

Co z tą radioterapią w leczeniu raka odbytnicy?

What about radiotherapy for rectal cancer?

Department of General, Colorectal and Multiorgan Trauma Clinical Surgery,
Medical University of Silesia in Katowice

Streszczenie

Rak odbytnicy stanowi jedno z najtrudniejszych wyzwań w onkologii ze względu na wysokie ryzyko nawrotów oraz liczne powikłania związane z leczeniem. W ostatnich dziesięcioleciach nastąpił znaczący postęp w leczeniu tego nowotworu, głównie dzięki wprowadzeniu techniki całkowitego wycięcia mezorektum (TME) oraz zastosowaniu okołoperacyjnej radioterapii i chemioterapii. Technika TME, rozwinięta w latach 80. XX wieku, zrewolucjonizowała chirurgię raka odbytnicy, znacząco redukując częstość nawrotów miejscowych i poprawiając wyniki leczenia. Dodatkowo, wdrożenie radioterapii okołoperacyjnej, zarówno w formie terapii neoadiuwantowej, jak i adiuwantowej, przyczyniło się do dalszej redukcji ryzyka wznowy nowotworu i poprawy przeżywalności pacjentów. Całkowita terapia neoadiuwantowa (TNT) zyskuje na znaczeniu jako podejście w leczeniu raka odbytnicy w stadium II-III. TNT łączy chemioradioterapię (ChRT) z chemioterapią przed operacją i pokazuje obiecujące wyniki. Badania fazy II i III, takie jak RAPIDO i UNICANCER-PRODIGE 23, wykazały, że TNT prowadzi do wyższych wskaźników całkowitej odpowiedzi patologicznej, poprawia długoterminowe przeżycie (DFS), obniża wczesne powikłania oraz zmniejsza ryzyko nawrotów miejscowych. Nie ustalono jednak, czy lepsze wyniki daje wcześniejsze podanie chemioterapii czy ChRT. Badania także porównywały TNT z konwencjonalnymi terapiami, wskazując na korzyści w kontekście skuteczności leczenia i mniejszej toksyczności. W artykule omówiono różne podejścia do leczenia okołoperacyjnego ze szczególnym uwzględnieniem radioterapii. Przedstawione zostały także najnowsze badania kliniczne, które wskazują na dalsze możliwości poprawy wyników leczenia poprzez optymalizację terapii skojarzonej.

Summary

Rectal cancer represents one of the most difficult oncological challenges due to its high risk of recurrence and multiple treatment complications. Recent decades have witnessed significant advances in the treatment of this malignancy, mainly due to the introduction of Total Mesorectal Excision and the use of perioperative radiation therapy and chemotherapy. Total mesorectal excision, developed in the 1980s, revolutionised rectal cancer surgery, significantly reducing local recurrence rates and improving treatment outcomes. Additionally, the implementation of both neoadjuvant and adjuvant perioperative radiation therapy has further reduced the risk of recurrence and improved patient survival. Complete neoadjuvant therapy (CNT) is gaining importance as an approach in the treatment of stage II-III rectal cancer. CNT combines chemoradiotherapy (ChRT) with chemotherapy before surgery and shows promising results. Phase II and III studies, such as RAPIDO and UNICANCER-PRODIGE 23, have shown that CNT leads to higher rates of complete pathological response, improves long-term survival (DFS), reduces early complications, and reduces the risk of local recurrence. However, it is not clear whether earlier chemotherapy or ChRT provides

Słowa kluczowe

rak odbytnicy, radioterapia,
neoadiuwantowa, chemioradioterapia

Keywords

rectal cancer, radiation therapy,
neoadjuvant, chemoradiotherapy

better results. Studies have also compared CNT with conventional therapies, indicating benefits in terms of treatment efficacy and lower toxicity. The paper discusses various approaches to perioperative management with a special focus on radiation therapy. It also presents recent clinical trials suggesting the possibility of further improvement of treatment outcomes by optimising combination therapy.

Rak odbytnicy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów przewodu pokarmowego, stanowiąc istotne wyzwanie kliniczne ze względu na swoją złożoność i skłonność do nawrotów. W ostatnich latach postęp w diagnostyce oraz terapiach onkologicznych znacznie poprawił wyniki leczenia, jednak rak odbytnicy nadal pozostaje trudnym w terapii schorzeniem, wymagającym zastosowania wielokierunkowego podejścia terapeutycznego.

Historycznie podejście do leczenia raka odbytnicy opierało się głównie na interwencjach chirurgicznych, które w tamtym czasie miały jednak wiele ograniczeń. Operacje były obciążone wysokim ryzykiem powikłań, a wskaźniki nawrotów miejscowych były alarmująco wysokie. Niska precyzja chirurgiczna oraz brak zaawansowanych technik wspomagających powodowały, że wielu pacjentów cierpiało z powodu poważnych powikłań, takich jak nietrzymanie stolca, co miało znaczący wpływ na jakość życia.

Przełomem w chirurgicznym leczeniu raka odbytnicy było wprowadzenie techniki całkowitego wycięcia mezorektum (TME) przez holenderskiego chirurga Richarda J. Healda w latach 80. XX wieku.

Wyniki leczenia po wprowadzeniu TME były imponujące. W licznych badaniach wykazano, że TME znacząco redukuje ryzyko nawrotów miejscowych do poziomu poniżej 10%, co stanowiło ogromną poprawę w porównaniu z wcześniejszymi technikami chirurgicznymi. Dodatkowo, precyzyjna resekcja mezorektum zmniejszyła liczbę powikłań związanych z przewodem pokarmowym, co przekładało się na lepszą jakość życia pacjentów.

Jednym z kluczowych elementów współczesnego leczenia raka odbytnicy jest radioterapia okołoperacyjna, która odgrywa istotną rolę w redukcji ryzyka wznowy nowotworu oraz poprawie przeżywalności pacjentów. Celem tego artykułu jest szczegółowe omówienie roli radioterapii okołoperacyjnej w leczeniu raka odbytnicy, ze szczególnym uwzględnieniem jej zastosowania w ramach podejścia neoadiuwantowego i adiuwantowego. Przedstawione zostaną najnowsze badania kliniczne, które podkreślają znaczenie tej metody, a także omówione zostaną potencjalne korzyści i wyzwania związane z jej stosowaniem w praktyce klinicznej.

Neoadiuwantowa/adiuwantowa terapia w przypadku raka odbytnicy w stadium II (T3-4, choroba bez przerzutów do węzłów chłonnych z naciekiem guza przez ścianę mięśniową) lub stadium III (choroba z przerzutami do węzłów chłonnych bez odległych przerzutów) zazwyczaj obejmuje leczenie lokoregionalne z powodu stosunkowo wysokiego ryzyka nawrotu miejscowego. Ryzyko to jest związane z bliskim sąsiedztwem odbytnicy ze strukturami miednicy i narządami, brakiem otaczającej odbytnicę surowicówki oraz trudnościami technicznymi związanymi z uzyskaniem szerokich marginesów chirurgicznych podczas resekcji. W przeciwieństwie

Rectal cancer (RC) is one of the most common gastrointestinal malignancies, posing a significant clinical challenge due to its complexity and tendency to recur. Although recent advances in cancer diagnosis and therapies have significantly improved treatment outcomes, RC remains a difficult clinical problem, requiring a multidirectional therapeutic approach.

Historically, RC treatment approaches were based mainly on surgical interventions, which at the time, however, had many limitations. Surgeries were characterised by a high risk of complications, and local recurrence rates were alarmingly high. Low surgical precision and the lack of advanced supportive techniques meant that many patients experienced serious complications, such as faecal incontinence, significantly impacting their quality of life. The introduction of Total Mesorectal Excision (TME) by Dutch surgeon Richard J. Heald in the 1980s was a breakthrough in the surgical treatment of rectal cancer.

Treatment outcomes with TME have been impressive. Multiple studies have shown that TME significantly reduced the risk of local recurrence to < 10%, which was a considerable improvement over previous surgical techniques. Additionally, precise resection of the mesorectum reduced the number of gastrointestinal (GI) complications, resulting in a better quality of life for patients.

Perioperative radiation therapy (RT), which plays an important role in reducing the risk of tumour recurrence and improving patient survival rates, is one of the key elements of modern rectal cancer treatment. The aim of this paper was to discuss in detail the role of perioperative RT in the treatment of rectal cancer, with particular emphasis on its use as part of neoadjuvant and adjuvant approaches. Recent clinical trials highlighting the importance of this modality will also be presented, along with its potential benefits and challenges in clinical practice. Neoadjuvant/adjuvant therapy for stage II (T3-4, no lymph node involvement with invasion through the muscular wall) or stage III (lymph node involvement, but no distant metastasis) rectal cancer usually includes locoregional treatment due to the relatively high risk of local recurrence. This risk is related to the close proximity of the rectum to pelvic structures and organs, the lack of surrounding rectal serosa, and the technical difficulties associated with obtaining wide surgical margins during resection. In contrast, adjuvant treatment of colon cancer (CC) focuses more on preventing distant metastasis, and the rate of local recurrence is lower.

Although RT is associated with reduced RC recurrence rates, it also involves a higher risk of radiation-induced reactions (e.g., radiation-induced trauma, haematologic disease) compared to surgery alone (1). Some patients with a lower risk of local recurrence (e.g., T3 N0 M0 proximal rectal cancer

do tego, leczenie adiuwantowe raka okrężnicy koncentruje się bardziej na zapobieganiu przerzutom odległym, ponieważ w przypadku tej choroby występuje niższa częstość nawrotów miejscowych.

Chociaż radioterapia (RT) wiąże się ze zmniejszeniem częstości nawrotów miejscowych raka odbytnicy, jest również związana z większym odczynem popromiennym (np. uraz wywołany promieniowaniem, choroby hematologiczne) w porównaniu z samą chirurgią (1). Niektórzy pacjenci z chorobą o mniejszym ryzyku nawrotu miejscowego (np. proksymalny rak odbytnicy w stadium T3, N0, M0, charakteryzujący się wolnymi marginesami radiologicznymi i korzystnymi cechami prognostycznymi) mogą być odpowiednio leczeni chirurgicznie i adiuwantowo chemioterapią. Jednakże według retrospektywnego badania 22% ze 188 pacjentów z rakiem odbytnicy w stadium T3 N0 M0, którzy zostali klinicznie zdiagnozowani za pomocą EUS lub MRI, a następnie otrzymali przedoperacyjną chemioradioterapię, miało zajęte węzły chłonne w badaniu histopatologicznym. Wyniki te sugerują, że wielu pacjentów ma zaniżony staging i skorzystałoby na chemioradioterapii przedoperacyjnej. Dlatego też wytyczne zalecają przedoperacyjne leczenie pacjentów z chorobą w stadium T3, N0 (2).

Terapia skojarzona, składająca się z chirurgii, chemioterapii opartej na fluoropirymidynie z radioterapią na obszar miednicy (ChRT), jest zalecana dla większości pacjentów z rakiem odbytnicy w stadium II lub III. Schematy okołoperacyjnej radioterapii miednicy w leczeniu pacjentów z rakiem odbytnicy w stadium II/III są nadal badane. Obecne wytyczne zalecają kilka możliwych sekwencji terapii, w zależności od różnych czynników i odpowiedzi na początkową terapię.

CAŁKOWITA TERAPIA NEOADIUWANTOWA

Podejście terapeutyczne dla raka odbytnicy w stadium II lub III, obejmujące kursy chemioRT, w tym chemioterapię stosowaną, jako terapię neoadiuwantową przed zabiegiem operacyjnym zyskuje na znaczeniu. To podejście, zwane całkowitą terapią neoadiuwantową (TNT), zostało po raz pierwszy przetestowane w kilku małych badaniach fazy II, ale ostatnio zostało poparte danymi z badań III fazy (3).

W hiszpańskim randomizowanym badaniu II fazy GCR-3 (4) pacjentów losowo przydzielano do otrzymania indukcyjnej ChT przed ChRT lub po operacji. Zaobserwowano podobny poziom całkowitej odpowiedzi patologicznej oraz 5-letnie DFS i OS, a chemioterapia indukcyjna wydawała się mniej toksyczna i lepiej tolerowana. Badanie GCR-3 dostarczyło podstaw do badania RAPIDO i wykazało, że podejście TNT obniżyło wczesny odczyn popromienny i przyniosło podobne wyniki w porównaniu z tradycyjnym podejściem. Zbiorcza analiza dwóch badań fazy II, EXPERT i EXPERT-C (5), oceniła bezpieczeństwo i skuteczność neoadiuwantowej chemioterapii, po której nastąpiły ChRT i operacja. Spośród 269 pacjentów, którzy zostali włączeni, 91,1% ukończyło chemioterapię, 88,1% – ChRT, a 89,2% przeszło operację. Pięcioletnie wskaźniki PFS i OS wynosiły odpowiednio 66,4 i 73,3%. Inne badanie fazy II porównujące wskaźniki odpowiedzi u pacjentów z rakiem odbytnicy w stadium II-III leczonych samą ChRT

with negative radiographic margins and favourable prognostic factors) can be adequately treated with surgery and adjuvant chemotherapy (ACT). However, one retrospective study has shown that 22% of 188 patients with T3 N0 M0 rectal cancer who were clinically diagnosed by EUS or MRI and subsequently received preoperative chemoradiotherapy (CRT) presented with lymph node involvement on histopathology. These findings suggest that many patients are under-staged and would benefit from preoperative CRT. Therefore, the guidelines recommend preoperative treatment for patients with T3 N0 disease (2).

Combination therapy, consisting of surgery, fluoropyrimidine-based CT with pelvic RT, is recommended for most patients with stage II or III rectal cancer. Perioperative pelvic RT regimens for stage II/III patients are still under investigation. Current guidelines recommend several possible sequences of therapy, depending on a variety of factors and response to initial treatment.

TOTAL NEOADJUVANT THERAPY

A therapeutic approach for stage II or III rectal cancer including courses of CRT, including preoperative neoadjuvant chemotherapy, is gaining attention. This approach, referred to as total neoadjuvant therapy (TNT), was first assessed in several small phase II trials, but has recently been supported by phase III trials (3).

In the Spanish GCR-3 randomised phase II trial (4), patients were randomly assigned to receive induction CT before CRT or postoperatively. Similar levels of pathological complete response (pCR) and 5-year DFS and OS were observed, and induction CT appeared to be less toxic and better tolerated. The GCR-3 trial provided the basis for the RAPIDO trial and showed that TNT reduced early post-radiation reaction and produced similar outcomes compared to the conventional approach. A pooled analysis of two phase II trials, EXPERT and EXPERT-C (5), assessed the safety and efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NCT) followed by CRT and surgery. Of the 269 patients who were included, 91.1% completed CT, 88.1% completed CRT, and 89.2% underwent surgery. The 5-year PFS and OS rates were 66.4 and 73.3%, respectively. Another phase II trial comparing response rates in patients with stage II-III RC treated with CRT alone or CRT + preoperative FOLFOX showed that FOLFOX was independently associated with higher pCR rates, with the highest and lowest pCR rate (38 and 18%, respectively) after 6 cycles of neoadjuvant FOLFOX and CRT alone, respectively (6). However, it is difficult to determine whether the higher pCR with FOLFOX was due to its longer duration, the longer interval between CRT and surgery, or a combination of these two factors.

The TNT approach was recently assessed in a phase III study. RAPIDO, a randomised phase III trial, compared the standard therapeutic approach (CRT followed by TME and then optional adjuvant chemotherapy) with the experimental

lub ChRT + przedoperacyjną terapią FOLFOX przed resekcją wykazało, że podanie FOLFOX było niezależnie związane z wyższymi wskaźnikami całkowitej odpowiedzi patologicznej, przy czym najwyższy wskaźnik odpowiedzi całkowitej (38%) wystąpił po 6 cyklach neoadjuwantowego FOLFOX, a najniższy (18%) w grupie, która otrzymała tylko ChRT (6). Trudno jednak ustalić, czy wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi patologicznej przy FOLFOX wynikał z dłuższego czasu trwania FOLFOX, dłuższego okresu między ChRT a operacją, czy też z kombinacji tych dwóch czynników.

Niedawno podejście TNT zostało przetestowane w badaniach fazy III. RAPIDO, randomizowane badanie fazy III, porównało standardowe podejście terapeutyczne (ChRT, po którym następuje TME, a następnie opcjonalna chemioterapia adiuwantowa) z eksperymentalnym podejściem TNT (krótka radioterapia, po której następuje chemioterapia przed TME) u 912 pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy. Trzy lata po randomizacji wskaźnik niepowodzenia leczenia związanego z chorobą wynosił 23,7% przy TNT w porównaniu z 30,4% przy standardowym leczeniu. Nie stwierdzono różnic w drugorzędowym punkcie końcowym OS. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 38% grupy TNT i 34% grupy standardowej terapii (7). Inne randomizowane badanie fazy III, UNICANCER-PRODIGE 23, porównało podejście neoadjuwantowe obejmujące zarówno FOLFIRINOX, jak i ChRT przed TME ze standardowym podejściem neoadjuwantowego ChRT poprzedzającego TME u 461 pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy. Obie grupy po TME były leczone adiuwantowo FOLFOX, chociaż czas trwania leczenia adiuwantowego był krótszy w grupie, która otrzymała neoadjuwantową chemioterapię. Po medianie obserwacji wynoszącej 46,5 miesiąca, 3-letnie DFS wynosiło 76% w grupie, która otrzymała TNT, w porównaniu z 69% w grupie standardowej terapii. W całym okresie leczenia zdarzenia niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów w grupie neoadjuwantowej chemioterapii i u 23% w grupie standardowej terapii. W grupie TNT nie wystąpiły zgony pooperacyjne w ciągu 30 dni, podczas gdy w grupie standardowej terapii wystąpiło 5 zgonów (8).

Wyniki te zostały również poparte przeglądem systematycznym i metaanalizami, które wykazały wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi patologicznej przy TNT. W retrospektywnej analizie kohortowej jednej instytucji u pacjentów z rakiem odbytnicy T3-4 lub z przerzutami do węzłów chłonnych pacjenci w grupie TNT otrzymali większy odsetek planowanej dawki chemioterapii niż ci w grupie chemioterapii adiuwantowej. Wskaźniki całkowitej odpowiedzi wynosiły 36 i 21% w grupach TNT i adiuwantowej chemioterapii (9).

Nie ustalono, czy w przypadku TNT lepiej jest rozpocząć od chemioterapii, a następnie przejść do ChRT, czy odwrotnie. Wyniki badania fazy II Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma (OPRA) sugerują, że rozpoczęcie leczenia od ChRT może poprawić przeżycie DFS. Randomizowane badanie fazy II CAO/ARO/AIO-12 również porównało podejście TNT z zastosowaniem chemioterapii indukcyjnej z FOLFOX, po której następuje ChRT z 5-FU/oksaliplatiną lub ChRT, po której jest chemioterapia. To badanie wykazało, że zaczęcie od

TNT approach (short-course RT followed by CT before TME) in 912 patients with locally advanced RC. Three years after randomisation, the disease-related treatment failure rate was 23.7% with TNT vs. 30.4% with standard treatment. There were no differences in the secondary endpoint of OS. Serious adverse events (SAEs) occurred in 38% of the TNT group and 34% of the standard therapy group (7). Another randomised phase III study, UNICANCER-PRODIGE 23, compared a neoadjuvant approach including both FOLFIRINOX and CRT before TME with the standard approach of neoadjuvant CRT prior to TME in 461 patients with locally advanced RC. Both groups received adjuvant FOLFOX after TME, although it was shorter in the group receiving NCT. After a median follow-up of 46.5 months, the 3-year DFS was 76% in the TNT vs. 69% in the standard therapy group. Throughout the entire treatment period, AEs occurred in 11% of patients in the NCT group and in 23% in the standard therapy group. There were no deaths within postoperative 30 days in the TNT group, and five deaths in the standard therapy group (8).

These findings were also supported by systematic reviews and meta-analyses showing a higher rate of pCR with TNT. A retrospective cohort analysis conducted in patients with T3-4 rectal cancer or lymph node involvement showed that patients in the TNT group received a higher percentage of the planned chemotherapy dose than those in the ACT group. Complete response rates were 36 and 21% in the TNT and ACT groups, respectively (9).

It has not been determined whether it is better for TNT to start with CT and then proceed to CRT, or the other way round. Phase II Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma (OPRA) trial suggested that starting treatment with CRT may improve DFS. The CAO/ARO/AIO-12 randomised phase II trial also compared the TNT approach of induction CT vs. FOLFOX followed by CRT with 5-FU/oxaliplatin or CRT followed by CT. This study showed that starting with CRT led to higher CRT completion rates, but lower CT completion rates compared to chemotherapy first. Pathological complete response occurred in 17% of patients who received CT first and in 25% of patients who received CRT first. A secondary analysis of long-term outcomes (median 43 months) from the CAO/ARO/AIO-12 trial showed similar results between the two groups, including 3-year DFS (73% for both groups), a 3-year rate of local recurrence (6 vs. 5%) and distant metastasis (18 vs. 16%). Chronic post-radiation reactions occurred in 11.8% of patients who first received CT vs. 9.9% of patients who first received CRT. Collectively, these data suggest that the TNT approach using CRT followed by CT results in a higher rate of pCR, with no significant differences in DFS, local recurrence, distant metastasis or toxicity (10).

Several studies have investigated the use of FOLFIRINOX and FOLFOXIRI as NCT for locally advanced rectal cancer. UNICANCER-PRODIGE 23 randomised phase III trial was one of these studies. The prospective phase II FORTUNE study

ChRT prowadziło do wyższych wskaźników ukończenia CRT, ale niższych wskaźników ukończenia chemioterapii w porównaniu najpierw z chemioterapią. Całkowita odpowiedź patologiczna wystąpiła u 17% pacjentów, którzy otrzymali najpierw chemioterapię i u 25% pacjentów, którzy otrzymali najpierw ChRT. Wtórna analiza wyników długoterminowych (mediana 43 mies.) z badania CAO/ARO/AIO-12 wykazała podobne rezultaty między dwiema grupami, w tym 3-letnie DFS (73% dla obu grup), 3-letnią częstość nawrotów miejscowych (6 vs 5%) i przerzutów odległych (18 vs 16%). Przewlekły odczyn popromienny po leczeniu wystąpił u 11,8% pacjentów, którzy najpierw otrzymali chemioterapię, w porównaniu z 9,9% pacjentów, którzy najpierw otrzymali ChRT. Zbiorczo, dane te sugerują, że podejście TNT z zastosowaniem ChRT, a następnie chemioterapii skutkuje wyższym wskaźnikiem całkowitej odpowiedzi patologicznej, przy braku znaczących różnic w DFS, nawrotach miejscowych, przerzutach odległych czy toksyczności (10).

Kilka badań dotyczyło stosowania FOLFIRINOX lub FOLFOXIRI jako chemioterapii neoadiuwantowej w przypadku miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy. Jednym z tych badań było randomizowane badanie fazy III UNICANCER-PRODIGE 23. Prospektywne badanie fazy II FORTUNE badało stosowanie FOLFOXIRI jako terapii początkowej u pacjentów z rakiem odbytnicy w stadium II lub III. Po wstępnej chemioterapii pacjenci byli leczeni chirurgicznie lub RT/ChRT przed operacją, w zależności od odpowiedzi na wstępne leczenie FOLFOXIRI. Wśród 103 pacjentów, którzy ukończyli terapię neoadiuwantową, wskaźniki całkowitej odpowiedzi patologicznej i zmniejszenia stopnia zaawansowania guza wynosiły odpowiednio 20,4 i 42,7%. Inne badanie fazy II dotyczące pacjentów z dodatnimi węzłami chłonnymi, cT4 lub wysokiego ryzyka T3 raka odbytnicy badało zastosowanie indukcyjnego FOLFOXIRI z bewacyzumabem, po którym następowało ChRT oparte na capecytabinie z bewacyzumabem. Operacja została przeprowadzona 8 tygodni po zakończeniu ChRT. Spośród 49 zarejestrowanych pacjentów 44 ukończyło operację, a 2-letnie DFS wyniosło 80%. Ważne jest, aby zauważyć, że badania oceniające TNT z zastosowaniem FOLFIRINOX lub FOLFOXIRI porównywały schemat TNT ze standardowym podejściem przedoperacyjnego ChRT, a nie ze strategią TNT z zastosowaniem FOLFOX, dlatego dostępne dane do porównania FOLFOX i FOLFIRINOX w tym kontekście są niewystarczające (11).

Podejście TNT wykazało znaczne korzyści, wyższe wskaźniki całkowitej odpowiedzi patologicznej i dłuższe PFS, ułatwiało resekcję oraz poprawę tolerancji i liczby ukończonych chemioterapii. Dla niektórych pacjentów operacja może nie być niezbędna, jeśli w wyniku terapii neoadiuwantowej osiągnięta zostanie całkowita odpowiedź patologiczna.

PRZEDOPERACYJNA ChRT

Gdy nie stosuje się podejścia TNT, przedoperacyjna ChRT zalecana jest pacjentom z rakiem odbytnicy w stadium II-III. Pooperacyjna ChRT jest zalecana, jeżeli w wyniku badania preparatu pooperacyjnego zostanie zwiększony stopień zaawansowania choroby.

Duże, prospektywne, randomizowane badanie niemieckiej grupy badającej raka odbytnicy (badanie CAO/ARO/

assessed FOLFOXIRI as an initial therapy in patients with stage II or III RC. After initial CT, patients were underwent surgery or received preoperative RT/CRT, depending on their response to the initial FOLFOXIRI regimen. Among the 103 patients who completed neoadjuvant therapy, the pCR rates and tumour stage reduction were 20.4 and 42.7%, respectively. Another phase II study in patients with node-positive, cT4 or high-risk T3 rectal cancer assessed induction FOLFOXIRI plus bevacizumab followed by capecitabine-based CRT plus bevacizumab. Surgery was performed 8 weeks after CRT completion. Of the 49 patients enrolled, 44 completed surgery, and the 2-year DFS rate was 80%. It is important to note that the studies evaluating TNT with FOLFIRINOX or FOLFOXIRI compared the TNT regimen with the standard preoperative CRT approach rather than the TNT strategy with FOLFOX, and therefore the available data to compare FOLFOX and FOLFIRINOX in this context are insufficient (11). The TNT approach has shown significant benefits, higher pCR rates and longer PFS, easier resection, as well as improved CT tolerability and completion rates. For some patients, surgery may not be necessary if pCR is achieved with neoadjuvant therapy.

PREOPERATIVE CRT

When the TNT approach is not used, preoperative CRT is recommended for patients with stage II-III rectal cancer. Postoperative CRT is recommended if the postoperative specimen indicates a higher stage of the disease.

A large, prospective, randomised trial conducted by the German Rectal Cancer Study Group (CAO/ARO/AIO-94 trial) compared preoperative and postoperative CRT in the treatment of stage II-III rectal cancer. It showed that preoperative therapy was associated with a significant reduction in local recurrence (LR) (6 vs. 13%; $p = 0.006$) and lower treatment-related toxicity (27 vs. 40%; $p = 0.001$), although OS was similar in both groups. The long-term follow-up of this study was later published. Ten-year LR was maintained at 7.1 and 10.1% for pre- and post-operative treatment, respectively ($p = 0.048$). The 10-year OS was again similar between groups (59.6 and 59.9%, respectively; $p = 0.85$), as were DFS and the rates of distant metastases (12, 13).

The presumed advantages of preoperative RT, as opposed to postoperative RT, are associated with both tumour response to treatment and the protection of healthy tissue. Reducing tumour volume can facilitate resection and increase the likelihood of sphincter-sparing procedure. Although some studies indicate that preoperative RT or CRT is associated with higher rates of sphincter sparing surgery in RC patients, this conclusion is not supported by two meta-analyses of randomised trials on preoperative CRT for RC (14). Second, irradiating tissue that has not yet undergone surgery and is better oxygenated may increase sensitivity to RT. Third, preoperative RT can help avoid RT-induced injury to the small bowel trapped in the pelvis by postsurgical adhesions. Finally,

AIO-94) porównało przed- i pooperacyjną ChRT w leczeniu raka odbytnicy w stadium II-III. Wyniki tego badania wskazywały, że terapia przedoperacyjna wiązała się ze znaczną redukcją nawrotów miejscowych (6 vs 13%; $P = 0,006$) i mniejszą toksycznością związaną z leczeniem (27 vs 40%; $P = 0,001$), chociaż OS był podobny w obu grupach. Później opublikowano długoterminowe obserwacje tego badania. Dziesięcioletni LR utrzymywał się na poziomie odpowiednio 7,1 i 10,1% w przypadku przed- i pooperacyjnego leczenia ($P = 0,048$). OS po 10 latach ponownie był podobny między grupami (odpowiednio 59,6 i 59,9%; $P = 0,85$), podobnie jak DFS i występowanie odległych przerzutów (12, 13).

Domniemane zalety radioterapii przedoperacyjnej, w przeciwieństwie do radioterapii pooperacyjnej, mają związek zarówno z odpowiedzią nowotworu na leczenie, jak i z ochroną zdrowej tkanki. Zmniejszenie objętości guza może ułatwić resekcję i zwiększyć prawdopodobieństwo wykonania procedury oszczędzającej zwieracz. Chociaż niektóre badania wskazują, że radioterapia przedoperacyjna lub ChRT wiąże się z częstszym oszczędzaniem zwieracza u pacjentów z rakiem odbytnicy, to wniosku tego nie potwierdzają dwie metaanalizy randomizowanych badań dotyczących przedoperacyjnej ChRT w leczeniu raka odbytnicy (14). Po drugie, napromieniowanie tkanki, która nie przeszła jeszcze operacji i jest lepiej natleniona, może zwiększyć wrażliwość na RT. Po trzecie, radioterapia przedoperacyjna może zmniejszyć szansę wystąpienia urazów indukowanych radioterapią w jelicie cienkim uwięzionym w miednicy przez pooperacyjne zrosty. Na koniec, radioterapia przedoperacyjna obejmująca struktury, które zostaną usunięte, zwiększa prawdopodobieństwo, że zostanie wykonane zespolenie ze zdrową częścią jelita grubego (tj. zespolenie wykonuje się na nienapromienionych tkankach, które są usunięte).

TECHNICZNE ASPEKTY RADIOTERAPII

Pole RT powinno obejmować: guz lub łożę po guzie z marginesem 2-5 cm, mezorektum, węzły przedkrzyżowe i węzły biodrowe wewnętrzne. Węzły biodrowe zewnętrzne również powinny być uwzględnione dla guzów T4; można też rozważyć włączenie węzłów pachwinowych dla guzów naciekających kanał odbytu. Zalecane dawki radioterapii to zazwyczaj 45 do 50 Gy w 25-28 frakcjach na miednicę. Zachęca się do stosowania pozycji i innych technik minimalizujących napromienianie jelita cienkiego. Należy rozważyć zastosowanie modulowanej intensywności radioterapii (IMRT) w sytuacjach klinicznych, takich jak: ponowne napromienianie wcześniej leczonej nawrotowej choroby, pacjenci leczeni pooperacyjnie z powodu zwiększonego wczesnego odczynu popromiennego, guzy pierwotne T4 z uwagi na bardziej przednie zmiany pola z pokryciem węzłów biodrowych zewnętrznych, które obejmują więcej jelita cienkiego, lub unikalne sytuacje anatomiczne, gdzie IMRT ułatwia dostarczanie zalecanych objętości docelowych przy jednoczesnym respektowaniu zaakceptowanych ograniczeń dawek dla normalnych tkanek. Ablacyjna radioterapia stereotaktyczna może być stosowana tylko w ramach badania klinicznego lub w przypadku przerzutów do płuc, wątroby lub węzłów brzuszno-miednicznych, gdy inne metody są nieodpowiednie (15).

preoperative RT involving structures that will be resected increases the likelihood that an anastomosis will be performed with a healthy portion of the colon (i.e., the anastomosis is performed on non-irradiated tissue that is removed).

TECHNICAL ASPECTS OF RADIATION THERAPY

The RT field should include: the tumour or tumour bed with a margin of 2-5 cm, the mesorectum, the presacral nodes and the internal iliac nodes. The external iliac nodes should also be included for T4 tumours; inguinal nodes may be considered for tumours invading into the anal canal. Recommended RT doses are typically 45 to 50 Gy in 25-28 fractions to the pelvis. Positioning and other techniques to minimise irradiation of the small bowel are encouraged. The use of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) should be considered in clinical situations such as re-irradiation of local recurrence, patients treated postoperatively for increased early radiation reaction, T4 primary tumours due to more anterior field lesions with coverage of external iliac nodes that involve more of the small bowel, or unique anatomic situations where IMRT facilitates delivery of recommended target volumes while respecting accepted dose limitations for normal tissues. Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) can only be used as part of a clinical trial or for lung, liver or abdominal/hepatic node metastases, when other modalities are inappropriate (15).

Coordination of preoperative CRT and surgery is important. Although longer intervals after CRT completion improve the pCR rates (16), it is unclear whether such longer intervals are associated with clinical benefit. The NCDB study suggests that an interval > 8 weeks is associated with increased odds of pCR (17), while other similar studies have found that an interval > 56 or 60 days (8-8.5 weeks) is associated with higher rates of positive margins, lower rates of sphincter preservation and/or shorter survival (18). An analysed pool of 7 randomised trials indicates that the most optimal time to achieve pCR is 10 weeks after neoadjuvant CRT, with 95% of pCR occurring during this period (19).

GRECCAR-6, which was a phase III multicentre, randomised trial, evaluated patients with stage II/III RC treated with CRT to a 7- or 11-week interval before surgery. Although there were no differences in pCR between the groups, the morbidity (44.5 vs. 32%), complications (32.8 vs. 19.2%) and the rate of complete mesorectal resection (78.7 vs. 90%) were worse in the 11-week group. The rate of anastomotic leaks and the mean length of hospital stay were similar between the groups. There were no differences between the 7- and 11-week study groups in the 3-year OS, DFS, distant or local recurrences (20).

SHORT-COURSE RADIATION THERAPY?

Several European studies have looked at the efficacy of short-course preoperative RT (25 Gy for 5 days) without CT

Koordinacja przedoperacyjnej ChRT i operacji jest ważna. Chociaż dłuższe odstępy od zakończenia ChRT poprawiają odsetek całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) (16), nie jest jasne, czy takie dłuższe odstępy są związane z korzyścią kliniczną. Wyniki badania NCDB sugerują, że odstęp większy niż 8 tygodni wiąże się ze zwiększonymi szansami na pCR (17), podczas gdy inne podobne badania stwierdzają, że odstęp większy niż 56 lub 60 dni (8-8,5 tygodnia) wiąże się z wyższymi wskaźnikami dodatnich marginesów, niższymi wskaźnikami zachowania zwieracza i/lub krótszym przeżyciem (18). Zanalizowana pula 7 randomizowanych badań wskazuje, że najlepszy czas na osiągnięcie pCR to 10 tygodni po neoadiuwantowej ChRT, przy czym 95% pCR miało miejsce w tym okresie (19).

Faza III wieloośrodkowego, randomizowanego badania GRECCAR-6 oceniała pacjentów z rakiem odbytnicy w stadium II/III leczonych ChRT do 7- lub 11-tygodniowego odstępu przed operacją. Odsetek pCR nie różnił się między grupami, ale zachorowalność (44,5 vs 32%), powikłania (32,8 vs 19,2%) i odsetek całkowitej resekcji mezorektum (78,7 vs 90%) były gorsze w grupie 11-tygodniowej. Odsetek nieszczelności zespolenia i średnia długość pobytu w szpitalu były podobne między grupami. Wyniki przeżycia 3-letniego z tego badania nie wykazały różnicy w 3-letnim OS, DFS, nawrotach odległych czy nawrotach lokalnych między 7- a 11-tygodniową grupą badanych (20).

RADIOTERAPIA KRÓTKOTERMINOWA?

Kilka europejskich badań przyjrzało się skuteczności krótszego cyklu przedoperacyjnej radioterapii (25 Gy przez 5 dni), bez chemioterapii, w leczeniu raka odbytnicy. Wyniki szwedzkiego badania oceniającego zastosowanie krótkoterminowej RT podawanej przedoperacyjnie w pierwotnie resekcyjnym raku odbytnicy wykazały przewagę w przeżyciu i zmniejszenie częstości nawrotów lokalnych w porównaniu z samą chirurgią (21). Jednak badanie kontrolne opublikowane w 2005 roku wykazało, że pacjenci z krótkoterminową przedoperacyjną RT mieli zwiększone względne ryzyko hospitalizacji pooperacyjnej z powodu niedrożności jelit i innych powikłań żołądkowo-jelitowych (22). Szereg innych badań również oceniało skuteczność przedoperacyjnej krótkoterminowej RT u pacjentów z rakiem odbytnicy w stopniu zaawansowania T1-3 i wykazało, że OS nie różnił się znacząco (23). Nowsze wieloośrodkowe, randomizowane badanie 1350 pacjentów z rakiem odbytnicy porównało krótkoterminową przedoperacyjną RT bez leczenia pooperacyjnego z brakiem przedoperacyjnej RT i ChRT pooperacyjną u wybranych pacjentów (tj. tych z dodatnim CRM po resekcji) i brakiem RT u pacjentów bez dowodów na niedoszczętne leczenie operacyjne. Wyniki wskazywały, że pacjenci w grupie z przedoperacyjną RT mieli istotnie niższe wskaźniki LR i 6% poprawę 3-letniego DFS ($P = 0,03$), chociaż nie zaobserwowano różnicy w OS między grupami (24).

Dwunastoletnia obserwacja jednego z badań krótkoterminowej RT (holenderskie badanie TME) wykazała, że 10-letnie przeżycie było znacząco lepsze u pacjentów w stadium III choroby i z ujemnym CRM w grupie RT plus operacja

in the treatment of rectal cancer. A Swedish study evaluating short-course preoperative RT in primary resectable RC showed a survival advantage and reduced LR rates compared to surgery alone (21). However, a follow-up study published in 2005 showed that patients with short-course preoperative RT had an increased relative risk of postoperative admission for bowel obstruction and other GI complications (22). A number of other studies also evaluated the efficacy of preoperative short-course RT in patients with stage T1-3 RC and found no significant differences in OS (23). A more recent multicentre randomised trial covering 1,350 RC patients compared short-course preoperative RT without postoperative treatment vs. postoperative CRT without preoperative RT in selected patients (i.e., those with positive CRM after resection) and no RT in patients without evidence of incomplete surgery. Results indicated significantly lower LR rates and a 6% improvement in 3-year DFS ($P = 0.03$) in the group with preoperative RT, but no difference in OS was observed between the groups (24).

A 12-year follow-up of one study assessing short-course RT (the Dutch TME study) showed that 10-year survival significantly improved for patients with stage III disease and negative CRM in the RT plus surgery group vs. surgery only (50 vs. 40%; $P = 0.032$). However, this long-term follow-up showed that secondary malignancies and other causes of death unrelated to RC were more common in the RT group than in the control group (14 vs. 9% for secondary malignancies), offsetting any survival advantage in the subpopulation with RT (25).

Several studies have compared short-course RT with long-course CRT. A randomised trial in 312 patients in Poland directly compared preoperative short-course RT and more conventional preoperative long-course CRT, and found no difference in LR or OS (26). Similarly, an Australian/New Zealand study (Trans-Tasman Radiation Oncology Group [TROG] trial 01.04) that randomised 326 patients to short-course RT or long-course CRT found no differences in LR or OS rates (27). Additionally, no significant differences were found between the groups for late radiation reaction, distant recurrence or relapse-free survival (RFS). Patients in the long-course CRT group were more likely to experience SAEs (e.g., the incidence of dermatitis: 0 vs. 5.6%; $p = 0.003$), while patients in the short-course group were more likely to have a permanent stoma (38.0 vs. 29.8%; $p = 0.13$).

However, no overall differences in health-related quality of life were observed between the groups (28). Finally, another study compared short-course RT vs. long-course CRT with delayed surgery in both groups. Although greater downsizing and stage reduction were observed in the long-course group vs. short-course treatment, there were no differences in R0 resection rates or postoperative morbidity. Three-year DFS was higher in the long-course vs. short-course group (75 vs. 59%; $p = 0.022$), with no difference in OS (29).

w porównaniu z grupą, która otrzymała tylko operację (50 vs 40%; $P = 0,032$). Jednakże, ta długoterminowa obserwacja wykazała, że wtórne nowotwory złośliwe i inne przyczyny śmierci niezwiązane z rakiem odbytnicy były częstsze w grupie RT niż w grupie kontrolnej (14 vs 9% dla wtórnych nowotworów złośliwych), co niweluje każdą przewagę przeżycia w subpopulacji z RT (25).

Kilka badań porównało krótkoterminową RT z długoterminową chemoRT. Randomizowane badanie 312 pacjentów w Polsce bezpośrednio porównało przedoperacyjną krótkoterminową RT i bardziej konwencjonalną przedoperacyjną długoterminową ChRT, nie stwierdzono też różnic w LR lub OS (26). Podobnie, australijskie/nowozelandzkie badanie (Trans-Tasman Radiation Oncology Group [TROG] trial 01.04), które losowo przydzieliło 326 pacjentów do krótkoterminowej RT lub długoterminowej ChRT, nie wykazało różnic w LR ani wskaźnikach OS (27). Ponadto, wskaźniki późnego odczynu popromiennego, odległych nawrotów i RFS nie różniły się znacząco między grupami. Pacjenci w grupie długiej ChRT byli bardziej narażeni na poważne zdarzenia niepożądane (np. częstość występowania zapalenia skóry, 0 vs 5,6%; $P = 0,003$), podczas gdy pacjenci w grupie krótkoterminowej częściej mieli stomię permanentną (38,0 vs 29,8%; $P = 0,13$).

Jednak nie zaobserwowano między grupami ogólnych różnic w jakości życia związanej ze zdrowiem (28). Ostatecznie, w kolejnym badaniu porównano krótkoterminową RT z długoterminową ChRT z opóźnioną operacją w obu grupach. Chociaż w grupie długoterminowej zaobserwowano większy downsizing i zmniejszenie stopnia zaawansowania w porównaniu z leczeniem krótkim, nie stwierdzono różnic w częstości resekcji R0 ani w chorobowości pooperacyjnej. Trzyletni DFS był wyższy w grupie długoterminowej niż w krótkiej (75 vs 59%; $P = 0,022$), bez różnicy w OS (29).

Randomizowane badanie fazy III polskiego badania losowo przydzieliło pacjentów z rakiem odbytnicy cT3/cT4 do przedoperacyjnej krótkoterminowej radioterapii, a następnie do FOLFOX4 lub do przedoperacyjnej długoterminowej chemoRT z bolusem 5-FU/LV i oksaliplatiną (30). Spośród 515 pacjentów kwalifikujących się do analizy, przedoperacyjna wczesnego odczynu popromiennego była niższa przy krótkoterminowej RT. Nie zaobserwowano różnic w wznowach miejscowych ani 3-letnim DFS między grupami, chociaż 3-letni OS był wyższy dla grupy z krótką RT (73 vs 65%, $P = 0,046$). Jednak długoterminowe wyniki tego badania nie wykazały różnicy w 8-letnim OS (49% dla obu grup). Częstość późnych powikłań była również podobna w obu grupach (31).

Randomizowane badanie RAPIDO oceniło zastosowanie krótkoterminowej (5 x 5 Gy) przedoperacyjnej RT, a następnie 6 cykli CAPEOX lub 9 cykli FOLFOX4, w porównaniu z długoterminową (25-28 x 2,0-1,8 Gy) ChRT na bazie kapecytabiny przed resekcją u pacjentów z klinicznym stadium raka odbytnicy T3 lub T4. Wczesne wyniki 901 ocenianych pacjentów wykazały wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 75% zalecanej chemioterapii (84% dla terapii krótkoterminowej w porównaniu z 57% w terapii długoterminowej). Chociaż podczas terapii przedoperacyjnej odczyn popromienny wystąpił u znacznej grupy pacjentów, nie

A randomised phase III Polish trial randomly assigned patients with cT3/cT4 RC to preoperative short-course RT followed by FOLFOX4 or preoperative long-course CRT with a bolus of 5-FU/LV and oxaliplatin (30). Among the 515 patients eligible for analysis, preoperative early radiation reaction rates were lower with short-course RT. There were no differences in local recurrence or 3-year DFS between the groups, although 3-year OS was higher for the short-course RT group (73 vs. 65%, $P = 0.046$). However, the long-term results of this study showed no difference in 8-year OS (49% for both groups). The rate of late complications was also similar in both groups (31).

The randomised RAPIDO trial assessed short-course (5 x 5 Gy) preoperative RT followed by 6 cycles of CAPEOX or 9 cycles of FOLFOX4 vs. long-course (25-28 x 2.0-1.8 Gy) capecitabine-based CRT prior to resection in patients with clinical stage T3 or T4 rectal cancer. Early results for the 901 evaluated patients showed a high percentage of patients who completed at least 75% of the recommended chemotherapy (84% for short-course therapy versus 57% for long-course therapy). Although radiation reactions occurred in a significant proportion of patients during preoperative therapy, there were no significant differences in the course of surgery or postoperative complications between the two groups. Subsequent analysis of the RAPIDO trial showed that pCR rates were 28% for the short-course group vs. 14% for the long-course group among the 920 randomised patients (32). The main outcome of disease-related treatment failure at 3 years was lower in the short-course group vs. the long-course group (23.7 vs. 30.4%). The risk of distant metastasis and locoregional failure was also lower for the short-course RT group compared to the long-course RT group. Overall health status, quality of life and LAR-related outcomes were comparable between the two groups of patients (33).

Stockholm III was another randomised phase III trial that compared short-course RT with long-course RT in 840 patients with resectable RC. This study involved two randomisations: a two-group randomisation that compared short-course RT with immediate surgery to short-course RT with delayed surgery, and a three-group randomisation that compared short-course RT with immediate surgery, short-course RT with delayed surgery, and long-course RT with delayed surgery. For the 385 patients in the three-group randomisation, the LR rate was 2.3% for short-course RT with immediate surgery, 3.1% for short-course RT with delayed surgery and 5.4% for long-course RT, with a median follow-up of 5.7 years. Median OS was 8.1, 10.3 and 10.5 years for short-course RT with immediate surgery, short-course RT with delayed surgery and long-course RT, respectively. No comparison showed statistically significant differences, and long-term health-related quality of life was also similar between groups (34).

STELLAR (35) is a randomised phase III trial comparing short-course RT followed by CAPEOX with long-course capecitabine-based nCRT in 599 patients with stage II-III RC.

zaobserwowano znaczących różnic w przebiegu operacji ani w powikłaniach pooperacyjnych między tymi dwoma grupami. Późniejsza analiza badania RAPIDO wykazała, że u 920 randomizowanych pacjentów wskaźniki całkowitej patologicznej odpowiedzi wynosiły 28% dla grupy krótkoterminowej w porównaniu z 14% dla grupy długoterminowej (32). Główny wynik niepowodzenia leczenia związanego z chorobą w ciągu 3 lat był niższy w grupie krótkoterminowej w porównaniu z grupą długoterminową (23,7 vs 30,4%). Prawdopodobieństwo wystąpienia odległych przerzutów i niepowodzenia lokoregionalnego było również niższe dla grupy krótkoterminowej RT w porównaniu z grupą długoterminowej RT. Ogólny stan zdrowia, jakość życia i wyniki związane z zespołem LAR były porównywalne między tymi dwoma grupami pacjentów (33).

Stockholm III było kolejnym randomizowanym badaniem fazy III, które porównało krótkoterminową RT z długoterminową RT u 840 pacjentów z resekcyjnym rakiem odbytnicy.

To badanie obejmowało dwie randomizacje: randomizację dwóch grup, która porównywała krótkoterminową radioterapię (RT) z natychmiastową operacją do krótkoterminowej RT z opóźnioną operacją, oraz randomizację trzech grup, która porównywała krótkoterminową RT z natychmiastową operacją, krótkoterminową RT z opóźnioną operacją i długoterminową RT z opóźnioną operacją. Dla 385 pacjentów w randomizacji trójgrupowej częstość nawrotów lokalnych wynosiła 2,3% dla krótkoterminowej RT z natychmiastową operacją, 3,1% dla krótkoterminowej RT z opóźnioną operacją i 5,4% dla długoterminowej RT z medianą obserwacji 5,7 roku. Mediana OS wynosiła odpowiednio 8,1, 10,3 i 10,5 roku dla krótkoterminowej RT z natychmiastową operacją, krótkoterminowej z opóźnioną operacją i długoterminowej RT. Żadne porównanie nie wykazało statystycznie istotnych różnic, a długoterminowa jakość życia związana ze zdrowiem była również podobna między grupami (34).

STELLAR (35) to randomizowane badanie fazy III porównujące krótkoterminową RT, po której podano CAPEOX, z długoterminową ChRT na bazie kapecytyny jako terapię neoadiuwantową u 599 pacjentów z rakiem odbytnicy w stadium II-III. Obie grupy przeszły całkowite usunięcie mezorectum (TME) 6-8 tygodni po leczeniu przedoperacyjnym, a chemioterapia adiuwantowa była podawana w zależności od leczenia przedoperacyjnego. Trzyletnie DFS wynosiło 64,5% dla krótkoterminowej RT i 62,3% dla długoterminowej ChRT. Nie było również istotnej różnicy w przeżyciu wolnym od przerzutów ani nawrotach lokoregionalnych między dwiema grupami. Trzyletni OS był wyższy w grupie krótkoterminowej RT (86,5 vs 75,1%; $P = 0,033$), ale częstość objawów związanych z ostrą reakcją popromienną podczas leczenia przedoperacyjnego była wyższa w przypadku krótkoterminowej RT (26,5 vs 12,6%; $P < 0,001$).

Przegląd systematyczny z 2014 roku zidentyfikował 16 badań (RCT, badań fazy II i retrospektywnych), które dotyczyły interwału między krótkoterminową RT a resekcją raka odbytnicy (36). Ostra reakcja popromienna występowała rzadziej, ale drobne powikłania pooperacyjne obserwowano częściej w grupie z natychmiastową operacją (odstęp

Both groups underwent TME 6-8 weeks after preoperative treatment, and adjuvant chemotherapy was administered depending on preoperative treatment. The 3-year DFS was 64.5% for short-course RT and 62.3% for long-course CRT. There was also no significant difference in MFS or locoregional recurrence between the two groups. Three-year OS was higher in the short-course RT group (86.5 vs. 75.1%; $P = 0.033$), but the rate of symptoms related to acute radiation reaction during preoperative treatment was higher with short-course RT (26.5 vs. 12.6%; $P < 0.001$).

A 2014 systematic review identified 16 studies (RCTs, phase II trials and retrospective studies) that addressed the interval between short-course RT and RC resection (36). Acute radiation reaction was less common, but minor postoperative complications were observed more frequently in the immediate surgery group (1- to 2-week interval) compared to the delayed surgery group (5- to 13-week interval). The pCR rates were significantly higher in the group with delayed surgery, with no differences in sphincter protection or R0 resection rates. The Stockholm III study also assessed the optimal interval between short-course RT and surgery in 455 patients in a two-group randomisation. This study showed similar oncologic outcomes and long-term health-related quality of life between the group with immediate surgery and a 4-8 week delay after short-course RT, but a lower rate of postoperative complications in the group with delayed surgery after short-course RT (53 vs. 41%; odds ratio 0.61; 95% CI: 0.45-0.83; $p = 0.001$).

Overall, short-course RT appears to provide effective local control and the same overall survival (OS) to those achieved with more conventional RT regimens and is therefore considered an appropriate option for patients with locally advanced RC. Multidisciplinary evaluation, including discussion of the need for downstaging and the risk of post-radiation reactions, is recommended when considering short-course RT.

The history of rectal cancer treatment reflects the enormous advances in oncology that have led to significant improvements in patient outcomes. The introduction of TME was a breakthrough that dramatically reduced the risk of local recurrence and improved treatment outcomes. Combined with perioperative radiation therapy and chemotherapy, it has become the standard of care, further improving survival rates and quality of life for patients with rectal cancer. Currently, the treatment of RC is based on an interdisciplinary approach that includes both advanced surgical techniques and modern anti-cancer treatment methods, but many years of research are still needed to optimise and personalise therapeutic approaches in RC.

1- do 2-tygodniowy) w porównaniu z grupą z opóźnioną operacją (odstęp 5- do 13-tygodniowy). Stopień całkowitej odpowiedzi patologicznej był znacznie wyższy w grupie z opóźnioną operacją, bez różnic w zakresie ochrony zwieracza i wskaźników resekcji R0. Badanie Stockholm III również badało optymalny odstęp między krótkoterminową radioterapią a operacją u 455 pacjentów w ramach dwugrupowej randomizacji. Badanie to wykazało podobne wyniki onkologiczne i długoterminową jakość życia związaną ze zdrowiem między grupą z natychmiastową operacją a 4-8-tygodniowym opóźnieniem po krótkoterminowej RT, ale niższy wskaźnik powikłań pooperacyjnych w grupie, która opóźniła operację po krótkoterminowej RT (53 vs 41%; iloraz szans 0,61; 95% CI: 0,45-0,83; P = 0,001).

Ogólnie rzecz biorąc, wydaje się, że krótkoterminowa radioterapia (RT) zapewnia skuteczną kontrolę lokalną i takie samo ogólne przeżycie (OS) jak bardziej konwencjonalne schematy RT, dlatego jest uważana za odpowiednią opcję dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy. Zaleca się multidyscyplinarną ocenę, w tym omówienie potrzeb związanych z obniżeniem stopnia zaawansowania choroby oraz możliwości odczynu popromiennego przy rozważaniu krótkoterminowej RT.

Historia leczenia raka odbytnicy jest świadectwem ogromnych postępów w onkologii, które doprowadziły do znaczącej poprawy rokowań pacjentów. Wprowadzenie techniki całkowitego wycięcia mezorektum (TME) było przełomowym momentem, który radykalnie zmniejszył ryzyko nawrotów miejscowych i poprawił wyniki leczenia. W połączeniu z radioterapią okołoperacyjną oraz chemioterapią, terapia skojarzona stała się standardem opieki, prowadząc do dalszej poprawy wskaźników przeżywalności i jakości życia pacjentów z rakiem odbytnicy. Obecnie leczenie tego nowotworu opiera się na interdyscyplinarnym podejściu, które uwzględnia zarówno zaawansowane techniki chirurgiczne, jak i nowoczesne metody leczenia onkologicznego, jednak w dalszym ciągu wymaga wielu lat badań, które pozwolą zoptymalizować lub spersonalizować podejście do leczenia tego nowotworu.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji Correspondence

*Wiktor Krawczyk
Katedra Chirurgii Ogólnej, Kolorektalnej
i Urazów Wielonarządowych
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
Plac Medyków 1, 41-200 Sosnowiec
w.krawczyk@interia.pl

Piśmiennictwo/References

1. Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V et al.: Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4169-4182.
2. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD et al.: cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26: 368-373.
3. Perez K, Safran H, Sikov W et al.: Complete neoadjuvant treatment of rectal cancer: the Brown University Oncology Group CONTRE study. *Am J Clin Oncol* 2017; 40: 283-287.
4. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C et al.: Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 1722-1728.
5. Sclafani F, Brown G, Cunningham D et al.: PAN-EX: a pooled analysis of two trials of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy in MRI-defined, locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1557-1565.

6. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD et al.: Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 957-966.
7. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B et al.: Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 29-42.
8. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al.: Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 702-715.
9. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M et al.: Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Ann Surg* 2020; 271: 440-448.
10. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B et al.: Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2022; 8: e215445.
11. Zhang J, Huang M, Cai Y et al.: Neoadjuvant chemotherapy with mFOLFOXIRI without routine use of radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2019; 18: 238-244.
12. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
13. Sauer R, Liersch T, Merkel S et al.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926-1933.
14. Bujko K, Kepka L, Michalski W et al.: Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006; 80: 4-12.
15. Bae BK, Kang MK, Kim JC et al.: Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol* 2017; 35: 208-216.
16. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A et al.: An interval > 7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2661-2667.
17. Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT et al.: Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 430-440.
18. Huntington CR, Boselli D, Symanowski J et al.: Optimal timing of surgical resection after radiation in locally advanced rectal adenocarcinoma: an analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 877-887.
19. Gambacorta MA, Masciocchi C, Chiloiro G et al.: Timing to achieve the highest rate of pCR after preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: a pooled analysis of 3085 patients from 7 randomized trials. *Radiother Oncol* 2021; 154: 154-160.
20. Lefèvre JH, Mineur L, Cachanado M et al.: Does a longer waiting period after neoadjuvant radio-chemotherapy improve the oncological prognosis of rectal cancer?: three years' follow-up results of the Greccar-6 randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2019; 270: 747-754.
21. Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B et al.: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.
22. Birgisson H, Pählman L, Gunnarsson U et al.: Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8697-8705.
23. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al.: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646.

24. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al.: Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811-820.
25. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al.: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 575-582.
26. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al.: Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223.
27. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al.: Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3827-3833.
28. Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I et al.: Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis* 2012; 14: 294-298.
29. Latkauskas T, Pauzas H, Kairevice L et al.: Preoperative conventional chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy with delayed surgery for rectal cancer: results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2016; 16: 927.
30. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A et al.: Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016; 27: 834-842.
31. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W et al.: Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019; 30: 1298-1303.
32. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B et al.: Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer – results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol* 2020; 147: 75-83.
33. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B et al.: Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 29-42.
34. Erlandsson J, Fuentes S, Radu C et al.: Radiotherapy regimens for rectal cancer: long-term outcomes and health-related quality of life in the Stockholm III trial. *BJS Open* 2021; 5: zrab137.
35. Jin J, Tang Y, Hu C et al.: Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022; 40: 1681-1692.
36. Bujko K, Partycki M, Pietrzak L: Neoadjuvant radiotherapy (5 × 5 Gy): immediate versus delayed surgery. *Recent Results Cancer Res* 2014; 203: 171-187.

nadesłano/submitted:

10.07.2024

zaakceptowano do druku/accepted:

31.07.2024