

Kolorektal Kanserlerinde Adjuvan Tedavi

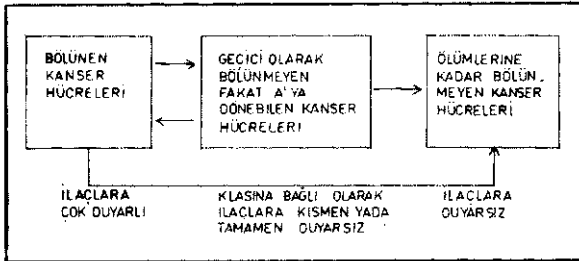
Abdullah ZORLUOĞLU*

Baki ŞAHİN*

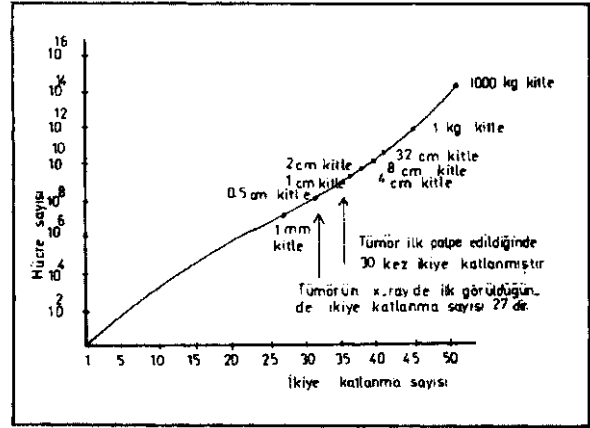
Ayhan KIZIL *

ADJUVAN KEMOTERAPİ

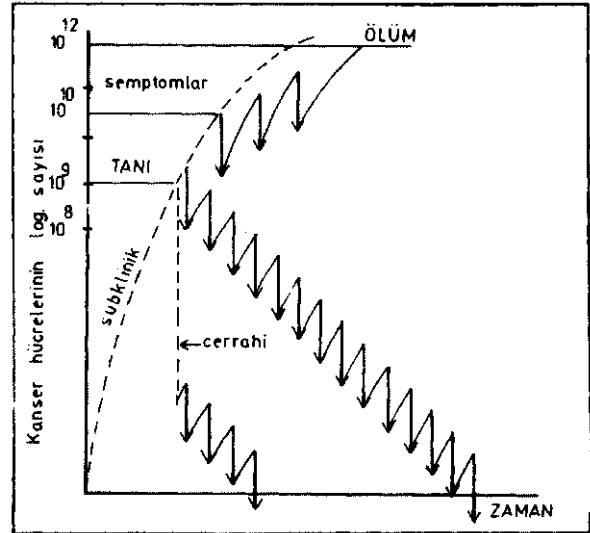
Adjuvan kanser kemoterapisinin en önemli rolü; esas odağın cerrahi tedavisinden sonra minimal rezidüel hastalığın eradikasyonunu sağlamaktır. Bir tümör kitlesinde hipotetik olarak üç ayrı kinetikte hücre grubu bulunur (1). Bunlar şematik olarak A, B, C olarak gösterilebilir (Şekil-1). A grubunda bulunan ve bölünen kanser hücreleri, kemoterapötiklere çok duyarlıdır. B grubundaki hücreler ise bölünme yeteneği geçici olarak durmuş olup hücrenin klasına bağlı olarak kemoterapötiklere duyarlıdır. C grubundakiler ise bölünme yeteneğini kaybetmiş ve kemoterapötiklere duyarlı hücrelerdir. Tümör büyüdükçe kemoterapötiklere duyarlı hücre yüzdesi gittikçe azalır. Bu da kemoterapisinin etkisini sınırlandıran önemli bir etkidir. İkinci bir neden de; tümörlerin çoğunun, tanı konacak büyüklüğe (1 cm) eriştiğinde biyolojik büyümelelerinin son aşamalarına gelmesidir (Şekil-2). Yine tümör dokusunda hücre sayısı 10^9 ya ulaştığında vaskülarizasyon başlamış yani mikrometastazların oluşabilme olanağı doğmuştur (2). Logaritmik hücre ölüm hipotezine göre kemoterapötikler herhangi bir tümör kitlesinin tümünü eradike edemez. İmmünoterapi için böyle bir kısıtlanma yoktur, az sayıdaki tümör hücrelerinin tümünü yok edebilir, ancak 0.1 mg^l -dan büyük tümörlere karşı immünoterapi total olarak etkisizdir (1).



Şekil-1. Hipotetik bir tümör kitlesindeki değişik kinetikte hücre kompartımanları ve birbirlerine dönüşmesi



Şekil-2. Bir insan tümörünün hayat siklusunun şematik görünüşü



Şekil-3. Tümör hücre sayısı ile tanı, semptomlar, tedavi ve sürev arasındaki ilişki

Tümör hücre sayısı ile tanı, semptomlar, tedavi ve surviv arasındaki ilişki şematik olarak gösterilmiştir (3) (Şekil-3). Erken cerrahi tedavi sonrasında 10' e kadar inen hücre sayısını 1 yıl kadar süren adjuvan kemoterapiyle eradike etmek mümkün görülmektedir ve bu yaklaşımın meme kanseri, Osteosarkom ve Wilms tümörlerinde etkili olduğu yaygın olarak belirtilmektedir (3).

Kolorektal kanserler uzun ikiye katlama süresi, tümör kitlesindeki hızlı bölünen hücrelerin küçük fraksiyonları nedeniyle drug-sensitif neoplazmalardan ayrı tutulmalıdır. Bugün, anti-kanser ilaçlar başarılarını relatif olarak, tümörlerin hızlı büyüme oranına ve metabolik aktivasyonlarına borçludur. Normal hücreler de anti-kanser ilaçlardan etkilenir, fakat kantitatif farklılıklar zararlı sonuçları tolerabl düzeylerde sınırlar (4). Mikrometastazlar yüksek bir büyüme potansiyeline sahiptir. Bu yüzden büyük bir tümör kitlesine göre kemoterapiye daha duyarlıdır (5).

Cole ve arkadaşlarının kanserli hastaların periferik kanında kanser hücrelerinin bulunduğunu ve bunların operatif manüplasyonlar esnasında çok arttığını bildirmelerinden sonra ilk adjuvan kemoterapi çalışmaları bu hücrelerin erken postoperatif devrede yok edilmesi amacıyla başladı (6).

Adjuvan kemoterapi üç şekilde yapılır:

1- INTRALUMINAL KEMOTERAPİ

Rousselot ve Grossi ameliyat sırasında kolon lümenine ilaç vererek farklı bir kemoterapi uyguladıkları 500 hastayı kapsayan 7 yıllık çalışmalarında genel survivde farklı bir sonuç elde edemediklerini bildirdiler. Bununla beraber özellikle Dukes C, rektal tümörlerde serozal penetrasyon ya da invazyonla birlikte pozitif lenf nodu olan hastalarda kemoterapi ile daha iyi bir surviv sağlandığını bildirdiler (7).

Lawrence ve arkadaşları intraluminal 5FU tedavisini oral 5FU ile postoperatif olarak devam ettirerek kütatif rezeksiyon yapılan 203 olguda survivin kontrol grubuna göre az farkla iyi olduğunu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirdiler (8).

2- PORTAL VENİN SİTOTOKSİK AJANLARLA PERFÜZYONU

Kolorektal kanserli olgularda sinkrone karaciğer metastazları % 20, postmortem metakronoz karaciğer metastazları ise % 80 oranında görülmektedir (5).

Bengmark ve Haistrom kolorektal kanserli hastalarında laparotomide karaciğer metastazını % 24.5 ve ortalama survivi 5.1 ay bulmuş ve kolorektal kanserli olguların % 50'sinde er ya da geç karaciğer metastazı gelişeceğini belirtmişlerdir (9).

Bu yöntemle karaciğer metastazlarının daha az görüldüğü ve özellikle Dukes B kolon kanserlerinde genel survivin düzeldiği bildirilmiştir (5).

3- SİSTEMİK ADJUVAN KEMOTERAPİ

Bu amaçla kemoterapötik ajanlar değişik kombinasyonlarda pek çok çalışmada uygulanmıştır. Bu konuda yapılmış değişik çalışmalar ve sonuçları Tablo-1'de özetlenmiştir.

V.A. cerrahi onkoloji grubu son zamanlarda methyl CCNU ve 5FU'ü bir yıl süreyle intermittant olarak uyguladıkları randomize bir çalışmada 1-4 pozitif lenf bezi içeren 116 hastada 5 yıllık surviv % 47 iken sadece cerrahi uygulanan grupta % 32 bulmuşlardır.

Sonuç olarak 5FU ile özellikle yüksek rekürrens riski taşıyan pozitif lenf bezi bulunan olgularda kemoterapinin önemli ve anlamlı bir etkisinin olduğu konusunda veriler artmaktadır.

ADJUVAN RADYOTERAPİ

Bir kanser kitlesinin cerrahi olarak çıkarılması sonrasında rekürrens, geride kalan mikroskopik tümör odaklarının varlığı nedeniyle, rradiasyonun ise büyük tümör kitlelerinin tedavisinde başarı şansı azdır. Cerrahi eksizyon büyük tümör kitlesini ortadan kaldırırken, radyoterapi de küçük kanser odaklarını ortadan kaldırır. Böylece iki tedavi birbirinin tamamlayıcısı olarak uygulanabilir.

Rektal kanserlerde hastaların % 30-68'inde cerrahi girişim sırasında lenf nodlarında metastaz saptandığından adjuvan radyoterapi uygulaması akılcı olmaktadır. Daha önemlisi peritoneal refleksiyonun altındaki rektal tümörlerde lokal rekürrens oranı % 23-40 kadar bildirilmektedir. Böylesine bir rekürrens oranı hastaların yaklaşık yansında ölüm' nedeni olurken, hastaların kalan yaşam kalitelerini de bozmaktadır (19).

Tüm bu nedenlerden ötürü rektal kanserlerde radyoterapinin adjuvan olarak uygulanmasının mikroskopik odakların kontrolünü sağlayacağı düşünülür ve radyoterapi 5 farklı şekilde uygulanır (19):

1 - PREOPERATİF ADJUVAN RADYOTERAPİ

Bununla operasyon sırasında geride kalacak ya da bulaşacak malign hücrelerin implantasyon ve disseminasyon yeteneğini ortadan kaldırmak amaçlanır.

Vaskülaritede azalma ve tümör kitlesinde oksijenasyonda azalma, radyoresistansı artırır. Preoperatif radyoterapinin, ameliyat sonrası vaskülaritesi azalmış fibröz dokuya implante olacak tümör hücresine yapılacak postoperatif radyoterapiye göre daha etkili olabileceği düşünülebilir. Preoperatif radyoterapinin önemli bir diğer yönü de özellikle büyük hacimli ve fiks inoperabl görünümdeki rektal tümörlerin rezeksiyonunu mümkün kılmasıdır. Henüz tam anlamıyla ortaya konamamasına rağmen pozitif lenf nodu oranını azaltarak hastalığı daha düşük stage'lere çekip daha uzun bir yaşam süresi sağlayacağı umulur.

Tablo—1

Sistemik Adjuvan Kemoterapi Çalışmaları

Yazar ve Yili	Kemoterapötik Ajan	Sonuç
Rousselot LM, 1972 (7)	5-FU (intraluminal + IV)	Lenf bezi metastazı bulunan grupta sürvivde artma.
Dixon WJ, 1972 (10)	Thio-TEPA (intra ve postoperatif)	Herhangi bir yararlı etki yok.
Grossi CE, 1972 (11)	5-FU + FUDR	Herhangi bir yararlı etki yok.
Dwight RW, 1972 (12)	FUDR	Herhangi bir yararlı etki yok.
Blockhina NG, 1972 (13)	5-FU	Herhangi bir yararlı etki yok.
Grossi CE, 1975 (14)	5-FU (intraluminal + IV)	Herhangi bir yararlı etki yok.
Lawrence W, 1975 (15)	5-FU (intraluminal + IV)	Surviv ve hastalısız devre yönünden anlamlı bir fark yok.
Falkson G, 1976 (16)	5-FU + Methyl CCNU + V	Tek başına 5-FU ile ortalama komplet remisyon 18 ay, 5-FU + methyl CCNU + V ile 22 ay ve yan etkiler daha az.
Higgins GA, 1976 (17)	5-FU	Küratif ve palyatif cerrahi uygulanan hastalarda surviv hafifçe artmış fakat anlamlı değil.
GrageTB, 1981 (18)	5-FU	Pozitif lenf bezi bulunan hastalarda küçük fakat ısrarlı bir hastalısız devre.
Hafstrom LCM, 1985 (4)	5-FU	Sürvivde istatistiksel bir fark yok.

Rektosigmoid tümörlerde ilk kontrollü randomize adjuvan radyoterapi çalışması 1960'da New York Memorial Hastanesi'nde başlatıldı. 794 hastayı içeren bu çalışmada 5 yıllık sürvivin iki grupta da pek farklı olmadığı (cerrahi grupta % 65, preoperatif 2000 radyoterapi gören grupta % 67) saptandı (20).

Bu çalışmadan esinlenen VASAG (Veterans Administration Surgical Adjuvan Group) 1964'te benzer bir çalışma başlattı. Bu çalışmanın ön raporunda Dukes C olanlara sadece küratif abdomino-perineal rezeksiyon yapıldığında 5 yıllık sürviv % 28.2, preoperatif radyoterapi + cerrahi uygulananlarda ise % 35.2 olarak saptanmış ve bu anlamlı bulunmuştur. Ancak daha geç dönemde yayınlanan sonuçlarında preoperatif radyoterapinin sürviv üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı vurgulanmıştır (21).

Toronto-Princess Margret Hastanesi'nde yapılan prospektif randomize kontrollü preoperatif adjuvan radyoterapi çalışmasında ameliyattan hemen önce yapılan tek dozluk radyoterapi uygulamasının kontrol grubuna göre sürvivde herhangi bir fark meydana getirmediğini, ancak Dukes C olguların kendi içinde kontrol ve preoperatif tek doz radyoterapi uygulanan gruplar olarak değerlendirildiğinde 5 yıllık sürvivin radyoterapi yapılan grupta % 34, kontrollerde % 18 olduğunu bildirdiler (22).

1975'te İngiltere'de MRC (Medical Research Council) Adeno Ca olduğu histolojik olarak kanıtlanmış ve radikal eksizyon için elverişli 824 rektal kanserli hastada preoperatif tek doz (5Fy) veya on gün süreyle (20Gy) radyoterapi uyguladılar. Preoperatif radyoterapi uygulanan gruplarla kontrol grubu arasında Dukes C veya diğer stage'lerde sürviv yönünden herhangi bir fark gösteremediler. Üç grupta da lokal rekürrens ve metastazsız dönemin benzer olduğunu bildirdiler (23). Bununla beraber MRC'nin bu çalışmasında preoperatif adjuvan radyoterapinin bazı yararlarının olabildiği ve daha iyi değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmıştır. Özellikle küçük boyutlu kanserlerin (1-4 cm) büyük bir kısmının multipl-fraksiyone radyoterapi uygulanan grupta olması ve 1984'te yayınlanan ikinci MRC çalışma raporunda daha yüksek dozda preoperatif radyoterapi uygulamasının tümörleri daha da küçülttüğü saptanmıştır (23). MRC çalışma raporunda, fraksiyone preoperatif radyoterapi uygulanan grupta Dukes C oranı kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde az sayıda saptanmıştır.

Yine rezeke edilen spesmenlerde multiple fraksiyone doz radyoterapi uygulanan olgularda kontrol gruba göre % 30 oranında daha az pozitif lenf nodu saptanmıştır. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tek doz radyoterapi yapılan grupla kontrol

Tablo — 2

Preoperatif Radyoterapi Uygulanan Değişik Serilerde
Dukes' C Olgu Oranı (23)

Çalışma Grubu	Kontrol (%)	Radyoterapi (%)	Doz Şeması
Toronto Princess Margret Hosp.	29	44	5 Gy x 1
MRC I	46	45	5 Gy x 1
MRC I	46	36	2 Gy x 10
Memorial Hosp.	39	34	2 Gy x 10
VASAG I	41	28	2 Gy x 10
VASAG II	44	31	1.75 Gy x 18
EORTC II	33	31	2.3 Gy x 15
MRC II	55	28	2 Gy x 20
Yale New Haven	69	29	1.8 Gy x 25

grubu arasında pozitif lenf nodu yönünden bir fark görülmemiştir (23).

Preoperatif radyoterapi sonrasında pozitif lenf nodları oranındaki bu fark bazı yazarlarca radyoterapinin tümör hücreleri içeren lenf nodlarının bir kısmını sterilize ettiği şeklinde yorumlanmaktadır. Ancak preoperatif olarak kontrol grubu ile radyoterapi grubundaki pozitif lenf nodu oranının bilinmemesi olayın eksik kalan yönüdür. Pek çok yazar preoperatif radyoterapinin gerçek etkisinin daha yüksek dozlarda uygulama ile sağlanacağını bildirmektedir. Stevens, Allen ve Fletcher 1976'da kontrolsüz 97 olgulu retrospektif çalışmalarında preoperatif 5300-6000 rad. uygulamada kütatif rezeksiyon yapılan 40 hastanın 5 yıllık değerlendirilmelerinde lokal rekürrens görmemişlerdir. Klinik olarak inoperabl kabul edilen 40 tümörden 26'sı preoperatif radyoterapi ile operabl hale gelmiştir (24).

Aynı şekilde MRC çalışmasında ve diğer çalışmalarda ilerlemiş rektal kanserlerin preoperatif radyoterapiden daha çok yararlandığı vurgulanmıştır (23, 25). Preoperatif yüksek doz radyoterapi özellikle fixe rektal kanserlerde kütatif rezeksiyon oranını artırmakta, böylece surviv uzamakta ve lokal rekürrens azalmaktadır (23).

özellikle büyük hacimli fixe unrezektabl rektal kanserlerde önce preoperatif radyoterapi uygulanmalıdır. Şayet lezyonun unrezektabl olduğuna laparotomide karar verilmişse, lezyon hemoklipslerle işaretlenmeli ve diverting kolostomi yapılmalıdır. Ardından hasta 5000 rad.lık bir radyoterapi kürü sonrasında yeniden explore edilmelidir.

2- POSTOPERATİF ADJUVAN RADYOTERAPİ

Bu uygulamayla cerrahi girişim sonrası implante

Tablo - 3

Preoperatif Radyoterapi Yapılan
Çeşitli Çalışma Gruplarında
Ameliyatta Saptanan Pozitif Lenf Nodu Oranları (6)

Çalışma Grubu	Pozitif Lenf Nodu Oranı	
	Preoperatif Radyoterapi	Kontrol
VASAG Tüm Hastalar	28	41
A-P Rezeksiyon	26	44
VASAG II-A-P Rezeksiyon	32.1	41.6
Memorial Hosp. I	43	46
Memorial Hosp. II	44	39
MRC	36	46
Friedmann	26	41
Oregon	20	—
EORTC	25	—
Buroker	32	—

ya da dissemine olmuş mikroskobik tümöral odakların eliminasyonu ve lokal rekürrens önlenmesi amaçlanır (6, 19). Bu güne kadar randomize-kontrolü prospektif bir çalışma olmamasına rağmen pek çok cerrah ameliyat sırasında perikolik yağ dokusu içine perforasyonu olan, büyük hacimli lezyonların varlığında veya bölgesel lenf nodlarının tutulması halinde postoperatif adjuvan radyoterapiye başvurmaktadır.

GITSG (Gastrointestinal Tumour Studying Group) 1975 yılında radyoterapi, kemoterapi ve ikisinin kombinasyonu ile cerrahi sonuçlarını karşılaştıran çok merkezli bir çalışmayı başlattılar. Kütatif rezeksiyon yapılan Dukes B ve C olgulara tüm pelvisi içeren 4.5-5.5 hafta süren günlük fraksiyonlar halinde 40-48 Gy dozda radyoterapi uygulandı. Kemoterapötik olarak 18 ay boyunca 10 haftalık devrelerle 5FU + methyl CCNU uygulandı. Radyoterapi ile kombine edilen kemoterapi grubunda ise sadece 5FU kullanıldı. Bu çalışmada postoperatif radyoterapi ve kombine adjuvan tedavi uygulanan gruplarda tek başına cerrahi ve cerrahi + kemoterapi uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda survivde artma gözlenmiştir (26).

Lokal rekürrens postoperatif radyoterapi uygulanan iki grupta 10/86 iken diğer iki grupta 21/106 olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kombine adjuvan tedavi gören grupta % 65 ciddi komplikasyon görülürken, sadece adjuvan postoperatif radyoterapinin uygulandığı grupta % 20 oranında görülmüştür (26). Bu yüksek toksisite oranının İngiltere'de kabul görmemesi nedeniyle MRC son çalışmalarında sitotoksik kemoterapiyi çalışma kapsamına almamıştır (23).

3- REKÜRRENT HASTALIĞIN PALYASYONUNDA RADYOTERAPİ

Rekürrens rektum kanserleri nadiren kürabl olursa ancak bazı olgularda radyoterapi ile palyasyon sağlanabilir. Olguların çoğunda radyoterapi uygulanacak bölge rekürrent ya da persistant hastalığın semptomatolojisinin çok ağır olduğu pelviste extraperitoneal bölgedir. Bu yöntemle lokal semptomatoloji kontrol edilebilirse de pek çok radyoterapistin kabul edilebilir olarak nitelediği % 5 Tik radyasyon enteriti kaçınılmaz olur. Pek çok ateşli radyoterapi taraftarı yayına rağmen, mevcut yöntemler rektal kanserlerin perineal nükslerinde yararlı olmaktan uzaktır.

4- PRİMER TEDAVİ OLARAK RADYOTERAPİ

Ameliyatı reddeden ya da anestezi ile büyük riske girecek bazı hastalar external ile beraber ya da ayrı olarak interstisyel radyum implantları ile tedavi edilirler. Bu konudaki raporlar; kabul edilebilir oranda bir geçici-lokal kontrol sağlandığını ve az da olsa 5 yıllık sürviv bildirmektedir. Bu yöntem ancak cerrahinin mümkün olmadığı koşullarda düşünülmelidir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmaların ışığı altında standart cerrahi tedavi ile kombine edilen adjuvan radyoterapinin rektal kanserlerde yararlı olduğu söylenebilir. Adjuvan radyoterapi ve zamanım MRC rezektabl kolon kanserleri mobil ise önce cerrahi, peşinden Dukes B ve C'y' radyoterapi, ağır tümör fixe ve çevreye yapışık ise önce radyoterapi, peşinden cerrahi şeklinde özetlemektedir.

Mobil rektal kanserlerin % 25-30 kadarı Dukes A olup radikal cerrahi sonrası herhangi bir adjuvan tedavi yöntemi günümüzde önerilmemektedir. Dukes A'da lokal rekürrens % 3 civarındadır (23).

5- ARAŞTIRMA AMACIYLA

Yukarıda anlatılan metotların dışında pre + post-operatif olarak ve kemoterapi ya da immonüterapi ile kombine edilerek araştırma amacıyla uygulanmaktadır.

KOLOREKTAL KANSERLERDE İMMÜNÖTERAPİ

Malign melanom, lenfoma, lösemi, baş-boyun ve akciğer kanserlerinde dikkatli seçilmiş gruplarda immün mekanizmayla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan esinlenerek kolorektal kanserlerde de interferon, levamisol, thymosin, BCG, glukagon ve C-parvum gibi ajanlarda aktif-nonspesifik, immün RNA ve spesifik tümör antijen aşılı ile aktif-spesifik immünizasyon çalışmaları başlatılmıştır (27, 28).

Hayvan tümör modellerinde tümör kitlesinin 10⁴ -10⁶ yı geçtiği zaman BCG ile yapılan nonspesifik

immünoterapinin koruyucu olmadığı gösterilmiştir (29).

Yapılan çalışmalarda adjuvan immünoterapinin özellikle Dukes C iezyonlarda etkili olduğu bildirilmiştir (30, 31, 32). Dukes C kolorektal kanserlerde küratif cerrahi sonrası résiduel hücre sayısı tam olarak tahmin edilemezse de bu sayının 10⁴ ya da 10⁵ dan fazla olacağı ve bu sayının 5'ten fazla pozitif lenf nodu olanlarda az olanlara göre daha fazla olacağı düşünülmektedir (30).

İmmünosupresif kemoterapinin efektif antitümör immün mekanizma ile karşılıklı etkileşeceği düşünülebilir. Ancak hayvan denemelerinde küçük dozlarda intermittent kemoterapinin selektif olarak humoral antikor yapımını supresse ettiği, hüresel immüniteyi etkilemediği gösterilmiştir (28). Kemoterapiyle oluşan bu selektif immünosupresyona ilaveten kemoterapi ve tümör hüresini öldürücü immün mekanizma arasında sinerjistik etki olduğu düşünülmektedir (30).

Mavligit (1975-76-77) tek başına BCG ile BCG + 5FU uygulanan grupları daha önce cerrahi uygulanmış hastalarla karşılaştırdığında Dukes C tümörlerde hastaliksız devre ve sürvivde uzamayı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (30).

Valdiviese M (1977) Dukes C kolorektal kanserli 103 olguda kemoterapi ile kombine edilmiş iki ayrı grupta Levamisol ve BCG ile aktif nonspesifik immünoterapi uygulamıştır. Bu çalışmada BCG uygulanan grupta hastaliksız devre ve sürvivde istatistiksel olarak anlamlı bir artma saptanmış, Levamisol grubunda ise anlamlı bulunmamıştır (31).

Wunderlich M (1985), cerrahi, kemoterapi ile aktif, spesifik immünoterapi gruplarını karşılaştırmışlar ve genel değerlendirmede kontrollere göre anlamlı bir yararlı etki bulunamazken Dukes C olanlar ele alındığında hastaliksız devre ve sürvivde istatistiksel olarak kemoterapi ve immünoterapi gruplarında anlamlı sonuç bulunmuştur. Ancak immüno ve kemoterapinin lokal nükse etkisinin olmadığı bildirilmiştir (32).

Sonuç olarak kolorektal kanser immünobiyojisi konusunda bilgiler arttıkça daha etkili yöntemler geliştirilecektir. Halen tüm immünoterapi çalışmaları araştırma aşamasında olup klinik uygulamaya tam olarak geçmiş değildir.

KAYNAKLAR

1. Isselbacher KJ, RD Adams, E Braunwald, RG Petersdorf, JD Wilson: *Harrison's Principles of Internal Medicine. 9th ed., Kossido Printig Co., Ltd., Tokyo, Japan, pp. 1597-1620, 1981.*
2. Symington T, and LR Carter: *Scientific Foundations of Oncology. William Heinemann Médical Books. London, 1978.*

3. Krupp MA, MJ Chatton, D Werdegar: Current Medical Diagnosis and Treatment. 23rd ed., Lange Medical Publications, California, pp. 1060-1069, 1985.
4. Hafstrom LC, LD Rudenstam, and Swedish Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group: A randomized trial of oral 5FU versus placebo as adjuvant therapy in colorectal cancer Dukes' B and C: Results after 5 years observations time. Br.J.Surg. 72:138-141, 1985.
5. Taylor I, MM Machin, G Trotter, T Cooke, and C West: A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. Br.J.Surgery 72:359-363, 1985.
6. Higgins GA: Current status of adjuvant therapy in the treatment of large bowel cancer. Surg.Clin. North Am. 63:137-150, 1983.
7. Rousselot LM, DR Cole, CE Grossi, et al.: Adjuvant chemotherapy with 5FU in surgery for colorectal cancer. Eight years progress report. Dis.Colon.Rectum. 15:169-174, 1972.
8. Lawrence W, JJ Terz, JS Horsley, et al.: Chemotherapy as an adjuvant to surgery for colorectal cancer. Arch. Surg. 113:164-168, 1978.
9. Bengmark S, and L Halstrom: The natural history of primary and secondary malignant tumours of the liver. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. Cancer 23: 198-202, 1969.
10. Dixon WJ, WP Longmeire Jr, WD Holden: Use of triethylenetriphosphoramidate as an adjuvant to the surgical treatment of gastric and colorectal carcinoma. Ten years follow-up. Ann.Surg. 173:26-39, 1971.
11. Grossi CE, TF Nealon, and LM Rousselot: Adjuvant chemotherapy in resectable cancer of the colon and rectum. Surg.Clin.North Am. 52:925, 1972.
12. Dwight RW, EW Humphrey, GA Higgins, and RJ Keehn: FUDR as an adjuvant to surgery in cancer of the large bowel. Jour.Surg.Oncol. 5:243-249, 1973.
13. Blokhina NG, AM Garit.: Results of 5 year observation of patients receiving 5FU after radical surgery for carcinoma of colon and rectum. Proceedings of second All-Union Cancer chemotherapy conference. Kiev, pp. 243-244, September 1974.
14. Grossi CE, WL Wolff, TF Nealon, et al.: Intraluminal and intravenous 5FU chemotherapy adjuvant to surgery for resectable adenocancer. Chir.Gastroenterol. 9:61-68, 1975.
15. Lawrence WJ, JJ Terz, JS Horsley III, M Donaldson, WL Lovett, PW Brown, W Ruffner, W Regelson: Chemotherapy as an adjuvant to surgery for colorectal cancer. Ann.Surg. 181:616-623, 1976.
16. Falkson G, and HC E'alkson: Fluorouracil, methyl-CCNU and vincristine in cancer of the colon. Cancer 38:1468-1470, 1976.
17. Higgins GA, E Humphrey, GL Jules, HH Leveen, J Mc Canghan, RJ Keehn: Adjuvant chemotherapy in surgical treatment of large bowel cancer. Cancer 1461-1467, 1976.
18. Grage TB, and SE Moss: Adjuvant chemotherapy in cancer of the colon and rectum. Demonstration of effectiveness of prolonged 5-FU chemotherapy in prospectively controlled, randomized trial. Surg.Clin.North Am. 61:1321-1329, 1981.
19. Shackelford RT, GD Suidema: Surgery of the Alimentary Tract. Colon and Anorectal Tract. 2nd ed., WB Saunders Co., Philadelphia, pp. 591-592, 1982.
20. Stearns MJ, MR Weddish, SII Ouan, RH Learning: Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. Surg.Gynaecol.Obstet. 138:584-586,1984.
21. Roswit B, GA Higgins, RJ Keehn: Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: Report of a National Veterans Administrations randomised study. Cancer 35:1597-1602, 1975.
22. Rider WA, JA Palmer, LJ Mahoney, CT Robertson: Preoperative irradiation of operable rectal cancer of the rectum. Report of Toronto Trial. CanJ.Surg. 20:535-338, 1977.
23. Duncan E: Adjuvant radiotherapy in rectal cancer: The MRC trial. Br.J.Surg. (suppl.) 72:559-562, 1985.
24. Stevens K, C Allen, and W Fletcher: Preoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the rectosigmoid. Cancer 37:2866, 1976.
25. James RD, PF Schofield: Resection of inoperabl rectal cancer following radiotherapy. Br.J.Surg. 72:279-281, 1985.
26. Mittelman A, EHolyoke, PRMThomas, etal. for GITSG: Adjuvant chemotherapy and radiotherapy following rectal surgery. In: Salmon SE, SE Jones (eds.). Adjuvant Therapy of Cancer III. New York, Grune Stralton, pp. 547-557, 1981.
27. Amery W: Levamisole. Lancet 1:389, 1975.
28. Crowther D, RI Powles, CJ Betamen, et al.: Management of adulte acute myelogenous leukemia. Br.Med.J. 1:131-137, 1973.
29. Baldurh RW, and MV Pimm: BCG immunotherapy of a rat sarcoma. Br.J.Cancer 28:281-287, 1973.
30. Mavligit GM, JU Gutterman, MA Burgess, N Khankhanian, et al.: Adjuvant immunotherapy and chemoimmunotherapy colorectal cancer of the Dukes' C classification. Cancer 36:2421-2427, 1975.
31. Valdivieso M, A Bedikian, MA Burgess, V Rodriguez, EM Hersh, GP Bodey, GM Mavligit: Chemoimmunotherapy of metastatic large bowel cancer. Nonspecific stimulation with BCG and Levamisole. Cancer 40:2731-2739, 1977.
32. Wunderlich M, R Schiecel, H Rainer, M Rauhs, EKovats, M Schemper, CHDittrich, MMicksche, and HHSedlacet: Effect of adjuvant chemo-or-immunotherapy on the prognosis of colorectal cancer operated for cure. Br.J. Surg. 107-110, 1985.