

Radiokemoterapia bioloogilised alused ja kliinilised näidustused

Jana Jaal – TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

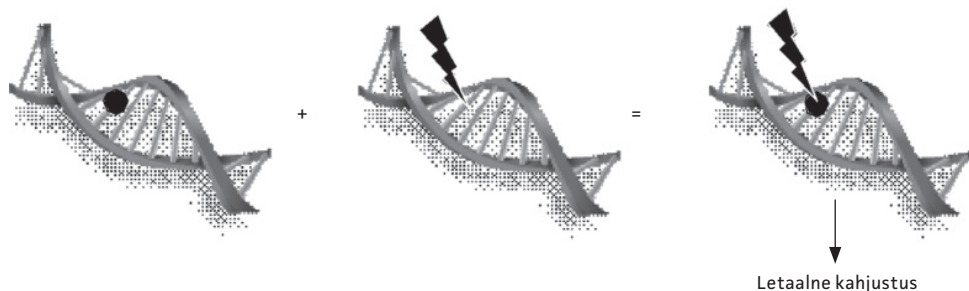
Võtmesõnad: kiiritusravi, keemiaravi, radiokemoterapia

Suur osa viimastel aastakümnetel onkoloogias aset leidnud edusammudest on tingitud samaaegse kiiritus- ja keemiaravi ehk radiokemoterapia kasutuselevõttust. Seda on võimaldanud nii kiiritusravi tehnilise poole täiustumine (uued moodsad lineaarkiirendid ja kiiritustehnikad) kui ka tõhusate keemiaravimite ning uute märklaudravimite väljatöötamine. Radiokemoterapia baseerub tugevatel bioloogilistel alustel. Medikamentoosne vähiravim vähendab haiguse süsteemse leviku riski ning avaldab sünergistlikku ja intensiivistavat toimet kasvajarakkudele kiiritatavas piirkonnas. Radiokemoterapiat kasutatakse tihti peamise ravimeetodina elundit säästvate raviprotokollide raames ning kasvaja paikmete puhul, kus ravi efektiivsuse tagamisel on oluline osa kasvaja lokaalsel kontrollil. Radiokemoterapia operatsioonieelne või -järgne kasutus nõuab haiget opereerivate kirurgide ja kliiniliste onkoloogide toimivat koostööd.

Esimesed dokumenteeritud viited kiiritusravi efektiivsusele pärinevad aastast 1900, kui Stenbeck avaldas fotod patsiendi

näonahal asuvast nahakasvajast enne ja pärast kiiritusravi (1). Praegu võib väita, et rohkem kui sajandi jagu kasutusel olnud kiiritusravi on kirurgilise ravi kõrval teine kõige tähtsam kuratiivne ehk tervistav raviviis, mida rakendatakse ligikaudu 40%-l vähihaigetest (2).

Põhjused, miks järjest rohkemal arvul patsientidest tervistavat kiiritusravi kasutatakse, peituvad onkoloogia viimaste aastakümnete arengus. Nii näiteks on märkimisväärselt täiustunud kiiritusravi tehnoloogiline pool: kasutusele on võetud moodsad lineaarkiirendid ja tehnikad, mis võimaldavad suunata kiirguse ainult kasvajale, arvestades selle kuju ja suurust (*image guided radiotherapy*). Tänapäeval kasutatav tehnika on võimaldanud suurendada kiirgusdoosi kasvajale, samal ajal säilitades tuumorit ümbritsevad normaalsete struktuure ja elundeid. Sellele vaatamata on lokaalsete retsidiivide esinemisagedus kiiritusravi järel suur ning seda eriti suuremate ja regionaalselt levinud kasvajate korral. Seetõttu on viimastel aastakümnetel püütud kiiritusravi tehnoloogilise poole täiustamise kõrval leida ka muid võimalusi kiiritusravi efektiivsuse suurendamiseks. Seda viimast on suures osas võimaldanud just kiiritusravi samaaegne kombineerimine süsteemse medikamentoosse raviga. Ülevaateartikli **eesmargiks** ongi käsitleda samaaegset kiiritus- ja keemiaravi ehk radiokemoterapiat, selle bioloogilisi aluseid ning praegusajal tõendus põhiseelt kasutatavaid näidustusi ja raviprotokolle.



Joonis 2. Tsisplatiini ja kiiritusravi sünergistlik koostoime.

Tsisplatiin tekitab DNA siseseid ja vahelisi sidemeid (●) ning kiiritusravi ühe ahela murde. Nimetatud DNA-kahjustusi eraldi seisvana on kasvajarakk võimeline parandama. Kui kiiritusravist tingitud DNA ühe ahela murd aga tekib keemiaravimist tingitud kahjustuse vahetusesse lähedusse, siis ei pruugi kasvajarakk summeerunud muutuse parandamisega enam hakkama saada ja rakk hukkub.

ka põhjuseks, miks kiiritusega samal ajal on püütud kasutada keemiaravimeid, mis DNA-sünteesi kahjustuste parandamise käigus inhibeeriks. Häirunud DNA-sünteesi tõttu ei saa reparatsioonimehhanism adekvaatselt funktsioneerida ning seeläbi on suurem hulk kasvajarakke hukule määratud. Sellisel eesmärgil on enim kasutatavateks ühenditeks antimetaboliidid 5-FU, kapetsitabiin, gemtsitabiin, pemetrekseed, hüdroksüürea (7–10). Nimetatud ravimid inhibeerivad eeskätt nukleotiidide sünteesiks vajalikke ensüüme, mille tagajärjel väheneb DNA-sünteesiks vajamineva substraadi hulk.

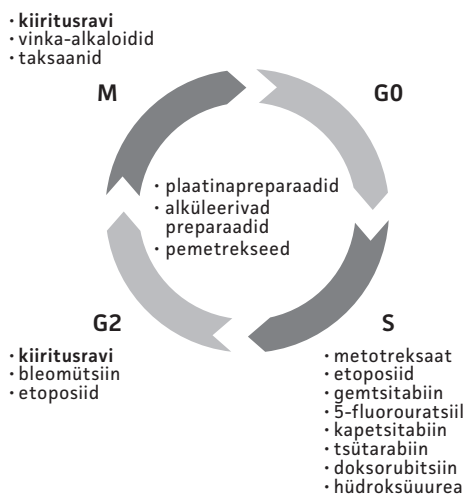
DNA reparatsiooniprotsessile mõjuvad pidurdavalt ka tsisplatiin, doksorubiitsiin, etoposiid ja lomustiin (8).

RAKUTSÜKLIST SÕLTUVAD KOOSTOIMED

Kiiritusravi ja keemiaravi koostoimel mõjutatakse kasvajarakke rakutsükli eri faasides. Terasima ja Tolmach (11) tõestasid juba 1963. aastal, et kasvajarakkude kiirgustundlikkus on seotud rakutsükli faasidega. Nimelt näitasid nad, et rakkude kiirgustundlikkus on G2- ja M-faasis ligikaudu kolm korda suurem võrreldes teiste rakutsükli faasidega. Seejuures peetakse kiirguse suhtes kõige resistentsemateks rakutsükli faasideks S- ja G1-faasi (3).

Ka enamikul keemiaravimitest on rakutsüklist sõltuv toime. Nii näiteks mõjub

suur osa keemiaravimeid S-faasis ning osa ka G2- ja M-faasis (vt jn 3). Kasutades S-faasis ehk kõige radioresistentsemas faasis toimivaid keemiaravimeid, on võimalik suur osa kiirguse suhtes mittetundlikke kasvajarakke elimineerida ning seeläbi



Joonis 3. Kiiritusravi ja keemiaravimite sõltuvus rakutsükli faasidest.

Kiiritusravi suhtes on kasvajarakud kõige tundlikumad rakutsükli G2- ja M-faasis ning kõige resistentsemad rakutsükli S-faasis. Kiiritusravi kasvavavastast efektiivsust on võimalik oluliselt suurendada, kasutades samal ajal keemiaravimeid, mis toimivad radioresistentse S-faasis. Samas saab osa keemiaravimitega kiirituse toimet võimendada ka G2- ja M-faasis. Plaatina- ja alküleerivad preparaadid toimivad rakutsüklist sõltumata.

oluliselt suurendada kiiritusravi kasvaja-vastast efektiivsust. Samas on võimalik kiiritusravi toimet võimendada ka ravimitega, mis toimivad kiirguse suhtes kõige tundlikumates rakutsükli faasides. Näiteks on taksaanid (dotsetakseel ja paklitakseel) võimelised mitoosi läbivaid rakke blokeerima, selle tagajärjel akumuleeruvad rakud G2- ja M-faasis (12). Sarnast toimet on kirjeldatud ka gemtsitabiini korral (13).

Mõned keemiaravimid kahjustavad kasvajakaraku DNA-molekuli rakutsüklit sõltumata. Parimaks näiteks siinkohal on kaua aega kasutusel olnud keemiaravimite tsisplatiin (14). Uuematest ravimitest on näidanud rakutsüklit sõltumatut toimet oksaliplatiin (14) ja ka pemetrekseed (15). Just sõltumatu toime tõttu rakutsükklisse on need ravimid kõige universaalsemateks kiiritusraviga kombineeritavateks ravimiteks.

SUURENENUD TOIME HÜPOKSILISTESSE RAKKUESSE

Soliidtuumorite (eriti suuremahuliste) puhul on kasvajat varustav veresoonte võrgustik tihti defektne (veresoonte vähesus, funktsioonihäired). Seetõttu ei saa osa kasvaja piirkondi piisavalt hapnikku ja toitaineid, mis omakorda põhjustab hüpoksiliste, happeliste ning lõpuks ka nekrootiliste muutuste tekke kasvajakoes. Hüpoksia kujuneb välja juba 100–150 µm kaugusel veresoonest ning hinnanguliselt arvatakse, et ligikaudu 50% kasvajast kannatab hapnikupuuduse all (7). Hüpoksilised kasvajakarad on kiirguse suhtes 2,5 kuni 3 korda resistentsemad kui hästi oksügeniseeritud rakud (16). Seda on kinnitanud ka kliinilised uuringud, kus on näidatud, et vere hemoglobiini ja tuumori pO₂ madalad väärtused on seotud halvemate ravitulemustega (17). Seetõttu on püütud leida ja kasutusele võtta ravimeid, mis toimiksid just hapnikuvaestes kasvaja piirkondades. Sellist selektiivset toimet on kirjeldatud näiteks mitomütsiinil ning tirapasamiinil. Viimane on inaktiivne eelühend, mis muutub aktiivseks toksiliseks ühendiks just hüpoksilises keskkonnas (18).

Suurem osa keemiaravimitest mõjutab aktiivselt prolifereeruvaid kasvajakarakke, mis üldjuhul asuvad hapnikuga hästi varustatud tuumoripiirkondades. Tavaliselt asuvad sellised rakud veresoonte vahetus läheduses ning seetõttu on nad ka süsteemsele keemiaravile rohkem kättesaadavad. Keemiaravimi toimel saab prolifereeruvat tuumorimassi vähendada ning seeläbi suurendada hüpoksiliste piirkondade hapnikuga varustatust. Viimane aga muudab eelnevalt radiorestantses staatuses olnud kasvajakaraku radiosensitiivseteks. Sellist toimet on kirjeldatud nii keemiaravimi paklitakseeli (19) kui ka uemate märklaudravimite hulka kuuluvate epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) inhibiitorite (20) kasutamisel. Samuti on leitud, et keemiaravist tingitud massiivne kasvajakarade vähene mine alandab kasvajakoes interstitiaalset rõhku, mille tagajärjel avanevad eelnevalt kokkusurutud veresoone ning verevarustus allesjäänud kasvajakoes paraneb (7).

REPOPULATSIOONI VÄHENDAMINE

Kiiritusravi iga fraktsiooni järel aset leidvat rakkude vähenemist püütakse tasakaalustada fraktsioonide vahele jääval perioodil kompensatoorse regeneratsiooni ehk repopulatsiooniga. Prekliinilistes ja kliinilistes uuringutes on näidatud, et kiiritusravi toimel kasvajakarade proliferatsioon kiireneb ning tekib niinimetatud aktseleereeritud repopulatsioon (21, 22). Seetõttu suurendaks igasugune vahelesegamine, mis kasvajakarade repopulatsiooni inhibeeriks, kiiritusravi kasvajakavast efektiivsust. Seda viimast ongi saavutatud kiiritusravi samaaegsel kombineerimisel keemiaraviga. Sellisel eesmärgil kombineeritakse kiiritusraviga eeskätt keemiaravimeid, mis pidurdavad kiireks kasvuks ja paljunemiseks vajalikku DNA-sünteesi rakutsükli S-faasis (5-FU) (8). Aktseleereeritud repopulatsiooni inhibeerivat toimet kasvajakoes on lisaks tavapärastele keemiaravimitele näidanud ka EGFR inhibiitorid (20, 23).

Tabel. Radiokemoteraapias enim kasutatavad näidustused ja raviprotokollid

Kasvaja paige	Näidustus	Kiiritusraviga koos kasutatavad keemia- ja märklaudravimid
Glioblastoom	postoperatiivne ravi	temosolomiid (26)
Pea- ja kaelapiirkonna kasvajakud	lokaalselt levinud kasvajate peamine ravimeetod, postoperatiivne ravi	tsisplatiin (27, 28) karboplatiin + 5-FU (29) tsetuksimaab (30)
Mitteväikerakuline kopsuvähk (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC)	lokaalselt levinud ja mitteoperaabelsete kasvajate peamine ravimeetod, preoperatiivne ravi	tsisplatiin + etoposiid (31) paklitakseel + karboplatiin (32)
Väikerakuline kopsuvähk (<i>small-cell lung cancer</i> , SCLC)	lokaalselt levinud kasvajate peamine ravimeetod	tsisplatiin + etoposiid (33)
Söögitoruvähk	lokaalselt levinud kasvajate peamine ravimeetod, postoperatiivne ravi	tsisplatiin + 5-FU (34) 5-FU + leukovoriin (35)
Maovähk	preoperatiivne ravi, postoperatiivne ravi	5-FU + paklitakseel (36) 5-FU + leukovoriin (35)
Pankreasevähk	postoperatiivne ravi, lokaalselt levinud kasvajate ravi	5-FU või kapetsitabiin (37, 38) gemtsitabiin (39)
Pärasoolevähk	preoperatiivne ravi, postoperatiivne ravi	5-FU + leukovoriin (40) kapetsitabiin (41)
Anaalkanalivähk	elundit säästev ravimeetod	5-FU + mitomütsiin (42)
Emakakaevavähk	lokaalselt levinud kasvajate peamine ravimeetod, postoperatiivne ravi	tsisplatiin + 5-FU (43, 44) tsisplatiin (44) tsisplatiin + gemtsitabiin (45)
Kusepõievähk	elundit säästev ravimeetod	tsisplatiin (46)
Sarkoom	preoperatiivne ravi	doksorubitsiin (47)

RADIORESISTENTSUSE VÄHENDAMINE

Kasvajarakkude radioresistentsuseni ja seeläbi nende kontrollimatu proliferatsioonini viib kompleksne mehhanism, kus osalevad mitmed kasvufaktorid, nende retseptorid ja erinevad signaali transduktsiooni teed. Seetõttu on viimasel ajal hulgaliselt testitud ka erinevate märklaudravimite koostoimet kiiritusraviga. Märklaudravimitega on võimalik spetsiifiliselt mõjutada radioresistentsusele kaasa aitavaid bioloogilisi protsesse. Kõige rohkem on praegu positiivseid prekliinilisi admeid EGFR inhibiitorite (24) ja antiangiogeneetiliste preparaatide (25) kohta. Kas praegused optimistlikud prekliinilised tulemused kinnitatakse ka tavapraktikasse, näitavad lähitulevikus avaldatavad arvukad juhuslikustatud kliinilised uuringud.

RADIOKEMOTERAAPIA NÄIDUSTUSED

Nagu käesoleva artikli esimesest poolest nähtub, baseerub kombineeritud radiokemoteraapia tugevatel bioloogilistel alustel. Seetõttu on suur ka kasvajapaikmete arv, mille puhul seda ravimeetodit rakendatakse. Radiokemoteraapiat kasutatakse

tihti esmase ja põhilise ravimeetodina elundit säästvat raviprotokollide raames (nt söögitoruvähi, anaalkanalivähi, kusepõievähi korral) ning kasvajapaikmete puhul, kus ravi efektiivsuse tagamisel on oluline osa kasvaja lokaalsel kontrollil (nt pea- ja kaelapiirkonna kasvajate ja pärasoolevähi puhul). Kombinatsioonis operatiivse raviga võib radiokemoteraapiat rakendada ka preoperatiivselt (nt kopsuvähk, pärasoolevähk) või postoperatiivselt (nt glioblastoom, maovähk, emakakaevavähk).

Kuna nii kiiritus- kui ka keemiaravi tekitavad haigusest mittehaaratud kudedes ja elundites kõrvaltoimeid, tuleb nende kahe raviviisi kombineerimisel seda kindlasti ka arvestada. Valida tuleb raviskeemid, kus medikamentoosest ravist ja kiiritusravist tingitud kõrvaltoimed ei ühtiks, s.t et raviviisidel oleks erinev toksilisuse profiil. Alati tuleb hinnata ka intensiivsemast ravist saadavat kasu ning olla kindel, et rohkemate kõrvaltoimete tekitamine on just n-ö see hind, mida patsient on nõus maksma.

Tõendus põhisel enim kasutatavad radiokemoteraapia paikmepõhised raviprotokollid on üles loetud tabelis.

Kokkuvõtteks võib öelda, et nüüdisaegset kiiritusravi ei ole võimalik läbi viia, omamata tugevaid teadmisi ja oskusi ka medikamentooses vähiravis. Radiokemoterapia baseerub tugevatel bioloogilistel alustel ning liialdamata võib väita, et suur osa viimastel aastakümnetel onkoloogias aset leidnud edusammudest on tingitud just nimelt selle ravimeetodi juurutamisest. Praegu kasutatavatele arvukatele radio-

kemoterapia raviprotoколлilidele lisandub pidevalt uusi, nii keemiaravimeid kui ka märklaudravimeid sisaldavaid kombinatsioone. See aga rõhutab veelgi, et tänapäevane ja ka tuleviku onkopsüüfiline ravi on kombineeritud ning nõuab opereerivate kirurgide ja kliiniliste onkoloogide toimivat koostööd.

Jana.Jaal@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Stenbeck T. Mitteilungen der Grenzgebiet Medizin und Chirurgie 1900;6:347.
2. Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, et al. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project. *Radiother Oncol* 2005;75:355–65.
3. Stewart F, Bartelink H. The combination of radiotherapy and chemotherapy. In: Steel G, ed. *Basic clinical radiobiology*. 3rd ed. London: Arnold; 2002.
4. Radford IR. Evidence for a general relationship between the induced level of DNA double-strand breakage and cell-killing after X-irradiation of mammalian cells. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1986;49:611–20.
5. Begg AC. Cisplatin and radiation: interaction probabilities and therapeutic possibilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1183–9.
6. An Q, Robins P, Lindahl T, et al. 5-fluorouracil incorporated into DNA is excised by the Smug1 DNA glycosylase to reduce drug cytotoxicity. *Cancer Res* 2007;67:940–5.
7. Choy H, MacRae R, Story M. Basic concepts of chemotherapy and irradiation interaction. In: Halperin E, Perez C, Brady L, eds. *Principles and practice of radiation oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
8. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm – general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:86–100.
9. Lawrence TS, Tepper JE, Blackstock AW. Fluoropyrimidine-radiation interactions in cells and tumors. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:260–6.
10. Lawrence TS, Blackstock AW, McGinn C. The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic agents. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:13–21.
11. Terasima T, Tolmach LJ. Variations in several responses of HeLa cells to x-irradiation during the division cycle. *Biophys J* 1963;3:11–33.
12. Milas L, Milas MM, Mason KA. Combination of taxanes with radiation: preclinical studies. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:12–26.
13. Milas L, Fujii T, Hunter N, et al. Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine. *Cancer Res* 1999;59:107–14.
14. Wilson GD, Bentzen SM, Harari PM. Biologic basis for combining drugs with radiation. *Semin Radiat Oncol* 2006;16:2–9.
15. Bischof M, Huber P, Stoffregen C, et al. Radiosensitization by pemetrexed of human colon carcinoma cells in different cell cycle phases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:289–92.
16. Vaupel P. Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:198–206.
17. Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, et al. Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:778–87.
18. Reddy SB, Williamson SK. Tirapazamine: a novel agent targeting hypoxic tumor cells. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:77–87.
19. Milas L, Hunter N, Mason KA, et al. Tumor reoxygenation as a mechanism of taxol-induced enhancement of tumor radioresponse. *Acta Oncol* 1995;34:409–12.
20. Krause M, Ostermann G, Petersen C, et al. Decreased repopulation as well as increased reoxygenation contribute to the improvement in local control after targeting of the EGFR by C225 during fractionated irradiation. *Radiother Oncol* 2005;76:162–7.
21. Hermens AF, Barendsen GW. The proliferative status and clonogenic capacity of tumour cells in a transplantable rhabdomyosarcoma of the rat before and after irradiation with 800 rad of X-rays. *Cell Tissue Kinet* 1978;11:83–100.
22. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131–46.
23. Kim JJ, Tannock IF. Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure. *Nat Rev Cancer* 2005;5:516–25.
24. Zips D, Krause M, Yaromina A, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitors for radiotherapy: biological rationale and preclinical results. *J Pharm Pharmacol* 2008;60:1019–28.
25. Wachsberger P, Burd R, Dicker AP. Tumor response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction. *Clin Cancer Res* 2003;9:1957–71.
26. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459–66.
27. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92–8.
28. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945–52.
29. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:69–76.
30. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567–78.

31. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454–60.
32. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883–91.
33. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054–60.
34. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999;281:1623–7.
35. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725–30.
36. Ajani JA, Winter KA, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953–8.
37. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019–26.
38. Shinchi H, Takao S, Noma H, et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:146–50.
39. Blackstock AW, Mornex F, Partensky C, et al. Adjuvant gemcitabine and concurrent radiation for patients with resected pancreatic cancer: a phase II study. *Br J Cancer* 2006;95:260–5.
40. Bosset JF, Calais G, Daban A, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 2004;40:219–24.
41. Das P, Lin EH, Bhatia S, et al. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine versus protracted infusion 5-fluorouracil for rectal cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1378–83.
42. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1914–21.
43. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137–43.
44. Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:2804–10.
45. Duenas-Gonzales A, Zarba J, Alcedo J, et al. A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009;27:18.
46. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;60:62–7; discussion 67–8.
47. Pisters PW, Patel SR, Prieto VG, et al. Phase I trial of preoperative doxorubicin-based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2004;22:3375–80.

SUMMARY

Biological basis of concomitant radiochemotherapy and clinical indications for it

The majority of recent achievements in oncology are based on the introduction of the concomitant use of radiotherapy and chemotherapy (radiochemotherapy). This has been made possible owing to successful technological improvements in radiotherapy (use of modern linear accelerators and new irradiation techniques) as well as the introduction of novel chemotherapy agents and targeted therapies. Radiochemotherapy is based on a strong biological rationale.

Concomitantly used chemotherapy decreases the risk for systemic spread of cancer and intensifies the effect of local radiotherapy. Radiochemotherapy is frequently used with organ-preserving intent and in almost all malignancies in which locoregional control is necessary. The preoperative or postoperative use of this treatment option points to the need for interactive cooperation between surgeons and clinical oncologists.