

Předoperační chemoradioterapie v kombinaci s bevacizumabem u karcinomu konečníku

Neoadjuvant Chemoradiotherapy of Rectal Carcinoma with Bevacizumab

Šlampa P.

Klinika radiační onkologie, LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Standardním postupem v léčebné strategii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem konečníku je kombinace konkomitantní chemoradioterapie a radikální operace. Neoadjuvantní aplikace chemoradioterapie s 5-fluorouracilem nebo kapecitabinem se považuje za optimální léčebné schéma. Léčebné výsledky neoadjuvantní chemoradioterapie se v klinických studiích zkoušejí zlepšit přidáním cílené biologické léčby. Antiangiogenní efekt bevacizumabu může zvýšit radiosenzitivitu. V předložené souhrnné práci jsou uvedeny standardní postupy léčby karcinomu konečníku a přehled publikovaných výsledků neoadjuvantní chemoradioterapie s bevacizumabem v léčbě lokálně pokročilého karcinomu konečníku. V současnosti v České republice nepatří tato kombinace mezi standardní postupy neoadjuvantní léčby, nicméně na základě výsledků dalších studií lze výhledově předpokládat širší využití této konkomitantní chemobioradioterapie v praxi, zvláště u lokálně pokročilých stadií karcinomu konečníku.

Klíčová slova

karcinom konečníku – neoadjuvantní chemoradioterapie – biologická léčba – bevacizumab

Summary

Concomitant chemoradiotherapy and radical surgery are standard methods of treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. Neoadjuvant chemoradiotherapy with 5-fluorouracil or capecitabine is considered to be an optimal treatment approach. Clinical studies attempt to facilitate treatment response to neoadjuvant chemoradiotherapy by adding targeted biological therapy. Anti-angiogenic effect of bevacizumab may potentiate radiosensitivity. We present an overview of standard methods of treatment of rectal carcinoma and a summary of published results of neoadjuvant chemoradiotherapy with bevacizumab in the treatment of rectal carcinoma. At present, this combination is not considered to be a standard procedure of neoadjuvant treatment in the Czech Republic. However, based on the results of forthcoming clinical studies, wider use of this concomitant chemobioradiotherapy in clinical practice can be expected, especially in the treatment of locally advanced stages of rectal carcinoma.

Key words

rectal carcinoma – neoadjuvant chemoradiotherapy – biological therapy – bevacizumab

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: slampa@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 4. 2011

Přijato/Accepted: 25. 5. 2011

Úvod

V léčbě nemocných s maligními nádory se hledají neustále nové terapeutické možnosti a prosazují se především vzájemné kombinace protinádorové léčby. Dnes je v léčbě řady malignit standardní léčebnou metodou kombinované použití cytostatik a ionizujícího záření – konkomitantní chemoradioterapie. Obě modalitky léčby, chemoterapie a radioterapie, zasahují do buněčného cyklu a účinky obou metod se mohou vzájemně ovlivňovat. Především se využívá radiosenzibilizujícího efektu vybraných preparátů. Radiosenzibilizace je navozena více mechanismy, např. indukci enzymů, inhibicí oprav DNA poškozené radioterapií, zvýšenou fragilitou vláken DNA, apoptózou, semisynchronizací a redistribucí nádorových buněk aj. U některých látek nelze zatím s určitostí zjistit jejich přesný mechanismus účinku ve vztahu k ionizujícímu záření.

Hledání dalšího zlepšení lokální a regionální kontroly nádorů vedlo k zavedení dalších preparátů do klinické praxe, resp. do klinických studií. V klinických studiích konkomitantní chemo(bio)radioterapie fáze I/II jsou zkoušeny inhibitory růstových faktorů, např. růstového faktoru pro endotelie (VEGF – vascular endothelial growth factor) a epidermálního růstového faktoru (EGFR – epidermal growth factor receptor). Výsledky studií jsou sice předběžné, ale zajímavé a povzbudivé. Radiobiologické mechanismy kombinované terapie jsou však značně složité, a proto se je dosud nepodařilo zcela definitivně popsat [1,2].

Zhoubné nádory při svém invazivním růstu vyžadují tvorbu cévního řečiště a podpůrného vaziva. Právě na tyto pochody se zaměřuje moderní cílená biologická léčba. V současnosti jsou více dostupné látky ovlivňující angiogenezi než tvorbu nádorového stromatu. Proces angiogeneze je nevyhnutelný pro normální vývoj a růst lidského organismu, ale má také negativní význam u zhoubných nádorů, u zánětů, revmatoidní artritidy, psoriázy či retinopatie. Za normálních okolností existuje mezi pro- a antiangiogenními faktory rovnováha. Jejich produkce je zajištěna i nádorovými buňkami s podílem lišícím se podle typu a lokalizace tumoru. Prostřednic-

tvím novotvořených, svou stavbou však poměrně nedokonalých cév je umožněn růst nádoru a jeho metastazování. Proangiogenní faktor VEGF je zřejmě nejvýznamnější proteinový růstový faktor a stejně jako ostatní se zdá být schopen stimulovat řadu dosud známých signálních drah. Jeho biologický efekt je zprostředkován vazbou na jeden ze tří endoteliálních receptorů VEGFR-1, 2, 3 a konečným výsledkem je buněčná proliferace, angiogeneze. Faktor VEGF dále podporuje přežití stávajících cév a zvyšuje jejich propustnost. Blokáda faktoru má za následek regresi existujících nádorových mikrovaskulit, normalizaci zbývajících nádorových cévních sítí. Látka s antiangiogenním účinkem je dnes již známo více než dvacet, ale v klinické praxi (nejen v onkologii) patří mezi nejvíce používané preparáty bevacizumab (Avastin®) [3].

Standardní léčba karcinomu konečníku

Základní kurativní metodou zůstává radikální **chirurgický zákrok**. Nejčastějším typem operace je resekce se zachováním sfinkteru (nízká přední resekce) s totální mezorektální excizí; jsou využívány i staplerové techniky. U nádorů distální třetiny rekta, kde není sfinkter zachovávaný operace technicky možná, se provádí abdominoperineální amputace (podle Milese). Při výrazné stenóze průsvitu konečníku a při hrozícím ileu je vhodné před neoadjuvantní léčbou zajištění pasáže odlehčující stomii.

V léčebné strategii má své pevné místo **radioterapie**. V současné době se v léčebné strategii karcinomu konečníku radioterapie používá především v neoadjuvantním (předoperačním) a adjuvantním (pooperačním) podání. Výjimečně je radioterapie indikována u inoperabilních stadií onemocnění s kurativním cílem, častěji je v těchto případech využívána v paliativní léčbě. Cílem protražované předoperační radioterapie (v 5 týdnech) je regrese nádorového objemu (downstaging, downsizing), a tím zvýšení pravděpodobnosti pooperačního zachování funkce svěrače. Dále se zvyšuje míra lokální kontroly a celkového přežití proti skupině

pacientů s adjuvantní aplikací radioterapie. Předoperační, neoadjuvantní radioterapie standardní frakcionací (tzn. $5 \times 1,8\text{--}2,0$ Gy/týden) je indikována u lokálně pokročilých nádorů T3, T4 (Dukes B, C), v případě průkazu patologických (postižení) lymfatických uzlin, u nízké sedících tumorů a dále u hraničně resekabilních nebo neresekabilních nádorů s cílem redukce primárního nádoru. Proti pooperační radioterapii má neoadjuvantní ozařování více výhod, např. cévní zásobení v oblasti pánve není porušeno chirurgickým zákrokem a fibrotickými změnami – lze tedy předpokládat větší pravděpodobnost odpovědi oxygenovaných buněk na záření. Dále je menší pravděpodobnost radiačního poškození tenkého střeva, neboť pooperačně může dojít k přesunu a fixaci kliček v ozařované pánvi. Předoperační léčbou se může dosáhnout konverze inoperabilního nálezu na operabilní.

Přidáním systémové **chemoterapie** k předoperační radioterapii se zvyšuje míra kompletních patologických remisí i dosažení downstagingu tumoru. Navíc se snižuje riziko peroperačního rozsevu nádorových buněk v oblasti pánve a břicha. K potenciaci účinku radioterapie se standardně využívá kontinuálně aplikovaný 5-fluorouracil v 1. a 5. týdnu radioterapie ($500\text{--}1\,000$ mg/m² i. v. kont., den 1.–5.), event. 225 mg/m² i. v. kontinuálně po celou dobu radioterapie či v dny ozáření. Další možností je konkomitantní aplikace kapecitabinu (Xeloda®, Roche). Kapecitabin je aplikován v průběhu radioterapie (i během víkendu) dvakrát denně 825 mg/m² nebo 900 mg/m² v dny radioterapie [4–7].

Chirurgické řešení je doporučováno provést minimálně 4–6 týdnů po ukončení neoadjuvantní standardně frakcionované radioterapie, kdy se plně projeví účinek neoadjuvantní terapie. **Akcelerované režimy radioterapie** ($5 \times 4,0\text{--}5,0$ Gy/týden) jsou indikovány u vybraných pacientů s operabilními nálezy. Nejsou vhodné u hraničně operabilních tumorů, protože při ihned následující operaci nelze očekávat zmenšení objemu nádoru (downsizing). Operaci je vhodné provést do 72 hod od ukončení akcelerované radioterapie, dříve než se plně projeví její akutní toxicita. Nebo

vzhledem k dosažení zmenšení objemu tumoru lze s operací vyčkat 4–6 týdnů po ukončení předoperačního akcelero- vaného ozáření; při tomto řešení však nelze vyloučit vyšší riziko peroperačních komplikací [8,9].

Hlavním smyslem neoadjuvantní chemoradioterapie je umožnit chirurgovi dosáhnout negativního chirurgického (laterálního) **cirkumferenčního okraje** (CRM) při následné totální mezorektální excizi. Pozitivní CRM je hlavním rizikovým faktorem lokálního relapsu choroby. Tento faktor přímo nezávisí na TNM klasifikaci a je patologem určen jako vzdálenost tumoru od mezorektální fascie. Předoperačně se tato vzdálenost posuzuje při MRI vyšetření, které se doporučuje provádět u hraničně operabilních tumorů ke stanovení optimální léčebné strategie a zvláště při zvažování indikace akcelerované předoperační radioterapie [10,11].

Pooperační ozáření je indikováno u nádorů rozsahu pT3 a pT4 a při průkazu pozitivních lymfatických uzlin, při neradikální resekci (při pozitivních okrajích resekátu) a dále při fixaci tumoru k sakru nebo k stěnám pánevním a zvažuje se u pT2 tumorů s rizikovými faktory (G3, lymfangioinvaze, angioinvaze) a je zpravidla kombinováno s adjuvantní chemoterapií [6,9,10].

Interakce bevacizumabu s radioterapií

Mechanismus interakcí mezi bevacizumabem a ionizujícím zářením je nejasný; existují jen teoretické verze možného aditivního radiosenzibilizujícího působení. Nejspíše se maximálně uplatňuje vliv biologického preparátu na stabilizaci cévního řečiště nádoru a na snížení permeability cév. Výsledkem je zvýšení radiosenzibilizace na základě kyslíkového efektu při zlepšení průtoku krve nádorem. Kyslíkový efekt při užití záření o nízkém lineárním přenosu energie (X a γ záření) znamená, zjednodušeně řečeno, zvýšení účinnosti ionizujícího záření vlivem vzniku většího množství reaktivních toxických radikálů s obsahem kyslíku v buňce po ozáření (např. zářením vzniklé $\cdot\text{OH}$ radikály z H_2O se spojí na peroxid vodíku H_2O_2 , který v cytoplazmě buňky působí toxicky). Nicméně

ani tuto verzi nelze pokládat za signifikantní, neboť dlouhodobá antiangiogenní blokáda může mít efekt právě opačný, tzn. zvýšení radiorezistence. Zde se pak může pozitivně uplatnit efekt zmenšení velikosti tumoru (debulking). Zvýšení prokrvení následkem zmenšení tumoru vede k vyšší oxygenaci nádorových buněk kyslíkem vázaným na hemoglobin – dochází k reoxygenaci. Na radiosenzibilitu má určitě vliv i načasování podání bevacizumabu, které má být krátké s indukčním podáním. K potenciálním biomarkerům pro antiangiogenní léčbu patří biopsie nádorů, cirkulační faktory spojené s angiogenezí (včetně VEGF, IL-8, cirkulujících endoteliálních buněk) [2,15].

Nežádoucí účinky antiangiogenní léčby

Toxicita konkomitantní chemoradioterapie u pacientů s karcinomem koneč- níku je hlavně střevní, urologická, kožní a hematologická. Nejzávažnějším nežá- doucím účinkem je poškození tenkého střeva vzájemnou potenciací účinků chemoterapie a záření. Iatrogeně vy- volaná kolitida těžkého stupně s případ- nou neutropenií může mít i fatální prů- běh [12].

Většina antiangiogenních prepa- ráátů má obdobné spektrum vedlejších účinků. V případě bevacizumabu mezi nejvýznamnější projevy patří hyper- tenze (6–16 %), méně často se vysky- tují proteinurie (3–4 %), event. i s nefro- tickým syndromem, bolesti hlavy. Mezi vzácnější (méně než 1 %), ale závažné komplikace patří riziko krvácení, horší hojení operačních ran vlivem snížení ob- novy endoteliálních buněk a vznik píště- lů nebo gastrointestinální perforace, na nichž se podílí zejména zhoršená ak- tivita cév GIT. Dalším nežádoucím účín- kem je riziko tromboembolie, což ovšem může souviset s projevy samotného po- kročilého tumoru. Vzácnější jsou sym- ptomy charakteru nauzey, zvracení, mu- kozitida, průjem, únavnost, hypotyreóza a leukopenie [3,13,14].

Přehled studií

Kombinace konkomitantní neoad- juvantní chemoradioterapie s biologic- kými preparáty je jedna z možností, jak

u pacientů s pokročilejším karcinomem konečnicku zvýšit léčebnou odpověď. Ve studiích se zkouší antiangiogenní pre- paráty, bevacizumab a cetuximab. Vý- sledky studií ukazují zvýšení míry pato- logické celkové remise (pCR) po přidání především bevacizumabu. Randomizo- vané studie fáze II a III, ve kterých bylo použito neoadjuvantní konkomitantní podání kapecitabinu s radioterapií, pro- kazují míru pCR mezi 9 a 24 % [16–18]. První klinické studie (viz dále) fáze I/II a II kombinující chemobioradioterapii s kapecitabinem, bevacizumabem a ra- dioterapií popisují zlepšení míry pCR (16–69,8 %).

Přidání dalšího cytostatika do kombi- nace konkomitantní neoadjuvantní ra- dioterapie, např. oxaliplatinu, znamená zvýšení toxicity režimu za stejných lé- čebných výsledků [19]. Zařazení cetuxi- mabu do předoperační chemoradiotera- pie zatím nepřináší očekávané výraznější zlepšení léčebných výsledků proti che- moradioterapii s kapecitabinem, i když míra dosažení downstagingu je také vy- soká (75,7 %). Optimální schéma podání cetuximabu v kombinaci s chemoradio- terapií v neoadjuvantní aplikaci u pa- cientů s karcinomem konečnicku se dále hledá a je předmětem dalších klinických studií [20,21].

Autoři Crane et al z M. D. Anderson Cancer Center v období let 2004–2007 na souboru 25 pacientů s karcinomem konečnicku T3 N0-1 v rámci klinické stu- die fáze II vyhodnotili výsledky neoad- juvantní radioterapie (50,4 Gy) v kombi- naci s kapecitabinem (900 mg/m² v dny radioterapie) a bevacizumabem (3× 5 mg/kg každý druhý týden). Ope- race byla provedena 6–10 týdnů po ukončení neoadjuvantní léčby. Celkem 32 % pacientů dosáhlo celkové pato- logické odpovědi (pCR) a 24 % parci- ální odpovědi; v jiné studii na stejném pracovišti dosáhli pCR ve 22 % případů při neoadjuvantní aplikaci radioterapie s 5-fluorouracilem nebo kapecitabinem na souboru pacientů také s pokročilým karcinomem rekta. Perianální de- skvamace pokožky 3. stupně se vyskytla u 4 % pacientů, žádný z pacientů neměl hand-food syndrom, hematotoxicitu či gastrointestinální toxicitu 3. stupně. Ne- byla pozorována těžší hypertenze ani

tromboembolické komplikace či perforace stěny střeva. Snížení klasifikace T (downstaging) bylo pozorováno v 64 % a v kategorii N v 79 %. Ve 12 % vznikly perioperační komplikace těžšího stupně, především dehiscence anastomózy. Při mediánu sledování 22,7 měsíce vznikla u jednoho pacienta lokální recidiva a u tří vzdálená diseminace [16].

Willet et al v roce 2009 publikovali výsledky fáze I/II, kdy u 32 pacientů s pokročilým karcinomem rekta byla kombinována chemoradioterapie s 5-fluorouracilem (225 mg/m² i. v. kont.) s konformní radioterapií standardní frakcionací (50,4 Gy) a bevacizumabem (5 nebo 10 mg/kg, celkem 2–4×). Operace následovala 7.–10. týden po ukončení léčby. Během ní byly monitorovány buněčné a fyziologické biomarkery. U všech pacientů došlo k regresi tumoru. Kombinovaná léčba byla provázena přijatelnou toxicitou. Funkční analýzy potvrdily výrazný antiangiogenní a cévy stabilizující efekt bevacizumabu. Průtok krve nádorem byl od 12. dne léčby významně snížen a významné cévní změny byly pozorovány i po ukončení jeho aplikace. Při posuzování biomarkerů byly zjištěny změny v hodnotách VEGF, PlGF, sVGF1, IL-6 a CECs v plazmě korelující s podáním biologického preparátu. Tyto markery považují autoři za možné kandidáty predikce odpovědi na tuto kombinovanou terapii [22].

Koukorakis et al realizují zajímavou studii fáze II s využitím předoperační konformní radioterapie s akceleračním frakcionačním režimem 10 × 3,4 Gy. Léčba je doplněna radioprotektivem amifostinem a kombinovanou chemoterapií, kapecitabinem (600 mg/m² 2× denně, 5 dnů v týdnu) a bevacizumabem (dva cykly 5 mg/kg, po dvou týdnech). Operační zákrok je proveden 6 týdnů po ukončení neoadjuvantní terapie. Jedním z cílů studie je zhodnotit míru toxicity po přidání bevacizumabu k chemoradioterapii. Ta zůstává na přijatelné úrovni a není statisticky horší než při aplikaci jen chemoradioterapie. Přínosným výsledkem je míra patologické kompletní (36,8 %) a parciální odpovědi (42,1 %); hodnoceno na souboru 19 pacientů [23].

Slovinská skupina na ASCO 2010 představila výsledky interní analýzy stu-

die CRAB fáze II s neoadjuvantní aplikací konformní radioterapie standardní frakcionací 5 × 1,8 Gy/týden do celkové dávky 50,4 Gy a biochemoradioterapie na souboru 39 pacientů s karcinomem rekta stadia II a III. Autoři předpokládají radiosenzibilizační efekt bevacizumabu při aplikaci 5 mg/kg dva týdny před zahájením chemoradioterapie a v 3., 5. a 7. týdnu léčby. Standardní je i dávkování kapecitabinu, 2× denně 825 mg/m² po celou dobu léčby, i o víkendů. Z důvodu objektivního stanovení stagingu onemocnění bylo u všech pacientů realizováno MRI vyšetření pánve. Medián vzdálenosti tumoru od anu byl 5 cm (1–11 cm). Radikální chirurgický zákrok byl proveden v 6.–8. týdnu po ukončení neoadjuvantní léčby. Downstagingu bylo dosaženo až v 76 %, patologické celkové odpovědi v 16 % a parciální remise také v 16 %. U 73 % pacientů byla provedena sfinkter šetřící operace. Nebyla pozorována vyšší míra akutních komplikací [24].

Stejná skupina z Ljubljany publikovala na kongresu ASCO v roce 2009 své výsledky zkoumání souboru 37 pacientů s pokročilým karcinomem konečnicku, kteří byli léčeni stejnou kombinací chemoradioterapie, ale s přidáním cetuximabu. Celkové patologické odpovědi dosáhli v 8,1 % a downstaging byl konstatován u 73 % pacientů. U 75,7 % pacientů s nádorem do 5 cm od análního ústí provedli sfinkter šetřící operaci [21].

Na kongresu ASCO 2010 byly také prezentovány výsledky probíhající španělské studie, kombinace bevacizumabu (4 cykly; 10 mg/kg a 3 × 5 mg/kg) s kapecitabinem (900 mg/m²) současně s radioterapií (45 Gy) v předoperační léčbě u pacientů s pokročilým karcinomem rekta. Do studie nebyli zařazeni pacienti se závažnějšími kardiovaskulárními chorobami, s cerebrovaskulárními nemocemi, koagulopatiemi a akutně krvácejícím tumorem. Celkem 39 pacientů po ukončení neoadjuvantní léčby podstoupilo radikální chirurgický zákrok, v 85 % R0 resekce. Downstaging byl popsán u 82 % pacientů a svěrač zachovná operace byla provedena v 79,5 %. Patologické celkové odpovědi bylo dosaženo u 69,2 % a parciální u 20,5 % pacientů v souboru. V souvislosti s aplikací be-

vacizumabu autoři uvádějí ve 2,4 % výskyt vazospastické anginy pectoris a ve 4,9 % vznik leukocytopenie 3.–4. stupně. Pooperačně popisují infekci rány (6 pacientů), dehiscenci rány (2 pacienti), paralytický ileus (2 pacienti) [25].

Závěr

V léčbě nádorových onemocnění se stále hledá optimální kombinace základních protinádorových metod a prostředků. S vývojem nových preparátů je logickým postupem zařazovat tato léčiva k ověřeným kombinacím s předpokladem zlepšení léčebných výsledků za přijatelné toxicity. Konkomitantní léčba může totiž způsobit větší poškození normálních tkání ve srovnání s vedlejšími účinky při aplikaci jen jedné složky léčby. Zvýšení poškození je výsledkem aditivního efektu všech léčebných modalit v určité tkáni nebo následkem poškození více tkání v jednom orgánu. Indikace konkomitantní chemobioradioterapie musí být zvažována pečlivě, odpovědně a individuálně, s přihlédnutím k celkovému stavu pacienta a k jeho interkurentním chorobám.

Výsledky uvedených studií fáze II při použití bevacizumabu v kombinaci s neoadjuvantní chemoradioterapií neprokazují zvýšení akutní toxicity léčby. V případě bevacizumabu se předpokládá zvýšení radiosenzibilizujícího účinku především u pacientů s karcinomem konečnicku a glioblastomem. V předložené souhrnné práci jsou uvedeny celkem povzbudivé výsledky léčby s bevacizumabem v neoadjuvantním podání s chemoradioterapií u zhoubného nádoru konečnicku. V současnosti v České republice nepatří tato kombinace mezi standardní postupy neoadjuvantní léčby, nicméně na základě výsledků dalších studií lze výhledově předpokládat širší využití této konkomitantní chemobioradioterapie v praxi, zvláště u lokálně pokročilých stadií choroby. Vzhledem k nákladnosti léčby bude nutné a také obtížné stanovit kritéria výběru pacientů (staging, histopatologie, nové markery, např. VEGF-A, neuropilin, CD31), neboť ani výška hladiny VEGF, K-ras a p53 není prediktorem účinku bevacizumabu. Indikační kritéria musí odborně, ale i ekonomicky zdůvodnit efekt nákladnější léčby.

Literatura

1. Šlampa P. Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů. Brno: KAP 2000: 5–16.
2. Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I et al. Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Praha: Galén 2005: 17–52.
3. Svoboda T. Antiangiogenní léky v klinické praxi. Klin Farmakol Farm 2010; 24(3): 127–134.
4. Šlampa P et al. Radiační onkologie v praxi. 2. aktual. vyd. Brno: MOÚ 2007: 47–52.
5. Doleželová H, Ondrová B, Hynková L. Moderní radioterapie v léčbě kolorektálního karcinomu. In: Vyzula R, Žaloudík J et al (eds). Rakovina tlustého střeva a konečníku: vybrané kapitoly. Praha: Maxdorf 2007: 205–217.
6. Šlampa P, Petera J et al. Radiační onkologie. Praha: Galén-Karolinum 2007: 153–162.
7. Šlampa P, Lovas P. Úloha kombinované radiochemoterapie u lokálně pokročilých nádorů rekta. Acta Chemo-therapeutica 2009; 18(2): 27–29.
8. Cervantes A, Rosselló S, Rodríguez-Braun E et al. Progress in the multidisciplinary treatment of gastrointestinal cancer and the impact on clinical practice: perioperative management of rectal cancer. Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 7): vii266–vii272.
9. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): v82–v86.
10. Valentini V, Aristei C, Glimelius B et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). Radiother Oncol 2009; 92(2): 148–163.
11. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol 2008; 26(2): 303–312.
12. Swellengrebel HA, Marijnen CA, Verwaal VJ et al. Toxicity and complications of preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Br J Surg 2011; 98(3): 418–426.
13. Kocáková I, Kocák I, Svoboda M et al. Bevacizumab v kombinaci s capecitabinem a irinotekanem (Xeliri) v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. Klin Onkol 2009; 22(2): 73–76.
14. Kocáková I. Bevacizumab v 1. a dalších liniích léčby nemocných s kolorektálním karcinomem. Farmakoterapie 2009; 5: 74–80.
15. Czito BG, Willett CG. Rationale, Design, and Results of Clinical Trials Combining Radiotherapy With Antiangiogenic Therapy in Rectal Cancer. MedScape 2007. Available from: www.medscape.org/viewarticle/563025_3.
16. Crane CH, Eng C, Feig BW et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(3): 824–830.
17. Krishnan S, Janjan NA, Skibber JM et al. Phase II study of capecitabine (Xeloda) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66(3): 762–771.
18. Saif M, Hashmi S, Zelterman D et al. Capecitabine vs continuous infusion 5-FU in neoadjuvant treatment of rectal cancer. A retrospective review. Int J Colorectal Dis 2008; 32(2): 139–145.
19. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGe 2. J Clin Oncol 2010; 28(10): 1638–1644.
20. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Harrison M. Cetuximab and chemoradiation for rectal cancer – is the water getting muddy? Acta Oncol 2010; 49(3): 278–286.
21. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I. Neoadjuvant cetuximab, capecitabine, and radiotherapy in locally advanced resectable rectal cancer: results of a phase II trial. J Clin Oncol 2009; 27 (Suppl-ASCO): Abstract e15029.
22. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. J Clin Oncol 2009; 27(18): 3020–3026.
23. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Tsoutsou P et al. Bevacizumab, capecitabine, amifostine, and preoperative hypofractionated accelerated radiotherapy (HypoARC) for rectal cancer: a phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 80(2): 492–498.
24. Velenik V, Ocvirk J, Omejc M et al. Neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy in locally advanced rectal cancer: Interim results of a phase II CRAB trial. J Clin Oncol 2010; 28 (Suppl 15): Abstract e14006.
25. Villacampa MM, Santos C, García M et al. Phase II study of preoperative bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for resectable locally advanced rectal cancer. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl 4): Abstract 516.

Redakce časopisu Klinická onkologie
vypisuje soutěž

Cena za nejlepší původní práci publikovanou v roce 2011 v Klinické onkologii

Do soutěže budou automaticky zařazeny
všechny původní (originální) práce, které redakce
obdržela od 1. 11. 2010 do 30. 10. 2011, a budou tak mít
reálnou možnost být publikované v roce 2011.

Nejlepší práce bude oceněna částkou 20 000 Kč.