

Experiencia en el manejo del cáncer colorrectal en el Centro Médico Nacional de Occidente

Experience in the management of colo-rectal cancer in the Centro Médico Nacional de Occidente (National Medical Center of the West)

Dr. Óscar Durán Ramos,

Dr. Alejandro González Ojeda,

Dr. Francisco Javier Cisneros López,

Dr. J. Manuel Hermosillo Sandoval

Resumen

Introducción: El cáncer colorrectal es uno de los cánceres viscerales más frecuentes observados en México. Por esta razón, los pacientes afectados con esta patología deben ser incluidos en un protocolo de estudio adecuado. Esto nos permitirá analizar los principales factores relacionados con la patología y la respuesta a los diferentes tipos de manejo establecido.

Objetivo: Informar los resultados del tratamiento médico y quirúrgico de pacientes consecutivos con carcinoma de colon y recto.

Diseño: Estudio retrospectivo y transversal.

Sede: Hospital de tercer nivel de atención.

Pacientes y métodos: Se incluyeron para el análisis 200 pacientes con carcinoma colorrectal demostrado histológicamente y tratados quirúrgicamente entre enero de 1984 y diciembre de 1998. Todos los pacientes tuvieron expediente médico disponible y fueron etapificados de acuerdo a la clasificación TNM. La sobrevida fue calculada con el método de Kaplan y Meier.

Resultados: Ciento dos fueron hombres (51%) y noventa y ocho mujeres (49%). El 61% tuvieron menos de 60 años de edad. El cáncer se localizó en el 66% de los casos en el recto. La resección del segmento afectado del colon con restablecimiento del tránsito

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is one of the most frequently observed visceral cancers in Mexico. Therefore, the patients affected by this pathology must be included in an adequate study protocol, which will allow to analyze the main factors related to the pathology and response to the different types of established treatment procedures.

Objective: To inform the results of medical and surgical treatment of consecutive patients with colon and rectum carcinoma.

Design: Retrospective, transversal study.

Setting: Third level health care hospital.

Patients and methods: Two-hundred patients with histologically confirmed colorectal carcinoma and treated surgically were included in this study, from January 1984 to December 1998. All patients had available clinical records and were staged according to the TNM classification. Survival was calculated according to the Kaplan and Meier methods.

Results: From the 200 patients, 102 (51%) were men and 98 (49%) were women; 61% were under 60 years of age. Cancer was localized in the rectum in 66% of the cases. Resection of the affected colon segment, re-establishing intestinal transit, was the most frequently performed procedure (110 patients). The

De los Servicios de Coloproctología y Cirugía General y de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco. México

Recibido para publicación: 23 de agosto de 1999

Aceptado para publicación: 3 de diciembre de 1999

Correspondencia: Dr. Óscar Durán Ramos. Avenida Unión No. 163 - 305 Código Postal 44100 Guadalajara, Jalisco. México

Teléfono/Fax: (3): 825-02-78

intestinal fue el procedimiento que más se efectuó (110 pacientes). El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma (95% de todos los casos). En 83 pacientes (44%), el cáncer se encontró en etapa III y en 27 pacientes (14%), en etapa IV. La principal complicación postoperatoria fue la infección de la herida quirúrgica, que se presentó en el 8% de los pacientes. La sobrevida actuarial a 5 años es 90% para la etapa I, 65% para la etapa II y 30% para la etapa III. Recibieron quimioterapia adyuvante el 51% de los pacientes y sólo 8% como tratamiento paliativo combinado con un estoma derivativo. La mortalidad operatoria fue del 5%.

Conclusión: Las personas jóvenes no están excluidas de padecer cáncer en el colon y recto. Aún se continua diagnosticando en etapas avanzadas de la enfermedad en México. Los mejores resultados de tratamiento se obtienen cuando el cáncer colorrectal se detecta en etapas tempranas y se trata adecuadamente con resección quirúrgica y tratamiento adyuvante.

Palabras clave: Neoplasia colorrectal, cirugía de colon y recto, terapia combinada, sobrevivientes, morbilidad, mortalidad.

Cir Gen 2000;22:153-158

most frequent type was adenocarcinoma (95% of all cases). In 83 patients (44%) cancer was in stage III and in 27 (14%) in stage IV. The most frequent postoperative complication was infection of the surgical wound, in 8% of the patients. Actuarial survival at 5 years is 90% for stage I, 65% for stage II, and 30% for stage III. Adjuvant chemotherapy was used in 51% of the patients, and only 8% were subjected to palliative treatment combined with a derivation stoma. Operative mortality was of 5%.

Conclusion: Young persons are not excluded from colon and rectal cancer. It is still being diagnosed in advanced stages in Mexico. The best results with treatment are obtained when the colorectal cancer is diagnosed in early stages and treated adequately with surgical resection and adjuvant therapy.

Key words: Colorectal neoplasms, colorectal surgery, survival, combined modality therapy, mortality.

Cir Gen 2000;22:153-158

Introducción

El cáncer colorrectal constituye actualmente un grave problema médico en los países occidentales. En los Estados Unidos cada año se diagnostican aproximadamente 140 000 casos nuevos y hay más de 60 000 muertes al año por esta causa. Ocupa el segundo lugar como forma más frecuente de cáncer visceral. Solo en 1993 ocasionó 468 000 muertes en el mundo.¹

El descubrimiento reciente de defectos genéticos identificables en sujetos con las formas hereditaria y esporádica del carcinoma colorrectal ha despertado un gran interés en la investigación oncológica.² En la patogenia del cáncer colorrectal intervienen factores celulares y "humorales", por lo que debe considerarse la interacción compleja entre la constitución genética del sujeto y el entorno intraluminal (alimentos, vitaminas, minerales, sales biliares); así como en el medio existente en los espacios vascular y extracelular (influencias hormonales). Existe la esperanza de que estos conocimientos sean el punto de partida de intervenciones del orden dietético, médico, hormonal y molecular para disminuir la frecuencia de la neoplasia y mejorar el pronóstico de los pacientes que la padecen.³⁻⁷

Actualmente se pretende establecer estrategias de investigación primaria eficaces para grupos expuestos a un gran riesgo de presentar carcinoma colorrectal. Para ello contamos con la prueba de "hemoccult",⁸ la sigmoidoscopia rígida o flexible,⁹ la colonoscopia¹⁰ y el enema baritado.

Conforme se han ampliado los conocimientos de la biología del carcinoma de colon y recto, y ha mejorado la eficacia en el tratamiento coadyuvante en personas con dicha neoplasia, ha asumido importancia cada vez mayor la valoración preoperatoria de los pacientes, con el fin de definir los factores operatorios de riesgo, descartar la presencia de lesiones socrónicas, y clasificar la enfermedad por etapas.

Para ello, hay que investigar factores de riesgo del paciente, realizar estudios de función hepática, radiografías de tórax, determinación de antígeno carcinoembriionario, valoración urológica, búsqueda de lesiones socrónicas por medio de colonoscopia o enema baritado, biopsia para determinar las características histológicas y tumorales, ultrasonografía endorrectal, tomografía computadoraizada y resonancia magnética.¹¹

La ablación quirúrgica sigue siendo la base del tratamiento de enfermos con carcinoma colorrectal, gracias a la cual se elimina en bloque el tumor y ganglios linfáticos, con márgenes que sean adecuados para asegurar la eliminación de toda la carga tumoral local/regional.¹² En cáncer de recto, debe buscarse la restauración anatómica de la región anorrectal con los diversos procedimientos de conservación de esfínteres, que han demostrado excelentes resultados desde el punto de vista funcional y de sobrevida.¹³

La combinación de radioterapia y quimioterapia coadyuvante ha mejorado las cifras de supervivencia de los pacientes con carcinoma colorrectal.^{14,15}

El objetivo del presente estudio es informar de los resultados del tratamiento médico y quirúrgico de pacientes tratados en forma consecutiva, entre enero de 1984 y diciembre de 1998, por carcinoma de colon y recto, en el servicio de coloproctología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, realizado en el Servicio de Coloproctología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se estudiaron un total de 200 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal que fueron manejados en el período comprendido entre enero de 1984 y diciembre de 1998. Se analizaron las siguientes variables: Edad, sexo, factores de riesgo, patologías asociadas, manifestaciones clínicas, estudios practicados para establecer el diagnóstico y la etapificación de la enfermedad, localización de la neoplasia, tipo histológico y grado de diferenciación de la misma, etapificación clínica y anatopatológica, tipo de cirugía practicada, complicaciones postquirúrgicas, tratamiento adyuvante, recurrencia y sobrevida. Para el análisis de las variables éstas se presentan en forma de frecuencias porcentuales, medias con su desviación estándar y el análisis de sobrevida se realizó mediante curva de sobrevida de Kaplan y Meier.

Resultados

El grupo total estuvo constituido por 200 casos, de los cuales, 102 (51%) fueron del sexo masculino y 98 (49%) del sexo femenino. Al dividir a los pacientes por grupos de edad, dieciocho tuvieron menos de 40 años (9%); ciento tres pacientes tuvieron entre 41 y 60 años (51.5%), y setenta y nueve, fueron mayores de 61 años de edad (39.5%). En cuanto a factores de riesgo conocidos, ningún paciente de la serie tuvo antecedentes de poliposis familiar adenomatosa, síndromes de carcinoma de presentación familiar o padecimientos inflamatorios intestinales. Once pacientes (6%) tuvieron antecedente de otra neoplasia maligna fuera del colon. De ellos, cuatro pacientes del sexo femenino habían tenido cáncer de mama. Tres pacientes habían sido tratadas previamente de carcinoma cervicouterino; dos pacientes tenían antecedentes de adenocarcinoma gástrico; un paciente, de adenocarcinoma pulmonar y otro más había sido tratado previamente de un carcinoma metastásico de primario desconocido. Sólo se detectó un caso de carcinoma metacrónico del colon. De acuerdo a la historia clínica, el 26% de los pacientes reconocieron una pobre ingesta de fibra vegetal. El 44% de los pacientes tuvieron padecimientos médicos concomitantes, siendo los más comunes: Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus tipo II, Osteoartrosis y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Todos los pacientes tuvieron diagnóstico histológico preoperatorio a través de estudios endoscópicos. El 85% de los pacien-

Cuadro I.

Distribución del cáncer de colon y recto según su localización

LOCALIZACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
Ciego	9	4.5
Colon ascendente	18	9
Flexura hepática	8	4
Colon transverso	3	1.5
Flexura esplénica	3	1.5
Colon descendente	11	5.5
Colon sigmoideas	21	10.5
Recto	127	63.5

tes tuvieron evaluación de la extensión de la enfermedad mediante estudios de imagen (tomografía computadorizada y/o ultrasonido abdominal). Ningún paciente con carcinoma de recto se evaluó mediante ultrasonografía endorrectal por carecer del equipo adecuado.

La localización de los tumores está descrita en el **cuadro I**. El tipo histológico que se observó en el 95% de los casos, fue el de adenocarcinoma en sus diferentes grados de diferenciación celular. El 38% fue catalogado como bien diferenciado, el 43% como moderadamente diferenciado, el 17% pobremente diferenciado y sólo el 2% como indiferenciado. El 5% de los casos restantes (nueve pacientes), correspondió a 4 casos de carcinoma escamoso, 4 de carcinoma cloacogénico y un caso de melanoma rectal.

La clasificación clínico patológica TNM de todos los casos está descrita en el **cuadro II**; y, en el **cuadro III**, se especifican los diferentes tipos de procedimientos quirúrgicos que se practicaron. La morbilidad operatoria correspondió a 15 pacientes (8%), los cuales, presentaron las siguientes complicaciones: infección de la herida quirúrgica en 8 casos, fístula colocutánea en 3 casos, absceso residual en 2 casos, dehiscencia de anastomosis en un paciente e isquemia del estoma en otro. Tanto los dos pacientes que presentaron abscesos residuales, como el que presentó dehiscencia de la anastomosis y el que desarrolló isquemia en el estoma, requirieron de reintervención quirúrgica. La

Cuadro II.

Clasificación por etapas del cáncer de colon y recto

ETAPA	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE (%)
Etapa 0	0	0
Etapa I	38	19
Etapa II	47	23.5
Etapa III	85	42.5
Etapa IV	30	15

Cuadro III
Procedimientos quirúrgicos realizados

TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE (%)
Hemicolectomía derecha	35	17.5
Resección de colon transverso	3	1.5
Hemicolectomía izquierda	14	7
Resección de colon sigmoides	21	10.5
Resección anterior baja	45	22.5
Resección abdominoperineal	65	32.5
Unicamente estoma derivativo	17	8.5

mortalidad operatoria fue del 5% (10 casos) que fallecieron a consecuencia de sepsis generalizada con falla orgánica múltiple (4), tromboembolia pulmonar (3), hemorragia masiva de tubo digestivo (1), infarto al miocardio (1) y cerebral (1). Un total de 110 pacientes con cáncer colorrectal en estadios III y IV, se manejó con quimioterapia; en 97 de ellos como tratamiento co-adyuvante o complementario y en 13 en forma paliativa. La combinación más utilizada fue la de 5-Fluorouracilo + Levamisol. Sesenta pacientes con cáncer de recto que se encontraron en estadios III recibieron radioterapia postoperatoria. Cinco pacientes con tu-

mores rectales considerados como "inoperables" recibieron también radioterapia en forma paliativa.

La sobrevida de acuerdo a la etapa está consignada en la **figura 1**. Para la etapa I la sobrevida fue del 90% a 5 años, para la etapa II ésta fue del 65%, para la etapa III la sobrevida fue del 35% y para la IV, sin sobrevivientes a 24 meses.

Discusión

De acuerdo a la Sociedad Americana de Cáncer, para 1999 se estimó que en los Estados Unidos se diagnosticarían cerca de 140 000 nuevos casos de cáncer

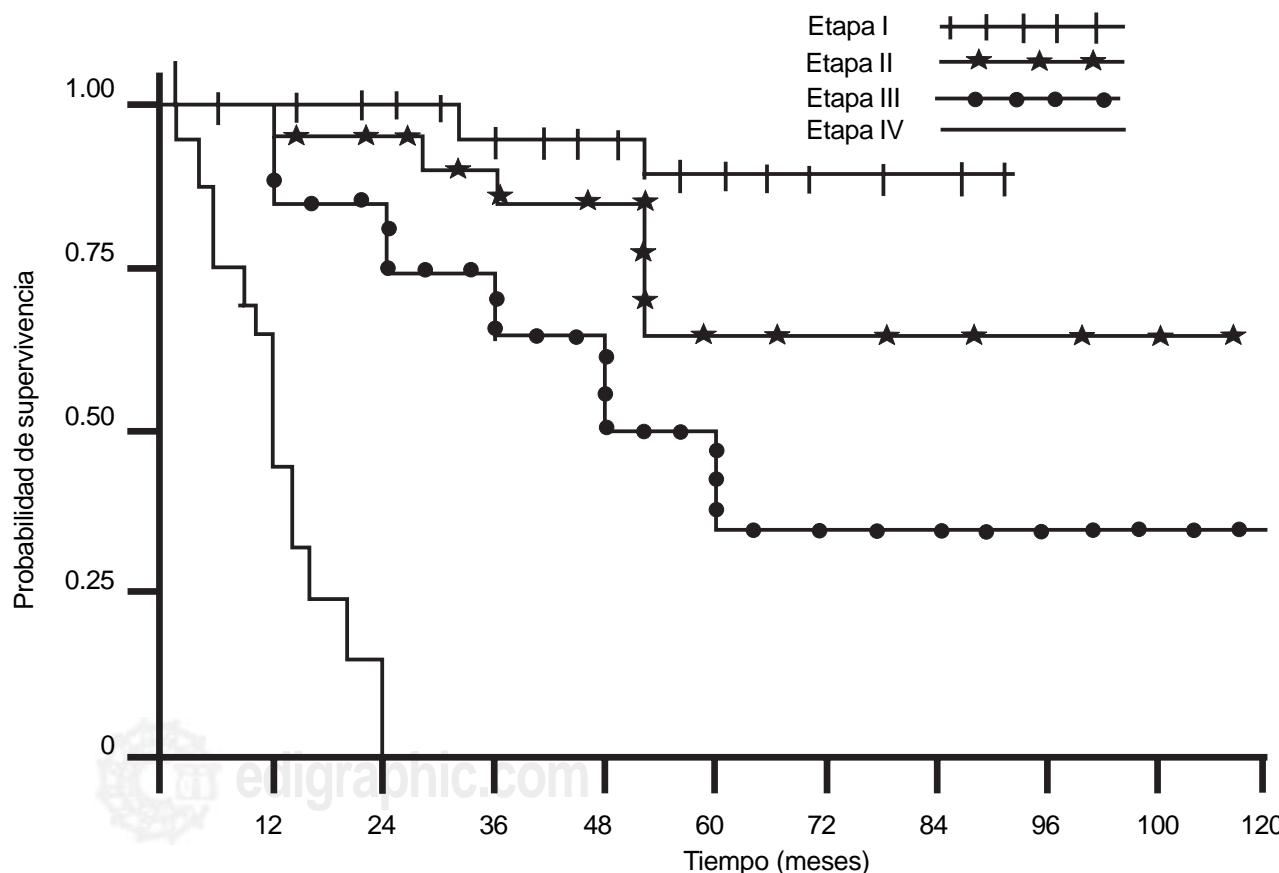


Fig. 1.

colorrectal. La mortalidad estimada fue de más de 560 000 casos para una tasa de mortalidad de 171 x 100 000 habitantes, siendo la tercera causa de muerte por cáncer después de pulmón y próstata para el hombre y después de mama y pulmón para la mujer.¹⁶

En el periodo comprendido entre 1980 a 1993, se informó en México cerca de 17 000 muertes por carcinoma de colon y recto. Sólo en el último año de dicho periodo, se detectaron 2 361 nuevos casos y hubo 1 809 muertes. La tasa de mortalidad se ha duplicado desde 1980 a 1993 con 1.35 x 100 000 a 2.48 x 100 000 habitantes, respectivamente. A diferencia de los países económicamente desarrollados donde la incidencia y mortalidad tienden a disminuir, en México existe un claro ascenso, con marcada diferencia entre los estados del norte de la República donde la tasa de mortalidad estandarizada oscila entre 1.11 y 1.7 x 100 000. En Jalisco y los estados circunvecinos la tasa oscila entre 0.86 a 1.10 x 100 000 habitantes.¹⁷

El predominio por sexo no ha mostrado tendencia hacia uno en particular, predomina más frecuentemente este tipo de neoplasia en el hombre, con una relación hombre:mujer 1.3/1.0 condición que en nuestra serie no se cumplió porque la relación encontrada fue de prácticamente 1:1. El registro histológico de Neoplasias en México, (1996 DGE-SSA) informa un máximo de incidencia hasta la 8va década de la vida, sin embargo en nuestra serie, predominó entre la 5ta y 6ta. Prácticamente el 80% de los pacientes tuvieron carcinomas bien o moderadamente diferenciados tal y como lo señalan León y Hernández,¹⁸ pero a diferencia de ellos, la presente serie muestra un mayor número de casos de cáncer de recto con más del 65% versus 38%. Por lo mismo, el tratamiento quirúrgico se llevó a cabo de acuerdo a la localización, cerca del 60% de los pacientes requirieron o resección anterior baja o resección abdominoperineal. La morbilidad fue del 8% y la mortalidad operatoria del 5%. La probabilidad de sobrevida es semejante a la informada en nuestro medio. Para la etapa I, la sobrevida fue del 90% a 5 años, para la etapa II, 65%, etapa III, 35% y etapa IV, sin sobrevivientes a 24 meses.^{18,19}

La ablación quirúrgica continúa siendo la mejor alternativa de manejo, combinada con quimioterapia y radioterapia. Las metas del tratamiento quirúrgico son obtener un control local adecuado de la tumoración y re establecer la continuidad intestinal. Los parámetros de calificación de estas metas son: 1. La tasa de recurrencia local, 2. La evaluación de la función urinaria, sexual, intestinal, y anal, 3. Aumento de la sobrevida. Para obtener el control local adecuado es necesario efectuar una completa disección del drenaje linfovascular, ligadura de los pedículos vasculares a nivel de su emergencia de las arterias mesentérica o inferior, disecar adecuadamente los planos entre el mesenterio visceral y las paredes de la pelvis o del retroperitoneo, evitar ruptura de la pieza quirúrgica, contaminación del campo operatorio por células viables e implantación intraluminal.^{19,20} La recurrencia local y la sobrevida son directamente proporcionales

al estadio del tumor. Por tal motivo, en la actualidad se considera que el tratamiento del cáncer de colon en etapas tempranas (Dukes A y B) es a base de cirugía y en etapas locoregionalmente avanzada (Dukes' C) es multidisciplinario. En los estudios de referencia de NCCTG con 262 pacientes e INT-0035 con 929 pacientes con estadio Dukes C, tuvieron un seguimiento entre 78 a 90 meses en los cuales se evaluaron los resultados del tratamiento quirúrgico más la combinación de quimioterapia (5 fluorouracilo con levamizol) realizados en forma prospectiva, al azar y controlados, los cuales demostraron una mejoría en la supervivencia de un 77 a 85% a 5 años, en los pacientes que se trajeron con cirugía más quimioterapia. Además otros estudios demuestran que la combinación radioterapia y quimioterapia postoperatoria disminuye la recurrencia local a un 11%, cuando solamente se utiliza cirugía es de 24% y combinada con quimioterapia del 27%, incrementando además la supervivencia libre de enfermedad hasta en el 70%.²¹⁻²⁸

En conclusión, el carcinoma de colon y recto en nuestro medio aún se establece su diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad. Más del 60% de nuestros casos fueron diagnosticados en etapas productivas de la vida. Con fines curativos el tratamiento quirúrgico se ofreció en el 76% de los pacientes. Pese a la diversidad de la topografía tumoral, extensión de la enfermedad y tratamiento adyuvante, la sobrevida actuarial está dentro de lo aceptado en el ámbito nacional e internacional. El punto de mayor observación es la dificultad de diagnosticar estas lesiones en forma temprana. Por lo común y cada vez más frecuentemente deben implementarse medidas de diagnóstico temprano y con ello mejorar la sobrevida global de estos pacientes.

Referencias

1. Silverberg E, Boring CC, Squirer TS. Cancer statistics, 1990. CA. *Cancer J Clin* 1990; 40: 9-26.
2. Milsom JW. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 1-12.
3. Baba S. Recent advances in molecular genetics of colorectal cancer. *World J Surg* 1997; 21: 678-87.
4. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Can colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D?. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(1 Suppl): 193S-201S.
5. Lipkin M, Newmark H, Boone CW, Kelloff GJ. Calcium, vitamin D, and colon cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 3069-70.
6. Nelson RL. Dietary minerals and colon carcinogenesis (review). *Anticancer Res* 1987; 7: 259-63.
7. Williams GM, Weisburger JH. Food and cancer: cause and effect? *Surg Clin North Am* 1986; 66: 873-89.
8. Hardcastle JD, Thomas WM, Chamberlain J, Pye G, Sheffield J, James PD, et al. Randomized, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for first 107, 349 subjects. *Lancet* 1989; 1: 1160-4.
9. Winawer SJ, Miller C, Lightdale C, Herbert E, Ephram RC, Gordon L, et al. Patient response to sigmoidoscopy: A randomized, controlled trial of rigid and flexible sigmoidoscopy. *Cancer* 1987; 60: 1905-8.
10. American Society of Colon and Rectal Surgeons. 89th Annual Convention Poster Presentations and Abstracts. 1990 Apr 29 - May 4; St. Louis, Missouri. Ballantyne GH, Savoca PE,

- Fleming FX. Screening Colonoscopy in asymptomatic patients (Abstract 44). *Dis Colon Rectum* 1990; 33: P14-5.
11. Northover JMA. Staging and management of colorectal cancer. *World J Surg* 1997; 21: 672-7.
 12. Nogueras JJ, Jagelman DG. Principles of surgical resection. Influence of surgical technique on treatment outcome. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 103-16.
 13. Enker WE. Sphincter-preserving operations for rectal cancer. *Oncology (Huntingt)* 1996; 10: 1673-84, 1689; discussion 1690-2.
 14. Cummings BJ. Radiation therapy for colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 167-81.
 15. Levitan N. Chemotherapy in colorectal carcinoma. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 183-98.
 16. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. CA: *Cancer J Clin* 1999; 49: 3-31,1.
 17. Tovar-Guzmán V, Flores-Aldana M, Salmerón-Castro J, Lazcano-Ponce EC. Epidemiologic panorama of colorectal cancer in Mexico, 1980-1993. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 225-31.
 18. León-Rodríguez E, Hernández CM. Cáncer de colon en el Instituto Nacional de la Nutrición. I. Resultados de tratamiento de 1979 a 1989. *Rev Invest Clin* 1996; 48: 191-8.
 19. Luna Pérez P, Reyna Huelga A, Rodríguez Coria DF, Medrano R, González Macouzet J. Cancer colorrectal. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62: 175-83.
 20. Medina González S ¿Qué hay de nuevo en cáncer colorrectal? *Cir Gen* 1999; 21: 41-4.
 21. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
 22. Moertel CG, Fleming TR, Mcdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 332: 352-58.
 23. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321-6.
 24. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerham DL, Redmond C, Fisher ER, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879-87.
 25. Erlichman C, Marsoni S, Seitz JF. Event-free and overall survival is increased by FUFA in resected B and C colon cancer: a prospective pooled analysis of 3 randomized trials (RCTS). *Pro ASCO* 1994; 13: 14.
 26. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-72.
 27. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-15.
 28. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, 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: 502-7.