

OS TRATAMENTOS ADJUVANTES DO CÂNCER DO RETO

J. B. DUBOIS
H. JOYEUX
H. PUJOL

DUBOIS JB, JOYEUX H, PUJOL H— Os tratamentos adjuvantes do câncer do reto.

Rev bras Colo-Proct, 1987; 7(4): 165-169

UNITERMOS: câncer do reto; radioterapia; quimioterapia

Apesar da melhora da técnica cirúrgica, o prognóstico do câncer do reto ainda é desfavorável. A sobrevida global em 5 anos, em todos os estágios e utilizando todos os tratamentos, não ultrapassa 30%. Observa-se, após tratamento cirúrgico, uma recidiva local de 20 a 25%. Mais da metade dos pacientes tratados cirurgicamente por câncer do reto morrem devido à evolução da doença ou devido à recidiva, seja loco-regional ou por metástase sistêmica.

Para os casos inoperáveis, irresssecáveis ou quando a cirurgia for incompleta, a indicação de radioterapia e quimioterapia não é discutida.

Resta precisar o lugar da terapêutica adjuvante (quimioterapia e radioterapia) quando o controle loco-regional é obtido. O tratamento da eventual doença microscópica, subclínica, seja no plano loco-regional pela radioterapia ou no plano geral pela quimioterapia, pode melhorar o prognóstico do câncer do reto? Nossa proposta é tentar determinar se se deve realizar radioterapia pré ou pós-operatória, ou ambas, e precisar as indicações de quimioterapia e radioterapia como adjuvante do tratamento cirúrgico do câncer do reto.

Radioterapia pré-operatória

Numerosos estudos retrospectivos, não randomizados e estudos prospectivos randomizados tentam provar a utilidade da radioterapia pré-operatória³². As técnicas de irradiação empregadas são variadas e podem ser resumidas em dois grandes tipos: seja uma dose alta de 45 a 55 grays/tu-

mor, em 4 a 6 semanas; cirurgia 30 a 45 dias após o fim da radioterapia; ou uma dose baixa de 15 a 25 grays/tumor, em 10 a 15 dias, com cirurgia imediata^{4, 5, 29}.

Alguns autores, como *Rider* e cols.³⁰, utilizam uma só dose de 500 rads. A eficácia real desta dose única não pôde ser avaliada corretamente, devido ao pequeno número de doentes incluídos neste estudo e pelo fato de apresentarem taxa de sobrevida após a cirurgia inferior à observada em outras séries da literatura.

Vários autores publicaram resultados não randomizados após estudos retrospectivos em favor da radioterapia no câncer do reto.

Stevens e cols.³⁶ mostraram, num estudo histórico, onde os pacientes receberam irradiação pré-operatória de 50 Gy em 5,5 a 8 semanas, margem cirúrgica microscopicamente livre e nenhuma recidiva local.

Glimelius e cols.⁹ fizeram estudos comparativos entre casos submetidos somente à cirurgia e outros submetidos a irradiação pré-operatória de 25,5 grays/tumor (5 x 5,1 grays) e observaram diminuição da taxa de recidiva local sem aumento da morbidade pós-operatória nos pacientes irradiados.

Na experiência da CRLC (*Paul Lamarque*^{4, 28}), em 276 amputações abdômino-perineais, a sobrevida de 5 anos é de 47% para os pacientes tratados apenas com cirurgia e de 66% para os pacientes que receberam irradiação pré-operatória de 40 Gy/tumor em 3 semanas.

O primeiro estudo randomizado sobre radioterapia pré-operatória para tratamento do câncer do reto foi publicado por *Higgins* e cols.¹⁴ em 1975 e consta de 700 doentes. A radioterapia consistia de uma dose de 20 a 25 Gy/tumor em duas semanas, sendo a cirurgia realizada logo após (453 ressecções abdominais anteriores e 305 amputações abdômino-perineais). A taxa de sobrevida em 5 anos nas ressecções anteriores associada a radioterapia foi de 48,5% e, sem radioterapia, foi de 38,8%. Para as amputações abdômino-perineais de sobrevida em 5 anos foi de 46,9% para os casos irradiados e de 34,3% para os casos tratados somente com cirurgia.

A radioterapia pré-operatória parece proporcionar sobrevida superior às observadas somente pela cirurgia, apesar da diferença não ser estatisticamente significativa. Neste estudo, o resultado mostra que a radioterapia pré-operatória influiu no número de gânglios positivos ou negativos encontrados logo após a cirurgia: 27,8% de invasão linfática para os doentes submetidos a irradiação pré-operatória e 41,2% para aqueles tratados só com cirurgia ($p < 0,007$). Higgins ressalta a incidência de irradiação pré-operatória sobre a taxa de recidiva local observada nas necropsias destes casos, que foi de 40% nos casos não irradiados e de 29% nos casos que foram submetidos a irradiação pré-operatória.

Kligerman e cols.¹⁷ demonstraram, através de estudo randomizado, que uma irradiação pré-operatória de 44 a 46 Gy/tumor, em toda a pelve e nos gânglios paraórticos, permite reduzir de forma significativa as taxas de recidiva locais.

Os resultados da OERTC³⁹ confirmaram a redução da taxa de recidiva local de forma significativa ($p = 0,024$), já que é de 19,4% para os casos tratados apenas por cirurgia, e de 9,6% para os casos submetidos a irradiação pré-operatória com 34 Gy/tumor em 14 dias, qualquer que seja a extensão tumoral.

Em um estudo randomizado mais recente, com 133 casos de tumores do reto, Wassif e cols.⁴¹ compararam três grupos terapêuticos: cirurgia, cirurgia mais irradiação pré-operatória e cirurgia mais irradiação pré-operatória e quimioterapia com 5-fluorouracil (5-FU) nos quatro primeiros dias de radioterapia. Não foi notada diferença na morbidade pós-operatória e nem houve alteração na taxa de ressecabilidade tumoral nos três grupos. Mas a proporção dos estágios C da classificação de Dukes estava significativamente mais alta no grupo tratado só com cirurgia e mais baixa no grupo tratado com irradiação pré-operatória combinada com 5-FU. Foi observada também uma redução significativa da taxa de recidiva local e de metástases hepáticas neste grupo. Os autores não observaram nenhuma diferença significativa na sobrevida dos três grupos. Se os tumores avançados (T3, T4) forem analisados separadamente, observa-se uma diferença significativa entre o grupo submetido apenas a cirurgia e o grupo submetido a irradiação pré-operatória e 5-FU ($p < 0,01$) e entre o grupo submetido apenas a cirurgia e o grupo submetido a cirurgia precedida de irradiação ($p < 0,05$). Atualmente, a literatura nos mostra que a radioterapia pré-operatória aumenta a taxa de ressecabilidade pela redução do volume tumoral; diminui de forma significativa a taxa de recidiva local e regional, a extensão ganglionar, e talvez ainda o potencial metastático do tumor, porém sem aumentar a morbidade e a mortalidade pós-operatórias^{14, 40}. Estas vantagens são mais acentuadas quando o tumor ocorre no reto baixo e se acompanha de esvaziamento ganglionar: melhor êxito terapêutico para as amputações abdômino-perineais do que para as ressecções abdominais anteriores e para os doentes N+ em relação aos N-, tanto para as amputações como para as ressecções.

Se a sobrevida não parece ser significativamente melhor, com a radioterapia pré-operatória para todos os tumores retais, parece que será melhor para os tumores avançados, e não para os tumores precoces. Por isso, certas reservas po-

dem ser feitas para a radioterapia pré-operatória nos casos de câncer do reto.

A avaliação correta dos diferentes estágios da extensão tumoral e ganglionar e o estabelecimento de uma classificação precisa, permitindo uma análise correta entre os resultados obtidos e os métodos freqüentemente usados, são impossíveis pelo fato de que há modificação macro e microscópicas após a irradiação pré-operatória. É impossível separar os doentes considerados como tendo um bom prognóstico após tratamento cirúrgico isolado (A e B1 da classificação de Dukes) dos outros doentes com prognóstico médio ou mau (B2 e C), que deverão efetivamente se beneficiar da radioterapia pré-operatória. É certo a necessidade de um tratamento adjuvante, mas alguns autores consideram a radioterapia pré-operatória inconveniente, e por isso se orientam para outras modalidades de radioterapia adjuvantes, isto é, a radioterapia pós-operatória.

Radioterapia pós-operatória

A justificativa da radioterapia pós-operatória provém da alta taxa de recidiva loco-regional após tratamento cirúrgico isolado do câncer do reto e da sua incidência sobre o prognóstico deste tumor. Foi demonstrado que o aparecimento de metástases a distância, principalmente hepática, se acompanha freqüentemente de recidiva pélvica loco-regional. Gunderson e cols.¹¹ relataram que, em 40 pacientes com metástases, só um era portador de metástase isolada; nos 39 casos restantes, a metástase hepática estava associada à recidiva loco-regional.

Estudos histopatológicos per e pós-operatórios demonstraram que os riscos de recidiva loco-regional são significativamente mais elevados para um tumor residual macroscópico do que nos casos que a ressecção cirúrgica foi completa e nos quais eventualmente persiste doença microscópica subclínica.

Para um tumor residual macroscópico, os riscos de recidiva loco-regional são correlacionados com a invasão parietal e comprometimento ganglionar. Para um tumor limitado à parede retal (A e B1 da classificação de Dukes), sem comprometimento ganglionar (N-), as taxas de recidiva local não ultrapassam 10%. Por outro lado, se o tumor invade toda a parede e compromete as estruturas extraparietais, sem extensão ganglionar ou, se o tumor invade toda a parede sem comprometer a serosa, mas com gânglios positivos (B2, C1), as taxas de recidiva locais são mais elevadas (20 a 35%). Finalmente, para os tumores Dukes C2, o risco aumenta para 45 a 65%^{2, 22, 38}.

Em várias séries da literatura foi observado o efeito benéfico da radioterapia pós-operatória sobre doença residual macroscópica e mesmo sobre doença residual microscópica. Para Withers e cols.⁴² a radioterapia pós-operatória permite reduzir a percentagem de recidiva local de 45% para 8% no que se refere aos tumores C2 de Dukes.

Em estudo retrospectivo, Hoskins e cols.¹⁶ mostraram que para tumores Dukes B a taxa de recidiva local diminuiu de 25% para 3% e para Dukes C a percentagem

cai de 45% para 10% sempre que a radioterapia pós-operatória é associada à cirurgia.

Outros autores, como *Mendiondo*^{2,3}, observaram melhora do prognóstico, com a radioterapia para tumores B e não para tumores Dukes C.

Os estudos randomizados parecem demonstrar o interesse pela irradiação pós-operatória^{2,4}. Um estudo controlado do GITSG (Gastro-Intestinal Tumor Study-Group), o ensaio GI 7175, compara os resultados de 4 grupos com câncer do reto tratados da seguinte maneira: somente cirurgia, cirurgia com irradiação pós-operatória, cirurgia com quimioterapia pós-operatória e cirurgia seguida de irradiação e quimioterapia. O primeiro grupo foi abandonado precocemente durante o trabalho por apresentar alta taxa de recidiva local (40%) em relação à taxa de recidiva local (14%) do grupo cirurgia, seguida de radioterapia.

Os primeiros resultados deste trabalho mostraram uma melhora significativa da sobrevida sem doença em 4 anos para o grupo que foi submetido a radioterapia pós-operatória (65%) e radioterapia pós-operatória e quimioterapia (68%), em relação ao grupo que recebeu quimioterapia pós-operatória (48%) e ao grupo submetido somente a cirurgia (43%).

A radioterapia pós-operatória parece ser indiscutivelmente útil^{3,4,2} e realizável sem aumento significativo da morbidade, devendo-se respeitar certas regras para evitar reações importantes do intestino delgado: reperitonização pélvica, irradiação com a bexiga cheia, posição de Trendelenburg para retirar ao máximo as alças de delgado da pelve. As reduções do volume de irradiação devem ser efetuadas no curso do tratamento com as focalizações de eventuais resíduos tumorais rodeados pelas marcas metálicas radiopacas. Doses de 40 a 50 Gy, em 4 semanas a 4 semanas e meia, principalmente na pelve, são completadas por subdoses de 10 a 15 Gy com volumes reduzidos.

A escolha do volume ideal na radioterapia no câncer do reto é uma pergunta sem resposta. Será necessário irradiar além da pelve? *Roswit* e cols.^{3,3} notaram uma redução de invasão ganglionar retroperitoneal de 35 para 24% e também diminuição da taxa de metástase hepática quando a radioterapia envolve não só a pelve, mas todos os territórios dos gânglios retroperitoneais. Não se trata porém de um estudo randomizado, e o número de doentes no momento é insuficiente.

O estudo n.º 22.831 da OERTC, atualmente em curso, mostra resultados preliminares pouco significativos e incluídos estão tumores B2, B3, C1, C2, C3 da Classificação de Astler-Coller modificada por *Gunderson* e *Sosin*. O estudo compara a radioterapia pélvica pós-operatória isolada (50 Gy em 5 semanas), e esta mesma dose associada a uma irradiação de 25 Gy em 4 semanas, de todos os gânglios retroperitoneais e do fígado.

Se atualmente não podemos afirmar qual o melhor tipo de irradiação pós-operatória, é possível precisar o lugar da radioterapia pós-operatória em relação à radioterapia pré-operatória. A radioterapia pré-operatória não deve ser utilizada para as formas precoces no sentido de permitir uma classificação mais correta do tumor precisando o grau de infiltração parietal e de extensão ganglionar, em função das quais pode-se decidir por não utilizar radioterapia adjuvante para tumores com bom prognóstico (A, B1), e sim utilizar

radioterapia pós-operatória se a parede está infiltrada além da mucosa e se existe invasão ganglionar macro ou microscópica^{2,0, 4,3}. Por outro lado, para os tumores clinicamente avançados, deve ser realizada radioterapia pré-operatória, onde a eficácia da mesma foi comprovada. Ela pode às vezes combinar-se à radioterapia per-operatória e, eventualmente, seguida da radioterapia pós-operatória sobre possíveis tumores residuais ou sobre áreas invadidas que foram delimitadas na cirurgia.

Muitos autores^{3, 1,2, 2,7, 2,8} publicaram recentemente resultados de técnicas de irradiação "sandwich" com radioterapia pré-operatória com doses baixas, as quais não devem alterar a anatomopatologia, e completados por radioterapia pós-operatória completa sobre a pelve e outras áreas em função do achado cirúrgico.

Quimioterapia adjuvante

É necessário realizar quimioterapia na ausência de uma evolução persistente, recidiva loco-regional, metástase a distância após tratamento cirúrgico completo e oncológicamente satisfatório de um tumor retal? Várias drogas foram testadas no câncer do reto, e pôde-se notar a eficácia de três delas, com as quais as taxas de respostas são baixas: 25% para 5-fluorouracil (5-FU), 11 a 12% para o Metil-CCNU e 18% para ameticina ou mitomicina C.

A associação mais freqüentemente usada é 5-FU + Metil-CCNU prescritos na 3ª ou 4ª semanas durante 6 meses na ausência de doença clínica e paraclínica^{1, 7, 8, 15, 18, 19, 21, 25, 26, 34, 37}.

Os resultados da literatura são contraditórios em relação à quimioterapia simultânea à radioterapia pós-operatória. Em estudo experimental com tumores de Lewis implantados em cólons de ratos, foi demonstrado por *Pecklan* que a radioterapia combinada com ciclofosfamida (Enduxan) aumenta a taxa de probabilidade de controle da evolução tumoral. No estudo GI 7175 do GITSG, parece que o melhor tratamento foi a cirurgia e radioterapia combinada com quimioterapia. Estes resultados são significativos e devem ser confirmados por um maior número de doentes, da mesma forma que outros estudos mostram resultados contrários.

O estudo n.º 40.741 da OERTC mostra resultados semelhantes para pacientes tratados só por radioterapia pós-operatória e aqueles tratados por radioterapia pós-operatória + 5-FU, com aumento da toxicidade pós-terapêutica imediata no grupo radioterapia + 5-FU.

Outro estudo da OERTC, atualmente em curso, compara, após cirurgia completa para os estágios B2 e C para os pacientes com menos de 75 anos, uma irradiação pélvica isolada de 46 Gy em 23 frascos em 4 semanas e meia, a mesma radioterapia pélvica combinada com irradiação dos gânglios retroperitoneais e do fígado (20 Gy em 13 a 15 frações em 2 semanas e meia a 3 semanas), e finalmente a radioterapia pélvica precedida por um a dois ciclos e seguida por 6 ciclos semelhantes de quimioterapia combinando Metil-CCNU e 5-FU. Os resultados destes estudos são precoces para serem interpretados.

Para a quimioterapia adjuvante após o tratamento loco-regional (cirúrgico precedido e/ou seguido de radiote-

rapia) não há ainda resultado de estudos terapêuticos randomizados que permita afirmar a utilidade da quimioterapia. Numerosos estudos terapêuticos parecem mostrar alguns benefícios com quimioterapia, mas não são significativos, também nos estudos retrospectivos e nos estudos randomizados como o de *Grage* e cols.¹⁰, onde o intervalo sem doença pós-ressecção curativa foi alto nos doentes que receberam 5-FU, e o de *Higgins* e cols.¹⁵ com 522 casos com taxa de sobrevida pouco diferente entre o grupo sem a quimioterapia e o grupo com quimioterapia (5-FU); ou ainda *Schein* e cols.^{3,5}, que mostram que a sobrevida parece aumentar com boa resposta ao 5-FU combinado à nitroureia e à vincristina (Oncovin).

Após resultados preliminares de vários estudos terapêuticos em curso, concluiu-se que há interesse em prescrever quimioterapia coadjuvante nos casos com alto risco de recidiva loco-regional e de metástases: como pacientes jovens, tipo histopatológico indiferenciado ou colóide, estágios avançados com invasão ganglionar confirmada histologicamente (N+) e invasão parietal extensa ou extraparietal. Para os outros casos, os estudos de perfusões de 5-FU na veia porta, que parecem diminuir a incidência de metástases hepáticas e aumentar a sobrevida em 2 anos. Estes resultados preliminares deverão ser confirmados por uma análise em número maior de pacientes.

CONCLUSÃO

É indiscutível a necessidade de terapia adjuvante à cirurgia para o tratamento do câncer do reto. As melhores seqüências terapêuticas entre a radioterapia e a quimioterapia devem ser bem definidas. Parece que a radioterapia pré-operatória deve ser reservada para tumores avançados com complemento da radioterapia no pós-operatório. Para os tumores precoces, um estudo preciso da extensão parietal e invasão ganglionar deve ser feito para diagnosticar os estágios com bom prognóstico (A, B1). Após um estagiamento pós-operatório dos outros casos, deve ser realizada uma radioterapia pós-operatória. Finalmente, é impossível afirmar que a quimioterapia modifica favoravelmente a sobrevida do câncer do reto, pois mais parece que ela melhora o intervalo sem doença dos estágios definidos como de alto risco de recidiva loco-regional ou de metástases a distância.

DUBOIS JB, JOYEUX H, PUJOL H - Adjuvant treatment of rectal cancer.

KEY WORDS: rectal cancer; radiotherapy; chemotherapy

REFERÊNCIAS

1. Carter SK, Friedman M - Integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumors. II - Large bowel carcinoma. *Cancer Treatment Review* 1974, 1, 111 - 129.
2. Cass AW, Million RR, Pfaff WW - Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1976, 37, 2861 - 2865.
3. Cohen AM, Gunderson LL, Welch CE - Selective use of adjuvant radiation therapy in resectable colorectal adenocarcinoma. *Diseases of Colon and Rectum*, 1981, 24, 247-251.
4. Dubois JB, Joyeux H, Gary-Bobo J, Pourquier H, Solassol CI, Pujol H. Les agents physiques dans le traitement pré-opératoire des cancers du. *Annales de Gastroentérologie et d'Hépatologie* 1977; 13: 75-80.
5. Fletcher GH. *Textbook of Radiotherapy*. Lea and Febiger, Philadelphia 1980; pp. 704-716.
6. Gilbert SG. Symptomatic local tumor failure following abdominoperineal resection. *International Journal of Radiation, Oncology and Biological Physics* 1978; 801-807.
7. Gilbert JM, Cassell PC, Ellis H, Wastell C, Hellmann K, Evans MG, Stoodley BJ. A controlled prospective trial of adjuvant Razoxane in resectable colorectal cancer. *Recent Results. Cancer Research* 1981; 79 : 48 - 58.
8. Gilbert JM. Adjuvant chemotherapy of large bowel cancer. *Cancer Treatment Review* 1982; 9: 195-228.
9. Glimelius B, Graffman S, Pahlman L, Rimsten A, Wilander E. Preoperative irradiation with high dose fractionation in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Acta Radiologica* 1982; 21: 373-379.
10. Grage TB, Mettler E, Cornell GN, Sirawitz JG, Hill GJ, Frelick RW, Moss SE. Adjuvant chemotherapy with 5-Fluorouracil after surgical resection of colorectal cancer. *American Journal of Surgery* 1977; 133: 59-66.
11. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second of symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum : clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974; 34: 1278-1292.
12. Gunderson LL, Dosoretz DE, Hedberg SE, Blitzer PH, Rodkey G, Hoskins B, Shipley WU, Cohen AC. Low-dose pre-operative irradiation surgery and elective post-operative radiation therapy for resectable rectum and rectosigmoid carcinoma. *Cancer* 1983; 52 : 446 - 451.
13. Haskell CM. *Cancer treatment*. WB Saunders Co Philadelphia. 1980; pp. 276-304.
14. Higgins GA, Conn JH, Jordan Ph, Humphrey EW, Roswit B, Koehn RJ. Pre-operative radiotherapy for colorectal cancer. *Annals of Surgery*. 1975; 181: 624-631.
15. Higgins GA, Humphrey E, Juler GL. Adjuvant chemotherapy in the surgical treatment of large bowel cancer. *Cancer* 1976; 38: 1461-1467.
16. Hoskins G, Gunderson LL, Dosoretz D, Galbadini J. Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *International Journal of Radiation, Oncology and Biological Physics* 1980; 6: 1379.
17. Kligerman MM, Urdaneta N, Knowlton A, Vidone R, Hartman PV, Vera R. Preoperative irradiation of rectosigmoid carcinoma including its regional lymph nodes. *American Journal of Roentgenology* 1972; 114: 498-503.
18. Lawrence W, Terz JJ, Horsley S. Chemotherapy is an adjuvant to surgery for colorectal cancer. *Annals of Surgery* 1975; 181: 616-622.
19. LIM C, Ross ST. Chemoprophylaxis for patients with colorectal cancer. *JAMA*, 1976; 235: 2825-2828.
20. Localio SA, Nealon W, Newall J, Valensi Q. Adjuvant post operative radiation therapy for Dukes C adenocarcinoma of the rectum. *Annals of surgery* 1983; 198: 18-24.
21. Mansour EG, Macintyre JM, Johnson R, Lerner HJ, Muggia M. Adjuvant studies in colorectal carcinoma: Experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. In: "Progress and perspectives in the treatment of gastro-intestinal tumors". Pergamon Press, Oxford, Ed. 1981; 68-75.
22. Mendenhall WM, Million RR, Pfaff WW. Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid treated with surgery alone: implications in treatment planning with adjuvant radiotherapy. *International Journal of Radiation. Oncology and Biological Physics*, 1983; 9 : 977 - 985.
23. Mendiondo OA, Wang CC, Welch JP, Dolnaldson GA. Post-operative radiotherapy in carcinomas of the rectum and distal sigmoid colon. *Radiology* 1976; 119 : 673 - 676.
24. Mittelman A, Holyoke PRM, Thomas RM. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy following rectal surgery: An interim

- report from Gastrointestinal tumor study Group. In: Salmon SE, Jones SE. Adjuvant therapy of cancer. III - New York Grune and Stratton 1981: 547-557.
25. Moertel CG. Chemotherapy of gastro-intestinal cancer. *New England Journal of Medicine*, 1978; 299: 1049-1052.
 26. Moertel CG. Colorectal cancer: chemotherapy as surgical adjuvant treatment. *Bulletin of Cancer*, 1983; 70: 329-338.
 27. Mohiuddin M, Kramer S, Marks G, Dobelbower RR. Combined pre and post-operative radiation for carcinoma of the rectum. *International Journal of Radiation, Oncology and Biological Physics*, 1982; 8: 133-136.
 28. Pujol J, Solassol CI, Gary-Bobo J, Joyeux H, Romien CI. L'irradiation pré-opératoire des cancers du rectum traités par amputation abdomino-périnéale. *Chirurgie*, 1974; 100: 422-428.
 29. Pujol H, Solassol CI, Dubois JB, Joyeux H. Les cancers du colon, du rectum et de l'anus. Monograph. *Cancérologie*. Masson et Cie Edit. Paris, 1983.
 30. Rider WD, Palmer JA, Mahoney LJ, Robertson CT. Perioperative irradiation in operable cancer of the rectum: Report of the Toronto trial. *Canadian Journal of Surgery*, 1972; 20: 335-338.
 31. Romsdahl MM, Withers HR. Radiotherapy combined with curative surgery. *Archives of Surgery*, 1978; 113: 446-453.
 32. Roswit B, Higgins GA, Humphrey EW, Robinette CD. Preoperative irradiation of operable adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid colon. *Radiology*, 1971; 108: 389-399.
 33. Roswit B, Higgins GA, Keehn RJ. Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: report of a National Veterans Administration randomized study. *Cancer* 1975; 35: 1597 - 1602.
 34. Rosselot LM, Cole DR, Grassi CE. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil in surgery for colorectal cancer. *Diseases of Colon and Rectum*, 1972; 15: 169-174.
 35. Schein PS, Kisner D, Macdonald JS. Chemotherapy of large intestinal carcinoma. Current results and future prospects. *Cancer* 1975; 36: 2418 - 2420. 36.
 36. Stevens KR, Allen CV, Fletcher WS. Perioperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectosigmoid. *Cancer* 1976; 37: 2866.
 37. Thomas PR, Ellenberg SS, Knowlton AH, Weiland LH, Mittelman A. Adjuvant therapy following apparently complete excision of adenocarcinoma of the rectum. Results of a multi-institutional trial. *Proceed of the 24th annual ASTRO meeting. International Journal of Radiation, Oncology and biological Physics*, 1982; 8: 119.
 38. Walz BJ, Green MR, Lindstrom ER, Butcher HR. Anatomical prognostic factors after abdominal perineal resection. *International Journal Radiation, Oncology and biological Physics*, 1981; 7: 477-484.
 39. Wassif B, Gerard A. EORTC clinical trial on rectal cancer, (preliminary report). *European Journal of Cancer*, 1978; 1: 145-151.
 40. Wassif SB, Langenhorst BL, Hop WCJ. The contribution of preoperative radiotherapy in the management of borderline operability rectal cancer. In: Salmon SE, Jones SE Eds. Adjuvant therapy of cancer. II - New York: Grune and Stratton, 1979: 612-621.
 41. Wassif SB. The role of preoperative adjuvant therapy in the management of borderline operability rectal cancer. *Clinical Radiology*, 1982; 3: 353-358.
 42. Withers HR, Romsdahl M, Barkley HJ, Saxton J, Mac Bride C, Mac Murtrey M. Post-operative radiotherapy for rectal cancer. In: Adjuvant therapy of cancer. II. Jones SE, Salmon SE. Eds. New York, Grune and Stratton, 1979; pp. 621-628.
 43. Zucali R, Gardani G, Volterrani F. Adjuvant postoperative radiotherapy in locally advanced rectal and rectosigmoidal cancer. *Tumori*. 1980; 31: 595-600.