

La chemioterapia postoperatoria nel cancro del retto



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

L. CIONINI*, A. FALCONE**

*U.O. Radioterapia, Dipartimento di Oncologia Università, Pisa

**U.O. Oncologia Medica, Ospedale Civile, Livorno

Introduzione

La sede anatomica e la storia naturale del carcinoma del retto hanno richiesto agli oncologi clinici di indirizzare il trattamento adiuvante di questa neoplasia sia al controllo locoregionale che al controllo sistemico. Nonostante che già negli anni '70 fossero stati condotti numerosi studi di terapia adiuvante nel cancro del retto, solo nel 1990 durante una "Consensus Conference" condotta sotto l'egida del "National Cancer Institute" di Bethesda, un trattamento adiuvante postoperatorio comprendente 5-fluorouracile (5-FU) e radioterapia pelvica viene riconosciuto quale terapia adiuvante standard nei pazienti con estensione del tumore nel grasso peri-rettale (T3) o con interessamento linfonodale locoregionale, in grado di ridurre significativamente le recidive sia pelviche che a distanza e di prolungare la sopravvivenza. Gli studi sino ad allora condotti, mentre davano delle risposte chiare riguardo il ruolo della radioterapia nel ridurre il rischio di recidiva pelvica e della chemio-radioterapia nel migliorare la sopravvivenza, non consentivano tuttavia di stabilire quale fosse l'associazione chemioradioterapica ottimale da utilizzare e quale fosse il ruolo della sola chemioterapia non associata a radioterapia. Il tipo di chemioterapia da associare alla radioterapia ed il ruolo della sola chemioterapia postoperatoria sono tematiche tuttora oggetto di ricerca a cui si è cercato di dare delle risposte in studi anche recenti. Il presente capitolo cercherà brevemente di riassumere i principali risultati sino ad oggi disponibili e gli studi attualmente in corso riguardo queste due dibattute tematiche.

Abstract

POSTOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN RECTAL CANCER

The natural history of rectal carcinoma requires to achieve strategies addressed both local control and the prevention of distant metastases. Based on the NCI Consensus Conference of 1990, the recommended adjuvant treatment for rectal carcinomas staged pT3, or with pathologically involved lymph nodes, is represented by concurrent chemoradiation. The role of chemotherapy in the adjuvant treatment of patients operated on for rectal tumor remains unclear also in patients treated with preoperative chemoradiation. The chemotherapeutic drugs to be used, and the potential role of chemotherapy alone for patients at low risk of local recurrence, should also be considered. In this analysis literature data regarding these issues are presented. Despite the absence of clear indications from published data, in patients with pathological B2 or C stage after preoperative chemoradiation it seems that adjuvant chemotherapy should be used.
Key words: Rectal neoplasms, chemotherapy, surgery, adjuvant, clinical trials.

Riassunto

La storia naturale del Carcinoma del retto rende necessario l'utilizzo di strategie di trattamento adiuvante volte sia a migliorare il controllo locale, sia a ridurre l'incidenza di metastasi a distanza. La Consensus Conference del NCI (1990) ha definito la associazione radiochemioterapica come trattamento adiuvante standard nei carcinomi rettali pT3, o con coinvolgimento linfonodale. Il ruolo della chemioterapia adiuvante, nel carcinoma rettale, resta discusso, anche nei pazienti sottoposti a radiochemioterapia preoperatoria. Altrettanto discusso, nello stato attuale delle conoscenze, è il tipo di farmaci da utilizzare e l'eventuale ruolo della sola chemioterapia in pazienti caratterizzati da un basso rischio di recidiva locale.

In questa analisi sono presentati i dati della letteratura riguardanti questi argomenti. In assenza di chiare indicazioni dalla letteratura, la chemioterapia adiuvante può considerarsi indicata nei pazienti con stadio patologico B2 o C dopo radiochemioterapia preoperatoria.

Parole chiave: Carcinoma del retto, chemioterapia, chirurgia, adiuvante, studi clinici.

Quale chemioterapia nel trattamento chemio-radioterapico adiuvante post-operatorio?

5-FU+METHYL-CCNU

L'associazione di 5-FU bolus + methyl-CCNU è stata la prima ad essere utilizzata in associazione alla RT nel trattamento adiuvante post-operatorio del carcinoma del retto. Infatti, essa fu impiegata nei primi due studi randomizzati di fase III che dimostrarono un vantaggio significativo in sopravvivenza per la chemio-radioterapia post-operatoria. Il primo fu quello del Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG - studio 7175) iniziato nel 1975 e pubblicato inizialmente nel 1985 ed in forma aggiornata nel 1986 che comprendeva 227 pazienti randomizzati tra controllo (sola chirurgia), radioterapia, chemioterapia e chemio-radioterapia post-operatorie (3, 7). Il secondo fu quello del North Central Cancer Treatment Group (NCCTG - studio 794751) iniziato nel 1979 e pubblicato nel 1991 che randomizzò 204 pazienti tra chirurgia+radioterapia post-operatoria e chirurgia + chemio-radioterapia post-operatoria (10).

5-FU BOLO

Poiché il methyl-CCNU è un agente potenzialmente leucemogeno e nefrotossico, ma con scarsa attività nel carcinoma colo-rettale, è stato studiato se il suo impiego in associazione al 5-FU ed alla RT pelvica fosse effettivamente utile. Il NCCTG ha dato una risposta a questo quesito nello studio 864751 pubblicato nel 1994 in cui nell'ambito di un disegno bifattoriale che comprendeva anche una randomizzazione tra 5-FU bolus e 5-FU in infusione continua (i.c.) 445 pazienti furono randomizzati tra RT post-operatoria + 5-FU + methyl-CCNU vs lo stesso trattamento senza il methyl-CCNU (13). I risultati dimostrarono che l'aggiunta della nitrosourea non comportava alcun miglioramento nell'efficacia del trattamento adiuvante ($p = 0.6$), ma solo maggiori tossicità e che, quindi, il suo impiego era sconsigliabile.

5-FU INFUSIONE CONTINUA, 5-FU+ACIDO FOLINICO, 5-FU+LEVAMISOLO

Nel tentativo di migliorare i risultati ottenuti con l'associazione RT + 5-FU bolo sono stati studiati in fase III, nel trattamento adiuvante del cancro del retto, regimi chemioterapici che avevano dimostrato risultati promettenti rispetto al 5-FU in bolo in pazienti metastatici e/o nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon ovvero: 1) il 5-FU in infusione continua, 2) la modulazione del 5-FU con l'acido folinico (LV), 3) l'associazione del 5-FU con il levamisolo (LEV).

Il ruolo del 5-FU infusionale è stato studiato dal

NCCTG nell'ambito dello studio 864751 già ricordato in precedenza (13). Seicentossanta pazienti operati radicalmente per carcinoma del retto stadi B2-C furono randomizzati tra RT pelvica (50.4-54 Gy) + 5-FU bolo 500 mg/mq durante i primi 3 giorni della prima e quinta settimana di RT vs RT + 5-FU 225 mg/mq/die in i.c. durante tutta la durata della radioterapia. Il trattamento chemio-radioterapico era preceduto e seguito in entrambe le braccia da due cicli di chemioterapia a base di 5-FU in bolo. I risultati dimostrarono che sebbene il trattamento chemio-radioterapico con 5-FU in i.c. non comportasse una riduzione statisticamente significativa della percentuale di recidive pelviche ($p = 0.11$), esso era associato ad una riduzione statisticamente significativa della percentuale di metastasi a distanza (40 vs 31%, $p = 0.03$) con conseguente riduzione significativa del rischio globale di ripresa di malattia del 27% ($p = 0.01$) e del rischio di morte del 31% ($p = 0.005$). Il trattamento con 5-FU infusionale risultò essere anche discretamente tollerato sebbene associato ad una maggiore incidenza di diarree grado 3-4 (24% vs 14%).

La modulazione del 5-FU con il LV e l'associazione del 5-FU al levamisolo (LEV) sono state recentemente studiate in un ampio studio intergruppo statunitense (INT-0114) (16). Un totale di 1696 pazienti operati per carcinoma del retto stadi B2-C hanno tutti ricevuto RT pelvica (50.4-54 Gy) in associazione a 4 diversi trattamenti chemioterapici a base di 5-FU in bolo (random): 1) 5-FU, 2) 5-FU + LV, 3) 5-FU + LEV, 4) 5-FU + LV + LEV. In tutti i bracci dello studio il trattamento chemioradioterapico era preceduto e seguito da 2 cicli di sola chemioterapia per una durata complessiva del trattamento adiuvante di circa 6 mesi. Il trattamento è risultato fattibile ed è stato completato nel 77%-82% dei pazienti in tutti i 4 bracci. Le tossicità grado 3-4 sono risultate principalmente la neutropenia e la diarrea di cui la prima prevalente nel braccio con solo 5-FU (49%) e la seconda nei due bracci con LV (28% per 5-FU + LV e 35% per 5-FU + LV + LEV). In termini di efficacia non sono risultate dimostrabili a 3 anni differenze statisticamente significative tra i 4 bracci né in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) né di sopravvivenza globale: è stato al momento osservato solo un lieve trend a favore del braccio con 5-FU + LV in termini di DFS (68% vs 62%), ma è necessario un più lungo follow-up ed un maggior numero di eventi per stabilire se questa lieve differenza è significativa e potrà tradursi anche in un miglioramento della sopravvivenza. Per quanto riguarda il levamisolo i risultati, invece, sono già sufficientemente chiari e hanno consentito di concludere che il suo utilizzo non comporta alcun evidente beneficio.

Infine il National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) ha molto recentemente riportato i risultati dello studio R-02 (17), di cui si parlerà più in dettaglio in seguito, in cui uno degli obiettivi era quello di confrontare nei pazienti di sesso maschile la chemiote-

rapia con MOF (Methyl-CCNU + Vincristina + 5-FU bolo) vs la chemioterapia con 5-FU bolus + LV entrambe somministrate per al massimo un anno ed associate o non (random) a RT pelvica. I risultati dimostrano, nei 407 pazienti maschi analizzati, un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni (55% vs 47%, $p = 0.009$), ma non in termini di sopravvivenza globale (65% vs 62%, $p = 0.17$) a favore dell'associazione 5-FU + LV.

Studi in corso

Per quanto riguarda gli studi al momento in corso che cercano di stabilire quale chemioterapia associare alla radioterapia post-operatoria è da ricordare lo studio statunitense coordinato dal South West Oncology Group (SWOG-9304) che prevede di randomizzare 2400 pazienti con carcinoma del retto B2-C tra 3 braccia: 1) 5-FU bolo -> RT+5-FU i.c. -> 5-FU bolo; 2) 5-FU i.c. -> RT + 5-FU i.c. -> 5-FU i.c.; 3) 5-FU bolo+LV -> RT+5-FU i.c. -> 5-FU bolo + LV. L'obiettivo dello studio è, quindi, quello di determinare la modalità ottimale di somministrazione del 5-FU (bolo, i.c., + LV) prima e dopo un trattamento con RT pelvica + 5-FU infusionale.

Numerosi altri studi, infine, stanno valutando nell'ambito di studi di fase I-II la fattibilità e l'attività delle fluoropirimidine orali (UFT, Capecitabina) e dei nuovi farmaci che di recente hanno dimostrato attività ed efficacia nel carcinoma coloretale avanzato (irinotecan, oxaliplatino, raltitrexed) in associazione alla RT pelvica (1, 4, 6, 8, 11). Questo allo scopo di studiarne nell'immediato futuro il potenziale ruolo in adiuvante, analogamente a quanto si sta già facendo nel carcinoma del colon.

Quale ruolo per la sola chemioterapia adiuvante post-operatoria?

Pochi sono in realtà gli studi sino ad oggi pubblicati che hanno cercato di dare una risposta a questo quesito. Possiamo per chiarezza distinguere due tipi di situazione in cui un solo trattamento chemioterapico adiuvante post-operatorio potrebbe essere considerato: 1) pazienti che non hanno ricevuto una radioterapia pre-operatoria, 2) pazienti che hanno ricevuto una radioterapia o una chemio-radioterapia pre-operatoria.

Chemioterapia post-operatoria senza RT preoperatoria

In considerazione dell'elevato rischio di recidiva pelvica (20-30%), oltre che a distanza, che storicamente è stato riportato dopo sola chirurgia nel carcinoma del retto stadi B2-C, il maggior interesse degli sperimentatori è stato rivolto verso trattamenti integrati chemio-radioterapici. La sola chemioterapia è stata studiata in soli 3 studi rando-

mizzati di fase III. Il primo di questi fu lo studio già citato del GITSG 7175 che prevedeva oltre il braccio di sola chirurgia, chirurgia + radioterapia e chirurgia + chemio-radioterapia, un braccio con sola chemioterapia (5-FU bolo + methyl-CCNU) (3, 7). Poiché lo studio fu chiuso prematuramente data la superiorità che veniva evidenziandosi per il braccio di chemio-radioterapia, furono randomizzati solo 227 pazienti di cui solo 48 eleggibili nel braccio di sola chemioterapia.

Data, quindi, la scarsità del campione, e di conseguenza il basso potere statistico dello studio, è difficile da esso trarre delle conclusioni precise circa il ruolo della sola chemioterapia. Ad ogni modo, nonostante questi limiti, lo studio non dimostrò vantaggi statisticamente significativi in termini di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza globale per la sola chemioterapia rispetto al controllo, ma solamente una riduzione dal 31% al 19% dell'incidenza di metastasi a distanza.

Solo il braccio con chemio-radioterapia si dimostrò significativamente superiore al controllo in termini di sopravvivenza libera da malattia e globale, sebbene tale superiorità non fu statisticamente dimostrata nel confronto con il braccio di sola chemioterapia. Il secondo studio di fase III che ha valutato il ruolo della chemioterapia adiuvante post-operatoria (senza RT) è lo studio R-01 dell'NSABP che fu pubblicato nel 1988 e randomizzò 555 pazienti operati per carcinoma del retto stadi B2-C tra: 1) controllo (sola chirurgia), 2) chemioterapia con MOF (Methyl-CCNU + 5-FU bolo + Vincristina) per circa 18 mesi, 3) RT pelvica (4.6-5.3 Gy) (5). I risultati dimostrarono un vantaggio statisticamente significativo per la chemioterapia sia in termini di DFS ($p = 0.006$) che di sopravvivenza globale ($p = 0.05$). Tale vantaggio era, però, evidente solo nei pazienti di sesso maschile in cui la DFS a 5 anni aumentava dal 29% al 47% ($p < 0.001$) e la sopravvivenza dal 37% al 60% ($p = 0.001$). La sola RT pelvica dimostrava un miglioramento nel controllo locale della malattia con una percentuale di recidive pelviche che scendeva dal 25 al 16% ($p = 0.06$), ma non miglioramenti in termini di sopravvivenza libera da malattia ($p=0.4$) e globale ($p=0.7$).

Il terzo studio che ha valutato il ruolo della sola chemioterapia post-operatoria è lo studio dell'NSABP R-02 di cui abbiamo prima accennato (17).

L'obiettivo dello studio era, oltre a quello di confrontare la chemioterapia con MOF a quella con 5-FU+LV nei pazienti di sesso maschile, quello di confrontare la sola chemioterapia (MOF o 5-FU bolus + LV per un anno) alla stessa chemioterapia + radioterapia pelvica post-operatoria (50.4 Gy) (durante la RT fu somministrato solo 5-FU 400 mg/mq/die i primi 3 e gli ultimi 3 giorni della RT). I risultati nei 694 pazienti con stadio B2-C randomizzati tra CT vs CT + RT sono stati che l'aggiunta della RT pur riducendo la percentuale di recidive pelviche a 5 anni dal 13 all'8% ($p = 0.2$), non comporta alcun beneficio né in termini di sopravvivenza libera da malattia ($p = 0.90$) che di sopravvivenza globale ($p = 0.89$).

Chemioterapia post-operatoria dopo RT o CT+RT pre-operatoria

Per quanto riguarda il possibile ruolo di una chemioterapia post-operatoria in pazienti che abbiano già ricevuto una radioterapia od una chemioradioterapia pre-operatoria, non esistono al momento studi di fase III completati e pubblicati che consentano di dare delle risposte precise. Sono però da ricordare due importanti studi in corso che potrebbero presto aiutarci a definire il ruolo della chemioterapia post-operatoria in questi pazienti. Il primo è uno studio europeo coordinato dall'EORTC (studio 22921) che prevede di randomizzare 992 pazienti con carcinoma del retto T3-T4 clinico e giudicati tecnicamente operabili tra: 1) RT preoperatoria (45 Gy in 5 settimane) -> chirurgia, 2) RT + 5-FU bolo/LV preoperatori-> chirurgia, 3) RT preoperatoria -> chirurgia -> 5-FU bolo/LV post-operatorio per 4 mesi, 4) RT + 5-FU bolo/LV preoperatori -> chirurgia -> 5-FU bolo/LV post-operatorio per 4 mesi. L'accrual nello studio è stato piuttosto lento, ma comunque sono oramai entrati più di 700 pazienti e i risultati, che comunque non saranno maturi prima di qualche anno, sono attesi con interesse. Il secondo studio è invece uno studio cooperativo italiano attualmente coordinato dalla Cattedra di Radio-terapia dell'Università di Pisa, che ha già raccolto al 1 gennaio 2000 604 pazienti (2). Lo studio prevedeva la randomizzazione di pazienti con carcinoma del retto T3-T4 clinico giudicati tecnicamente operabili tra: 1) RT preoperatoria (45 Gy in 5 settimane) + chemioterapia concomitante con 5-FU bolo/LV (5-FU 350 mg/mq + l-LV 10 mg/mq giorni 1->5 e 29->33 della RT) -> chirurgia, 2) stessa RT+CT preoperatoria -> chirurgia -> chemioterapia post-operatoria con 5-FU bolo/LV (5-FU 350 mg/mq+l-LV 100 mg/mq giorni 1->5 ogni 28 per 6 cicli). I risultati preliminari dimostrano una bassa compliance alla accettazione della chemioterapia postoperatoria dopo il lungo iter terapeutico precedente; è stato pari al 19% la percentuale di paziente randomizzati nel braccio con chemioterapia postoperatoria che non hanno effettuato tale trattamento prevalentemente per rifiuto. La stessa evenienza è stata riportata nello studio dell'EORTC. Nei pazienti che hanno seguito il protocollo previsto il trattamento è tuttavia risultato fattibile con tossicità tardive complessive estremamente modeste. L'alto livello di rifiuto del trattamento rende al momento la valutazione della efficacia della chemioterapia postoperatoria dopo radiochemioterapia preoperatoria non attendibile. Poiché lo schema del protocollo italiano è del tutto simile a quello dell'EORTC è auspicabile che i dati dei due studi siano in un prossimo futuro sottoposti a metanalisi.

Conclusioni

Quali risposte, quindi, possono oggi essere date, sulla base

degli studi sino ad oggi condotti, ai quesiti che abbiamo sollevato riguardo la chemioterapia post-operatoria?

Ovverosia, nella pratica clinica in pazienti operati per un carcinoma del retto stadi B2-C:

1) quale trattamento chemioterapico post-operatorio utilizzare?

2) è proponibile un solo trattamento chemioterapico adiuvante che non preveda radioterapia pre- o post-operatoria?

3) è indicato un trattamento chemioterapico adiuvante post-operatorio in un paziente già trattato preoperatoriamente con radioterapia o chemio-radioterapia?

Le risposte riteniamo che attualmente siano le seguenti:

1) Il trattamento chemioterapico da utilizzare dovrebbe essere o il 5-FU infusionale durante la RT + 5-FU bolo (+/-LV) prima e dopo la RT per un totale di 6 mesi o il 5-FU bolo + LV per 6 mesi (solo 5-FU durante la RT). I risultati per il 5-FU infusionale sembrerebbero più convincenti con un vantaggio in sopravvivenza rispetto al 5-FU in bolo clinicamente rilevante, ma si tratta comunque di un unico studio, è un trattamento tecnicamente più complesso, richiede il posizionamento di un catetere venoso centrale e non sarebbe oggi applicabile in tutti i centri (13). Il trattamento con 5-FU bolo + LV non ha dimostrato ad oggi significativi vantaggi in termini di sopravvivenza nei confronti del solo 5-FU o del MOF, ma solo un modesto miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (16, 17). È però da considerare che non esistono studi di adiuvante di confronto nel ca. del retto tra il 5-FU+LV ed il 5-FU infusionale e quelli esistenti nel colon non sembrerebbero indicare rilevanti differenze (14, 15), tanto è vero che in questa neoplasia il 5-FU + LV rappresenta tutt'oggi il trattamento standard di riferimento. Lo studio in corso SWOG 9304 probabilmente ci aiuterà a stabilire quale modalità di somministrazione del 5-FU sia l'ottimale.

2) La risposta a questo secondo quesito è probabilmente no, almeno nella pratica clinica corrente. Infatti sebbene la sola chemioterapia post-operatoria abbia dimostrato in due studi di prolungare significativamente la sopravvivenza, l'aggiunta della radioterapia consente almeno una riduzione dell'incidenza di recidive pelviche. Se l'aggiunta della radioterapia consenta anche un miglioramento della sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia è tutt'oggi oggetto di discussione e solo due studi, quello del GITSG 7175 e dell'NSABP R-02, hanno confrontato la sola chemioterapia vs la chemio-radioterapia e nessuno dei due ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza per l'associazione (3, 7, 17). Ad ogni modo la chemio-radioterapia è stata sino ad oggi il trattamento più utilizzato e studiato e che ha dimostrato inequivocabilmente di ridurre la percentuale di recidive sia pelviche che a distanza e di prolungare la sopravvivenza, mentre i risultati sino ad oggi disponibili con la sola chemioterapia sono più scarsi, il controllo locale potrebbe non essere ottimale, e quindi riteniamo che la chemio-radioterapia rappresenti tutt'oggi lo

standard di riferimento. È però da sottolineare il fatto che negli ultimi 10-15 anni la chirurgia del carcinoma del retto ha compiuto degli importanti progressi e che l'escissione completa e corretta del mesoretto consente una riduzione della percentuale di recidive pelviche, pur in assenza di terapie adiuvanti, intorno al 10% e che questa percentuale è addirittura più bassa nei centri chirurgici con maggiore esperienza (10, 12, 18). È quindi probabile che nel prossimo futuro, grazie al miglioramento anche in centri più periferici della qualità della chirurgia del retto, la radioterapia possa essere limitata solo ad un sottogruppo di pazienti identificati sulla base di fattori istopatologici e/o biologici diffusamente eseguibili e riproducibili nei quali permanga un rischio non trascurabile di recidiva locale. 3) A questo terzo quesito non esiste al momento una risposta precisa essendo gli studi al riguardo ancora in corso. Tuttavia riteniamo che al di fuori di uno studio clinico controllato sia a tutt'oggi giustificato, e probabilmente consigliabile, effettuare un trattamento chemioterapico post-operatorio nei pazienti che pur già sottoposti ad una radioterapia pre-operatoria associata o meno ad una "breve" chemioterapia presentino all'esame anatomopatologico del pezzo operatorio uno stadio B2 o C. È infatti verosimile che in questi pazienti la sola RT preoperatoria +/- CT ("breve") non sia stata in grado di eradicare tutte le micrometastasi chemiosensibili e che quindi l'aggiunta di una chemioterapia post-operatoria possa consentire un ulteriore miglioramento della prognosi.

Bibliografia

- 1) Annè P., Mithcell E., Ahmad N. et al.: *Radiosensitization in locally advanced adenocarcinoma of the rectum using combined modality therapy with CPT-11, 5-fluorouracil, concomitant irradiation*. Proc Am Soc Clin Oncol, 19:250a, 2000.
- 2) Cionini L., Cartei F., Manfredi B., La Liscia 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 Rad Oncol Biol Phys, 45, suppl. :178, 1999.
- 3) Douglass H.O., Moertel C.G.: *Survival after post-operative combination treatment of rectal cancer*. N Engl J Med, 315:1294, 1986.
- 4) Dunst J., Reese T., Frings S. et al.: *Phase I study of capecitabine combined with standard radiotherapy in patients with rectal cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol, 19:256, 2000.
- 5) Fischer B., Wolmark N., Rockette H. et al.: *Post-operative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP R-01*. J Natl Cancer Inst, 80:21-29, 1988.
- 6) Freyer G., Bossard N., Romestaing P. et al.: *Oxaliplatin, 5-fluorouracil, l-folinic acid and concomitant irradiation in patients with rectal cancer: a phase I study*. Proc Am Soc Clin Oncol, 19:262a, 2000.
- 7) Gastrointestinal Tumor Study Group: *Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma*. N Engl J Med, 312:1465-1472, 1985.
- 8) Hoff P.M., Lassere Y., Janjan N. et al.: *Preoperative UFT and calcium folinate and radiotherapy in rectal cancer*. Oncology, 13:129-131, 1999.
- 9) Kockerling F., Reymond M.A., Altendorf-Hofmann A. et al.: *Influence of surgery on metachronous distant metastases and survival in rectal cancer*. J Clin Oncol, 16:324-329, 1998.
- 10) Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L. et al.: *Effective Surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma*. N Engl J Med, 324:709-715, 1991.
- 11) James R., Price P., Valentini V.: *Raltitrexed concomitant with radiotherapy as adjuvant treatment for patients with rectal cancer: preliminary results of phase I studies*. Eur J Cancer, 35:S19-22, 1999.
- 12) Marling A.L., Holm T., Rutqvist L.E. et al.: *Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the county of Sockolm*. Lancet, 356:93-96, 2000.
- 13) O'Connell M.J., Martenson J.A., Wieand H.S. et al.: *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.
- 14) Pomplin E., Benedetti J., Estes N. et al.: *Phase III randomized trial of bolus 5-FU/leucovorin/levamisole versus 5-FU continuous infusion/levamisole as adjuvant therapy for high risk colon cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol, 19:240a, 2000.
- 15) Saini A., Cunningham A., Norman R. et al.: *Multicenter randomized trial of protracted venous infusion of 5-FU compared to 5-FU/folinic acid as adjuvant therapy for colorectal cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol, 19:240a, 2000.
- 16) Tepper J.E., O'Connell M.J., Petroni G.R. et al.: *Adjuvant post-operative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of Intergroup 0144*. J Clin Oncol, 15:2030-2039, 1997.
- 17) Wolmark N., Wieand H.S., Hyans D.M. et al.: *Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Breast and Bowel Project Protocol R-02*. J Natl Cancer Inst, 92:388-396, 2000.
- 18) Zaheer S., Pemberton J.H., Farouk R. et al.: *Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum*. Ann Surg, 227:800-811, 1998.

Autore corrispondente:

Prof. Luca CIONINI
U.O. Radioterapia
Osp. S. Chiara
Via Roma, 67
56100 PISA
Tel.: 050 992540
Fax: 050 553391
E-mail: cionini@rt.do.med.unipi.it

