علیرغم محدودیتهای این قبیل مطالعات، از جمله تعداد کم بیماران مورد مطالعه، که البته در مقایسه با مطالعات مشابه و با در نظر گرفتن معیارهای خاص ورود، قابل قبول می‌باشد و عدم دسترسی به امکانات رادیوتراپی در مراکز مختلف درمانی، در کشور ما نیز می‌توان با استفاده از درمانهای کمکی قبل از عمل کانسره‌های دیستال رکتوم، نتایج مشابهی با کشورهای غربی از نظر درصد حفظ اسفنکتر و کنترل بیماری یافت. مسلم است که ادامه این مطالعه در قالب یک پروتکل درازمدت بدون تحقیقاتی، قادر است اهداف دیگر مطالعه از قبیل کاهش عود موضعی و افزایش بقاء بدون بیماری را اثبات کند.

منابع

- 1- Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, "Cancer principle & practice of oncology" Fifth edition: 1206-1214.
- 2- Pahlman L, Glimelius B. "Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma: Report from a randomized multicenter trial" *Ann Surg*, 1990; 211: 187.
- 3- Valentini V, Rosetto ME, Fares C, Mantini G, Salvi G, Turriziani A. "Radiotherapy and local control in rectal cancer" *Rays*, 1998: jul sep : 23 (3): 580-5.
- 4- Goldberg PA, Nicholls. "Long term results of randomized trial of short course low dose adjuvant preoperative radiotherapy for rectal cancer: Reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer*, 1994; 30: 1602.
- 5- Holm T, Cedermark B, Rutquist LE. "Local recurrence of rectal adenocarcinoma after curative surgery with and without preoperative radiotherapy" *Br J Surg*, 1994: 81: 452.
- 6- Janjan NA, Khoo VS, Rich TA, Evetto PA, Coswitz MS, Allen PK, Skibber JM, "Locally advanced rectal cancer: Surgical complication after chemotherapy and radiotherapy" *Radiology*, 1998: Jan: 206(1): 131-6.
- 7- Minsky BD, Coia L, Haller DG, Hoffman J, John M, Landry J, Pisansky TM, Willett C, Mahon - I, Owen J, Berkey B Katz A, Hanks G, "Radiation therapy for rectosigmoid and rectal cancer:

۴۵۰۰-۴۰۰۰ راد اشعه همزمان با ۵ فلورووراسیل تنها و یا مجموعه ۵ فلورووراسیل و لکوروبین و یا ۵ فلورووراسیل همراه با میتوسین C یا سیس پلاتین در ابتدا و انتهای طول مت رادیوتراپی به کار رفته است (جدول ۲).

همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، پاسخ کامل پاتولوژیک در گروه Chiari و Rich بالاتر است، چرا که در این دو مطالعه تومورهای T1 و T2 نیز تحت درمان قرار گرفته‌اند، در حالی که در بقیه مطالعات اغلب تومورها، T3 بوده‌اند. مطالعه Hyams آنالیز موقتی از یک مطالعه در حال انجام است، بنابراین نتایج آن بایستی با احتیاط ارزیابی شود. از ۵۹ بیمار، ۲۲ نفر کاندیدای عمل رزکسیون ابدو مینوپرینه‌آل بوده‌اند که ۱۶ نفر آنها نهایتاً تحت عمل جراحی فوق قرار گرفته‌اند. بنابراین درمان قبل از عمل، طرح عمل را در ۲۷ درصد بیماران تغییر داده است.

عوارض خونی نسبتاً بالا در گروه Valentine توسط خود مؤلف به کاربرد میتومایسین C ارتباط داده شده (۱۷) در حالی که در مطالعه ما تجویز میتومایسین عارضه‌چندانی به دنبال نداشت. در مطالعه حاضر کلیه بیمارانی که در مدت ۲ سال فوق مراجعه کرده و از درمانهای کمکی قبل از عمل سود می‌بردند (از جمله تومورهای

Results of the 1992-1994 Patterns of care process survey" *J Clin Oncol*, 1998, Jul: 16(7) 2542-7.

- 8- Kishore J, Coel AK "Adjuvant preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer Do We have an answer now? *Trop Gastroenterol*, 1998 Jan - Mar, 19(1): 29-31.
- 9- Valentini - V, "Radiotherapy combined with other treatment in rectal cancer" *Tumori*, 1998 Mar-Apr, 84(2): 238-46.
- 10- Corsa P, Parisi S, Canistro A, Raguso A, Fusco V, Troiano M, Bucci F, Mastrodonato N, Tardio B, "Preliminary results of preoperative radiotherapy schedule in the treatment of rectal tumors" *Radiol Med Torino* , 1997 Dec, 94 (6): 658-63.
- 11- Minsky BD "Sphincter preservation in rectal cancer: Preoperative radiation therapy followed by low anterior resection with coloanal anastomosis" *Semin Radiol Oncol*, 1998 Jan, 8(1), 30-5.
- 12- Wong CS, Brickley JD, "Sphinter preservation in rectal cancer External beam radiation alone" *Semin Radiol Oncol*, 1998 Jan: 8 (1):3-12.
- 13- Mohiuddin M, Regine WF, Marks. GJ, Marks JW, "High dose preoperative radiation and challenge of sphincter preservation surgery for cancer of the distal 2 cm of rectum: *Int J Radiol Oncol Biol Phys*, 1998, Feb 1: 40(3): 569-74.
- 14- Minsky BD "The role of radiation therapy in rectal cancer semin

- oncol, 1997 Oct; 24(5 suppl 18): S18-25-S18-29.
- 15- Ahmad NR Nagle D "Long term results of preoperative radiation therapy alone for stage T3 and T4 rectal cancer " Br J Surg, 1997, Oct; 84(10): 1445-8.
 - 16- Cellini N, Valentini V, Barbaro B, Marono P "Radiotherapy in rectal cancer: Stage of the disease and therapeutic approach" Rays, 1995 Apr Jun; 20(2): 132-44.
 - 17- Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Genovesi D, Mantini G, Barbaro B, Cogliandolo S, Mattana C, Ambesi impiombato F, Tedesco M, Cosimelli M. "Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: Acute toxicity, tumor response and sphincter preservation" Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, Mars 15, 40(5): 1067-75.
 - 18- Burke SJ, Precarpio BA, Knight DC, Kwasnik EM." Combined preoperative radiation and mitomycin / 5 fluorouracil treatment for locally advanced rectal adenocarcinoma" J Am Coll Surg, 1998, Aug, 187(2): 164-70.
 - 19- Scott, Hale, Deakin, Hand Adab, Hall Williams. Elder "A histopathological assessment of the response of rectal adenocarcinoma to combination chemoradiotherapy, relationship to apoptotic activity, P53 and bcl -2 expression" Eur J Surg Oncol, 1998, Jun 24(3): 164-73.
 - 20- Bozzetti F, Andreola S, Bertario L "Pathologic features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy" Int J Colorectal Dis 1998; 13(1): 54-5.
 - 21- Paty BP, Cohen AM, "Sphincter preservation in rectal cancer: technical consideration for coloanal anastomosis and J Pouch" Semin Radiol Oncol, 1998, Jan; 8(1): 48-53.
 - 22- Cahng HJ Jian JJ, Cheng SH, Liu MC, Leu SY, Wang FM, Tsia Sy, Tsao MH, Lin HH, Huang AT, Sung JL* "Preoperative current chemotherapy and radiotherapy in rectal cancer patient " J Formos Ned Assoc: 1998, 97(1): 32-7.
 - 23- Masoni L, Valentino M, Passarelli F, Marzullo A, Aguzzi D, Riso V, Pascarelli G, Montori J "Histopathologic changes of cancer of rectum after neoadjuvant radiochemotherapy: Anatomic radiologic correlation and prognostic implications" G Chir, 1997 Oct, 18(10): 630-6.
 - 24- Pokorny RM, Wrigston WR, Lewis RK, Paris JK, Hofmeister A, Laroces R, Myers SR, Ackeman O, Calandiuk S" Suppository administration of chemotherapeutic drugs with concomitant radiation for rectal cancer" Dis Colon Rectum 1997 Dec; 40(12): 1414-20.
 - 25- Tsukinka T, Murtani M, Lihara K, Takami M, Takada M Takada T, Kitada M, Tsukahara Y, Shibata T, Niinobu T, Ogawa M, Inoue T, Hayashi N, Kimura M, Hanada M, Nose T" preoperative chemoradiation therapy for advanced rectal cancer" Can To Kagaku Tyoho, 1997: Nov. 24 (14): 2111-6.
 - 26- Koyanagi Y, Katoh K, Satoh S "Chemoradiation for rectal cancer" Can To Kogaku Ryoho 1997, Nov, 24 (14) 2078-83.
 - 27- Gunderson LL, Matenson JA, Haddock MG. "Indications for and results of irradiation ± chemotherapy for rectal cancer" Ann Acad Med Singapore, 1996 May 25(3): 448-59.
 - 28- Bernini A, Deem KI, Madoff RD, Wong WD "Preoperative adjuvant radiation with chemotherapy for rectal cancer: It's impact on stage of disease and role of endorectal ultrasound" Ann Surg Oncol, 1996, Mars: 3(2): 131-5.
 - 29- Barrett MW "Chemoradiation for rectal cancer: Current methods" Semin Surg Oncol. 1998 Sep; 15(2): 114-9.
 - 30- Holm T, Rutquist LE, Johansson H, et al "Postoperative mortality in rectal cancer treated with or without preoperative radiotherapy : Causes and risk factors" Br J Surg 1996, 83: 964-968, 1996.
 - 31- Holm T, Singnomklao T, Rutquist LE, et al" Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma: Adverse effects during long term followup " Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997: 39: 167, 1997.