

سرطان القولون والمستقيم Colorectal Cancer

كوفيتوك. ميشرو

نقاط هامة

- ثالث سرطان من حيث تكرار التشخيص في الولايات المتحدة عند الرجال والسيدات.
- المستقيم يبدأ عند الوصلة التي بينه وبين القولون السيني عند مستوى الفقرات العجزية الثالثة. وهو ينقسم إلى ٣ أجزاء كل منها حوالي ٥ سم عن طريق ثنيات مستعرضة: مستقيم علوي وأوسط وسفلي. وسرطانات المستقيم تعرف على أنها هي التي تكون أسفل انعكاس الغشاء البريتوني.
- التصريف الليمفاوي للمستقيم: النصف العلوي إلى العقد التي بجوار المستقيم والعقد العجزية والعقد السينية والعقد المساريقية السفلى - والنصف السفلي من المستقيم إلى العقد الحرقفية الداخلية. وأورام الجزء السفلي للمستقيم والتي تمتد إلى القناة الشرجية يمكن أن يكون التصريف الليمفاوي لها إلى العقد الأربية السطحية.
- الانتشارات من المستقيم تسافر عبر التصريف الباطني إلى الكبد عن طريق الوريد المستقيمي العلوي وإلى التصريف الجهازية إلى الرئة عن طريق الوريد المستقيمي الأوسط والوريد المستقيمي السفلي.
- التصريف العقدي للقولون: القولون الأيسر إلى العقد المساريقية السفلى والقولون الأيمن إلى العقد المساريقية العليا. والعقد التي حول الأورطي تكون في حالة السرطان الذي يغزو خلف الغشاء البريتوني. والعقد الحرقفية الخارجية تكون في خطر في حالة السرطانات التي تغزو الأعضاء المجاورة في الحوض.
- نزول الدم مع البراز يحدث بشكل شائع مع سرطانات المستقيم والقولون السفلي وألم البطن يحدث بشكل منتشر مع سرطان القولون.

المسح الطبي

- الأشخاص المعرضون لخطر متوسط (السن ٥٠ سنة أو أكثر - عدم وجود أعراض - عدم وجود FH):
منظار القولون كل ١٠ سنوات (يفضل) أو FOBT كل سنة + منظار مرن للقولون السيني كل ٥ سنوات أو أشعة باستخدام حقنة الباريوم الشرجية كل ٥ سنوات.
- مرض الأمعاء الالتهابي: منظار القولون كل ١ - ٢ سنة وابتداءً بعد لحظة الأعراض بفترة ٨ سنوات إذا كان هناك التهاب لكل القولون أو ١٥ سنة بعد لحظة الأعراض في حالة التهاب القولون الأيسر.
- التاريخ المرضي العائلي: منظار القولون كل ١ - ٥ سنوات وابتداءً عند سن ٤٠ سنة أو ١٠ سنوات سابقاً لأكثر السرطانات المشخصة مبكراً في العائلة.
- داء السلالات العائلي: (خطر السرطان بطول العمر حوالي ١٠٠٪ عند سن الخمسين): اختبار جين APC - المسح الطبي المبكر - عمل استئصال القولون عند تكون السلالات.
- سرطان القولون والمستقيم الوراثي: منظار القولون كل ١ - ٢ سنة وابتداءً عند سن ٢٠ - ٢٥ سنة أو أصغر من أول سرطان مشخص في العائلة بعشر سنوات.

إجراءات التشخيص

Work up

- التاريخ المرضي والفحص الطبي متضمناً فحص المستقيم بالأصابع وفحص الحوض عند السيدات.
- الأبحاث المعملية: صورة دم - وظائف كبد - CEA.
- عينة عن طريق المنظار ومراجعة الباثولوجي.
- منظار القولون والأشعة المقطعية على الصدر والبطن والحوض.
- فحص الموجات فوق الصوتية من داخل المستقيم من أجل تقييم امتداد الورم وحالة العقد الليمفاوية.

تصنيف المراحل Staging

الورم الأولي Primary tumor

TX: الورم الأولي لا يمكن تقييمه.

TO: لا يوجد دليل على وجود ورم أولي.

Tis: ورم موضعي.

T1: ورم يمتد إلى تحت الغشاء المخاطي.

T2: ورم يمتد إلى الصفيحة العضلية.

T3: ورم يمتد إلى تحت الغشاء البريتوني أو إلى الأنسجة التي حول القولون أو التي حول المستقيم غير المحاطة بغشاء بريتوني.

T4: الورم يمتد مباشرة إلى أعضاء أو تركيبات أخرى و/ أو يخترق الغشاء البريتوني الداخلي.

العقد الليمفاوية في المنطقة Regional lymph nodes

NX: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة يمكن تقييمه.

NO: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة.

N1: الانتشار إلى عقدة ليمفاوية واحدة.

الانتشار البعيد

MX: الانتشار البعيد لا يمكن تقييمه.

MO: لا يوجد انتشار بعيد.

M1: وجود انتشار بعيد.

المقاومة الكلية لمدة ٥ سنوات	مجموعات المراحل Stage grouping
I: ٨٠ - ٩٥%	TisNOMO :0
II: ٥٠ - ٩٠%	T2NOMO - T1NOMO :I
III: ٣٠ - ٦٠%	T3 NOMO :IIA
IV: أقل من ٥%	T4NOMO :IIB
	TI-2NIMO :IIIA
	T3-4NIMO :IIIB
	Any T, N2, MO :IIIC
	Any T, Any N, M1 :IV

هذه التقسيمات مستخدمة بإذن من اللجنة الأمريكية للسرطان (AJCC) - شيكاغو. والمصدر الأصلي لهذه المادة هو دليل تصنيف مراحل السرطان للجنة الأمريكية للسرطان - الطبعة السادسة المنشورة بواسطة سبرنجر

فيرياج بنيويورك www.springeronline.com.

توصيات العلاج Treatment recommendations

المرحلة	سرطان المستقيم
I	<p>الاستئصال البطني العجاني (الإصابات المنخفضة) - LAR (الإصابات المتوسطة والمرتفعة).</p> <p>ضع في الاعتبار الاستئصال الموضعي بالنسبة للأورام القابلة لذلك (حجم ٣ سم - محيط أقل من ٣٠٪ - خلال ٨ سم من شق الشرج - متمايزة بشكل جيد - الهامش أكبر من ٣ مم - لا يوجد امتداد حول الأعصاب أو امتداد إلى الفراغ الوعائي الليمفاوي).</p> <p>بعد الاستئصال الموضعي يمكنك ملاحظة أورام T1 بينما إصابات T2 يجب أن تستقبل علاجًا مساعدًا من ٥-فلورويوراسيل / العلاج الإشعاعي.</p>
II و III (قابل للاستئصال موضعياً)	<p>٥-فلورويوراسيل / العلاج الإشعاعي قبل الجراحة ثم استئصال عبر البطن ثم علاج مساعد معتمد على ٥-فلورويوراسيل ٣ × جلسات (يفضل).</p> <p>إذا تم علاج المريض بالجراحة في البداية يجب أن يستقبل المريض ٥-فلورويوراسيل مساعد ٢ × جلسة ثم العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي المصاحب ثم ٥-فلورويوراسيل ٢ × جلسة.</p>
III (غير قابل للاستئصال موضعياً)	<p>٥-فلورويوراسيل / العلاج الإشعاعي ثم استئصال إذا كان ذلك ممكناً.</p> <p>ضع في الاعتبار IORT بالنسبة للأورام الميكروسكوبية (بعد ٥٠ جراي من العلاج الإشعاعي خارجي الحزمة قم بإعطاء IORT ٥, ١٢ - ١٥ جراي إلى ٩٠٪ IDL) أو المعالجة الكثبية بالنسبة للورم المرئي ثم العلاج المساعد المعتمد على ٥-فلورويوراسيل.</p>
IV	<p>خيارات فردية متضمنة العلاج الكيماوي المعتمد على ٥-فلورويوراسيل وحده أو العلاج الكيماوي + / - الاستئصال + / - العلاج الإشعاعي .</p>

ورم متتسكس	خيارات فردية. إذا لم يكن هناك العلاج الإشعاعي سابقاً ضع في الاعتبار العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي ثم الجراحة +/- IORT أو المعالجة الكثبية. إذا كان هناك علاج إشعاعي سابق ثم علاج كيماوي ثم جراحة +/- IORT أو معالجة كثبية.
------------	---

المرحلة	سرطان القولون
I	استئصال القولون + تشريح العقد الليمفاوية.
IIA	استئصال القولون + تشريح العقد الليمفاوية. ضع في الاعتبار العلاج الكيماوي المساعد.
IIB	استئصال القولون + تشريح العقد الليمفاوية. ضع في الاعتبار العلاج الكيماوي المساعد.
III	استئصال القولون + تشريح العقد الليمفاوية ثم العلاج الكيماوي المساعد.
IV	ضع في الاعتبار الاستئصال والعلاج الكيماوي.

الدراسات

Studies

سرطان المستقيم

- Dutch Colorectal Cancer Group (NEJM 2001, ASCO abstr.2002): ١٨٦١ مريضاً يعانون من سرطان المستقيم قابل للاستئصال تم علاجهم عشوائياً بالعلاج الإشعاعي قبل الجراحة (٢٥ جراي / ٥ أجزاء) والجراحة مقابل الجراحة فقط. العلاج الإشعاعي قبل الجراحة أدى إلى تحسن الانتكاسة الموضعية لمدة عامين (٢ مقابل ٨٪) والانتكاسة الموضعية لمدة ٥ سنوات (٦ مقابل ١٢٪).
- German Rectal Cancer Study Group (NEJM 2004): ٨٢٣ مريضاً في المرحلة T3/4 أو N+ من سرطان المستقيم تم علاجهم عشوائياً بالعلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي قبل الجراحة مقابل بعد الجراحة. وكلا

الذراعين كان له ٥٠ جراي مع ٥-فلورويوراسيل المصاحب. وبعد الجراحة كان له تعزيز إضافي بمقدار ٥ جراي. العلاج الإشعاعي مع العلاج الكيماوي قبل الجراحة أدى إلى تحسن معدلات الانتكاسة الموضعية لمدة ٥ سنوات (٦ مقابل ١٣٪) وزاد من معدلات الحفاظ على العضلة العاصرة (٣٩ مقابل ١٩٪) وخفض درجة التسمم الثالثة والرابعة (٢٧ مقابل ٤٠٪).

• (GITSG 7175 tRadiother Oneal 1988): ٢٢٧ مريضاً يعانون من سرطان المستقيم تم علاجهم عشوائياً بعد الجراحة بعدم استخدام علاج مساعد مقابل العلاج الكيماوي فقط مقابل العلاج الإشعاعي فقط مقابل العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي. العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي أدى إلى تحسن المقاومة الخالية من المرض والمقاومة الكلية لمدة ٥ سنوات.

• (O'Connell (NEJM 1994): ٦٦٠ مريضاً في المرحلة الثانية أو الثالثة من سرطان المستقيم تم علاجهم عشوائياً باستخدام جرعة عالية من ٥-فلورويوراسيل بعد الجراحة مقابل PIV ٥-فلورويوراسيل خلال إشعاع الحوض بعد الجراحة. تم إعطاء العلاج الكيماوي + / - سيموستين. PIV ٥-فلورويوراسيل أدى إلى تحسن المقاومة الكلية لمدة ٤ سنوات (٧٠ مقابل ٦٠٪) والمعدل الخالي من الانتكاسة (٦٣ مقابل ٥٣٪). لا توجد فائدة من سيموستين.

• (RTOG 89-02 (IJROBP 2000): ٦٥ مريضاً في تجربة المرحلة الثانية من الاستئصال الموضعي المحافظ على العضلة العاصرة لأورام المستقيم الأقل من ٤ سم والأقل من ٤٠٪ من المحيط والمتحركة. ٥١ مريضاً مرتفعو الخطورة استقبلوا أيضاً العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي. جرعة العلاج الإشعاعي ٤٥ - ٥٠ جراي مع تعزيز كلي ٥٠ - ٦٥ جراي. المقاومة الكلية لمدة ٥ سنوات ٧٨٪ و ١١ مريضاً فشلوا. الفشل الموضعي كان مرتبطاً بالمرحلة T والمحيط المتضمن. والانتشار البعيد كان متعلقاً بالمرحلة T.

• (Swedish Rectal Cancer Trial (NEJM 1997): ١١٦٨ مريضاً يعانون من سرطان المستقيم تم علاجهم عشوائياً بالعلاج الإشعاعي قبل الجراحة (٢٥ جراي / ٥ أجزاء) والجراحة مقابل الجراحة فقط. العلاج الإشعاعي قبل الجراحة أدى إلى تحسن الانتكاسة الموضعية لمدة ٥ سنوات (١١ مقابل ٢٧٪) والمقاومة الكلية لمدة ٥ سنوات (٥٨ مقابل ٤٨٪).

• **Tepper (ICO 2002):** ١٦٩٥ مريضاً يعانون من سرطان المستقيم في المرحلة T3/4 أو N+ تم علاجهم عشوائياً بجرعة عالية بعد الجراحة من ٥-فلورويوراسيل مقابل ٥-فلورويوراسيل و ليكوفورين مقابل ٥-فلورويوراسيل و ليفاميسول مقابل ٥-فلورويوراسيل و ليكوفورين و ليفاميسول. والجميع استقبلوا العلاج الإشعاعي المصاحب للحوض ٤, ٥٠ - ٥٤ جراي. لا يوجد اختلاف في المقاومة الكلية لمدة ٧ سنوات (٥٦٪) أو المقاومة الخالية من المرض لمدة ٥ سنوات (٥٦٪) بين الأذرع الأربعة للعلاج الكيماوي.

سرطان القولون

- **Andre (NEJM 2004):** ٢٢٤٦ مريضاً يعانون من المرحلة الثانية أو الثالثة من سرطان القولون تم علاجهم عشوائياً باستخدام ٥-فلورويوراسيل / ليكوفورين بعد الجراحة مقابل ٥-فلورويوراسيل / ليكوفورين / أوكساليلاتين. أوكساليلاتين أدى إلى تحسن المقاومة الخالية من المرض لمدة ٣ سنوات (٧٨ مقابل ٧٣٪).
- **Twelves (NEJM 2005):** ١٩٨٧ مريضاً يعانون من سرطان القولون في المرحلة الثالثة وقد تم استئصال الورم تم علاجهم عشوائياً باستخدام كايستيتابين عن طريق الفم مقابل ٥-فلورويوراسيل / ليكوفورين. كايستيتابين كان له على الأقل مكافئ للمقاومة الخالية من المرض مع تحسن المقاومة الخالية من الانتكاسة مع آثار جانبية أقل.
- **INT0130 Trial (ICO 2004):** ٢٢٢ مريضاً يعانون من ورم في المرحلة T3N1-N2 أو T4 وقد تم استئصاله تم علاجهم عشوائياً بالعلاج الكيماوي مقابل العلاج الإشعاعي مع العلاج الإشعاعي. وتم إعطاء العلاج الإشعاعي لمكان الورم بجرعة ٤٥ جراي / ٢٥ جزء + / - ٤, ٥ تعزيز. لا يوجد اختلاف في المقاومة أو الانتكاسة الموضعية.
- **Moertel (NEJM 1990):** ١٢٩ مريضاً يعانون من سرطان القولون المستأصل والذي كان إما منتشر موضعياً وإما له انتشار موضعي إلى العقد الليمفاوية تم علاجهم عشوائياً بالملاحظة مقابل العلاج لمدة عام باستخدام ليفاميسول و فلورويوراسيل. معدل الوفيات العام انخفض بنسبة ٣٣٪ مع العلاج الكيماوي.

تقنيات العلاج الإشعاعي

RT Techniques

التمثيل وتصميم المجال Simulation and field design.

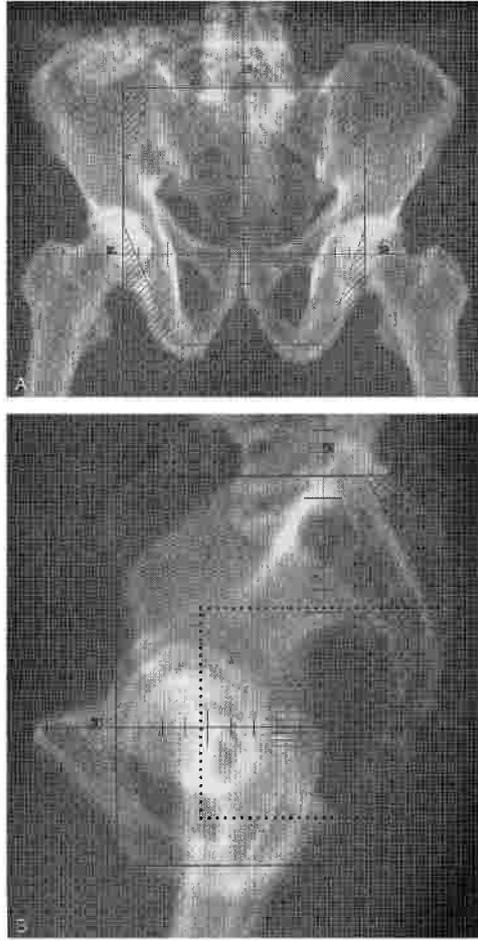
- وضع المريض في الوضع نائماً على البطن - علامات غير منفذة للإشعاع تتضمن الشرج والمهبل والمستقيم وجلد العجان - سلك على ندبة العجان إذا كانت موجودة - صبغة للأمعاء الدقيقة - تأكد من أن المثانة ممتلئة.

- مجال المستقيم يصمم ليغطي الورم مع هامش والعقد التي أمام الفقرات العجزية والعقد الحرقفية الداخلية (إذا كان T4 : العقد الحرقفية الخارجية أيضاً).
- حافات كل الحوض (مجال خلفي أمامي): العليا = الفقرة القطنية الخامسة - العجزية الأولى. السفلى = ٣ سم أسفل حجم الورم الأولي أو أسفل الثقب السِّدَادِيّ. الأمامية = خلف الارتفاق العاني إذا كان T3 مقابل أمام الارتفاق العاني إذا كان T4. وقاية الأركان حسب الحاجة.
- حافات تعزيز مكان الورم: الورم + هامش ٢ - ٣ سم من أعلى / من أسفل / من الأمام. الحافة الخلفية تتضمن التجويف العجزي. واقيات الأركان تستخدم من أجل حماية الأمعاء الدقيقة.
- IORT: يوضع في الاعتبار بالنسبة للهِوَامَش الميكروسكوبية القريبة والإيجابية وخاصة بالنسبة للمرحلة T4 أو السرطان المنتكس.

- المعالجة الكثبية: توضع في الاعتبار بالنسبة للورم الميكروسكوبي المتبقي بعد العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي قبل الجراحة والاستئصال.
- العلاج الكيماوي: العلاج المعتمد على ٥-فلورويوراسيل مع العلاج الإشعاعي يعطى كالاتي ٥-فلورويوراسيل ٢٢٥ مجم / متر مربع خلال ٢٤ ساعة ٧ أيام/ أسبوع أثناء العلاج الإشعاعي. استخدام ٥-فلورويوراسيل عن طريق الفم أصبح منتشرًا.

وصفات الجرعة Dose prescriptions

- كل الحوض: ٣ مجالات مع خلفي أمامي + جانبية متقابلة: استخدم أوتادًا جانبية حسب الحاجة. ٤٥ جراي (٨, ١ جراي × ٢٥ جزءًا) ثم تعزيز. واستخدم حزم البروتونات عالية الطاقة من أجل المجالات الجانبية. واختر طاقة مناسبة لحزمة فوتونات من أجل المجال الخلفي الأمامي اعتمادًا على عمق التجويف العجزي.
- التعزيز: الجانبية المتقابلة فقط ٤, ٥ جراي (٨, ١ جراي × ٣١ جزءًا) بجرعة كلية ٤, ٥٠ جراي. ضع في الاعتبار التعزيز الثاني بجرعة ٥٤ جراي إذا كانت الأمعاء الدقيقة كلها خارج المجال.
- إذا لم يكن هناك تدخل جراحي مخطط تكون جرعة العلاج الإشعاعي ٤٥ جراي لكل الحوض ثم تعزيز للورم متضمنًا الورم الأولي والتجويف العجزي بمقدار ٤, ٥٠ جراي كما بالأعلى. ثم تعزيز ثاني إلى الورم الأولي مع استبعاد الأمعاء الدقيقة بجرعة ١٠ جراي إضافية.



الشكل (١ ، ٢١). (A) مقطع أمامي لعلاج ورم المستقيم للمرحلة الثالثة، (B) مقطع جانبي للجرعة المحفزة والمخططة باللون الأسود.

حدود الجرعة Dose limitations

- الأمعاء الدقيقة ٤٥ - ٥٠ جراي.
- رأس عظمة الفخذ والرقبة ٤٢ جراي.
- المثانة ٦٥ جراي.
- المستقيم ٦٠ جراي.

تقنيات الإشعاع: سرطان القولون

- لا يوجد دليل واضح على الاستفادة في المقاومة مع العلاج الإشعاعي. ومع ذلك العلاج الإشعاعي قد يكون مفيدا في إعداد المرض سلبي العقد مع الهوامش الميكروسكوبية القريبة والإيجابية عند الموقع الأولي حيث

يمكن تحديد الهدف بشكل واضح. وإذا تم تضمين العلاج الإشعاعي في العلاج يجب أن يتضمن المجال هامش حول مكان الورم اعتمادا على الأشعة قبل الجراحة و/ أو المشابك الجراحية.

- الجرعة ٤٥ - ٥٠ جراي في ٢٥ - ٢٨ جزء.

المضاعفات

Complications

- الآثار الجانبية المحتملة تتضمن الإسهال وحرقان أثناء التبول وإجهاد وتهيج في الجلد وتسمم دموي.
- المضاعفات طويلة المدى للقناة الهضمية تتضمن التغير في عادات الجهاز الهضمي والحاجة الملحة للتبرز والإسهال وانسداد الأمعاء الدقيقة.
- عمل صورة دم أسبوعيا ومتابعة تفاعل الجلد مع العلاج.

المتابعة

Follow up

- التاريخ المرضي والفحص الطبي و CEA كل ٣ شهور × سنتين ثم كل ٦ شهور × ٥ سنوات.
- ضع في الاعتبار الأشعة المقطعية إذا كانت هناك خطورة عالية للانتكاسة تقريبا كل ٤ - ٦ شهور.
- الانتكاسة تحدث غالبا خلال عامين بعد العلاج الابتدائي. ومع ذلك الفشل المتأخر حتى بعد ٥ سنوات تمت ملاحظته بعد الاستئصال الموضعي.
- منظار القولون عند عام ثم كل ٢ - ٣ سنوات إذا كان سلبيا.

المراجع

- Andre T, Boni C, Mounedii-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351.
- Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: A pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1785-1796.
- Janjan NA, Delclos ME, Ballo MT, et al. The colon and rectum. In: Cox JD, Ang KK, editors. *Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2003. pp. 497-536.
- Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.

- Martenson Jr JA, Willet CG, Sargent DJ, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of Intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol* 2004;22:3277-3283.
- Minsky BD. Cancer of the colon. In: Leibel SA, Phillips TL, editors. *Textbook of Radiation Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. pp. 885-895.
- Minsky BD. Cancer of the rectum. In: Leibel SA, Phillips TL, editors. *Textbook of Radiation Oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. pp. 897-912.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352-358.
- Myerson RJ. Colon and rectum. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al., editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. pp. 1607-1629.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf. Accessed on January 18, 2005.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf. Accessed on January 24, 2005.
- 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;331:502-507.
- Pahlman L, Glimelius B, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer: Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-987.
- Russell AH, Harris J, Rosenberg PJ, et al. Anal sphincter conservation for patients with adenocarcinoma of the distal rectum: long term results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 89-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:313-322.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
- Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control - final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-1750.
- Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15:2030-2039.
- Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol* 1988;13:245-252.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704.