

PŘEDOPERAČNÍ CHEMORADIOTERAPIE S KAPECITABINEM V LÉČBĚ LOKÁLNĚ POKROČILÉHO ADENOKARCINOMU REKTA

PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY WITH CAPECITABINE IN TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED RECTAL ADENOCARCINOMA

KOCÁKOVÁ I.¹, ŠPELDA S.¹, KOCÁK I.¹, BRANČÍKOVÁ D.⁵, ŠLAMPA P.³, VETCHÁ H.¹, KOVÁŘOVÁ M.¹, PENKA I.⁴, ŠEFR R.⁴, SVOBODA M.², SUTORÝ M.⁶, VYZULA R.¹

¹ KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MOÚ, BRNO

² ODDĚLENÍ EXPERIMENTÁLNÍ ONKOLOGIE, MOÚ, BRNO

³ ODDĚLENÍ RADIAČNÍ ONKOLOGIE, MOÚ BRNO

⁴ ODDĚLENÍ CHIRURGIE, MOÚ BRNO

⁵ ODDĚLENÍ KLINICKÉ A RADIAČNÍ ONKOLOGIE, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

⁶ ÚRAZOVÁ NEMOCNICE, BRNO

Souhrn: Bylo prokázáno, že předoperační radioterapie zlepšuje léčebné výsledky u lokálně pokročilého karcinomu rekta. Cytotoxický účinek může být dále potencován přidáním fluoropyrimidinového cytostatika s radiosenzibilizačním účinkem. Předoperační konkomitantní radioterapie s kapecitabinem byla s tímto cílem indikována u pacientů s rektálním adenokarcinomem, cT3-4, a/nebo N+ hodnoceno podle endorektálního sonografického vyšetření, M0. Kapecitabin v dávce 825 mg/m² byl podáván dvakrát denně konkomitantně s radioterapií na oblast pánve v denní dávce 1,8Gy do dávky 45Gy s následným boostem 50,4Gy. Bylo léčeno 34 pacientů, medián věku 62 let, 24 mužů, 10 žen. Radikální resekce reziduálního nádoru byla provedena u 33 pacientů. Lokalizace tumoru byla následující: dolní rektum (0-5 cm) u 12 pacientů, střední rektum (5-10 cm) u 19 pacientů, horní rektum (>10 cm) u 3 pacientů. Amputace rekta byla provedena u 8 (23,5%) pacientů a resekce tumoru se zachováním anu u 23 (76,5%) pacientů. Patologická kompletní remise byla verifikována u 7 (20,6%) pacientů. Mikroskopické reziduum v nádorovém resekatu bylo zjištěno u 6 pacientů, celkem bylo dosaženo u 13 (38%) pacientů kompletní nebo téměř kompletní remise onemocnění. Adjuvantní chemoterapie 4 cykly kapecitabinu v dávce 2500 mg/m² D1-14 byla indikována u 13 pacientů, u kterých byl reziduální tumor klasifikován jako pT3-4 nebo pN+. Konkomitantní chemoradioterapie s kapecitabinem představuje možnost zvýšení počtu sfinkter šetřících operací.

Klíčová slova: předoperační chemoterapie, kapecitabin, konkomitantní radioterapie

Summary: Preoperative radiotherapy has been proved to improve the outcome in locally advanced undissected rectal cancer. The addition of the fluoropyrimidine drug with radiosensitizing effect may further potentiate cytotoxic effect. With this aim capecitabine and concomitant radiotherapy was applied preoperatively to patients with rectal adenocarcinoma, cT3-4, and/or N+ by transrectal sonography, M0. Capecitabine 825 mg/m² twice daily was given concomitantly with pelvic radiotherapy 1,8 Gy daily up to 45 Gy followed by a boost up to 50,4 Gy. 34 patients (pts), median age 62 years, 24 males, 10 females were treated. Radical resection of residual cancer has been done in 33 pts. The lower rectum (0-5 cm) was affected in 12 pts, the middle rectum (5-10 cm) in 19 and upper rectum (>10 cm) in 3 patients. Rectal amputation was performed in 8 (23,5%) pts, the anus preserving surgery was done in all the others(76,5%). Pathological complete response has been verified in 7 (20,6%) pts. Microscopic residuum was found in 6 patients, so there were 13 (38%) pts with substantial remission. Adjuvant chemotherapy with 4 cycles of capecitabine 2500 mg/m² D1-14 was applied to 13 pts in whose residual tumor pT3-4 or pN+ after surgery were found. The concomitant radiotherapy with capecitabine appears to increase the chance for rectum sparing surgery.

Key words: preoperative chemotherapy, capecitabine, concomitant radiotherapy

ÚVOD

Rektální karcinom (RK) představuje v České republice závažný onkologický problém. Incidence karcinomu konečníku byla v České republice v r.1997 u mužů 25,6/100 000 obyvatel, u žen 14,5/100 000 obyvatel, čímž se řadíme na první místo v celosvětových statistikách v počtu těchto nádorů. Své prvenství máme i co do mortality na karcinom rekta a tlustého střeva. Karcinom rekta představuje 7% všech nádorových úmrtí, přičemž mortalita na toto onemocnění je téměř dvakrát vyšší u mužů než žen. Prognóza onemocnění je závislá na klinickém stádiu v době stanovení diagnózy, závisí na hloubce transmurální invaze a přítomnosti či absenci uzlinových metastáz. Pětileté přežití u karcinomu rekta je 55%-60%. U pacientů s časným stádiem onemocnění (Tis, T1, N0) je přibližně 90%, prognóza se výrazně zhoršuje u karcinomu distálního rekta, zejména lokálně pokročilých nádorů (T3, T4 a v případech uzlinových metastáz).

Operace je nejefektivnější způsob léčby, kurativní resekce je

možná v 70-80% případech. Vzhledem k vysokému procentu lokálních recidiv (20-60%) se pooperační (adjuvantní) chemoradioterapie stala standardním doporučením pro léčbu lokálně pokročilých nádorů rekta (\geq T3). Vede ke snížení rizika lokálních recidiv, vzdálené diseminace a k zlepšení pětiletého přežití (1-6).

Randomizovanými studiemi byla prokázána při použití předoperační radioterapie u lokálně pokročilých adenokarcinomů rekta (stadium T₃, T₄ nebo N+) větší lokální kontrola onemocnění, ale i nižší toxicita (myelotoxicita, kožní toxicita) než u pooperační radioterapie. Předoperační radioterapie v dávce 20-30 Gy se však ukázala jako nedostatečně efektivní. Klasická (konvenční) předoperační RT v dávce 45 Gy \pm boost na lůžko nádoru dosahuje vysokého procenta lokální kontroly (>90%), u lokálně pokročilých a níže sedících tumorů zvyšuje procento sfinkter zachovávajících operací, procento patologických kompletních remisí (pCR) se pohybuje kolem 10% (7-11).

Pozornost se v poslední době u lokálně pokročilých karcinomů rekta (stadium T₃, T₄ nebo N+) zaměřila na strategii konkomitantní aplikace předoperační radioterapie s cytotoxickými látkami, nejčastěji s 5-fluorouracilem (5-FU). Potenciální výhodou této kombinované léčebné modality je rozdílný mechanismus působení cytostatik a záření na heterogenní nádorovou populaci. Řada interakcí při současném podání radioterapie a chemoterapie zvyšuje účinnost léčby ve srovnání s podáním sekvenčním (buněčná synchronizace, prevence vzniku rezistentních klonů, inhibice opravy DNA poškozené radioterapií některými cytostatiky, eradikace mikrometastáz, vyšší distribuce cytostatika do nádoru s intaktním cévním řečištěm, větší pravděpodobnost odpovědi oxygenovaných buněk na radioterapii, menší pravděpodobnost radiačního poškození tenkého střeva, které není fixované v pánvi...). Redukce nádoru po neoadjuvantní léčbě (downstaging) tak může u nízké sedících nádorů konečnicku zabránit mutilující abdominoperineální resekci rekta. Dle publikovaných dat je chemoradioterapií s využitím 5-FU jako radiosenzibilizátoru v neoadjuvantním podání dosahováno kolem 10%-50% pCR. Signifikantně vyšší procento léčebných odpovědí je pozorováno při kontinuálním podání 5-FU, navíc tyto režimy při tříletém sledování léčebných výsledků prokázaly i lepší celkové přežití (68% vs 76%) a méně relapsů onemocnění (56% vs 67%). Výhodou těchto režimů je i nižší výskyt hematologické a gastrointestinální toxicity, vyžadují však inzerci centrálního žilního katetru s častými následnými komplikacemi (trombóza, krvácení, infekční komplikace, pneumotorax), které negativně ovlivňují kvalitu života onkologických pacientů (12-21).

V současnosti probíhá v indikaci indukční chemoradioterapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta celá řada klinických studií fáze I/II s cílem vyhodnotit efektivitu a toxicitu nových cytostatik – raltitrexedu, irinotekanu a oxalipatinu (22-30). Zlatým standardem v této indikaci však dosud zůstává 5-FU. Jedním z hlavních mechanismů účinku 5-FU je inhibice enzymu thymidylátsyntázy (TS), která hraje rozhodující úlohu v de novo syntéze thymidinu. Dalším kritickým enzymem, který ovlivňuje antitumorozní účinek 5-FU, je enzym dihydropyrimidin-dehydrogenáza (DPD). Zodpovídá za katabolickou konverzi 5-FU. Snaha zvýšit účinnost a tolerabilitu fluoropyrimidinových cytostatik vedla k vývoji kapecitabinu, který je postupně, selektivně konvertován prostřednictvím tří enzymů-karboxylesterázy (CE), cytidindeaminázy (CyD) a thymidinofosforylázy (TP) na cytotoxický 5-FU v nádorových buňkách. Na základě preklinických a klinických studií se tento přípravek jeví slibným v kombinaci s předoperační RT. Dlouhodobou inhibicí enzymu TS imituje kontinuální podání 5-FU. Předpokladem vzájemné potenciace obou léčebných modalit je i farmakokineticými studii prokázána vyšší aktivita enzymu TP a CyD v nádorových buňkách kolorektálního karcinomu než v okolní zdravé tkáni, s čímž koreluje průkaz vyšší koncentrace 5-FU v nádoru než v intaktní tkáni. Rovněž byla prokázána nižší plazmatická koncentrace 5-FU po podání kapecitabinu, než po podání infuzního nebo bolusového 5-FU, což predikuje nižší systémovou toxicitu přípravku v porovnání s 5-FU režimy. Příznivější bezpečnostní profil kapecitabinu v porovnání s bolusovým FU/FA Mayo režimem je nyní již podložen randomizovanými klinickými studii III. fáze, rovněž jako preference orální formy chemoterapie pacienty. Protnádorový účinek kapecitabinu koreluje s expresí TP, jejíž aktivita, jak ukazují studie na xenoinplantátech, se zvyšuje v průběhu RT. Zřejmě ale závisí i na vzájemné interakci dalších enzymů-TS a DPD. Konkomitantní chemoradioterapie s kapecitabinem tak teoreticky představuje mnohem praktičtější alternativu než dosud užívaný radiosenzitizer 5-FU (31-43).

CÍL PRÁCE A METODIKA

Na našem pracovišti používáme kombinaci kapecitabinu se standardní předoperační radioterapií pánve u pacientů s lokálně

pokročilým, nemetastazujícím rektálním karcinomem od října 2001. Do protokolu klinického sledování bylo dosud zařazeno 42 pacientů. Primárním cílem naší práce je vyhodnocení míry patologických kompletních remisí (pCR), sekundárním cílem pak vyhodnocení efektivity režimu (objektivní odpovědi), stanovení počtu sfinkter šetřících operací, vyhodnocení toxicity konkomitantní léčby, monitorování biomarkerů fluoropyrimidinového metabolismu (TP, DPD, TS) a TNF alfa v nádoru v průběhu konkomitantní léčby s cílem zjistit, zda dochází ke změnám aktivity těchto enzymů a zda stanovení poměru TP k DPD může sloužit jako prediktivní ukazatel odpovědi na kapecitabin. V tří a pětiletém sledování půjde o zhodnocení frekvence lokálních recidiv, výskytu vzdálených metastáz, celkového přežití pacientů a srovnání efektivity tohoto léčebného schématu se standardní předoperační radioterapií nebo chemoradioterapií s 5-FU. K tomuto srovnání budou použity retrospektivní data.

Do klinického sledování byli zařazeni pacienti, kteří splňovali následující vstupní kritéria:

- histologicky verifikovaný adenokarcinom rekta
- lokálně pokročilé onemocnění (klinické stadium cT3, cT4, event. N+, fixovaný nádor, nádor primárně inoperabilní)
- věk 18–75 let
- ECOG performance status: 0–2
- uspokojivé hematologické a biochemické parametry: neutrofilů >2x10⁹/L, trombocyty > 100 x 10⁹/L, bilirubin < 1,5násobek horní hranice normy, transaminasy (AST, ALT) < 2,5násobek horní hranice normy, kreatinin v séru < 140 umol/L nebo clearance kreatininu > 60 ml/min.
- předpoklad přežití minimálně 3 měsíce
- předpoklad spolupráce pacienta
- podpis informovaného souhlasu

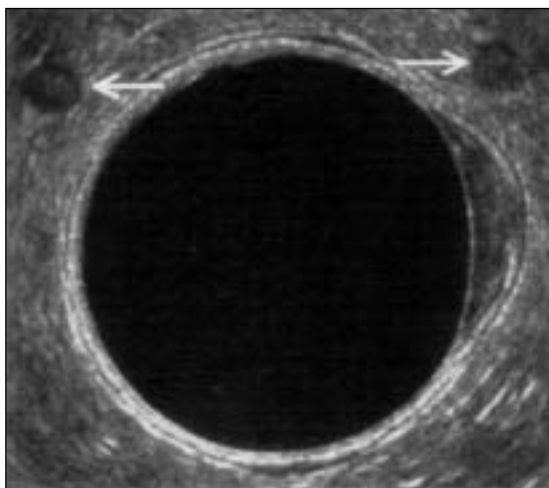
Vylučujícími kritérii zařazení do protokolu byla některá z níže uvedených skutečností:

- předchozí radioterapie nebo chemoterapie pro karcinom rekta
- aktivní infekce
- nádorová duplicita v posledních pěti letech s výjimkou basaliomu a ca cervicis uteri in situ
- těhotenství a kojení
- městnavá srdeční slabost, angina pectoris, infarkt myokardu v posledním roce před zařazením do studie, nekontrolovatelná hypertenze, závažná arytmie
- závažná neurologická nebo psychiatrická onemocnění včetně demence
- malabsorpční syndrom

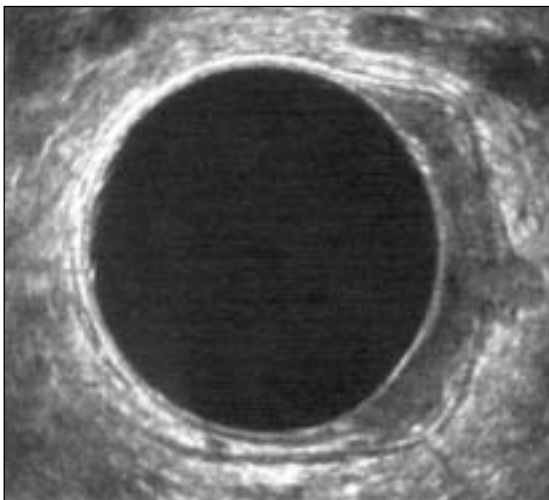
K určení klinického stadia onemocnění provádíme přesný předoperační staging (cTNM) zahrnující rtg plic, CT břicha a pánve, event. NMR u fixovaných rektálních nádorů (UZ jater v případě diferencially diagnostické nejasnosti o možných metastázách), pankoloskopii nebo rektoskopii a irrigoskopii s dvojitým kontrastem, sledování CEA jako hlavního markeru s uváděnou senzitivitou 50-60% a Ca 19-9 jako vedlejšího markeru. Urologické vyšetření indikujeme při nálezu hematurie nebo při urologické symptomatologii, u žen doplňujeme gynekologické vyšetření. V rámci lokálního stagingu je nezbytným vyšetřením endosonografie rekta rotační sondou k posouzení penetrace nádoru stěnou střeva a k detekci metastáz v regionálních lymfatických uzlinách (obrázek č. 1–3). Dle literárních údajů je senzitivita tohoto vyšetření kolem 90% (44,45). Lokalizace nádoru je měřena rigidním rektoskopem od anodermální linie. Tato informace je důležitá zejména pro určení typu následného chirurgického zákroku. Zatímco nádory dolní třetiny rekta (0–5 cm) jsou bez předoperační léčby řešitelné pouze amputací rekta, nádory horní třetiny rekta (10–15 cm) lze takřka vždy řešit resekci a anastomózou, problematická je střední třetina rekta (5–10cm).

Obr. č. 1: rektální endosonografie

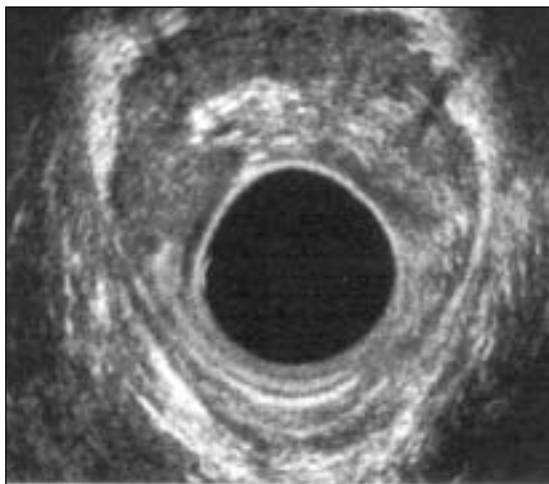
cT2 léze: Tumorózní infiltrace omezená na stěnu střeva, znatelné rozrušení submukózy, invaze do muskularis propria. Intaktní přechod perirektální tukové tkáně je znakem ohraničení tumoru na střevní stěnu. Metastatické lymfatické uzliny jsou zobrazeny jako dobře ohraničené hypoechoгенní léze (šipky).

**Obr. č. 2: rektální endosonografie**

cT3 léze: Invaze do perirektálního tuku. Přerůstání tumoru do perirektálního tuku se zobrazuje porušením vnější bílé linie.

**Obr. č. 3: rektální endosonografie**

cT4 léze – invaze do vagíny, sonograficky je zřetelná ztráta hyperechoгенního rozhraní mezi nádorem a okolní zdravou tkání.

**Přehled vyšetření provedených do 4 týdnů před zařazením do studie:**

- anamnéza a fyzikální vyšetření
- konkomitantní onemocnění a léčba
- rektoskopie s odběrem nádorové tkáně na histologické vyšetření a stanovení enzymů: TP, DPD, TS a TNF alfa
- EKG
- rtg plic, CT břicha a pánve
- hematologie, biochemie, nádorové markery (CEA, event. CA 19 – 9)
- endosonografie rektu
- ECOG performance status (PS)
- písemný informovaný souhlas

Z 42 zařazených pacientů je stran efektivity a toxicity konkomitantní léčby vyhodnotitelných 34 pacientů, 24 mužů, 10 žen, medián věku 62 let. Bližší charakteristiku souboru ukazuje tabulka č.1. Z prezentovaného souboru bylo 11 pacientů léčeno na participujícím Oddělení klinické a radiační onkologie FN U svaté Anny. Dominujícími klinickými symptomy onemocnění u pacientů léčených v MOU bylo krvácení z konečníku, tenezmy a průjemovité stolice, váhový úbytek byl zaznamenán u 4 pacientů, anemie u 8 pacientů a elevace CEA před zahájením léčby u 9 pacientů, tabulka č.2. Doporučené léčebné schéma trvá necelých 6 týdnů (obr. č.4). U všech pacientů podáváme tablety kapecitabinu (Xeloda) 825 mg/m² dvakrát

Tab. č. 1: Charakteristika souboru 34 pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií.

Parametr	
Počet pacientů	34
muži/ženy	24/10
Medián věku (rozmezí): roky	62 (33–75)
Medián PS (rozmezí)	0 (0–1)
Lokalizace nádoru (měřeno rigidním rektoskopem od anodermální linie: 0–15cm)	
dolní rektum (0–5cm)	12
střední rektum (5–10cm)	19
horní rektum (10–15cm)	3
Histologické typy adenokarcinomu z probatorní excize:	
tubulární adenoCa	6
hlenotvorný adenoCa	4
cyliandrocelulární adenoCa	1
adenoCa blíže neurčen	23

Tab. č. 2: Klinická symptomatologie a laboratorní abnormality, hodnoceno u 23 pacientů.

Medián trvání klinických symptomů (rozmezí): měsíce	7 (1-25)
Symptom	počet pacientů
enteroragie	13
průjem	6
zácpa	1
střídání průjmu a zácpy	3
hleny ve stolici	7
tenezmy	8
váhový úbytek (více jak 5% tělesné váhy)	4
anemie	8
hypoproteinemie	2
elevace CEA před zahájením léčby	9

Obr. č. 4: Schéma neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie.

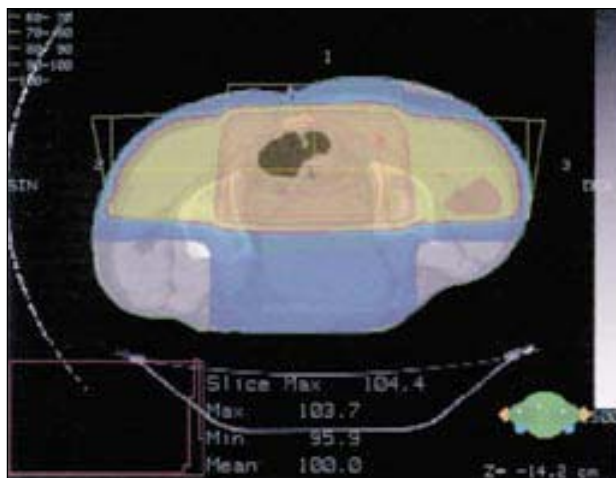
Kapecitabin tbl. den 1.– 38. dvakrát denně 825mg/m²						
Radioterapie	↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑	↑↑↑
Den	1	8	15	22	29	36 38
	týden 1	týden 2	týden 3	týden 4	týden 5	týden 6
RT v denní dávce 1,8 Gy na oblast pánve, 45 Gy/25 frakcí, boost do celkové dávky 50,4 Gy						

denně, přičemž první dávku 2 hodiny před radioterapií, druhou dávku za 12 hodin po dávce první, kontinuálně po celou dobu radioterapie, 38 dnů. Standardní dávka radioterapie je 180 cGy denně, v 25 frakcích je tak dosaženo celkové dávky na oblast pánve 45,0 Gy, s následujícím boostem ve třech frakcích do celkové dávky 50,4 Gy. Přibližná doba celkové radioterapie je 5,5 týdne (obr.č.5,6). V rámci protokolu klinického sledování monitorujeme fyziologické funkce, základní hematologické a biochemické parametry, hodnotíme toxicitu a afektivitu režimu. Podrobný algoritmus vyšetření uvádíme v následujícím textu a schematicky v tab. č.3.

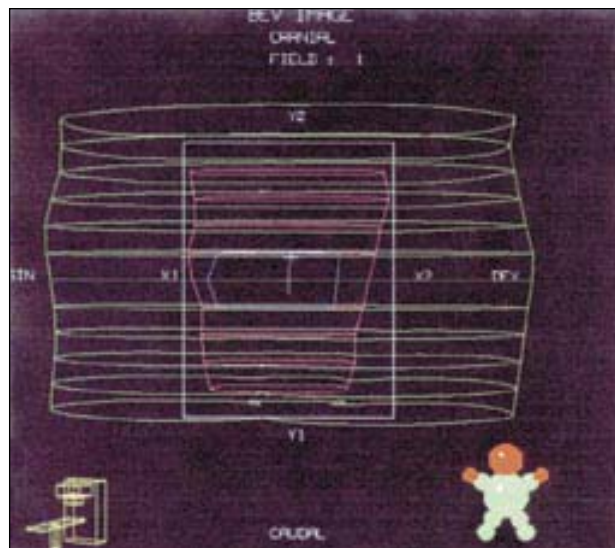
Tab. č. 3: Přehled vyšetření v průběhu konkomitantní chemoradioterapie.

Konkomitantní onemocnění a medikace	Před léčbou	Neoadjuvantní chemoradioterapie: Kapecitabin 825mg/m ² 2x denně a radioterapie 1,8Gy denně							
		Jednou týdně	X	X	X	X	X	X	2 týdny před operací
Fyzikální vyšetření TK, P, váha	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECOG PS	X	týdně	X	X	X	X	X	X	
Nežádoucí účinky léčby		týdně	X	X	X	X	X	X	X
hematologie	X	X	X	X	X	X	X	X	
biochemie	X	X	X	X	X	X	X	X	
CEA	X								X*
CT břicha, pánve	X								X
Rektoskopie s odběrem	X			X					
Rektální endosono	X								X
Patologický staging									X

Obr. č. 5: Karcinom konečníku - isodózní součtový plán předoperačního ozařování malé pánve v poloze na břiše. Kombinace tří konvergentních polí, „T technika“, brzdný svazek lineárního urychlovače, 18 MV.



Obr. č. 6: Radioterapie karcinomu rekta - zobrazení dorzálního pole z pohledu svazku záření (BEV).



Během neoadjuvantní chemoradioterapie provádíme 1x týdně :

- fyzikální vyšetření ,TK, P, váha, sledování kožní reakce v ozařovaném poli
- ECOG PS
- KO, diff., jaterní testy, kreatinin, celková bílkovina, albumin
- Kontrolní rektoskopie s odběrem nádorové tkáně na stanovení hladiny TP,TS,DPD a TNF alfa (7–14 den od zahájení konkomitantní léčby)
- zaznamenávání nežádoucích účinků léčby

Ke zhodnocení terapeutického efektu provádíme dva týdny před plánovanou operací kontrolní:

- CT pánve
- CEA *(byla-li před léčbou hodnota CEA elevována)
- rektální endosonografii

Operace a stanovení patologického stagingu (pT, pN) následuje do šesti týdnů od skončené konkomitantní léčby.

Adjuvantní chemoterapii indikujeme u pacientů, u kterých byl před zahájením léčby klasifikován tumor cT4, dále v případě pT3, pT4 a vždy v případě pN+. Podáváme čtyři cykly kapecitabinu v dávce 1250mg/m², 2x denně, den 1.-14., interval 3 týdny. Před každým cyklem chemoterapie hodnotíme:

- KO, diff., biochemie – jaterní testy, celková bílkovina, albumin, kreatinin
- ECOG performance status
- zaznamenávání nežádoucích účinků léčby

VÝSLEDKY

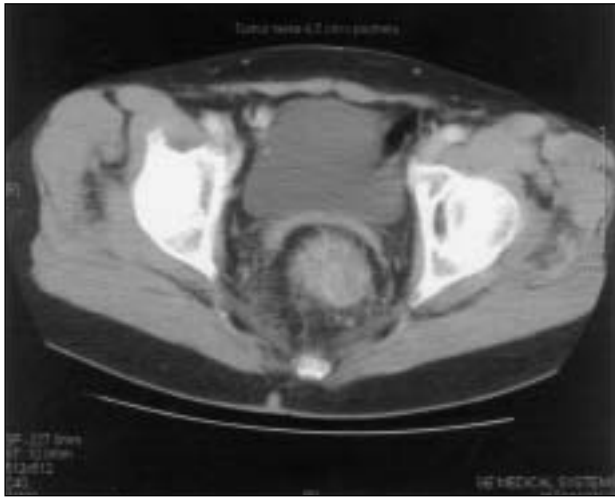
34 pacientů je po ukončené chemoradioterapii s následným přešetřením ke zhodnocení terapeutického efektu. 33 pacientů bylo do šesti týdnů od skončené předoperační léčby

resektováno. U 32 pacientů (94%) byla podána 100% plánovaná dávka radioterapie a kapecitabinu, pouze u 2 pacientů byl léčebný režim zkrácený o 1 týden (20% dávková redukce), v jednom případě z důvodu netropenie třetího stupně (G3), u druhého pacienta z důvodu průjmů G3. U žádného pacienta nebylo nutné provést před zahájením nebo v průběhu léčby odlehčovací kolostomie. Medián sledování pacientů je 6 měsíců (rozmezí 1-15 měsíců), všichni pacienti jsou dosud bez známek lokální recidivy či známek vzdálené diseminace.

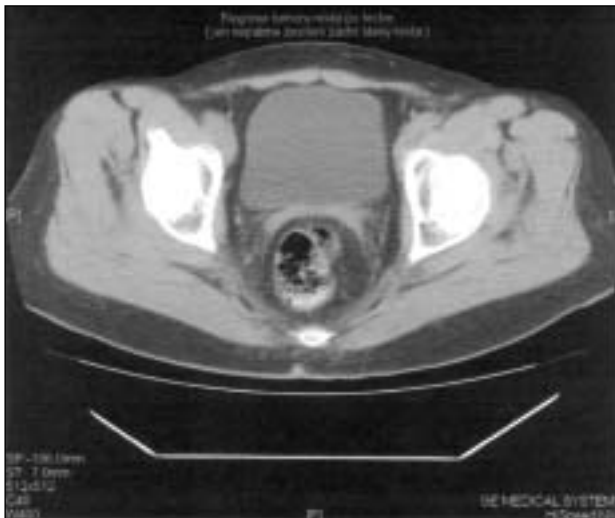
Vyhodnocení efektivity režimu:

- Dle kontrolního CT pánve a kontrolní endosonografie rektu jsme zaznamenali výraznou regresí tumoru (downstaging) u všech pacientů (obr. č. 7, 8).
- Rovněž došlo u všech pacientů k významné regresí nádoru při srovnání výchozího klinického stadia cTN s následným patologickým stadiem pTN.
- U 9 pacientů s předoperační elevací CEA došlo k normalizaci nádorového markeru.
- Patologická kompletní remise pCR byla zaznamenána u 7 pacientů (21%), mikroskopické reziduum nádoru pR s průkazem ojedinělé viabilní buňky bylo nalezeno u dalších 6 pacientů, celkově byla kompletní nebo téměř kompletní remise onemocnění dosažena u 38% pacientů.

Obr. č. 7a: CT pánve před zahájením konkomitantní chemoradioterapie.



Obr. č. 7b: CT pánve po skončení konkomitantní chemoradioterapie.



Obr. č. 8a: CT pánve před zahájením konkomitantní chemoradioterapie.



Obr. č. 8b: CT pánve po skončení konkomitantní chemoradioterapie.



- U 30 pacientů s lokalizací nádoru v distálním nebo středním rektu, kteří byli iniciálně vzhledem k pokročilosti onemocnění kandidáty na amputaci rektu, byla tato provedena jen u 8 pacientů (27%), u ostatních pacientů byla provedena sfinkter šetřící operace (73%).
- U jednoho pacienta s lokalizací pokročilého nádoru rektu hned za svěračem (dle rektoskopického a endosonografického vyšetření) bylo konkomitantní chemoradioterapií dosaženo dle zobrazovacích metod kompletní remise onemocnění a normalizace CEA markeru. Opakovaným bioptickým vyšetřením nebyla prokázána aktivita onemocnění. Následný chirurgický zákrok nebyl na přání pacienta indikován.
- V průběhu neoadjuvantní léčby došlo u všech pacientů s vyjádřenou symptomatologií onemocnění (krvácení, algický syndrom) k vymizení nebo alespoň výraznému zmírnění těchto projevů.
- Adjuvantní chemoterapie byla indikována při patologickém stagingu pT3,T4 nebo pN+ u 13 pacientů.

Vyhodnocení toxicity režimu:

- V průběhu léčby nebyla u žádného z 34 hodnotitelných pacientů zaznamenána život ohrožující komplikace.
- Nebyla zaznamenána slizniční, kožní nebo hematologická toxicita čtvrtého stupně.
- U žádného pacienta nedošlo ke zhoršení PS nebo váhového úbytku.

- Nebyla zaznamenána elevace jaterních testů, nebo zhoršení v dalších laboratorních parametrech: urea, kreatinin, albumin, celková bílkovina.
- Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby byla hematologická a slizniční toxicita a kožní reakce v ozařovaném poli. Leukopenie 3. stupně se vyskytla u 1 pacienta (3%), lokální dermatitida 3. stupně u 2 pacientů (6%), u 3 pacientů (9%) průjem 3. stupně, (tab. č. 4).
- V průběhu adjuvantní chemoterapie se u 1 pacienta manifestoval hand foot syndrom 2. stupně a průjem 3.-4. stupně vyžadující přechodnou hospitalizaci.

Tab. č.4: Hodnocení nežádoucích účinků neoadjuvantní chemoradioterapie, hodnoceno 34 pacientů.

Časná toxicita (dny-týdny)	
A. Hematologická toxicita (G1-G4)	počet pacientů
anemie	G1:7, G2:0, G3:0, G4:0
leukopenie	G1:5, G2:6, G3:1, G4:0
trombocytopenie	G1:0, G2:0, G3:0, G4:0
B. Nehematologická toxicita (G1-G4)	počet pacientů
postradiační dermatitida	G1:9, G2:7, G3:2, G4:0
průjem	G1:4, G2:1, G3:2, G4:0
infekční-uretroprostatitida	1
Oddálená toxicita (týdny-měsíce)	
postradiační cystitida	1

DISKUSE

Neoadjuvantní chemoradioterapie se s úspěchem používá jako kurativní metoda v léčbě epidermoidního karcinomu anu již od 70.let. Vzhledem k chemo a radiosenzitivitě tohoto onemocnění jsou léčebné výsledky této indukční chemoradioterapie srovnatelné s chirurgickou mutilující resekcí anorekta. Ačkoliv má karcinom rekta jinou biologickou povahu, přínos adjuvantní chemoradioterapie u karcinomu rekta klinického stadia II a III, ve smyslu snížení rizika lokálních recidiv, vzdálené diseminace a prodloužení pětiletého přežití, je podložen randomizovanými klinickými studiemi. GITSG a Mayo/NCCTG randomizované studie prokazují při použití samotné adjuvantní RT u karcinomu rekta pT3 nebo pN1-2 snížení rizika lokální recidivy o 50%, přidání radiosenzitizéru 5-FU toto riziko snižuje o dalších 10-12% a zvyšuje pětileté přežití z 50% na 60-65% (46,47).

Se zlepšením lokální kontroly a přežití při použití této kombinované léčebné modalitě se však zvyšuje také incidence akutní toxicity v porovnání s užitím samotné adjuvantní radioterapie. Celkový výskyt toxicity třetího stupně u konkomitantní léčby u GITSG a Mayo/NCCTG 79-47-51 studie byl 25% až 50%. Pooperační RT a aplikaci šesti cyklů chemoterapie ve studii GITSG ukončilo pouze 65% pacientů, ve studii Mayo/NCCTG jen 50% pacientů (45,46). Miller prezentuje vyšší procento těžkých až život ohrožujících průjmů ve studii Mayo/NCCTG 79-47-51 při užití chemoradioterapie versus samotné radioterapie (22% vs. 4%, P = 0,01, ref. 48). Nevýhodou pooperační RT je zvýšené riziko zavzetí klíček tenkého střeva do ozařovaného pole, potenciálně menší odpověď hypoxického lůžka tumoru na RT a rozšíření radiačního pole po APR zahrnující i perineální jizvu (49). Mayo/NCCTG 86-47-51 studie porovnávala účinnost a toxicitu bolusového versus kontinuálně podávaného 5-FU v adjuvantní indikaci. Při mediánu sledování 46 měsíců bylo u pacientů s kontinuální aplikací 5-FU zaznamenáno signifikantně méně relapsů onemocnění (37% vs. 47%, P = 0,01), nižší incidence vzdálených metastáz (31% vs. 40%, P = 0,03) a zlepšené čtyřleté přežití (70% vs. 60%, P = 0,005). Tato data potvrdila, že 5-FU užitý jako radiosenzitizér je mnohem efektivnější v kontinuálním

než bolusovým podání. Rozdíly byly také zaznamenány v incidenci akutní toxicity. Po podání kontinuálního 5-FU měli pacienti signifikantně častěji průjem třetího stupně (24% vs. 14%, P <0,01), signifikantně byl však nižší výskyt leukopenie třetího stupně (2% vs. 11%, P <0,01) v porovnání s režimem s bolusovým 5-FU. (50, 51). Vyšší účinnost kontinuálního 5-FU vedla k navržení INT 0114 studie. Primárním cílem této studie bylo vyhodnocení efektivity a toxicity adjuvantní chemoradioterapie, při které byly čtyři cykly 5-FU podávány bolusově +/- s leukovorinem nebo levamisolem a dva cykly 5-FU v kontinuální infuzi po dobu RT. Při mediánu sledování 4 let nebyl zaznamenán rozdíl v procentu výskytu lokálních recidiv mezi čtyřmi skupinami léčených pacientů (5-FU: 12%, 5-FU a leukovorin: 9%, 5-FU a levamisol: 13%, nebo 5-FU a leukovorin a levamisol: 9%). Nebyl zaznamenán ani rozdíl v tříletém přežití: 78%, 80%, 79%, 79%. Celková incidence toxicity třetího stupně byla vysoká a srovnatelná ve všech čtyřech skupinách pacientů: 76%, 72%, 70%, 75% (52). Na základě proběhlých studií je doporučován bolusově nebo kontinuálně podávaný 5-FU v kombinaci s RT v adjuvantní léčbě rektálního karcinomu klinického stadia II a III, vzhledem k poměrně značné toxicitě konkomitantní léčby však adjuvantní režim 35-50% pacientů nedokončí.

Synergni účinek radioterapie a chemoterapie, prokazatelně lepší tolerance předoperační radioterapie versus pooperační radioterapie vytváří všechny předpoklady pro uplatnění této kombinované léčebné modalitě v neoadjuvantní indikaci lokálně pokročilých adenokarcinomů rekta. Interakce chemo a radioterapie na různých úrovních heterogenní nádorové populace vytváří i předpoklady prevence vzniku rezistentních nádorových buněčných klonů, eliminace vzdálených mikrometastáz a regresí nádoru umožňuje zvýšení počtu sfinkter šetřících operací. Nejčastěji používaným radiosenzibilizátorem v této indikaci je v současnosti 5-fluorouracil v bolusovém nebo kontinuálním podání, případně v kombinaci s biomodulátory, převážně leukovorinem. Rozdílná účinnost a spektrum toxicity těchto režimů závisí na dávce, schématu a způsobu aplikace 5-FU. Infuzní varianty umožňují zvýšení celkové dávky 5-FU v jednom cyklu, mají vyšší procento léčebných odpovědí a díky nižší toxicitě jsou vhodné do kombinace s radioterapií. Nutností je však centrální žilní přístup vzhledem k lokální iritaci periferních žil. Chirurgické řešení je doporučováno provést 4-6 týdnů po ukončení neoadjuvantní terapie, kdy se plně projeví účinek kombinované léčby. Odezni akutní změny po ozáření, ještě se neprojeví chronické změny normálních tkání po ozáření a dochází k maximální regresi nádoru (53). Přínos většiny těchto studií v hodnocení efektivity a toxicity konkomitantní léčby je omezen malým počtem léčených pacientů, v některých studiích jsou příznivé léčebné výsledky ovlivněny také indikací neoadjuvantní chemoradioterapie u pacientů s časným stadiem karcinomu rekta (cT1-2, N0). Ve studii NSABP bylo dosaženo po neoadjuvantní chemoradioterapii s 5-FU u pacientů s karcinomem rekta 23% sfinkter šetřících operací (54), 44% zachovaných operací uvádí studie Lyon R90-01 (51), jiné studie prokazují sfinkter šetřící operaci až v 75% (55-58). Některé studie používají ve svém schématu bolusový 5-FU (59, 60), jiné kontinuální aplikaci 5-FU (61, 62). Společně vyhodnocení těchto posledních čtyř studií prokázalo 9-29% pCR a výskyt toxicity třetího stupně ve 21-25%, omezená data však nedovolují validní srovnání režimů s bolusovým nebo kontinuálním podání 5-FU. Cílem tří randomizovaných klinických studií u pacientů s klinicky resektabilním, cT3 karcinomem rekta bylo porovnání toxicity a účinnosti předoperační versus pooperační chemoradioterapie. Byla použita konvenční dávka a technika RT se současným podáním 5-FU. U pacientů před zahájením neoadjuvantní léčby byl posouzen typ následné chirurgické operace a hodnocen počet sfinkter šetřících operací po chemoradioterapii. První dvě americké studie byly pro nedostatečný počet pacientů ukončeny. Na výsledky

německá studie CAO/ARO/AIO 94, která zařadila přes 800 pacientů se čeká. Otázkou zůstává, zda odpověď nádoru na neoadjuvantní chemoradioterapii predikuje léčebné výsledky. Většina studií uvádí, že zvýšení počtu sfinkter šetřících operací koresponduje se zvýšenou odpovědí nádoru na léčbu. Diskutabilní je, zda u podskupiny pacientů, u kterých bylo neoadjuvantní léčbou dosaženo kompletní remise, je stále ještě nutný radikální chirurgický zákrok. Analýza 88 pacientů s karcinomem rekta klinického stadia cT3-4, kteří obdrželi předoperační radioterapii +/- 5-FU a leukovorin, prokázala snížení rizika lokální recidivy (4% vs. 15%) a signifikantní zvýšení 5-letého přežití (100% vs. 45%, $P = 0,01$) u pacientů, kteří dosáhli kompletní nebo téměř kompletní patologické remise (pT0-2, pN0) ve srovnání s pacienty s pT3-4 nebo pN1-2 (63). Ahmad ve své práci uvádí, že dosažení pCR u pacientů po chemoradioterapii predikuje lepší přežití a delší bezpříznakové období. V souboru 315 pacientů s karcinomem rekta cT3-4 zaznamenal pCR u 49 pacientů, při pětiletém sledování 96% pacientů s dosaženou pCR žilo, z nich 91% bylo bez známkou lokální recidivy (64). Habr-Gama v souboru 118 pacientů s karcinomem rekta cT1-3 léčených předoperační RT v dávce 50,4 Gy v konkomitanci s 5-FU a leukovorinem měl u 36 pacientů biopticky ověřenou kompletní remisi, z nich 30 pacientů nepodstoupilo chirurgický zákrok. Při mediánu sledování 36 měsíců bylo 28 pacientů (93%) bez známkou aktivity onemocnění. Ačkoliv výsledky této studie jsou fascinující, následný radikální chirurgický zákrok zůstává stále standardním doporučením (65). Pouze u podskupiny pacientů, kteří jsou z důvodu interkurencí neschopni operace

v celkové anestezii nebo radikální chirurgický zákrok odmítnou, lze zvážit jako alternativu lokální excizi (66).

ZÁVĚR

Vzrůstající zájem o zařazení neoadjuvantní chemoradioterapie do léčebného algoritmu u lokálně pokročilého karcinomu rekta vychází z možnosti zvýšení počtu kurativních (RO) resekcí a zvýšení počtu sfinkter šetřících operací dosažených regresí tumoru. Volba optimálního cytostatika je předmětem zájmu mnoha klinických studií. Kombinace předoperační radioterapie s kapecitabinem, preferenčně aktivovaným na 5-FU v nádoru, zjednodušuje chemoradioterapii, je vysoce praktická pro pacienty a nabízí tak potenciál pro nahrazení bolusového nebo kontinuálního 5-FU. V našem souboru bylo dosaženo konkomitantní chemoradioterapií s kapecitabinem u všech 34 léčených pacientů výrazné regrese primárního tumoru podle kontrolního CT vyšetření páneve a rektální endosonografie, u 73% pacientů byla provedena sfinkter šetřící operace. Patologická kompletní remise pCR byla zaznamenána u 7 pacientů (21%), mikroskopické reziduum nádoru pR bylo nalezeno u dalších 6 pacientů (17%). Režim měl příznivý bezpečnostní profil. Toxicita třetího stupně se vyskytla jen u 5 pacientů (14%). Adjuvantní chemoterapie čtyřmi cykly kapecitabinu byla indikována jen u 13 pacientů (39%). Šesti týdní neoadjuvantní radioterapie s kapecitabinem se jeví efektivním a bezpečným postupem zvyšující pravděpodobnost provedení anus šetřící resekce lokoregionálně pokročilých nádorů rekta. U velkého počtu pacientů umožňuje i výrazné zkrácení celkové doby onkologické léčby a zlepšení kvality života.

Literatura:

1. Fisher B et al. (1988). Post-operative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01 Natl Cancer Inst 80:21-9
2. Thomas RPM et al (1988) Adjuvant post-operative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiation Oncol* 13:245-52
3. O'Connell MJ et al (1994) Improving adjuvant therapy by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 331:502-7
4. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy with colon and rectal cancer. *JAMA* 264(11): 1444-1450, 1990
5. Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 315:1294-1295, 1986.
6. Krook JE, Moertel CG, Gunderson L, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 324:710-715, 1991.
7. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 3:423-430, 1996.
8. Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S, Hoskins B, Blitzer PH, Shipley W, Cohen A. Preoperative irradiation for unresectable rectal rectosigmoid carcinomas. *Cancer* 52:814.
9. Marks G, Mohiuddin M, Kakic J. New Hope and promise for sphincter preservation in the management of cancer of the rectum. *Semin Oncol* 18:388-398, 1991.
10. Mendenhall WM, Bland KI, Copeland EM, Summers GE, Pfaff WW, Soubra WW, Million RR. Does preoperative radiation therapy enhance the probability of local control and survival in high-risk distal rectal cancer? *Ann. Surg.* 215:696-706; 1992.
11. Ahmad NR, Marks G, Mohiuddin M. High-dose preoperative radiation for cancer of the rectum: Impact of radiation dose on patterns of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:773-778, 1993.
12. Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Genovesi D, Mantint G, Barbaro B, Cogliandolo S, Mattana C, Ambesi-Impiomato F, Tedesco M, Cosimelli M. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 40:1067-1075, 1998.
13. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:169-175, 1994.
14. Landry JC, Kroetz MJ, Wood WC, Bhan S, Smith RG, Costa M, Daneker GW, York MR, Sarma PR, Lynn M, Ward AA, McGinley PH, Davis LW. Preoperative irradiation and fluorouracil chemotherapy for locally advanced rectosigmoid carcinoma: Phase I-II Study. *Radiology* 188:423-426, 1993.
15. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelson DP, Reichman B, Saltz L, Sigurdson ER, Frankel J. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 10:79-84, 1992.
16. Chan A, Wong A, Langevin J, Khoo R. Preoperative concurrent 5-fluorouracil infusion, mitomycin-c and pelvic radiation therapy in tethered and fixed rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:791-799, 1993.
17. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, et al: Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:1025-1029, 1995.
18. Mohiuddin M, Regine W, John W, Hagihara P, McGrath P, Kenady D, Marks G. Preoperative chemoradiation in fixed T4 distal rectal cancer: Dose time factors for pathological complete response. Presented at the 40th Annual Meeting of ASTRO, October 1998.
19. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Kemeny N, Kelsen DP, Reichman B, et al. Combined modality therapy of rectal cancer: Decreased acute toxicity with the pre-operative approach. *J Clin Oncol* 1992;10:1218-1224.
20. Maghfoor I, Wilkes J, Kuvshinov B, Westgate S, Bryer M, Pery MC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with sphincter-sparing surgery for low lying rectal cancer. *Proc ASCO* 1997;16:274a (Abstract)
21. Grann A, Minsky BD, Cohen AM, Saltz L, Guillem JG, Paty PB, et al. Preliminary results of pre-operative 5-Fluorouracil (5-FU), low dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for resectable T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40:515-522.
22. Marsh RW, Chu NM, Vauthey JN, Mendenhall WM, Lauwers GY, Bewsher C, et al. Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronobiologically shaped 5-fluorouracil infusion and radiation therapy. *Cancer* 1996;78:217-225.
23. Valentini V, Morganti AG, Fiorentino G, Luzzi S, Smaniotto D, Turriziani A, et al. Chemoradiation with raltitrexed (Tomudex) and concomitant preoperative radiotherapy has potential in the treatment of stage II/III resectable rectal cancer. *Proc ASCO* 1999;18:257a (Abstract)
24. James RD, Price P, Smith M. Raltitrexed (Tomudex) plus radiotherapy is well tolerated and warrants further investigation in patients with advanced inoperable/recurrent rectal cancer. *Proc ASCO* 1999;18:288a (Abstract)
25. Felii J, Calvillo J, Escibano A, De Castro J, Espinosa A, Ordonez A, et al. Neoadjuvant therapy of rectal carcinoma with UFT-folinic acid (LV) plus radiotherapy. *Proc ASCO* 1999;18:239a (Abstract)
26. Pfeiffer P. Concurrent UFT/L-leucovorin and curative intended radiotherapy (60 Gy) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC): a phase I/II trial. *Proc ASCO* 2000;19:255a (Abstract)
27. Mitchell E, Ahmad N, Fry RD, Anne PR, Rakanic J, Goldstein SD, et al. Combined modality therapy of locally advanced or recurrent adenocarcinoma of the rectum: preliminary report of a phase I trial of chemotherapy (CT) with CPT-11, 5-FU, and concomitant irradiation (RT). *Proc ASCO* 1999;18:247a (Abstract)

28. Minsky BD, O'Reilly E, Wong D, Sharma S, Paty P, Guillem J, et al. Daily low-dose irinotecan (CPT-11) plus pelvic irradiation as preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. *Proc ASCO* 1999; 18:266a (Abstract)
29. Anne P, Mitchell EP, Ahmad N, Fry RD, Rakinic J, Goldstein SD, et al. Radiosensitization in locally advanced adenocarcinoma of the rectum using combined modality therapy (CMT) with CPT-11, 5-fluorouracil, concomitant irradiation. *Proc ASCO* 2000;19:250a (Abstract)
30. Carraro S, Roca E, Cartelli C, Rafailovici L, Lougedo M, Wasserman E, et al. Oxaliplatin (OXA), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) plus radiotherapy in unresectable rectal cancer (URC): preliminary results. *Proc ASCO* 2000;19:291a (Abstract)
31. Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998;34:1274.
32. Ishikawa T, Sawada N, Sekiguchi F, et al. Xeloda (capecitabine), a new oral fluoropyrimidine carbamate with an improved efficacy profile over other fluoropyrimidines. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;A79:6(abst).
33. Ishikawa T, Utoh M, Sawada N, et al. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. *Biochem Pharmacol* 1998;55:1091.
34. Schüller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000, 45:291-7.
35. Coustere C, Mentré F, Sommadossi JP et al. A mathematical model of the kinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991, 28: 123-9.
36. Stein TA, Bailey B, Burns GP. Comparison of 5-fluorouracil anabolite levels after intravenous bolus and continuous infusion. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994, 34:293-6.
37. Sawada N et al. (1999) X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clinical Cancer Research* Vol 5, 2948-2953
38. Makean M, Planting A, Twelves C et al. (1998) Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J Clin Oncol*; 16(9):2977-85
39. Beck A, Etienne MC, Cheradame S, et al. A role for dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase in tumour sensitivity to fluorouracil. *Eur J Cancer* 1994;30:1517.
40. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-92.
41. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral Xeloda® (capecitabine) compared with intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol*
42. Hoff PM. Capecitabine as first-line treatment for colorectal cancer (CRC): integrated results of 1207 patients (pts) from 2 randomized, phase III studies. On behalf of the Capecitabine CRC Study Group. *Ann Oncol* 2000;11(Suppl. 4):60 (Abstract 263).
43. Reese T, Tanner J, Frings S et al. Capecitabine combined with simultaneous radiotherapy in rectal cancer: a phase-I-study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3 Suppl.):120 (Abstract 20).
44. Tempero M, Brand R, Haldeman, K, et al.: New imaging techniques in colorectal cancer. *Semin Oncol*, 22, 1995, s. 448-471 cancer. *Semin Oncol*, 22, 1995, s. 448-471
45. Bernini A, Deen KI, Madoff RD, Wong WD. Preoperative adjuvant radiation with chemotherapy for rectal cancer: its impact on stage of disease and the role of endorectal ultrasound. *Ann Surg Oncol* 1996;3: 131-135.
46. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465.
47. Gastrointestinal Tumor Study Group. Adjuvant therapy of colon cancer: results of a prospectively randomized trial. *N Engl J Med* 1984;310:737.
48. Miller RC, Martenson JA, Sargent DJ, et al. Acute diarrhea during rectal adjuvant postoperative pelvic radiation therapy (RT) with or without 5-fluorouracil: a detailed analysis of toxicity from a randomized North Central Cancer Treatment Group study. *Proc ASCO* 1998;17:279a.
49. Minsky BD, Conti JA, Huang Y, Knopf K. The relationship of acute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients receiving combined modality therapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1409.
50. O'Connell MJ, Martenson JA, Weiland HS, 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.
51. O'Connell M, Weiland H, Krook J, et al. Lack of value for methyl CCNU as a component of effective rectal cancer surgical adjuvant therapy. Interim analysis of intergroup protocol 86-47-51. *Proc ASCO* 1991;10:134.
52. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15:2030.
53. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al. A influential of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396-2402.
54. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Weiland S, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum. A progress report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R0-3. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131-139.
55. Maghfoor I, Wilkes J, Kuvshinoff B, Westgate S, Bryer M, Perry MC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with sphincter-sparing surgery for low lying rectal cancer. *Proc ASCO* 1997;16:274a (Abstract)
56. Grann A, Feng C, Wong D, Saltz L, Paty P, Guillem J, et al. Pre-op combined modality therapy (CMT) for uT3 rectal cancer. *Proc ASCO* 2000;19:249a (Abstract)
57. Valentini V, Coco C, Cellini N, Genovesi D, Mantini G, Barbaro B, et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:1067-1075.
58. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russel L, Clary BM, Hathorn J, et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995;221:778-787.
59. Grann A, Feng C, Wong D, Saltz L, Paty P, Guillem J, et al. Pre-op combined modality therapy (CMT) for uT3 rectal cancer. *Proc ASCO* 2000;19:249a (Abstract)
60. Stryker SJ, Kiel KD, Rademaker A, Shaw JM, Ujiki GT, Poticha SM. Preoperative „chemoradiation“ for stages II and II rectal carcinoma. *Arch Surg* 1996;131:514-519.
61. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Buchholz DJ, Cleary KR, Dubrow RA, et al. Preoperative Infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1025-1029.
62. Rich TA. Infusional chemoradiation for operable rectal cancer: post-, pre-, or nonoperative management? *Oncology* 1997;11:295-315.
63. Kaminsky-Forrester MC, Conroy T, Luporsi E, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:935.
64. Ahmad NR, Nagle DA, Topham A. Pathologic complete response predicts long-term survival following preoperative radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:284
65. Habr-Gama A, Santinho B, de Souza PM, et al. Low rectal cancer. Impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1087
66. Ahmad NR, Nagle DA. Preoperative radiation therapy followed by local excision. *Semin Radiat Oncol* 1998;8:36.