

La radiochemioterapia concomitante nei tumori del retto



Ann. Ital. Chir., LXXII, 5, 2001

V. VALENTINI, F. VALVO*, N. CELLINI

Cattedra di Radioterapia - Istituto di Radiologia
Università Cattolica S. Cuore - Roma

*Radioterapia - Istituto Nazionale Tumori - Milano

La cura dei tumori del retto si avvale da tempo di trattamenti multimodali con l'obiettivo di migliorare il controllo locale e prevenire le metastasi a distanza.

Negli ultimi anni i risultati positivi di alcuni studi randomizzati hanno focalizzato l'attenzione sull'impiego della radiochemioterapia concomitante (RCC). Questa consiste nella somministrazione di chemioterapici durante la terapia radiante, con lo scopo di potenziare l'azione locale delle radiazioni e di sterilizzare le micrometastasi.

I potenziali meccanismi di tale integrazione sono pertanto due: la cooperazione spaziale, grazie alla quale la radioterapia migliora il controllo locale e la chemioterapia cura le micrometastasi, e la intensificazione degli effetti delle radiazioni con un conseguente aumento del controllo locale rispetto alla sola radioterapia (65, 45, 16).

Risalgono al 1958 le prime intuizioni di Heidelberg (26) sulle potenzialità della RCC, e successivamente altri Autori sperimentarono tale associazione in varie neoplasie.

Le potenzialità della RCC non furono però subito intuite dai Ricercatori che per primi la utilizzarono in studi clinici. Nel 1969 Moertel (35) pubblicava i risultati di uno studio randomizzato nel quale confrontava la RCC con 5FU in bolo (500 mg/m² x 3 gg) con la sola RT in 177 pazienti affetti da neoplasie inoperabili del tratto gastroenterico (stomaco-pancreas-colon retto). Nel gruppo trattato con RCC la sopravvivenza mediana fu migliore in tutte le sedi studiate ed in particolare nei pazienti con neoplasie del retto, a 3 anni la sopravvivenza fu del 19% vs 9% del braccio di sola RT. Nel gruppo di RCC ci fu tuttavia un considerevole incremento della tossicità

Abstract

CONCOMITANT RADIOCHEMOTHERAPY IN RECTAL CANCER

After about 30 years from the first trials on concurrent chemoradiation in the treatment of rectal carcinoma, a large experience in this field has been shared, both in terms of laboratory and clinical data. The possibility of concurrent chemoradiation to improve the clinical outcome and sphincter preservation in low rectal tumors has been extensively demonstrated. Great attention should be paid to the quality of radiation treatment and drug administration, to minimize the risk of therapy-related toxicity. The impact of preoperative chemoradiation on tumor control will be further clarified by the ongoing randomized studies, in terms of comparison with radiation therapy alone (EORTC study), "Total mesorectal excision" (Duch Study), postoperative chemoradiation (German CAO/ARO/AIO 94) and the potential role of adjuvant chemotherapy (EORTC and Italian study). A series of phase II studies will probably clarify the role of unconventional fractionation modalities (hyperfractionation, accelerated treatments) and of new concomitant chemotherapy (new drugs, chronomodulation) in terms of organ and sphincter preservation. A close cooperation between radiation oncologists, medical oncologists and surgeons is required.

Key words: Rectal neoplasms, radiotherapy, adjuvant, treatment outcome, chemotherapy, adverse effects, combined modality treatment.

Riassunto

A 30 anni dalle prime esperienze di radiochemioterapia dei carcinomi rettali, è stata acquisita una vostra esperienza in questo campo, sia in termini di ricerche di laboratorio che di ricerche cliniche. È stata chiaramente dimostrata, in particolare la possibilità di ottenere, mediante radioterapia e chemioterapia concomitante, un miglioramento dei risultati clinici ed un miglior tasso di interventi con conservazione dello sfintere. Al fine di minimizzare i rischi di tossicità, tuttavia, è necessaria una grande attenzione alla qualità del trattamento radiante ed alle modalità di somministrazione dei farmaci. È perciò richiesta una stretta collaborazione tra radioterapista oncologo, oncologo medico e chirurgo. Il reale impatto della radiochemioterapia concomitante sarà ulteriormente chiarito da una serie di studi randomizzati attivamente in corso, sia in termini

di confronto con la sola radioterapia (studio EORTC), con la "Total mesorectal excision" (studio olandese), con la radiochemioterapia postoperatoria (studio German CAO /ARO/AIO 94), sia in termini di possibile impatto della chemioterapia adiuvante (studi italiano e dell'EORTC). Inoltre, una serie di studi di fase II potranno probabilmente definire il ruolo dei frazionamenti non convenzionali (iperfrazionamento, frazionamenti accelerati) e di nuove modalità di chemioterapia concomitante (nuovi farmaci, cronomodulazione) in termini di conservazione d'organo e della funzionalità sfinteriale.

Parole chiave: Neoplasie del retto, radioterapia, adiuvante, chemioterapia, effetti avversi, terapie multimodali.

ematologica di grado 3-4 (36% vs 1%). I risultati favorevoli di questo studio furono attribuiti dagli Autori alla CT, la tossicità prevalentemente alla RT.

Le sperimentazioni proseguirono pertanto quasi esclusivamente con l'impiego di sola CT adiuvante alla chirurgia. La RCC continuò ad essere impiegata soltanto da poche istituzioni (1, 6).

Negli anni '80 lo studio multicentrico del GITSG 7175 segna un ritorno di interesse per la RCC; in questo studio i pazienti operati radicalmente furono randomizzati in quattro bracci: sola chirurgia, chemioterapia adiuvante, radioterapia post-operatoria, associazione RCC che prevedeva la somministrazione di 5FU in bolo durante i primi 3 giorni e gli ultimi 3 giorni del trattamento radiante secondo lo schema di Moertel (35), e successivamente 8 cicli di chemioterapia con 5FU + CCNU (20). Nel braccio di RCC fu registrata una sopravvivenza significativamente migliore tanto da indurre la chiusura anticipata dello studio.

È dello stesso periodo l'esperienza del Highland Hospital di Rochester in cui pazienti con neoplasie avanzate (tethered or fixed) furono sottoposti a RCC secondo lo schema FUMIR (25), nel quale il 5FU veniva somministrato in infusione continua per 4 giorni, e il primo giorno veniva aggiunta una iniezione a bolo di Mitomicina C. Questa associazione era utilizzata con molto successo nelle neoplasie del canale anale (40).

Il miglioramento del controllo locale e della sopravvivenza in pazienti sottoposti a RCC postoperatoria seguita da chemioterapia adiuvante fu confermata da studi nordamericani ed europei condotti negli anni '90 (31, 41, 57).

L'associazione risultò superiore alla sola RT postoperatoria (31) e venne segnalato come la somministrazione del 5FU in infusione protratta per tutta la durata della RT favorisse significativamente il controllo locale e la sopravvivenza rispetto alla somministrazione e bolo dello stesso farmaco (41). Poiché la tossicità acuta della combinazione fu considerevole la ricerca proseguì nel tentativo di individuare nuove associazioni meno tossiche (21, 56).

Sempre negli anni '90 l'associazione RCC venne speri-

mentata con finalità preoperatoria mediante studi di fase II in neoplasie T3 del retto extraperitoneale.

Questi studi aprirono scenari nuovi rappresentati dalla possibilità di ottenere un significativo down-staging della lesione con una percentuale di negativizzazione istologica del pezzo operatorio nel 10-25% dei casi. La riduzione delle dimensioni della neoplasia dopo trattamento RCC aumentò la possibilità di effettuare interventi chirurgici conservativi a fronte di una modesta tossicità (13, 50, 59, 43, 22).

Nonostante le numerose esperienze condotte negli ultimi 30 anni molte sono le problematiche ancora aperte sul ruolo della RCC nel trattamento dei tumori del retto. La ricerca di combinazioni più efficaci e meno tossiche con costi accettabili è l'obiettivo degli studi più recenti.

Analizzeremo nelle pagine seguenti alcuni dei presupposti sperimentali della RCC, le principali evidenze cliniche ed infine i trends della ricerca riguardanti questa modalità terapeutica.

Evidenze sperimentali della RCC

I risultati positivi registrati nel trattamento RCC di diverse neoplasie quali il canale anale, la cervice uterina, la vescica, l'esofago, il distretto ORL ed altre, ha stimolato la ricerca sperimentale ad individuare i meccanismi che stanno alla base dell'interazione fra farmaco e radiazione. Ci sembra opportuno ricordare le definizioni date da Steel e Peckam sulla "misura" dell'interazione

- additività, quando l'azione dei due agenti riproduce una risposta pari alla somma delle risposte prodotte dai singoli agenti;
- sopra-additività, se la risposta è maggiore della somma dei singoli agenti;
- sub-additività quando la risposta è inferiore alla somma dei singoli agenti.

Questa terminologia è corretta quando riferita a dati di laboratorio in cui le curve dose-risposta dei singoli agenti sono note e molto spesso hanno un andamento lineare. Nell'esperienza clinica è preferibile invece l'utilizzo del termine potenziamento (enhancement) per indicare la favorevole interazione di due agenti terapeutici.

Il termine sensibilizzazione viene invece usato quando un farmaco di per sé inefficace sulle cellule neoplastiche favorisce l'azione di un altro agente antitumorale (53). L'obiettivo della RCC è quello di ottenere una superadditività in laboratorio ed un potenziamento nella pratica clinica.

Risalgono agli anni '70 i primi studi di laboratorio condotti da Vietti sull'attività del 5FU e della RT su linee cellulari leucemiche; confermando il ruolo di potenziamento dell'associazione con una superadditività se la somministrazione del 5FU era eseguita dopo l'irradiazione: tale fenomeno era evidenziabile per circa 14 ore (64). Successivamente gli studi di Byfield definirono meglio le caratteristiche dell'interazione tra 5FU e RT;

studi condotti su linee cellulari di adenocarcinoma di origine umana (Hela utero, HT 29 colon) ma anche su pazienti affetti da altre neoplasie solide (7, 8). Byfield osservò che il potenziamento è un effetto che si sviluppa gradualmente in 24 ore o più di esposizione continua al 5FU dopo ciascuna irradiazione, ed è funzione della dose di 5FU, inoltre la risposta delle cellule tumorali al 5FU è diversa se la somministrazione del farmaco è eseguita a bolo o in infusione continua (9).

I meccanismi d'azione proposti per giustificare il potenziamento della RCC con 5FU sono diversi: accumulo del farmaco nell'RNA (26, 9, 10) nonché inibizione della timidilato-sintetasi e quindi della sintesi del DNA (2, 32). Attualmente si concorda nel ritenere che i meccanismi maggiormente responsabili del potenziamento tra 5FU e RT siano la deplezione del pool della timidilato-sintetasi e la sincronizzazione delle cellule nella fase S (55).

L'analisi dei diversi tipi di tossicità rilevati dopo somministrazione del 5FU a bolo o in infusione continua giustifica l'ipotesi di un diverso meccanismo d'azione del farmaco nelle due condizioni. Nei pazienti trattati con 5FU a bolo la tossicità più rilevante è quella ematologica mentre nell'infusione continua è la mucosite (48). Byfield inoltre evidenziò come dosi di 5FU in infusione continua inferiori a 375 mg/m² non determinando concentrazioni rilevabili nel plasma.

Solo con dosi superiori a 500 mg/m² è possibile evidenziare una proporzionalità lineare tra dose somministrata e concentrazione plasmatica. Inoltre, nei pazienti sottoposti ad infusione continua, fu definita una correlazione fra tossicità nei vari apparati e concentrazione plasmatica del farmaco: si evidenziò come concentrazioni plasmatiche di 300-400 ng/ml sono presenti nel plasma dopo infusione di 1000 mg/m² e non producano tossicità rilevante gastroenterica, ematologica e cutanea (56). Le osservazioni cliniche hanno tuttavia fatto osservare come l'infusione protratta di 5FU con dosi di 225-300 mg/m² (47) e la somministrazione a bolo del farmaco (31, 57) migliorino comunque i risultati rispetto alla sola radioterapia o chirurgia.

Nei trattamenti concomitanti in infusione continua il 5FU è stato associato alla Mitomicina C, somministrata a bolo il 1° giorno, con dosi di 10-20 mg/m², come nella esperienza di Nigro del 1974 nelle neoplasie del canale anale (40). Gli studi su colture cellulari di neoplasie umane del grosso intestino hanno confermato un sinergismo additivo della Mitomicina C con il trattamento radiante, non influenzato dalla sequenza e dalle modalità di somministrazione (bolo vs infusione continua) (44, 52). L'uso della Mitomicina C concomitante alla radioterapia ha prodotto, in alcune esperienze cliniche, un miglioramento significativo del controllo locale e della sopravvivenza, attribuibile ad una azione selettiva del farmaco sulla frazione cellulare ipossica della neoplasia (66). Anche il cis-diaminodichloroplatino (c-DDP) è stato utilizzato in associazione al 5FU e alla RT nel trattamento delle neoplasie del retto (43-58). La prima

dimostrazione di una interazione del cisplatino con le radiazioni risale al 1971 da parte di Zak e Drobnik (67). Successivi studi condotti su colture cellulari di varie linee neoplastiche hanno rilevato un effetto sopraditivo con un aumento della pendenza della parte finale della curva dose-risposta (4, 18) e con una riduzione della 'spalla' iniziale (11, 68). Questi effetti sono più pronunciati con cellule in condizione ipossica. Oltre alla azione diretta del farmaco sul DNA, vengono indicati come meccanismi responsabili dell'interazione una riduzione del pool dei tioli, una inibizione dei meccanismi di riparazione e di proliferazione cellulare (17). Il timing ottimale della somministrazione del farmaco in associazione con la RT è tuttora oggetto di studio (17, 45).

Altri farmaci quali il metotrexate e la bleomicina sono stati utilizzati in associazione con la radioterapia nel trattamento delle neoplasie del retto, ma la rilevante tossicità osservata ne ha limitato l'utilizzo (60).

Risultati della RCC

In questi ultimi anni si è riscontrato un crescente interesse intorno alla RCC pre e postoperatoria nelle neoplasie del retto. Sono in corso numerosi studi con diverse modalità di associazioni radiochemioterapiche e differenti criteri di selezione dei pazienti.

Le principali evidenze che emergono al momento attuale dalla letteratura sono state analizzate per praticità di esposizione in termini di sopravvivenza, controllo locale, conservazione dello sfintere e/o dell'organo e tossicità.

Sopravvivenza

Sono stati pubblicati i risultati sulla sopravvivenza di 6 studi randomizzati di RCC postoperatoria e di uno di preoperatoria (Tab. I).

Due degli studi di postoperatoria confrontavano l'impatto sulla evoluzione di malattia della radioterapia e/o della RCC rispetto alla sola chirurgia (20, 57), uno della RCC verso al sola RT postoperatoria (31), e gli altri 3 confrontavano fra loro diverse modalità di RCC (41, 21, 56). La selezione dei pazienti da arruolare in questi studi è stata molto omogenea: radicalità chirurgica, stadio II e III, distanza della neoplasia dall'orifizio anale 0-12 cm. Le somministrazioni della chemioterapia durante la radioterapia è avvenuta secondo tre modalità:

- bolo di solo 5FU o in associazione con altri farmaci nei primi ed ultimi 3-5 giorni della radioterapia (20, 31, 21, 56);
- bolo ripetuto ad intervalli prefissati durante l'intera durata della radioterapia (57);
- infusione continua protratta per l'intera durata della radioterapia (41).

In alcuni studi 1-2 cicli di chemioterapia precedevano e seguivano la RCC (31, 41, 21, 56).

Tab. I – STUDI RANDOMIZZATI DI RCC PRE E POSTOPERATORIA PER NEOPLASIE DEL RETTO II-III STADIO

Autore	Criteri di Selezione	RT pre o post	RT dose Gy	Chem Conc	N. Pazienti			Controllo Locale				Sopravvivenza a 5 anni			
					RCC	RT	SURG	RCC %	RT %	Chirurg. %	p < 0.05	RCC %	RT %	Chirurg. %	p < 0.05
Boulis-Wassif (20) EORTC	T2,T3,T4-resecabile 0-15 cm	Pre	34.5	5FU (B)	124	121	–	85	85	–	no	46	59	–	no
															0.06
GITSG 7175 (20)	Chirurgia radicale Stadio B-C, 0-12 cm	Post	40 44	5FU (B)	46	50	58	89	80	76	no 0.07	58	50	43	RCC vs C si
Krook (31) NCCTG	Chirurgia radicale pT3-4 or pN1-2 0-12 cm	Post	50,4	5FU (B)	104	100	–	86	75	–	si	56	47	–	si
GITSG 7180 (21)	Chirurgia radicale Stadio B-C 0-12 cm	Post	– 41.4	– 5FU (B) 5FU (B)	95 104	– –	– –	83 84	– –	– –	no	53 58	– –	– –	no
O'Connell (41) Intergroup	Chirurgia radicale Stadio II-III 0-12 cm	Post	50,4 54	5FU (B) 5FU (P) 5FU (B)	332 328 421	– – –	– – –	89 92 88	– – –	– – –	no	60 70 78	– – –	– – –	si 4 anni
Tepper (56) Intergroup 0114	Chirurgia radicale Stadio II-III 0-12 cm	Post	50,4 54	5FU (B) Leucov 5FU (B) 5FU (B) Leucov	425 426 424	– – –	– – –	91 87 91	– – –	– – –	no 79	80 79 –	– – –	– – –	no 3 anni
Tveit (57) Norway Trial	Chirurgia radicale Stadio B-C 0-18 cm	Post	46	5FU (B)	66	–	70	88	–	70	si	64	–	50	si

(B) bolo, (P) Infusione continua protratta per la durata dell'intero trattamento; Leucov= Leucoverin

La sopravvivenza a 5 anni della RCC postoperatoria + chemioterapia adiuvante è risultata nel range 53-58% (31, 57, 21). Dalla analisi della sopravvivenza è risultata che la RCC è significativamente superiore alla sola chirurgia in 2/2 studi su tale confronto (20, 57), della sola radioterapia in 1/2 studi (20, 31), e che l'infusione protratta di 5 FU è significativamente superiore alla somministrazione a bolo del farmaco (41). Inoltre l'aggiunta di semustine (21) o levamisolo (56) negli schemi chemioterapici utilizzati non è risultata di alcuna utilità.

Sono disponibili inoltre i dati di un solo studio randomizzato sul trattamento preoperatorio combinato con la chemioterapia. Tale studio fu coordinato dall'EORTC e condotto tra la fine degli anni '70 e l'inizio degli anni '80. In questo studio si confrontava la sola radioterapia preoperatoria vs radioterapia associata a 5FU, 375

mg/m², a bolo, nei primi 4 giorni del trattamento radiante 4-6 ore prima della RT. Furono inclusi pazienti con neoplasia T2-4 (operabile) NxM0. La tecnica radioterapia fu 'primordiale', essa utilizzò due fasci AP-PA, estesi a comprendere la pelvi e le catene linfonodali lomboartiche fino a L2. Il frazionamento giornaliero fu di 2.3 Gy, per una dose totale di 34.5 Gy. Furono valutati 247 pazienti, 121 del braccio con sola ERT e 126 del braccio RCC. Il controllo locale risultò identico nei due bracci, pari al 85%; metastasi furono diagnosticate complessivamente nel 30% dei casi e la sopravvivenza risultò del 59% e del 46% rispettivamente (p = 0.06). La peggiore sopravvivenza fu addebitata dagli Autori al maggior numero di decessi per malattie intercorrenti nel braccio RCC (12.5% vs 2.5%), gravato da una maggiore tossicità. Questo studio mostra come un approccio non

Tab. I – STUDI DI FASE II DI RCC PREOPERATORIA PER NEOPLASIE DEL RETTO T3M0

Autori	Paz	Criteri di Selezione	Trattamento		%Tossicità *		% Istologia Negativa	% Conservaz Sfintere
			Preoper	Postoper	Grado 3+ Emat	Diarr		
<i>RCC con platino</i>								
Shumate (50) M. D. Anderson CC	63	T3-4	45 Gy CI 5FU (22 paz) o CI CDDP (4 paz) o entrambi (37 paz)	Nessuno	2	8	–	25
Chari (13) Duke Univ	43	T2-3	45 Gy Bolo 5FU+CDDP x 2	Nessuno	14	19	27	17
Valentini, PLAFUR-4 (59) U.C.S.C.	40 (93%)	T3	50,4 Gy CI 5FU + Bolo CDDPx2	Nessuno	5	0	23	74
<i>RCC senza platino</i>								
Stryker (54) North Western	30	T3-4	45 Gy CI 5FU (5) + Bolo MMC	5FU in 43%	20	3	14	77
Grann (23) MSKCC	72	T3	50.4 Gy Bolo 5FU/LV x 2	Bolo 5FU/LV	18	11	15	89
Valentini, FUMIR (58) U.C.S.C.	83	T3 (98%)	37.8 Gy CI 5FU + Bolo MMC	Nessuno	12	2	9	66
Janjan (29) M.D. Anderson CC	117 (96%)	T3 PVI 5FU	45 Gy	Bolo 5FU/LV		27	59	
Movsas (37) Fox Chase	23	> = T3	45 Gy 54-61.8 BID 5FU/CI 1000 mg/m2		4	22	17.4	30
Chen Thomas Jefferson Univ	31	> = T3	55-8 5FU/CI		19		10	100
Navarro (39) Barcellona Basset (3)	64	Stadio II-III	45 Gy 5FU PVI			3	19	47
Besançon	66	T3	45 Gy 5FU/LV bolo x 2		2	2	16	53

* = Tossicità complessiva di grade 3+ osservata durante la RCC.

CI = Infusione continua di 4-5 giorni; PVI = Infusione continua protratta per la durata dell'intero trattamento; 5FU= 5Fluorouracile; CDDP= Cisplatino; MMC = Mitomicina C

attento alle sinergie dei trattamenti combinati possa oscurare i benefici clinici: la scelta di un volume irradiato molto esteso, di un frazionamento giornaliero elevato, della associazione del 5FU a bolo, giustificano infatti la maggiore tossicità riscontrata (5).

Controllo Locale

L'analisi del controllo locale condotta negli studi randomizzati, riportata in Tab. I, ha documentato l'impatto favorevole della RCC rispetto alla sola chirurgia (20, 57), e rispetto alla sola radioterapia postoperatoria (20, 31), confermando i limiti di questa come esclusivo trattamento adiuvante delle neoplasie del retto (63). Il controllo locale degli studi randomizzati è risultato del

83-91%. In una serie di studi di fase II che hanno analizzato il controllo locale della RCC preoperatoria, questo è risultato superiore al 85%. Da sottolineare che in alcuni di questi studi erano stati reclutati anche pazienti con lesioni giudicate inizialmente non resecabili (25, 13, 43, 22, 58).

Conservazione dello sfintere e d'organo

L'elevato tasso di risposte cliniche documentate dalle prime esperienze di RCC preoperatoria (6, 25) ha favorito l'esecuzione negli anni 90 di alcuni studi volti a valutare la possibilità di conservare lo sfintere nei pazienti portatori di neoplasie del retto medio-basso, stadiate principalmente T3 (Tab. II).

In queste esperienze è stata analizzata la frequenza della negativizzazione istologica dei pezzi operatori e degli interventi conservativi dello sfintere anale. La negativizzazione istologica dei pezzi operatori è stata utilizzata come un indicatore significativo della risposta tumorale alla RCC. La frequenza di risposta patologica completa è stata del 23-27% nei pazienti sottoposti a schemi che prevedevano una associazione di 5FU e cisplatino (13, 59), nel 19-27% in quelli con 5FU in infusione protratta (29, 39), e nel 9-17% nelle associazioni di 5FU con altri farmaci (acido folinico, mitomicina C) (22, 58, 29, 54).

I gruppi che hanno eseguito un intervento chirurgico radicale basandosi sulle dimensioni iniziali della neoplasia hanno potuto conservare lo sfintere nel 17-25% dei pazienti (13, 50). Mentre quelli che si sono basati sulle dimensioni dopo RCC hanno potuto eseguire interventi conservativi nel 59-81% dei pazienti (59, 22, 58, 29, 54).

La percentuale di risposte cliniche sembra correlata al tempo intercorso fra la fine della RCC e la valutazione della risposta: maggiore è l'intervallo, maggiore è la percentuale della risposta (19). Attualmente, il restaging viene eseguito dopo 6-8 settimane. Al fine di favorire, oltre alla conservazione dello sfintere, una vera e propria conservazione d'organo, alcuni Centri hanno testato, nei pazienti con risposta clinica maggiore, l'uso della sola escissione locale del residuo tumorale. Una esperienza molto preliminare è stata condotta presso l'Università di San Paolo, in cui 118 pazienti portatori di neoplasia reseccabile del retto basso, sono stati sottoposti alla associazione di 5FU (bolo, 425 mg/m², giorni 1-3, 35-37) acido folinico (bolo, 20 mg/m², giorni 1-3, 35-37) e RT (5040 cGy). Alla rivalutazione dopo RCC, in caso di risposta clinica completa, non è stato eseguito alcun intervento chirurgico: 30 pazienti (26.2%), esclusi per questo motivo dall'intervento, risultano liberi da malattia con un follow-up mediano di 36 mesi (24).

Tossicità

La RCC favorisce il potenziamento terapeutico ma può esporre i pazienti a tossicità grave, se non si pone particolare attenzione alla sua prevenzione. Un esempio estremo dei potenziali rischi della associazione RCC viene da uno studio danese pubblicato nel 1984 (51). In questo studio si confrontava la sola chirurgia con un braccio di radioterapia postoperatoria ipofrazionata (3.12 Gy due volte alla settimana per sei settimane, dose totale 37.44 Gy, volume irradiato: pelvi + linfonodi lombartici), 5FU (600mg/m²) e Metotrexate (25 mg/m²), somministrati nei giorni 1°, 8°, 15°, e ripetute per 4 volte ad intervalli di 3 settimane. Lo studio fu interrotto dopo l'introduzione nel braccio di RCC di 17 pazienti in quanto 6 pazienti (35%) richiesero un intervento chirurgico per ostruzione intestinale (5 pazienti) o fistola vescicovaginale (1 paziente). In questo gruppo di pazienti furono registrati 3 decessi. È evidente come, in

questa associazione di una radioterapia 'aggressiva' con una chemioterapia 'aggressiva', il miglior controllo locale dei pazienti sopravvissuti (80% vs 60%) non ha certo giustificato la maggiore tossicità registrata.

Nel campo della radioterapia postoperatoria che come è noto, è già di per sé gravata da una tossicità significativa, la associazione con la chemioterapia ha aggravato il problema della tolleranza al trattamento (63). In 5 studi randomizzati di RCC postoperatoria la compliance al trattamento è stata compresa fra 64-84% (20, 31, 57, 21, 56). Solo nello studio dove il 5FU è stato somministrato in infusione continua protratta la compliance è stata superiore al 95% (41). Negli studi randomizzati di RCC postoperatoria la tossicità ematologica grave di grado 3-5 è stata del 11-33% se il 5FU era somministrato a bolo (20, 31, 57, 56) e del 2% per l'infusione protratta (41), la tossicità intestinale è stata del 18-35% per il bolo (20, 31, 57, 56) e del 14% per l'infusione protratta (41).

Due studi di RCC postoperatoria hanno documentato che la aggiunta al 5FU ± acido folinico, di semustine (21) o levamisolo (56) non consente di ottenere un miglioramento dei risultati clinici nei pazienti con neoplasia rettale sottoposti a RCC.

La tossicità di grado 3-4 negli studi di RCC preoperatoria è in genere meno frequente rispetto a quella degli studi di postoperatoria (Tab. II). Anch'essa risente delle modalità di somministrazione del 5FU: principalmente ematologica con il bolo ed intestinale per l'infusione continua. Nei trattamenti combinati che prevedono la somministrazione di 5FU in infusione continua è quindi evidente l'importanza dell'utilizzo di sistemi atti alla dislocazione del tenue, al fine di prevenire la tossicità intestinale.

Nuovi trends della RCC

Il tentativo di intensificare il potenziamento della RCC e di identificare modalità di associazioni meno tossiche ha spinto diversi gruppi a testare nuove modalità di integrazione terapeutica. Alcuni si sono orientati verso l'uso di frazionamenti non convenzionali abbinati al 5FU somministrato in infusione protratta. Altri gruppi hanno testato modalità differenti di somministrazione dei farmaci o nuovi farmaci. Questi studi sono stati condotti in genere in pazienti con lesioni avanzate, spesso non reseccabili alla diagnosi, e l'analisi si è soffermata principalmente sulla tossicità del trattamento e sulla risposta della neoplasia. Questi studi, quindi, non forniscono indicazioni sul controllo della malattia, ma sono utili per identificare nuove combinazioni radiochemioterapiche da testare in studi prospettici.

L'utilizzo di frazionamenti non convenzionali si basa sull'ipotesi di una rapida proliferazione delle cellule del cancro del retto; essa è stata avanzata dopo valutazioni in vivo del tempo potenziale di raddoppiamento (Tpot) (42). Alcuni Autori hanno pertanto proposto l'uso di

trattamenti accelerati pre-operatori di sola radioterapia, dal momento che dosi per frazione e i volumi di trattamento impiegati sconsigliavano l'uso della chemioterapia concomitante (15). Per ridurre la tossicità attesa, alcuni gruppi hanno utilizzato la combinazione della chemioterapia con l'iperfrazionamento: presso l'Università del Kentucky di Lexington l'infusione protratta di 5FU è stata associata a radioterapia iperfrazionata: 1.2 Gy x 2/die, 50.40 Gy di dose totale (36). Al Fox Chase Cancer Center di Philadelphia, l'infusione per 4 giorni di 1000 mg/m² di 5FU è stata ripetuta nella prima e nell'ultima settimana del trattamento radiante nel quale, dopo 45 Gy alla pelvi posteriore, è stato somministrato un boost sulla neoplasia con il medesimo iperfrazionamento dell'Università del Kentucky, per una dose totale di 61.8 Gy (37). Presso il M.D. Anderson Cancer Center di Houston l'infusione protratta di 5FU è stata associata a 45 Gy sulla pelvi posteriore: nell'ultima settimana, a 6 ore di intervallo dalla irradiazione della pelvi, un boost di 1.5 Gy è stato somministrato al tumore, per una dose totale di 52.5 Gy in 5 settimane (28). In queste esperienze preliminari sono state registrate incidenze di tossicità grave del 12-26% e percentuali di risposte patologiche complete, nei differenti stadi, nel range del 17-67%. Altri gruppi hanno adottato un frazionamento accelerato somministrando un boost al tumore durante la RCC preoperatoria. In una esperienza congiunta fra il Mallinkrodt Institute of Radiology di St. Louis e l'Università Cattolica del S. Cuore di Roma, i pazienti affetti da tumori del retto T4 o da recidiva locale sono stati irradiati sulla pelvi posteriore (45 Gy) in combinazione ad l'infusione protratta di 5FU. Due volte alla settimana, al termine dell'irradiazione del volume pelvico, è stato somministrato un boost al tumore di 0.9 Gy, per una dose totale di 54 Gy in 5 settimane; l'incidenza della tossicità grave è stata del 21% e la negativizzazione istologica dei pezzi operatori ha raggiunto il 17% (38). Nuovi farmaci o differenti modalità di somministrazione dei farmaci sono stati associati alla radioterapia. Presso l'Università della Florida a Gainesville (33) e presso l'Università della Virginia a Charlottesville (49) il 5FU è stato somministrato in cronomodulazione per tutta la durata della radioterapia sulla pelvi; l'incidenza delle tossicità è stata del 7-16% e la negativizzazione istologica ha raggiunto nell'esperienza dell'Università della Florida il 28%. Nuovi farmaci sono stati proposti in questi ultimi anni nel trattamento dei pazienti con malattia disseminata. Alcuni di questi presentano meccanismi di azione e modalità di somministrazione potenzialmente utili nell'associazione concomitante con la radioterapia.

Sono stati testati in studi di fase I/II un inibitore della Topoisomerasi I, l'irinotecan (CTP-11@), ed un inibitore della timidilato sintetasi, il raltitrexed (Tomudex@). Il primo somministrato giornalmente a bolo nelle settimane 1,2,4,5 della radioterapia ha prodotto una incidenza di tossicità di grado 3-5 complessiva del 30% (34). Il raltitrexed è stato somministrato invece a bolo per tre

volte durante la radioterapia, con intervallo di 18 giorni. Sono stati osservati un'incidenza di tossicità di grado 3 del 7% ed una percentuale di risposte del 80% (61). Altri farmaci sono in corso di studio: profarmaci a somministrazione orale, capecitabina e UFT, e un nuovo derivato del platino, l'oxaliplatino. L'analisi dei costi della RCC mostra come la somministrazione dei nuovi farmaci, non richiedendo il ricorso ai cateteri venosi centrali e all'ospedalizzazione, risulta meno costosa dell'infusione continua di 4-5 gg o protratta (62).

Conclusioni

A 30 anni dalle prime esperienze di RCC nel trattamento delle neoplasie del retto molte conoscenze cliniche e di laboratorio sono state acquisite. Esse hanno documentato come la RCC sia in grado di migliorare la sopravvivenza e il controllo locale rispetto alla sola chirurgia tradizionale e di favorire la conservazione della funzionalità sfinteriale nelle presentazioni di malattia distali. Il rischio di tossicità associato alla RCC richiede molta attenzione nella individuazione di modalità di somministrazione e di nuovi farmaci in grado di consentire una facile e sicura esecuzione della terapia.

La RCC si configura come una modalità di trattamento che richiede al radioterapista conoscenze specifiche ed offre l'opportunità di una attiva collaborazione con l'oncologo medico e con il chirurgo.

I risultati degli studi randomizzati in corso chiariranno ulteriormente il ruolo di questa integrazione rispetto alla sola radioterapia preoperatoria (studio EORTC), all'escissione totale del mesoretto (studio Olandese, 30), al rispettivo contributo della RCC preoperatoria e postoperatoria (studio German CAO/ARO/AIO 94), e all'eventuale ruolo della chemioterapia adiuvante (studio EORTC ed Italiano, 14).

Gli studi di fase II sui frazionamenti non convenzionali (iperfrazionata, accelerata) e sulle modalità innovative del trattamento sistemico (cronomodulazione, nuovi farmaci) consentiranno di valutare meglio l'impatto della RCC sulla conservazione dello sfintere e sulla conservazione d'organo.

Bibliografia

- 1) Arnott S.J.: *The value of combined 5-fluorouracil and x-ray therapy in the palliation of locally recurrent and inoperable rectal carcinoma*. Clin Radiol, 26:177-82, 1975.
- 2) Aschele C., Sobrero A., Faderan M.: *Novel mechanism(s) of resistance to 5-fluorouracil in human colon cancer (HTC-8) sublined following exposure to two different clinically relevant dose schedules*. Cancer Res, 52:1855-64, 1992.
- 3) Basset J.F., Magnin V., Maingon P., Mantion G., Pellissier E., Mercier M., Chaillard G., Horiot J.C.: *Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long term results of a Phase II trial*. Int J Radiat Oncol Biol, 46(2):323-327, 2000.

- 4) Begg A.C., Van der Kolk, Dewit L., Bartelink H.: *The interaction of cisplatin and radiation on RIF-1 tumours cells in vitro*. Int J Radiat Biol, 5:871-884, 1986.
- 5) Boulis Wassif S., Gerard A., Loygue J., Camelot D., Buyse M., Duez N.: *Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group*. Cancer, 53:1811-18, 1984.
- 6) Buroker T., Nigro N., Correa J., Vaitkevicius V.K., Samson M., Considine B.: *Combination preoperative radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum: preliminary report*. Dis Colon Rectum, 19:660-3, 1976.
- 7) Byfield J.E., Calabro-Jones P., Klisak I., Kulhanian F.: *Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to combined 5-Fluorouracil or Florafur and X Rays*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 8:1923-1933, 1982.
- 8) Byfield J.E., Frankel S.S., Sharp T.R., Hornbeck C.L., Callipari F.B.: *Phase I and pharmacologic study of 72-hour infused 5-Fluorouracil and hyperfractionated cyclical radiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 11:791-800, 1985.
- 9) Byfield J.E.: *Theoretical basis and clinical applications of 5-Fluorouracil as a radiosensitizer - an overview*. In: edited by Rotman M., Rosenthal C.J.: *Concomitant Continuous Infusion Chemotherapy and Radiation*. Springer Verlag, Berlin: p. 115-127, 1991.
- 10) Calabro-Jones P., Byfield J.E., Ward J.F., Sharp T.R.: *Time-dose relationship for 5-Fluorouracil cytotoxicity against human epithelial cancer cells in vitro*. Cancer Res, 42:4413-20, 1982.
- 11) Carde P., Laval F.: *Effect of cis-diamminochloroplatinum (II) and X-rays on mammalian cell survival*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 7:929-933, 1981.
- 12) Cellini N., Valentini V., Barbaro B., Marano P.: *Radiotherapy in Rectal Cancer: Stage of the Disease and Therapeutic Approach*. Rays, vol. 20, n. 2, p. 132-144, 1995.
- 13) Chari R.S., Tyler D.S., Anscher M.S., Russell L., Clary B.M., Hathorn J., Seigler H.F.: *Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum*. Ann Surg, 221:778-786, 1995.
- 14) Cionini L., Cartei F., Manfredi B., Laliscia C., Sainato A., Valentini V., Lupattelli M., Pizzi G.B., Osti M., Santoni R.: *Randomized study of preoperative chemoradiation (CTRT) in locally advanced rectal cancer. Preliminary results*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, Suppl, 45(3) Supp:178, 1999.
- 15) Coucke P.A., Sartorelli B., Cuttat J.F., Jeanneret W., Gillet M. and Mirimanoff R.O.: *The rationale to switch from postoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy to preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy in rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 32:181-188, 1995.
- 16) De Vita V.T., Lippman M., Hubbard S.M., Ihde D.C., Rosenberg S.A.: *The effect of combined modality therapy on local control and survival*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 12:487-501, 1986.
- 17) Dewit L.: *Combined treatment of radiation and cis-diamminochloroplatinum (II): a review of experimental and clinical data*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 13:403-426, 1987.
- 18) Douple E.B., Richmond R.C.: *Radiosensitization of hypoxic tumor cells by cis- and trans-dichlorodiammineplatinum (II)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 5:1369-1372, 1979.
- 19) Gerard J.P., Francois Y., Nemoz C., Adeleine P.: *Influencing of the interval between pre-operative radiotherapy (preop-xrt) and surgery on the downstaging and sphincter preservation for the rectal cancer, the Lyon R90 01 randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, Suppl, 45(3) Supp:175, 1999.
- 20) Gitsg 7175: *Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma*. Gastrointestinal Tumor Study Group. N Engl J Med, 312:1465-72, 1985.
- 21) Gitsg 7180: *Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum*. Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol, 10:549-557, 1992.
- 22) Grann A., Minsky B.D., Cohen A.M., Saltz L., Guillen J.G., Paty P.B., Kelsen D.P., Kemeny N., Ilson D., Bass-Loeb J.: *Preliminary results of preoperative 5-Fluorouracil, low-dose Leucovorin and concurrent radiation therapy for clinically resectable T3 rectal cancer*. Dis. Colon Rectum, 40:515-522, 1997.
- 23) Grann A., Feng C., Wong D., Saltz L., Paty P., Guillem J., Cohen A.M., Minsky B.D.: *Preoperative combined modality therapy (CMT) for uT₃ rectal cancer*. (abst) Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol, 19. A 249, 2000.
- 24) Habr-Gama A., de Souza P.M., Ribeiro U. Jr, Nadalin W., Gansl R., Sousa A.H. Jr., Campos F.G., Gama-Rodrigues J.: *Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment*. Dis Colon Rectum, Sep;41(9):1087-96, 1998.
- 25) Haghbin M., Sischy B., Hinson J.: *Combined modality preoperative therapy in poor prognostic rectal adenocarcinoma*. Radiother Oncol, 13:75-81, 1988.
- 26) Heidelberger C., Greisbach L., Montag B.J.: *Studies in fluorinated pyrimidines: II effects of trasplanted tumor*. Cancer Res, 18:305-317, 1958.
- 27) Hyams D.M., Mamounas E.P., Petrelli N., Rockette H., Jones J., Wieand H.S., Deutsch M., Wickerham L., Fisher B., Wolmark N.: *A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03*. Dis Colon Rectum, 40(2):131-9, 1997.
- 28) Janjan N., Crane C.H., Feig B.W., Cleary K., Dubrow R., Curley S., Ellis L., Vauthey N., Lenzi R., Lynch P., Wolff R.: *Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, Suppl, 45(3) Supp:177, 1999.
- 29) Janjan N.A., Khoo V.S., Abbruzzese J., Pazdur R., Dubrow R., Cleary K.R., Allen P.K., Lynch P.M., Gloger G., Wolff R., Rich T.A., Skibber J.: *Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 44(5):1027-38, 1999.
- 30) Kapiteijn E., Kranenbarg E.K., Steup W.H., Taat C.W., Rutten H.J., Wiggers T., Van Krieken J.H., Hermans J., Leer J.W., Van de Velde C.J.: *Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques*. Dutch Colo Rectal Cancer Group. Eur J Surg, 165(5):410-20, 1999.
- 31) Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L., Wieand H.S., Collins R.T., Beart R.W., Kubista T.P., Poon M.A., Meyers W.C.,

- Mailliard J.A. et al.: *Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma [see comments]*. N Engl J Med, 324:709-15, 1991.
- 32) Lawrence T.S., Maybaum J.: *Fluoropyrimidines as radiation sensitizers*. Sem Radiat Oncol, 3:20-28, 1993.
- 33) Marsh R.D., Chu N.M., Vauthey J.N., Mendenhall W.M., Lauwers G.Y., Bewsher C., Copeland E.M.: *Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronobiologically shaped 5-fluorouracil infusion and radiation therapy*. Cancer, 78(2):217-25, 1996.
- 34) Minsky B.D., O'Reilly E., Wong D., Sharma S., Pary P., Guillem J., Cohen A., Ilson D., Hollywood E., Semple D., Kleban S., Kelsen D., Satlz L.B.: *Daily low-dose Irinotecan (CTP-11) plus pelvic irradiations as preoperative treatment of locally advanced rectal cancer*. Proceed ASCO, vol. 18, 1023, 1999.
- 35) Moertel C.G., Childs D.S. Jr., Reitemeier R.J., Colby M.Y. Jr., Holbrook M.A.: *Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer*. Lancet, 2:865-7, 1969.
- 36) Mohiuddin M., Regine W.F., John W.J., Hagihara P.F., Mcgrath P., Kenady D.E., Marks G.: *Preoperative chemoradiation in fixed T4 distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response*. In press.
- 37) Movsas B., Hanlon A.L., Lanciano R., Scher R.M., Weiner L.M., Sigurdson E.R., Hoffman J.P., Eisenberg B.L., Cooper H.S., Provins S., Coia L.R.: *Phase I dose escalating trial of hyperfractionated pre-operative chemoradiation for locally advanced rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys Aug, 1;42(1):43-50, 1998.
- 38) Myerson R.J., Valentini V., Birnbaum E., Coco C., Fleshman J., Genovesi D., Kodner I., Nuzzo G., Picus J., Read T., Turriziani A.: *Joint U.S./Italian Phase III trial of three dimensional planned concomitant boost radiotherapy and protracted venous infusion of 5FU chemotherapy for locally advanced rectal cancer: response to treatment*. American Radium Society Proceedings, P-114, Monte Carlo, 2-6 May 1998.
- 39) Navarro M., Perez F., Cotor E.M., Munoz Medina M., Cambray M., Osario A., Galan M., Montes A., Zurita A.J., Garcia del Muro F., Germà J.: *Preoperative chemoradiotherapy (AT-RDT) in locally advanced rectal cancer. Preliminary results*. (Abst) Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol, 19:A313, 2000.
- 40) Nigro N., Vaitkevicius V.K., Considine B. Jr.: *Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report*. Dis Col & Rect, 17:354-7, 1974.
- 41) O'Connell M.J., Martenson J.A., Wieand H.S., Krook J.E., Macdonald J.S., Haller D.G., Mayer R.J., Gunderson L.L., Rich T.A.: *Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery*. N Engl J Med, 331:502-507, 1994.
- 42) Rew D.A., Wilson G.D., Taylor I., Weaver P.C.: *Proliferation characteristics of human colorectal carcinomas measured in vivo*. Br J Surg, 78:60-66, 1991.
- 43) Rich T.A., Skibber J.M., Ajani J.A., Buchholz D.J., Cleary K.R., Dubrow R.A., Levin B., Lynch P.M., Materissian S.H., Roubein L.D., Ota D.M.: *Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T₃ rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 32:1025-1029, 1995.
- 44) Rockwell S.: *Effects of Mitomycin C alone and in combination with X-Rays on EMT6 mouse mammary tumors in vivo*. J Natl Cancer Inst, 71:765-771, 1983.
- 45) Rosenthal C.J., Rotman M., Choi K., Aziz H., Nuthakki M.: *Cisplatin (P) as radiopotentiator: dose and time intensity limitations of its administration by continuous intravenous infusion (CI)*. (Abstr.) Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol, 10:A339, 1991.
- 46) Rosenthal C.J., Rotman M.: *The development of chemotherapy drugs as radiosensitizers: an overview*. In: edited by Rotman M., Rosenthal C.J.: *Concomitant Continuous Infusion Chemotherapy and Radiation*. Springer Verlag, Berlin: p. 1-9.1991.
- 47) Ross P.J., Cunningham D.: *The management of colorectal cancer: chemotherapy*. Critical reviews in oncology/hematology. 30:215-226, 1999.
- 48) Seifert P., Baker L.H., Reed M.L., Vaitkevicius V.K.: *Comparison of continuously infused 5-fluorouracil with bolus injection in treatment of patients with colorectal adenocarcinoma*. Cancer, 36:123-8, 1975.
- 49) Shelton C.H., Peck R., Crane C.H., Schneider B.F., Rich T.A.: *Chronomodulated infusional 5FU chemoradiation: evidence for reduced acute toxicity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys Suppl, 42(1) Supp:277, 1998.
- 50) Shumate C.R., Rich T.A. et al.: *Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy for Locally Advanced Primary and Recurrent Rectal Carcinoma. A report of Surgical Morbidity*. Cancer, 71:3690-3696, 1993.
- 51) Sparso B.H., Von der Maase H., Kristensen D., Christiansen J., Damgaard Nielsen S.A., Hebjorn M., Andersen B.: *Complications following postoperative combined radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized trial that failed*. Cancer, 54:2363-66, 1984.
- 52) Spremulli E.N., Leith J.T., Bliven S.F., Campbell D.E., Dexter D.L., Glicksman A.S., Calabresi P.: *Response of a human colon adenocarcinoma (DLD-1) to X irradiation and Mitomycin C in vivo*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 9:1209-1212, 1983.
- 53) Steel G.G., Peckham M.J.: *Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 5:85-91, 1979.
- 54) Stryker S.J., Kiel K.D., Rademaker A., Shaw J.M., Ujiki G.T., Poticha S.M.: *Preoperative "chemoradiation" for stages II and III rectal carcinoma*. Arch Surg, 131(5):514-8; discussion 518-9, 1996.
- 55) Teicher B.A., Ara G., Chen Y.N. et al.: *Interaction of Tomudex with radiation in vitro and in vivo*. Int J Oncol, 13:437-442, 1998.
- 56) Tepper J.E., O'Connell M.J., Petroni G.R., Hollis D., Cooke E., Benson A.B., Cummings B., Gunderson L.L., Macdonald J.S., Martenson J.A.: *Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114*. J Clin Oncol, 15:2030-2039, 1997.
- 57) Tveit K.M., Guldvog I., Hagen S. et al.: *Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer*. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. Br J Surg, 84:1130-1135, 1997.
- 58) Valentini V., Coco C., Cellini N., Picciocchi A., Genovesi D., Mantini G., Barbaro B., Cogliandolo S., Mattana C., Tedesco M., Ambesi-Impimbatto F., Cosimelli M.: *Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 40, 5:1067-1075, 1998.

- 59) Valentini V., Coco C., Cellini N., Picciocchi A., Rosetto M.E., Mantini G., Marmioli L., Barbaro B., Cogliandolo S., Nuzzo G., Tedesco M., Ambesi-Impiombato F., Cosimelli M., Rotman M.: *Preoperative chemoradiation with cisplatin and 5-fluorouracil for extra-peritoneal T₃ rectal cancer: acute toxicity, tumor response, sphincter preservation.* Int J Radiation Oncology Biol Phys, 45, 5:1175-84, 1999.
- 60) Valentini V., Luzi S., Mantini G., Turriziani A., Cellini N.: *Concomitant Radiochemotherapy in Rectal Cancer: Methodology and indications.* Rays, vol. 20, n. 1, p. 90-111, 1995.
- 61) Valentini V., Morganti A.G., Fiorentino G., Luzi S., Smaniotto D., Turriziani A., Ratto C., Sofo L., Doglietto G.B., Cellini N.: *Chemoradiation with raltitrexed (Tomudex) and concomitant preoperative radiotherapy has potential in the treatment of stage II/III resectable rectal cancer.* Proceed. ASCO vol. 18, 987, 1999.
- 62) Valentini V., Turriziani A., Cianciulli M., Niespolo R.M., Fares M.C., Morganti A.G.: *Topical issues in the treatment of rectal cancer: economic and organizational aspects of concomitant radiochemotherapy.* Rays, 24(3):453-9, 1999.
- 63) Valentini V.: *Radiotherapy combined with other treatments in rectal cancer.* Tumori, 24 (2):238-46, 1998.
- 64) Vietti J., Eggerdine F., Valeriote F.: *Combined effect of x-radiation and 5-FU on survival of transplanted leukemic cells.* J Natl Cancer Inst, 47:865-870, 1971.
- 65) Vokes E.E., Weichselbaum R.R.: *Concomitant chemoradiotherapy: rationale and clinical experience in patients with solid tumors.* J Clin Oncol, 8:911-34, 1990.
- 66) Weissberg J.B., Son Y.H., Papac R.J., Sasaki C., Fischer D.B., Lawrence R., Rockwell S., Sartorelli A.C., Fischer J.J.: *Randomized clinical trial of Mitomycin C as an Adjunct to radiotherapy in head and neck cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 17:3-10, 1989.
- 67) Zak M., Drobnik J.: *Effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) on the post irradiation lethality in mice after irradiation with X rays.* Strahlentherapie, 142:112-115, 1971.
- 68) Ziegler W., Losher B.: *Der Effekt einer kombinierten Behandlung mit Cisplatin und Bestrahlung auf das Überleben von Chinesischen Hamsterzellen.* Strahlentherapie, 161:636-641, 1985.