

Stanisław Głuszek^{1,2}, Sylwia Zagórska², Bartłomiej Kotucha²

¹ Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego

Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa

Wydział Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. S. Głuszek

² Oddział Chirurgii Ogólnej

Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego w Kielcach

Ordynator: prof. dr hab. n. med. S. Głuszek

LECZENIE ŻYWIENIOWE CHOREJ Z ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO JAKO POWIKŁANIEM PO RADIOTERAPII I CHIRURGII RAKA ODBYTNICY

NUTRITIONAL TREATMENT IN A CASE OF THE PATIENT WITH SEVERE COLITIS – THE COMPLICATION AFTER PREOPERATIVE RADIOTHERAPY FOLLOWED BY RADICAL SURGERY OF RECTAL CARCINOMA

STRESZCZENIE

W pracy opisano przypadek 48-letniej pacjentki z rakiem odbytnicy [T3N0M0], u której rozwinęła się ciężka postać zapalenia jelita grubego będąca powikłaniem przedoperacyjnej radioterapii. Chora przed zabiegiem otrzymała krótki kurs 5 x 5 Gy, po czym wykonano przednią resekcję odbytnicy. W 16. dobie po zabiegu wystąpiły objawy popromiennego zapalenia pozostawionej części jelita grubego, ze znacznym obrzękiem błony śluzowej – prowadzącym do zaburzeń drożności przewodu pokarmowego. U chorej zastosowano: całkowite odżywianie pozajelitowe, antybiotykoterapię, leki przeciwzapalne. W 25. dobie po resekcji odbytnicy, z powodu objawów niedrożności jelita grubego, wykonano laparotomię i odbarczającą coecostomię. W 36. dobie po operacji uzyskano poprawę stanu ogólnego, ustąpienie dolegliwości, dlatego włączono pokarmy doustne z dobrą ich tolerancją. Chorą w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu.

Po 3 tygodniach od wypisu chora została ponownie hospitalizowana z powodu nawrotu dolegliwości bólowych, biegunek, pogorszenia stanu ogólnego. W kontrolnym badaniu kolonoskopowym stwierdzono niewielkie zmiany zapalne. W posiewach kału wyhodowano *Clostridium difficile*. Zastosowano celowaną antybiotykoterapię zgodnie z posiewami, w tym Vankomycynę i Metronidazol doustnie, oraz żywienie pozajelitowe. Po kolejnych 2 tygodniach uzyskano stabilizację stanu ogólnego, ustąpienie dolegliwości. Stopniowo wprowadzono dietę bezglutenową. W 64. dobie od zabiegu chorą wypisano do domu w stanie dobrym.

Zaburzenia, które wystąpiły u chorej, najprawdopodobniej były związane z przedoperacyjną radioterapią. Śródoperacyjnie stwierdzono długą pętlę esicy, która zlokalizowana była w polu naświetlania w obrębie miednicy mniejszej. Zespół przedniej resekcji oraz popromienne zapalenie esicy, powikłane zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego oraz nadkażenie *Clostridium difficile* doprowadziły do poważnych zaburzeń odżywiania.

Słowa kluczowe: rak odbytnicy, napromienianie, zakażenie *Clostridium difficile*.

SUMMARY

The purpose of this study is to present the case of 48-year woman suffering from rectal carcinoma (T3N0M0) with severe complication of preoperative radiotherapy. The patient received short course of irradiation (5 x 5 Gy) before anterior rectal resection had been performed. In 16-th day after surgery the woman presented post radiation colitis with remarkable mucosal edema leading to digestive tract obstruction. The patient was administrated total parenteral nutrition (TPN), antibiotics and anti-inflammatory drugs. In 25 day after surgery she had to be operated, because of total colon occlusion – the cecostomy was performed. In 36-th day patient's general condition had stabilized, abdominal discomfort disappeared, tolerance of diet meals was good. After that, woman had been dismissed from hospital.

3 weeks later patient was rehospitalised because of abdominal pain accompanied by diarrhea and general weakness. Colonoscopy revealed small inflammatory mucosal lesion. The *Clostridium difficile* was cultured in feces inoculation – patient received guided antibiotic therapy. The conservative treatment resulted in regression of pathological symptoms within 2 weeks. The diet with exclusion of gluten had been gradually administrated. In 64-th day after first operation patient was dismissed from hospital.

Disturbances which occurred in patient's case were likely associated with preoperative radiotherapy. Intraoperative examination revealed long sigmoid loop located in the area of irradiation in minor pelvis. Anterior resection syndrome and post radiation colitis complicated by digestive tract patency disturbances and *Clostridium difficile* infection led to severe alimentary dysfunction.

Key words: rectal carcinoma, irradiation, *Clostridium difficile* infection.

WSTĘP

Rak jelita grubego jest poważnym i narastającym problemem zdrowotnym nie tylko w Polsce, ale i na świecie. W kraju liczba zachorowań na raka jelita grubego w 2003 r. wyniosła 12 211 osób a liczba zgonów 8157. Stanowi to 10,3% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 10% u kobiet. U obu płci znajduje się na 2. pozycji pod względem częstości zachorowań i przyczyn zgonów spowodowanych nowotworami.

Nowotwory złośliwe jelita grubego powstają najczęściej w wyniku „zezłościwienia” polipów. Nierzadko nowotwór rozwija się na podłożu zmian zapalnych jelita grubego. Znaczący wpływ na powstanie choroby mają następujące czynniki:

- genetyczne, związane ze zmianami w obrębie genów somatycznych lub terminalnych oraz z mutacjami w zakresie protoonkogenów,
- środowiskowe,
- sposób odżywiania, czyli dieta bogata w krwiste mięso i tłuszcze zwierzęce, a uboga w naturalne witaminy, wapń i substancje resztkowe, zawierająca substancje szkodliwe, takie jak: benzopireny – powstające podczas opiekania na rożnie i wędzenia, nitrozoaminy – powstające podczas pieczenia mięsa wędzonego i peklowanego i azotyny – używane do konserwowania pokarmów,
- palenie tytoniu (nitrozoaminy znajdujące się w dymie tytoniowym),
- brak wysiłku fizycznego,
- wiek [1-3].

Przebieg choroby jest powolny i przeważnie przez długi czas niedostrzegalny. Zmiany w prawidłowej czynności oddawania stolca powinny zawsze budzić podejrzenie raka odbytnicy. Nowotwory odbytu i odbytnicy są grupą nowotworów łatwo

wykrywalnych we wczesnej fazie choroby. Rokowanie w raku jelita grubego można poprawić dzięki badaniom przesiewowym w populacji bezobjawowej [3, 4].

Standardowymi badaniami przy podejrzeniu raka w obrębie odbytnicy i zgięcia odbytniczno-esiczego są: obejrzenie okolicy odbytu, badanie palcem przez odbyt i badanie kolonoskopowe. Podczas kolonoskopii należy pobrać materiał do badania cytologicznego lub wycinek do badania histopatologicznego. Po rozpoznaniu raka należy określić stopień zaawansowania choroby i lokalizację zmiany. Ma to zasadnicze znaczenie dla rodzaju planowanego leczenia i dla rokowania. W tym celu należy wykonać badanie ultrasonograficzne (USG) oraz tomografię komputerową jamy brzusznej [3, 5]. Spośród badań laboratoryjnych największe znaczenie ma oznaczenie stężenia antygenu rakowo-śródowego (CEA) w surowicy. Monitorowanie stężenia CEA jest przydatnym badaniem do wczesnego wykrycia nawrotu lub rozszewu choroby [3, 6, 7].

Czynnikami źle rokującymi są odległe przerzuty. Raki odbytnicy i zgięcia odbytniczno-esiczego dają przerzuty głównie do wątroby, rzadziej do płuc.

Podstawową rolę w leczeniu raków odbytnicy i zgięcia odbytniczno-esiczego spełnia leczenie chirurgiczne [1, 8]. Leczenie to polega na usunięciu guza odbytnicy wraz z marginesem zdrowych tkanek i, gdy to możliwe, odtworzeniu ciągłości jelita; wyniki są zadowalające. Śmiertelność związana z operacją sięga 3%, a odsetek nieuszczerpności zespoleń mieści się w granicach 5-12%. Coraz lepsza technika chirurgiczna, z wykorzystaniem staplerów mechanicznych, stwarza warunki do znacznie częstszego wykonywania niskich, przednich resekcji. W ostatnich latach zachowanie zwieraczy i utrzymanie naturalnej drogi wydalania stały się, obok kryteriów onkologicznych, podstawowymi zasadami leczenia raka odbytnicy [9].

Jakość życia osób po resekcji przedniej odbytnicy, a zwłaszcza niskiej przedniej nie jest jednak aż tak zadowalająca, związane jest to z występowaniem zaburzeń dyzurycznych, seksualnych, zwężeniem w miejscu zespolenia oraz z tzw. zespołem resekcji przedniej. Zespół ten charakteryzuje się występowaniem: nagłących parć, nietrzymaniem gazów i stolca, częstym oddawaniem stolca, nieodróżnianiem gazów od stolca. Tylko u części chorych w miarę upływu czasu występuje poprawa [10-12]. Niestety dość często występują też powikłania.

Autorzy licznych publikacji uważają, że obok korzystnego wyniku onkologicznego i chirurgicznego bardzo istotna jest także jakość życia chorych po wykonanej operacji [8, 13].

W nowotworach odbytnicy zlokalizowanych poniżej załamka otrzewnej, standardowym leczeniem powinno być leczenie skojarzone, w tym radioterapia poprzedzająca zabieg chirurgiczny. Gdy guz zlokalizowany jest bardzo nisko, a zwłaszcza gdy nacieka zwieracze, leczenie polega na usunięciu odbytnicy i wyłonieniu sztucznego odbytu (przetoki kałowej). W przypadkach bardzo zaawansowanej choroby, gdy nie ma możliwości usunięcia guza, dla utrzymania drożności trzeba wyłonić sztuczny odbyt powyżej guza. Po badaniu usuniętego fragmentu jelita i określeniu stopnia zaawansowania patologicznego, należy ustalić celowość uzupełniającej chemiotera-

pii pooperacyjnej [2]. Dowiedziono, że w rakach odbytnicy stosowanie w dobranych przypadkach tej terapii zmniejsza odsetek nawrotów miejscowych i poprawia odsetek przeżyć. Jednoczesowe – synchroniczne stwierdzenie przerzutów z rozpoznaniem zmiany pierwotnej, tj. raka odbytnicy lub zgięcia odbytniczo-esiczego, pogarsza rokowanie. Pojawienie się przerzutów w kilka miesięcy lub lat po wyleczeniu ogniska pierwotnego daje większą szansę na leczenie chirurgiczne. Szansa wyleczenia sięga wtedy 20%. Większość wznów występuje w ciągu dwóch lat po zabiegu chirurgicznym. W 80% przypadków są to przerzuty odległe – w wątrobie i płucach. Natomiast wznowy miejscowe powstają w jamie otrzewnowej, przestrzeni zaotrzewnowej i miejscu zespolenia [3, 10].

W przypadkach bardzo zaawansowanej choroby nowotworowej pozostaje leczenie objawowe, głównie przeciwbólowe i psychoterapia. Leczeniem uzupełniającym lub paliatywnym w raku jelita grubego jest radioterapia.

Wskazaniem do radioterapii przedoperacyjnej jest rak położony na wysokości lub poniżej załamka otrzewnej (do 8-10 cm od brzegu odbytu) o miejscowym zaawansowaniu w ocenie przedoperacyjnej (T3-4, NX-0, M0 lub każde T, N1-2, M0). Natomiast miejscowo zaawansowany i nieresekcyjny rak odbytnicy jest wskazaniem do przedoperacyjnej radio- i chemioterapii [9, 12, 13, 14]. Stosuje się następujące schematy leczenia:

- 1) radioterapię krótkotrwałą – napromienianie wysokimi dawkami frakcyjnymi po 5 Gy przez 5-7 dni do dawki całkowitej 25 Gy,
- 2) radioterapię długotrwałą – napromienianie konwencjonalnymi dawkami frakcyjnymi po 1,8-2 Gy przez 5-5,5 tygodnia do dawki całkowitej 50-50,4 Gy, najczęściej w skojarzeniu z chemioterapią, rzadziej jako metoda samodzielna.

Najczęstszymi powikłaniami radioterapii jamy brzusznej są zmiany popromienne na skórze, zwiężenia i stany zapalne jelit [5, 15, 16]. Jednak korzyści związane z napromienianiem przedoperacyjnym mogą zostać pomniejszone przez powikłania związane z leczeniem.

OPIS PRZYPADKU

Chora, l. 48, przedoperacyjnie napromieniana w krótkim kursie 5 x 5 Gy, zabieg operacyjny (19.09.2006 r.). Wykonano przednią niską resekcję odbytnicy (TME), metodą dwustaplerową. Wczesny przebieg pooperacyjny bez powikłań.

Chorą przyjęto ponownie na Oddział (08.10.06 r.) w 16. dobie po zabiegu z powodu uporczywej biegunki (20 luźnych wypróżnień/dobę), gorączki, bólów brzucha z utratą masy ciała (10 kg w ciągu 3 tygodni). Zastosowano leczenie zachowawcze: ścisła dieta, płyny, antybiotykoterapia empiryczna, profilaktyka przeciwzakrzepowa. Uzyskano poprawę stanu ogólnego i zmniejszenie liczby wypróżnień. W wykonanych posiewach kału nie stwierdzono obecności zarazków schorzeń jelitowych *Salmonella* i *Shigella*.

W 6. dobie pobytu (13.10.06 r.) znaczne pogorszył się stan chorej (nawrót biegunki i dolegliwości bólowych brzucha, gorączka o torze hektycznym). W posiewie z rany pooperacyjnej wyhodowano *Enterococcus faecium* i *Escherichia coli*, posiewy krwi jałowe. Obraz kliniczny sugerował zapalenie jelit o podłożu zmian po napromienianiu. Zastosowano leczenie w postaci celowanej antybiotykoterapii oraz całkowite odżywianie pozajelitowe (Periplasmal, a następnie Nutriflex lipid peri – 955 kcal, Azot – 5,7 g, Tracutil, Addiphos, Cernevit, Vitalipid, Vit B1) i profilaktykę przeciwzakrzepową.

W 9. i 10. dobie pobytu pojawiły się zaburzenia drożności przewodu pokarmowego. Badanie radiologiczne jamy brzusznej wykazało rozdęte pętle jelitowe z poziomami płynów. W koloskopii – okolica zespolenia prawidłowa, dystalny odcinek esicy na długości 15 cm zwężony do 2 mm, ściana obrzęknięta, pogrubiała śluzówka rozpulchniona, zaczerwieniona.

W 12. dobie pobytu (19.10.06 r.) chorą reoperowano z powodu objawów niedrożności; wykonano laparotomię i odbarczającą przetokę kątniczą. Śródoperacyjnie stwierdzono – zmienioną zapalnie, o znacznie pogrubiałej, nacieczonej i usztywnionej ścianie esicy na odcinku 20 cm ponad zespoleniem. Pozostała część okrężnicy znacznie rozdęta bez cech zapalenia, rozdęte pętle jelita cienkiego. Po zabiegu kontynuowano żywienie pozajelitowe. W 6. dobie po laparotomii włączono żywienie doustne. Nadal utrzymywały się biegunkowe stolce (6 wypróżnień/dobę). W kontrolnym posiewie kału nie stwierdzono zarazków schorzeń jelitowych *Salmonella* i *Shigella*.

W 10. dobie po zabiegu (28.10.06 r.) włączono ponownie antybiotyki (Ciprinol, Metronidazol) oraz leki przeciwzapalne stosowane we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (Encorton i Sulfasalazin). Wprowadzono ponownie dietę ścisłą oraz kontynuowano żywienie pozajelitowe. Z uwagi na niskie wartości morfologii przetoczono 2 j KKCz. Uzyskano poprawę stanu ogólnego oraz zmniejszenie liczby wypróżnień. Wprowadzono stopniowo pokarmy doustne. W stanie zadowolającym chorą wypisano do domu (23.11.06 r.) w 36. dobie po laparotomii, tj. w 47. dobie od pierwszego przyjęcia na Oddział.

Po 3 tygodniach chora została ponownie przyjęta do szpitala (11.12.06 r.) z powodu dużej liczby biegunkowych stolców, bólów brzucha, wzdęć, nudności i wymiotów, gorączki 39° C, odwodnienia, objawów posocznicy. Wprowadzono ścisłą dietę oraz leki przeciwzapalne (Encorton, Sulfasalazin), wyrównano zaburzenia wodno-elektrolitowe. W 5. dobie (15.12.06 r.) od przyjęcia doszło do otwarcia, wcześniej wygojonej, coekostomii (wypływ treści ropno-kałowej). W licznych posiewach kału (18-23.12.06 r.) nie stwierdzono zarazków jelitowych *Salmonella* i *Shigella*. Stan ogólny chorej uległ poprawie, choć nadal utrzymywała się biegunka (ok. 10 luźnych stolców/dobę). W 6. dobie (16.12.06 r.) wykonano wkłucie centralne do prawej żyły podobojczykowej i wprowadzono żywienie pozajelitowe (Nutriflex lipid peri – 955 kcal, Azot – 5,7 g, Tracutil, Addiphos, Cernevit, Vitalipid, Vit B1). Kontynuowano leczenie przez okres ok. 2 tygodni, uzyskując zmniejszenie liczby stolców (2-3/dobę) i poprawę stanu ogólnego (bez gorączki). W badaniach obrazowych (RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej) nie stwierdzono istotnych patologii. W ponownym badaniu kolosko-

powym nie stwierdzono zmian w obrębie odbytnicy i zespolenia, a w esicy niewielkie zmiany zapalne, bez owrzodzenia, w badaniu histopatologicznym wycinków – colitis chronica activa odematosa.

W 27. dobie (06.01.07 r.) wystąpiło nagłe pogorszenie stanu zdrowia, liczne biegunkowe stolce, heptyczna gorączka, objawy posocznicy (temp. – 38,8° C, RR – 100/60 AS – 100). W badaniu laboratoryjnym w morfologii: HCT – 22,6%, HGB – 8,15 g/dl, RBC – 2,89, białko całkowite – 3,8 g/dl, albuminy – 1,28 g/dl. Pobrano posiewy z krwi, kału, moczu, kału i ropy z coecostomii oraz miejsca wkłucia cewnika centralnego. W posiewie kału i ropy z coecostomii wyhodowano *Enterococcus faecium* (HLAR – alert patogen) – wrażliwy na Vancomycin, Teikoplanin, *Escherichia coli* ESBL (-) – wrażliwy na Meropenem, Imipenem, Amikacin, Ciprofloxacyn, Gentamycyn; obfity wzrost *Candida albicans*. W posiewie kału z dnia 8.01.06 r. nie stwierdzono zarazków schorzeń jelitowych *Salmonella* i *Shigella* oraz szczepu *Yersinia* i enterokrwotocznego szczepu *E. coli*. W badaniu kału z dnia 9.01.07 r. stwierdzono obecność toksyny A *Clostridium difficile*. Posiewy krwi i moczu w dniach 8-09.01.06 r. były ujemne. W posiewie krwi z cewnika centralnego oraz w wymazie z miejsca wkłucia centralnego wyhodowano *Staphylococcus epidermidis* MRSE (wrażliwy na Teicoplanin, Vancomycin, Netromycyn). Zastosowano typowe leczenie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego i celowaną antybiotykoterapię zgodną z posiewami (Vancomycin, p.o. 4 x dziennie 250 mg, Metronidazol 3 x 500 mg p.o.) oraz Fluconazol.

Usunięto cewnik centralny z lewej żyły podobojczykowej (końcówka z wkłucia centralnego – posiew ujemny). Przetoczono 2 j KKCz z uwagi na niskie wartości morfotyczne krwi. Przetoczono 20% preparat albuminy. Intensywnie leczono przeciwwstrząsowo. Uzyskano stopniową poprawę stanu chorej (zmniejszenie liczby stolców do 3/dobę, spadek gorączki). Wprowadzono ponownie żywienie pozajelitowe (13.01.07 r.) przez na nowo założony cewnik centralny do lewej żyły podobojczykowej (Nutriflex lipid plus – 1265 kcal, Azot – 6,8 g, Tracutil, Addiphos, Cernevit, Vitalipid, Vit. B1). Wprowadzono dietę bezglutenową (16.01.07 r.). Po okresie względnej stabilizacji chorej w 48. dobie od przyjęcia (27.01.07 r.) nastąpiło ponowne pogorszenie stanu ogólnego (biegunka, gorączka 39,5° C). Pobrano posiewy krwi, kału, ropy z coecostomii oraz z miejsca wkłucia cewnika centralnego. Posiew krwi żyłnej z obu kończyn górnych oraz z cewnika centralnego – ujemny (29.01.07 r.). Posiew ropy z coecostomii – *Proteus vulgaris* ESBL, *Klebsiella pneumoniae* ESBL, *Escherichia coli* ESBL. W badaniu kału z 29.01.07 r. stwierdzono ponownie obecność toksyny A *Clostridium difficile*. Zastosowano typowe leczenie rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego (Vancomycin, Metronidazol). Kontynuowano całkowite odżywianie pozajelitowe (Nutriflex lipid plus – 1900 kcal, azot – 10,2 g, Tracutil, Addiphos, Cernevit, Vitalipid, Vit. B1). Uzyskano poprawę stanu ogólnego, normalizację liczby wypróżnień. Wprowadzono stopniowo pokarmy doustne (dietę bezglutenową). Chorą wypisano do domu w stanie dobrym (12.02.07 r.) w 64. dobie od przyjęcia.

Najprawdopodobniej zaburzenia, które wystąpiły u chorej, były związane z przedoperacyjnym napromienianiem długiego odcinka (śródooperacyjnie stwierdzono długą pętlę esicy, która mieściła się w miednicy mniejszej) oraz nadkażeniem *Clostridium difficile* i grzybami.

PODSUMOWANIE

Opublikowane ostatnio wyniki badań wieloośrodkowych, opartych na dużych populacjach chorych, wskazały, że po 3 latach odsetek nawrotów miejscowych u chorych poddawanych rutynowo napromienianiu przedoperacyjnemu wyniósł 5% w porównaniu z 11% w grupie selektywnie pooperacyjnie napromienianych. Natomiast odsetki 5-letnich przeżyć bez objawów choroby wyniosły odpowiednio 80 i 75% [14,16]. Tak więc wyniki tych badań przemawiają za korzyściami związanymi z stosowaniem przedoperacyjnej radioterapii u chorych z rakiem przekraczającym ścianę jelita (T3-4). Najczęstszym powikłaniem radioterapii uzupełniającej chirurgię jest podwojenie ryzyka wystąpienia ciężkiego zespołu resekcji przedniej, zapalenia jelit i zakażenia.

W wyżej opisanym przypadku doszło do zespołu przedniej resekcji oraz popromiennego zapalenia esicy, zaburzeń drożności przewodu pokarmowego i nadkażenia *Clostridium difficile*, które doprowadziły do poważnych zaburzeń odżywiania i ciężkiego powikłania w postaci posocznicy. Dzięki wczesnemu rozpoznaniu i celowanemu leczeniu chora mogła w dobrym stanie opuścić szpital.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ponczek W, Nowicki A. Rak odbytnicy a jakość życia po operacji. *Współcz Onkol* 2004; 3: 153-9.
- [2] Heald RJ, Moran BJ, Ryal RDH et al. Rectal cancer. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-9.
- [3] 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: 638-46.
- [4] Sebag-Montfiore D, Steele R, Quike P et al. Short-course preoperative radiotherapy results improved outcome when compared with highly selective postoperative radiochemotherapy. Preliminary results of the MRC CR07 randomised trial. *Radiother Oncol* 2006; 81: 19.
- [5] Braendengen M, Tveit KM, Berglund A et al. A randomised phase III study (LARCS) comparing preoperative radiotherapy alone versus chemoradiotherapy in non-resectable rectal cancer. *Eur J Cancer* 2005; 3/2: 172 (abstr.).
- [6] Cafiero F, Gipponi M, Peressini A et al. Preliminary analysis of a randomized clinical trial of adjuvant postoperative rt vs. postoperative rt plus 5-fu and levamisole in patients with TNM stage II-III resectable rectal cancer. *J Surg Oncol* 2000; 75: 80-8.

- [7] Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. *Ann Int ed* 1998; 129: 27-35.
- [8] Tepper JE, O'Connell M, Hollis D et al. Analysis of surgical salvage after failure of primary therapy in rectal cancer: results from Intergroup Study 0114. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3623-8.
- [9] Bujko K, Kepka L, Michalski W et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006; 80: 4-12.
- [10] Marijnen CAM, van de Velde CJH, Putter H et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: Report of a multi-center randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1847-58.
- [11] Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomised trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 564-72.
- [12] Pietrzak L, Bujko K, Nowacki MP et al. The comparison of quality of life, anorectal and sexual function in relation to the type of preoperative radiotherapy for patients with rectal cancer: report of randomized trial. *Radiother Oncol* 2006; 81: 93.
- [13] Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van den Worp E et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1729-34.
- [14] Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomised trial comparing preoperative short-course radiotherapy vs. preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-23.
- [15] Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-23.
- [16] Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FAN. Adjuvant 5-Fu plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001; 85: 1437-43.