

JOLANTA SZELACHOWSKA, JAN KORNAFEL

Przedoperacyjna radioterapia w raku odbytnicy – spojrzenie krytyczne

Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer – Critical View

Katedra Onkologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat miejsca i roli przedoperacyjnej radioterapii w uzupełniającym leczeniu raka odbytnicy. Wprowadzenie operacji techniką TME spowodowało znaczący spadek częstości nawrotów miejscowych w obrębie miednicy małej i wpłynęło na opinie dotyczące celowości stosowania radioterapii przedoperacyjnej. Chociaż wyniki opublikowanych badań wskazują na spadek odsetka nawrotów miejscowych po jej zastosowaniu, w związku z wprowadzeniem TME istotnie zmniejszyła się liczba pacjentów odnoszących korzyść z takiego postępowania. Obecnie wydaje się, że zastosowanie krótkiej radioterapii przedoperacyjnej w skojarzeniu z operacją techniką TME ma największe uzasadnienie w leczeniu resekcyjnych guzów położonych w 2/3 dolnych odbytnicy, zwłaszcza w przypadku przekraczania ściany jelita przez naciek nowotworowy, a w umiejscowieniu guza w 1/3 górnej części odbytnicy radioterapia powinna być stosowana pooperacyjnie, jeśli stwierdza się niekorzystne czynniki rokownicze. Długa przedoperacyjna radioterapia lub radiochemioterapia powinny być rozważane we wszystkich miejscowo zaawansowanych przypadkach raka odbytnicy (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 5, 1077–1086).

Słowa kluczowe: przedoperacyjna radioterapia, rak odbytnicy, TME – całkowite usunięcie krezki odbytnicy, nawrót miejscowy choroby.

Abstract

The aim of this paper is presentation of current knowledge regarding the place and role of preoperative radiotherapy in rectal cancer. Adaptation of TME technique results in low local recurrence rate and influences the indications for perioperative radiotherapy. However, combination of short preoperative radiotherapy and TME operation has resulted in further decrease in local recurrences rates, the higher number of patients must be irradiated in order to obtain one extra case of local cure. Currently, it seems that introduction of the short preoperative radiotherapy before TME operation is the most reasonable procedure in patients with tumors located in lower 2/3 part of rectum, especially in cases with perirectal tissue invasion. In the cases of tumors located in 1/3 upper part of the rectum, radiotherapy should be considered postoperatively, based on the presence of unfavorable prognostic factors. Long preoperative radiotherapy or radiochemotherapy should be considered in all cases of locally advanced rectal cancer (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 5, 1077–1086).

Key words: preoperative radiotherapy, rectal cancer, TME – total mesorectal excision, local recurrence of the disease.

Zastosowanie przedoperacyjnej radioterapii w leczeniu raka odbytnicy nadal wzbudza liczne kontrowersje. Celem tej pracy jest podsumowanie obecnego stanu wiedzy na ten temat.

W odniesieniu do leczenia uzupełniającego stosowanego w raku odbytnicy obecnie powszechnie respektuje się wytyczne *NIH Consensus Conference*, przyjęte i opublikowane w 1990 r. [1]. Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia (NHI) zarekomendował wówczas pooperacyjną radiote-

rapię połączoną z chemioterapią jako standard postępowania w II i III stopniu zaawansowania raka odbytnicy. Rekomendacja opierała się głównie na 2 badaniach: *The Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG 71–75) [2, 3] i *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG 79-4751) [4]. Ustalono wówczas, że pacjenci w stopniu II (T3-4, N0, M0) i III (T1-4, N1-3, M0) pozostają w grupie wysokiego ryzyka nawrotu choroby i dlatego mogą odnieść korzyść z leczenia uzupełniającego. U pa-

cientów z I stopniem zaawansowania choroby (T1-2, N0, M0), u których przeżycia 5-letnie wynoszą co najmniej 80–90% i którzy mają dużą szansę wyleczenia po samodzielnym leczeniu chirurgicznym, ryzyko powikłań przewyższa potencjalną korzyść związaną z dodatkowym leczeniem, dlatego zaleca się pozostawienie tej grupy pacjentów bez dalszego leczenia.

Opierając się na dostępnych wtedy badaniach stwierdzono, że co prawda przedoperacyjna radioterapia średnimi i wysokimi dawkami powoduje znaczące obniżenie częstości nawrotów miejscowych z 25–50% do 10–20%, lecz nie ma wpływu na przeżycia całkowite pacjentów i dlatego nie jest zalecana jako samodzielne leczenie uzupełniające. Pooperacyjna radioterapia natomiast, choć w mniejszym stopniu poprawia kontrolę miejscową, ma tę przewagę nad przedoperacyjną radioterapią, że jest stosowana u pacjentów z ustalonym stopniem zaawansowania patologicznego i tylko u tych z grupy wysokiego ryzyka. Wyniki badań wskazywały, że najlepszym leczeniem uzupełniającym u pacjentów z II i III stopniem zaawansowania raka odbytnicy była pooperacyjna chemioradioterapia.

Następne badania były prowadzone głównie w celu poprawy schematów chemioterapii i nie zawierały ramienia z samodzielną radioterapią. Dopiero badanie włoskie z 218 pacjentami porównało pooperacyjną samodzielną radioterapię z leczeniem skojarzonym radiochemioterapią i nie wykazało żadnych korzyści z leczenia skojarzonego, a udokumentowało zwiększoną toksyczność takiego leczenia [5].

Do niedawna w analizach wyników leczenia kładziono nacisk na przeżycia, jednakże ostatnio, po opublikowaniu 2 metaanaliz [6, 7] wykazano, że bardzo istotna jest również częstość występowania nawrotów miejscowych, ponieważ ma wpływ na przeżycie chorych. Publikacje te wykazały, że przedoperacyjna radioterapia znacząco obniża 5-letnią częstość nawrotów miejscowych i poprawia przeżycia całkowite i wolne od nawrotu choroby w porównaniu z samodzielną chirurgią.

W 2000 r. została opublikowana metaanaliza Camma et al., przeprowadzona na podstawie danych z 14 badań randomizowanych. Wykazano w niej, że w resekcyjnym raku odbytnicy przedoperacyjna radioterapia znacząco poprawia całkowite przeżycia 5-letnie i okresy wolne od choroby w porównaniu z zastosowaniem samodzielnej chirurgii. W prawie wszystkich badaniach obserwowano znaczącą redukcję odsetka nawrotów miejscowych, a nie stwierdzono znaczącego zmniejszenia ryzyka rozsiewu choroby [7]. Stwierdzono ponadto wyższą śmiertelność pooperacyjną tylko w przypadkach, w których podawano wysoką dawkę frakcyjną (5 Gy) z dwóch pól przednio-tyl-

nych [8, 9]. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy wyciągnęli wnioski, że: przedoperacyjna radioterapia jako samodzielne leczenie uzupełniające zmniejsza śmiertelność całkowitą i specyficzną dla raka oraz ryzyko nawrotów miejscowych; częstość przerzutów odległych prawdopodobnie nie zmienia się po samodzielnej przedoperacyjnej radioterapii; pooperacyjna śmiertelność nie jest znacząco zwiększona przez napromienianie mimo wyższego odsetka powikłań; tylko duże badania wielośrodkowe mogą udowodnić korzyść w przeżyciach całkowitych.

Rok później została opublikowana metaanaliza *Colorectal Cancer Collaborative Group* [6], która wskazywała, że zarówno przed-, jak i pooperacyjna radioterapia wyraźnie zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego i umiarkowanie zgon z powodu raka odbytnicy. Największą redukcję zaobserwowano w badaniach z przedoperacyjną radioterapią stosującą biologicznie równoważne dawki (BED) równe i wyższe od 30 Gy. Jednocześnie stwierdzono, że stosowane schematy radioterapii istotnie zwiększają ryzyko zgonu z przyczyn niewiążących się z rakiem odbytnicy. Ryzyko było najwyższe przy przedoperacyjnym stosowaniu wysokich BEDs, a większą liczbę zgonów nie można wyjaśnić tylko wyższą śmiertelnością okołoperacyjną, ponieważ zwiększoną śmiertelność spowodowaną przyczynami krążeniowymi i infekcyjnymi oraz dotyczącą głównie osób starszych obserwowano przez cały pierwszy rok po leczeniu chirurgicznym. Jednocześnie autorzy podkreślali, że niebezpiecznie byłoby wnioskować, że radioterapia nie poprawia przeżycia całkowitego, ponieważ liczba pacjentów w analizowanych badaniach była niewystarczająca do wykazania znaczącej, kilkuprocentowej zmiany w długoterminowym przeżyciu. Poza tym schematy radioterapii stosowane w dawnych badaniach nie były optymalne – stosowano techniki dwupolowe, co powodowało napromienianie większych objętości zdrowych tkanek i było bardziej toksyczne niż techniki trój- lub czteropolowe. Natomiast w badaniach, w których radioterapia była stosowana w bardziej bezpieczny sposób, zysk z terapii przewyższał ryzyko i odnotowano znaczącą poprawę przeżyć całkowitych. Dowodzi to, że przedoperacyjna radioterapia wysoką dawką podana w bezpieczny sposób może powodować korzyść w przeżyciach całkowitych wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Pomimo że całkowite zmniejszenie nawrotów choroby po przed- i pooperacyjnej radioterapii nie różniło się znacząco, po wyłączeniu z analizy pacjentów leczonych przedoperacyjnie niskimi dawkami całkowitymi (BED < 30 Gy) zmniejszenie nawrotów miejscowych było znacząco większe po radioterapii przedoperacyjnej niż po radioterapii

pooperacyjnej, mimo stosowania wyższych BEDs (przedoperacyjna Rt – BED 30–37,5 Gy vs. pooperacyjna Rt BED 35,4–43,8 Gy). Ponadto stwierdzono, że jednotygodniowa radioterapia jest bardziej wygodna niż schemat 5–6-tygodniowy stosowany zwykle w radioterapii pooperacyjnej. Wadą radioterapii przedoperacyjnej jest to, że nie jest znany pełen obraz patologiczny.

Obydwie metaanalizy były między innymi oparte na dużych badaniach randomizowanych przeprowadzonych w Szwecji [10, 11] – jedynych, które wykazały poprawę przeżyć całkowitych dla ogółu pacjentów. W badaniach pacjenci byli randomizowani do dwóch grup: pierwszej, w której stosowano samodzielne leczenie chirurgiczne, i drugiej, w której pacjenci przed planowanym zabiegiem operacyjnym otrzymywali w ciągu 5 dni napromienianie do dawki 25 Gy w 5 frakcjach. Porównanie tych dwóch grup wskazywało na zdecydowaną korzyść z leczenia skojarzonego: 5-letnie przeżycie całkowite 58% vs. 48% [11] i 46% vs. 39% [10], odsetek nawrotów miejscowych 12% vs. 27% [11] i 14% vs. 27% [10] (tabela 1).

W obu badaniach stwierdzono nierównomierne rozkład pacjentów według stopni zaawansowania klasyfikacji Dukesa: częstsze występowanie niskich stopni zaawansowania w grupie leczonej w sposób skojarzony i wyższych stopni w grupie leczonej samodzielną chirurgią, różnice te były istotne statystycznie. Jednakże po porównaniu przeżyć między poszczególnymi podgrupami pacjentów stwierdzono, że odsetek przeżyć całkowitych nadal pozostaje wyższy w grupie leczonej z zastosowaniem radioterapii przedoperacyjnej. Stwierdzono również, że częstsze występowanie niższych stopni zaawansowania w grupie leczonej w sposób skojarzony wiąże się najprawdopodobniej z efektem *down-staging*, opisywanym we wcześniejszych publikacjach [12]. Na podstawie tych badań stwierdzono, że przedoperacyjna radioterapia nie tylko zmniejsza odsetek nawrotów miejscowych, ale również poprawia przeżycia pacjentów, a co więcej – poprawa przeżycia jest porównywalnej wielkości do opisanej przez północnoamerykańskie badania dotyczące pooperacyjnej chemioterapii i radiochemioterapii, na podstawie których ustalono wcześniejsze wytyczne *NIH Consensus Conference* [2–4]. Stwierdzono także, że stosując krótką przedoperacyjną radioterapię, można prawdopodobnie osiągnąć podobny odsetek przeżyć całkowitych i przeżyć wolnych od nawrotu miejscowego choroby jak po pooperacyjnej radiochemioterapii, ale przy mniejszej toksyczności.

Po opublikowaniu tych badań wydawało się, że przedoperacyjna radioterapia ma już ustalone miejsce w leczeniu raka odbytnicy, ponieważ nie tylko poprawia kontrolę miejscową choroby, ale

również może poprawiać przeżycie całkowite i jej zastosowanie powinno być zawsze rozważane. Jednakże decyzja powinna być podjęta po właściwym ustaleniu stopnia zaawansowania i uwzględnieniu obecności czynników ryzyka, takich jak obecność chorób układu krążenia i zaawansowany wiek pacjenta.

Odsetek nawrotów miejscowych po resekcji raka odbytnicy jest ściśle związany z techniką chirurgiczną, radykalnością resekcji i optymalnym zastosowaniem radioterapii. Powoduje to, że chirurg jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym dla wyników leczenia, ponieważ technika wycięcia odbytnicy ma największy wpływ na odsetek wznów miejscowych [13]. Zastosowanie konwencjonalnej chirurgii wiąże się pozostawieniem pozytywnych marginesów bocznych cięcia u 20–30% pacjentów, co ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ u 78–85% spośród tych pacjentów w ciągu 2 lat pojawia się nawrót miejscowy (dla porównania – 10% nawrotów wśród pacjentów z marginesami ujemnymi) [14, 15].

Po konwencjonalnej operacji, mimo radykalnej resekcji, u 15–47% pacjentów pojawia się miejscowy nawrót w miednicy małej [16, 17]. Duża częstość nawrotów miejscowych po konwencjonalnej chirurgii i wiedza dotycząca znaczenia ujemnych marginesów bocznych resekcji w tym względzie spowodowały wprowadzenie techniki całkowitego usunięcia krezki odbytnicy (TME – *total mesorectal excision*) [17–19]. Mały odsetek nawrotów miejscowych po TME spowodował, że część chirurgów zakwestionowała rutynowe stosowanie uzupełniającej radioterapii, ponieważ odsetek nawrotów miejscowych we wszystkich badaniach z uzupełniającą radioterapią był wyższy niż w badaniach z optymalną chirurgią stosowaną samodzielnie [13].

Według jednego z badań [20] zastosowanie TME powoduje spadek odsetka nawrotów miejscowych nawet do 5%, jednakże dane te muszą być analizowane ostrożnie z kilku powodów – część pacjentów otrzymywało leczenie uzupełniające radioterapią (z lub bez chemioterapii), a odsetek tych pacjentów wahał się między 15–58% [21]. Ponadto w niektórych badaniach z analizy wyłączono pacjentów, którzy zmarli w okresie okołoperacyjnym. Dodatkowo większość publikacji przedstawiających wyniki TME pochodzi ze specjalistycznych ośrodków, niektóre z nich oparte są na badaniu serii pacjentów operowanych przez jednego chirurga, dlatego pozostaje pytanie, czy te bardzo dobre wyniki uzyskiwanoby w rutynowej praktyce.

Aby odpowiedzieć na pytanie, czy w przypadku zastosowania techniki TME jest celowe dodatkowe stosowanie przedoperacyjnej radioterapii, w Danii zaplanowano duże badanie randomizowa-

ne. W 2001 r. zostały opublikowane wyniki badania duńskiego CKVO 95–04, porównujące przeżycia pacjentów z rakiem odbytnicy w stopniach A, B i C Dukesa poddanych albo samodzielnej operacji techniką TME, albo operacji TME poprzedzonej krótkim kursem przedoperacyjnej radioterapii (5X5 Gy) [22]. W ciągu 2 lat obserwacji odsetek nawrotów miejscowych wynosił 8,2% w grupie leczonej samodzielną chirurgią i 2,4% w grupie leczonej przedoperacyjną radioterapią i nie zaobserwowano w tym czasie różnicy w przeżyciach całkowitych między grupami.

Badanie to wykazało, że przedoperacyjna radioterapia powoduje zmniejszenie nawrotów miejscowych mimo zastosowania TME i jest wartościową metodą leczenia w połączeniu ze standaryzowaną chirurgią. W badaniu nie wykazano wpływu przedoperacyjnej radioterapii na przeżycie całkowite, co najprawdopodobniej było spowodowane małym odsetkiem nawrotów miejscowych i krótkim czasem obserwacji. Ponadto nie zaobserwowano różnic w częstości powikłań lub śmiertelności między oboma ramionami badania. Wyjątek stanowili pacjenci, którzy przebyli resekcję brzuszno-kroczoową i radioterapię, zaobserwowano u nich więcej komplikacji w trakcie gojenia się rany w okolicy krocza (26 vs. 18%).

Co ciekawe, w badaniu tym odsetek nawrotów miejscowych w ramieniu z samą chirurgią był wyższy niż spodziewano się na podstawie wcześniejszych publikacji dotyczących TME. Nawroty miejscowe wśród 324 pacjentów z III stopniem zaawansowania, którzy przeszli samodzielną operację TME z negatywnymi marginesami wynosiły 15% po 2 latach [22]. W badaniu wprowadzono nadzór wyspecjalizowanych chirurgów i standardowe procedury, mimo tego tylko w 56,6% przypadków mezorektum zostało usunięte w całości, co jest wyznacznikiem jakości operacji techniką TME. Prawdopodobne jest, że u wielu pacjentów poddawanych operacji bez kontroli jakości (czyli poza badaniami klinicznymi) radioterapia może mieć większy wpływ na przeżycia.

Ostatnio wykazano, że ocena kompletności usunięcia mezorektum dostarcza istotnych informacji prognostycznych [23]. Na podstawie analizy grupy pacjentów leczonych samodzielną chirurgią w badaniu duńskim CKVO 95-04 wykazano, że ocena mezorektum przez patologa ma implikacje prognostyczne. Nawroty pojawiają się znacznie częściej wśród pacjentów z niekompletnie usuniętym mezorektum. Ocena jakości resekcji może być pomocna w ocenie przyczyny zajęcia marginesów, ponieważ zajęcie marginesów nie jest skutkiem złe wykonanej operacji, ale może odzwierciedlać zaawansowany wzrost guza. W zaawansowanych guzach obecność dodatnich marginesów może być

spowodowana zarówno wielkością guza, jak i niekompletnością zabiegu chirurgicznego. Wśród pacjentów z dodatnimi marginesami 44% miało niekompletnie usunięte mezorektum i u części z nich obecność dodatnich marginesów była wynikiem zastosowania złej techniki chirurgicznej. Wskazuje to, że ocena tylko marginesów radialnych ma ograniczoną wartość w ocenie jakości chirurgii raka odbytnicy. W materiale zbadanym przez Nagtegaal et al. [23] mezorektum zostało ocenione jako kompletne w 56,6% przypadków, jako prawie kompletne w 19,4% i jako niekompletne w 23,9% przypadków. Okazało się, że odległość guza od brzegu odbytu miała wpływ na jakość mezorektum. W przypadku nisko położonych guzów (< 5 cm od brzegu odbytu) mezorektum zostało ocenione jako kompletne tylko w 39% przypadków, w porównaniu do 67% w grupie z guzami położonymi powyżej 10 cm od brzegu odbytu. U pacjentów operowanych sposobem APR (resekcja brzuszno-kroczoowa) w 34% oceniono mezorektum jako kompletne, a w przypadkach operowanych LAR (niska przednia resekcja) w 73%. W analizowanej grupie chorych po 2 latach obserwacji odsetek wszystkich nawrotów wynosił 35,6% w grupie z niekompletnie usuniętym mezorektum i 21,5% z prawie kompletnie usuniętym. W grupie pacjentów z dodatnimi marginesami nie zaobserwowano wpływu niekompletnego zabiegu na prognozę, a w grupie z ujemnymi marginesami resekcji odsetek wszystkich nawrotów był większy w grupie z niekompletnym mezorektum (28,6% vs. 14,9%) i w grupie tej ocena kompletności mezorektum ma dodatkową wartość, gdyż obserwowano większy odsetek nawrotów miejscowych (11,4% vs. 5,5%), przerzutów odległych (19,2% vs. 5,5%) i mniejszą szansę przeżycia (76,9% vs. 90,5%) [23].

Na podstawie publikacji Nagtegaal [23, 24] można wnosić, że dodatkowa ocena jakości usunięcia mezorektum w połączeniu z oceną zajęcia marginesów radialnych resekcji może poprawiać wartość prognostyczną raportu histopatologicznego i przyczyniać się do poprawy techniki chirurgicznej przez dostarczanie chirurgowi obiektywnych dowodów jakości zastosowanej procedury.

Wyniki duńskiego badania CKVO 95-04 potwierdzają, że mimo wprowadzenia TME radioterapia jest ciągle niezbędnym komponentem uzupełniającego leczenia raka odbytnicy. Jednocześnie porównanie odsetka nawrotów miejscowych u pacjentów leczonych przedoperacyjną radioterapią i konwencjonalną chirurgią z grupą leczoną samodzielną chirurgią TME jednoznacznie wskazuje, że radioterapia nie może skompensować złej techniki chirurgicznej [9, 10, 22, 25] (tab. 1). TME stało się więc standardem w chirurgii raka odbytnicy. Kontrola jakości w standaryzowanej chirur-

gii to nadzór nad operacją przez wyszkolonego chirurga – instruktora i standaryzowane badanie preparatu przez patologa. Kontrola jakości tej procedury jest oparta na ocenie kompletności mezorektum, wymaga to systematycznego badania preparatu zarówno przez badanie makroskopowe, jak i mikroskopowe całego guza i otaczającego go mezorektum. Poważne uszkodzenia cylindra mezorektum wskazują na niekompletność wycięcia guza i w konsekwencji na wzrost ryzyka nawrotu miejscowego choroby [23].

Opierając się na duńskim badaniu dotyczącym TME, opublikowano w 2002 r. następujące rekomendacje [13]:

1. Podział pacjentów na 2 grupy przed planowanym leczeniem: 1. grupa – pacjenci z prawdopodobieństwem resekcji R0 – radykalnej makro- i mikroskopowo (margines wokół guza większy

niż 2 mm), 2. grupa – pacjenci bardziej zaawansowani, oparte na obserwacji, że w 15% przypadków wykonano resekcję R1 (nieradykalną mikroskopowo) z odpowiednio wysokim odsetkiem nawrotów.

2. Pacjenci z chorobą zaawansowaną wymagają długiego kursu przedoperacyjnej radioterapii do wysokiej dawki całkowitej z planowaną operacją po około 6-tygodniowej przerwie, aby doszło do zmniejszenia wielkości guza i obniżenia stopnia zaawansowania.

3. Pierwotnie resekcyjne przypadki wymagają krótkiego kursu radioterapii z operacją w ciągu tygodnia. Mimo że analiza podgrup sugeruje ograniczoną wartość takiego postępowania w przypadkach guzów wczesnych i wysoko położonych, wydaje się lepsze włączenie wszystkich do tego leczenia, ponieważ skutki uboczne radioterapii są niewielkie.

Tabela 1. Wyniki badań klinicznych porównujących leczenie skojarzone (krótka radioterapia przedoperacyjna i zabieg chirurgiczny z samodzielnym leczeniem chirurgicznym

Table 1. The outcomes of randomised clinical trials comparing combined treatment modality (short preoperative radiotherapy + surgery) and surgery

| Dukes | Odsetek nawrotów miejscowych po leczeniu skojarzonym (Rate of local recurrences after combined treatment modality) % | Odsetek nawrotów miejscowych po samodzielnej chirurgii (Rate of local recurrences after surgery) % | Współczynnik ryzyka (Hazard ratio) | Absolutna redukcja ryzyka (Absolute risk reduction) | NNT (ARR/100) |
|--------------------------|--|--|------------------------------------|---|---------------|
| | | SRTC 1997 [11] | | | |
| A | 4 | 12 | 3 | 8 | 12,5 |
| B | 10 | 23 | 2,3 | 13 | 7,6 |
| C | 20 | 40 | 2 | 20 | 5 |
| | | Stokholm II 2001 [10] | | | |
| A | 6 | 9 | 1,5 | 3 | 33,3 |
| B | 16 | 34 | 2,1 | 18 | 5,5 |
| C | 21 | 37 | 1,7 | 16 | 6,2 |
| | | CKVO 95-04 2001 [22] – 2 lata | | | |
| A | 0,5 | 0,7 | 1,4 | 0,2 | 500 |
| B | 1 | 5,7 | 5,7 | 4,7 | 21,2 |
| C | 4,3 | 15 | 3,5 | 10,7 | 9,3 |
| Odległość guza od odbytu | | Stokholm II 2001 [25] | | | |
| wysoka | 5 | 21 | 4,2 | 16 | 6,2 |
| środkowa | 11 | 25 | 2,3 | 14 | 7,1 |
| niska | 20 | 30 | 1,5 | 10 | 10 |
| | | CKVO 95-04 2001 [22] – 2 lata | | | |
| 10,1–15 cm | 1,3 | 3,8 | 2,9 | 2,5 | 40 |
| 5,1–10 cm | 1 | 10,1 | 10,1 | 9,1 | 10,9 |
| < 5 cm | 5,8 | 10 | 1,7 | 4,2 | 23,8 |

NTT (number needed to be treated) – liczba pacjentów, którzy muszą być leczeni, aby jeden uniknął nawrotu miejscowego choroby.

4. Wymagane jest wprowadzenie stałej kontroli jakości postępowania chirurgicznego, ponieważ optymalna technika operacyjna ma bardzo istotny wpływ na odsetek nawrotów miejscowych.

5. Podstawą kontroli jakości powinny być pełne raporty patologa dotyczące makroskopowej i mikroskopowej analizy preparatów sporządzone zgodnie ze szczegółowym protokołem. Na poziomie mikroskopowym powinna być określona najmniejsza odległość między guzem lub zajętymi węzłami chłonnymi. Ponadto jest konieczna rewizja stopniowania TNM, w której zostanie uwzględniona odległość między guzem a marginesem radialnym – podział stopnia T3 na dwie kategorie.

6. W każdym szpitalu, w którym jest prowadzone leczenie raka odbytnicy, zaleca się wprowadzenie udokumentowanej współpracy międzydyscyplinarnego zespołu, który ma dbać o kontrolę jakości wszystkich dyscyplin włączonych w proces leczenia.

Ogólnie wskazania do zastosowania radioterapii można podzielić na trzy grupy:

Pierwszą i główną przyczyną wprowadzenia radioterapii jest zapobieganie nawrotom miejscowym choroby i poprawa przeżycia pacjentów, wskazanie to dotyczy głównie pacjentów z resekcyjnym rakiem odbytnicy i wzbudza największe kontrowersje.

Drugim wskazaniem do zastosowania radioterapii jest zmniejszenie guza i przez to umożliwienie przeprowadzenia radykalnego zabiegu operacyjnego w przypadkach pierwotnie nieresekcyjnych.

Trzecim wskazaniem do radioterapii jest umożliwienie przeprowadzenia zabiegu operacyjnego z zachowaniem zwieraczy, odnosi się to do pacjentów z resekcyjnymi, ale nisko położonymi guzami (tj. w dolnej trzeciej części odbytnicy – do 6 cm od zwieraczy). W tym przypadku radioterapia ma na celu nie tylko zmniejszenie masy nowotworu leżącego blisko zwieraczy, ale również zwiększenie bezpieczeństwa zabiegu przez zniszczenie komórek raka, które mogą pozostać w łożu pooperacyjnej. W przypadkach, gdy guz bezpośrednio naciska zwieracze, ich zachowanie nie jest możliwe, nawet gdy osiągnięta zostanie całkowita remisja guza.

We wszystkich tych wskazaniach radioterapia przedoperacyjna zyskała akceptację jako leczenie standardowe. Przedoperacyjna radioterapia może zahamować proliferację komórek guza, które nie zostały usunięte w trakcie zabiegu operacyjnego, mimo że pozostają w okolicy łoża pooperacyjnej albo przedostają się poza miednicę w trakcie zabiegu operacyjnego. Pooperacyjna radioterapia może natomiast działać tylko na komórki, które pozostają w miednicy małej po zabiegu operacyjnym i znajdują się w obszarze napromienianym. Ponieważ chirurgia zaburza i uszkadza unaczynienie,

powoduje to również gorsze utlenowanie pozostałych tam komórek, co może mieć wpływ na to, że pooperacyjna radioterapia jest mniej skuteczna niż przedoperacyjna, mimo stosowania porównywalnych dawek. Dodatkową przewagą przedoperacyjnej radioterapii jest to, że zastosowanie pooperacyjnej radioterapii jest często opóźnione po zabiegu operacyjnym z powodu komplikacji pooperacyjnych. W badaniu z Uppsali [26] porównującym schemat krótkiej przedoperacyjnej radioterapii 5X5 Gy z długą pooperacyjną radioterapią 30X2 Gy tylko 1 pacjent nie otrzymał przedoperacyjnej radioterapii, podczas gdy w ramieniu z pooperacyjną radioterapią 16% pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia. Ponadto radioterapię można było rozpocząć w terminie do 6 tygodni od zabiegu operacyjnego u mniej niż 50% pacjentów, a u około 22% pacjentów leczenie było opóźnione o ponad 2 miesiące z powodu powikłań pooperacyjnych. Mimo zastosowania różnych obszarów terapeutycznych, dawek i liczby frakcji, literatura jednoznacznie wskazuje, że przedoperacyjna radioterapia w większym stopniu niż pooperacyjna radioterapia zmniejsza odsetek nawrotów miejscowych [6]. Jednakże do czasu opublikowania wyników badania CAO/ARO/AIO-94 [27] tylko badanie z Uppsali bezpośrednio porównywało skuteczność radioterapii przedoperacyjnej z pooperacyjną [26]. W badaniu tym zmniejszenie nawrotów miejscowych była zdecydowanie większa po radioterapii przedoperacyjnej (odsetek nawrotów miejscowych po 5 latach 13% vs. 22%), jednakże nie zaobserwowano różnicy w przeżyciach całkowitych.

Ostatnio zostały opublikowane pierwsze wyniki niemieckiego randomizowanego badania – CAO/ARO/AIO-94 [27], w którym 823 pacjentów z rakiem odbytnicy w stopniu zaawansowania T3–4 lub N+ było randomizowanych do dwóch grup, w których zastosowano albo przedoperacyjną, albo pooperacyjną radioterapię w dawce 50,4 Gy w 28 frakcjach z równoczesową chemioterapią 5-Fu, odstęp czasu między radioterapią a chirurgią wynosił 4–6 tygodni (jednakowo w obu ramionach badania). Technika stosowana w chirurgii była standaryzowana i było to TME. Odsetek 5-letnich nawrotów w miednicy małej wynosił 11% (pooperacyjna Rt) vs. 7% (przedoperacyjna Rt), odsetek przerzutów odległych odpowiednio 34% vs. 30%, przeżycia wolne od choroby 55% vs. 59%, przeżycia całkowite 73% vs. 78%, odczyn o stopniu 3 i 4 wynosiły 31,7% vs. 28,8%. Zdecydowanie mniej pacjentów po leczeniu przedoperacyjnym miało przewężenie zespolenia – 2,7% vs. 8,5%. W podgrupie 188 pacjentów z nisko leżącymi guzami, którzy przed randomizacją zostali przez chirurgów zakwalifikowani do resekcji APR,

19% zostało poddanych leczeniu z zachowaniem zwieraczy w ramieniu z pooperacyjną radioterapią, a w ramieniu z przedoperacyjną radioterapią u 39% zachowano zwieracze. W grupie poddanej przedoperacyjnej radioterapii zaobserwowano w znacznym odsetku przypadków zmniejszenie stopnia zaawansowania guza, z 8% odsetkiem całkowitych remisji. Wnioskiem z tego badania jest stwierdzenie, że przedoperacyjna radioterapia w porównaniu z pooperacyjną znacząco poprawia kontrolę miejscową i w przypadku nisko leżących guzów zwiększa szansę na zachowanie zwieraczy, jak również odnotowano tendencję do mniejszej toksyczności takiego leczenia.

Podsumowując, zebrane dane wskazują, że jeśli trzeba zastosować radioterapię, to preferuje się radioterapię przedoperacyjną jako bardziej efektywną. Kluczowym zagadnieniem klinicznym jest to, czy wszyscy pacjenci z resekcyjnym rakiem odbytnicy powinni otrzymać przedoperacyjną radioterapię, czy też powinna być stosowana tylko w podgrupach chorych, które odnoszą zdecydowaną korzyść. Obecnie trudno jest wyselekcjonować prawidłowo 85–90% pacjentów, u których po samodzielnej chirurgii nie ujawni się klinicznie wznova miejscowa. Wydaje się, że korzyść z przedoperacyjnej radioterapii jest wyższa w zaawansowanych stopniach Dukesa B i C, niż we wczesnym stopniu A [7]. Jednakże w badaniu SRTC [11] proporcjonalne zmniejszenie odsetka nawrotów miejscowych było porównywalnej wielkości we wszystkich stopniach Dukesa. Wyniki badania duńskiego wykazały, że podobne proporcjonalne zmniejszenie nawrotów miejscowych występuje po zastosowaniu radioterapii przed operacją TME i przed konwencjonalną operacją, jednakże wartość bezwzględna tego zmniejszenia jest mniejsza [22]. Dlatego liczba pacjentów, którzy muszą być leczeni, aby jeden pacjent odniósł korzyść (tab. 1), znacznie zwiększyła się po wprowadzeniu techniki operacyjnej TME. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z guzami umiejscowionymi powyżej 10 cm od zwieraczy odbytu (40 pacjentów musi być leczonych, aby u 1 nie doszło do wznowy choroby) oraz pacjentów z I stopniem choroby (500 pacjentów musi być leczonych, aby 1 uniknął wznowy miejscowej).

Dlatego wydaje się, że w przypadku resekcyjnych guzów odbytnicy położonych w górnej 1/3 odbytnicy bardziej ekonomiczne jest wykonanie operacji techniką TME z zastosowaniem radioterapii pooperacyjnej w uzasadnionych przypadkach, po uwzględnieniu wszystkich niekorzystnych czynników rokowniczych. Dostępne badania retrospektywne sugerują, że istnieje grupa pacjentów w stopniu zaawansowania T3N0 raka odbytnicy, którzy nie wymagają leczenia uzupełniającego, jak

również pacjenci w stopniu A choroby, którzy odnoszą korzyść z tego leczenia [28, 29]. Analiza dotycząca chorych w stopniu zaawansowania T3N0 leczonych samodzielną chirurgią wykazała, że pacjenci z guzem wysoko i średnio zróżnicowanym, naciekającym mniej niż 2 mm tłuszczu okołojelitowego i niewykazującym inwazji naczyń mieli 10-letni odsetek kontroli miejscowej i przeżycia wolnego od nawrotu choroby odpowiednio 95 i 87%, podczas gdy reszta pacjentów w tym stopniu zaawansowania miała odpowiednio 71 i 55% [28]. Nadmiernego leczenia pacjentów ze stopniem Dukesa A można uniknąć przez zastosowanie przedoperacyjnej ultrasonografii transrektalnej.

Optymalnym rozwiązaniem wydaje się proponowanie przedoperacyjnej radioterapii wszystkim pacjentom z guzem głęboko naciekającym tłuszcz okołojelitowy, zlokalizowanym w 2/3 niższych odbytnicy. W szczególności przedoperacyjna radioterapia polecana jest w nisko położonych guzach na przedniej ścianie odbytnicy [30]. Zwłaszcza u mężczyzn, u których planuje się resekcję brzuszno-kroczoową, powinno rozważyć się przedoperacyjną radioterapię, niezależnie od wielkości guza, ponieważ są oni w grupie wysokiego ryzyka nawrotu miejscowego choroby, nawet jeśli chirurgia jest optymalna [11]. Ponieważ przestrzeń między przednią ścianą odbytnicy a sąsiednimi strukturami jest bardzo cienka, może być bardzo trudne osiągnięcie odpowiedniej czystości chirurgicznej w tej okolicy, w szczególności u mężczyzn.

W ogóle wydaje się, że wskazania do przedoperacyjnej radioterapii są szersze u pacjentów, u których planowane jest brzuszno-kroczoowe odjęcie odbytnicy, ponieważ ryzyko nawrotu jest w tym przypadku większe [22]. Rutynowe stosowanie przedoperacyjnej radioterapii u pacjentów powyżej 68 lat i w przypadku współistnienia chorób układu krążenia budzi natomiast uzasadnione zastrzeżenia [10] i powinno być stosowane w uzasadnionych przypadkach.

Z uwagi na niewielką toksyczność przedoperacyjnej radioterapii część autorów sugeruje jej zastosowanie u wszystkich pacjentów z resekcyjnym rakiem odbytnicy, argumentując to tym, że około 10% odsetek nawrotów miejscowych po samodzielnym leczeniu chirurgicznym może być zmniejszony do kilku procent przez odpowiednie i bezpieczne podanie przedoperacyjnej radioterapii w ciągu 1 tygodnia. Takie postępowanie powoduje jednak nadmierne leczenie znacznej grupy pacjentów i niepotrzebny wzrost kosztów leczenia.

Dodatkowo należy podkreślić, że chociaż przedoperacyjna radioterapia jest bezpieczna, to jednak nie jest pozbawiona działań niepożądanych. Doniesienia na temat wzrostu pooperacyjnej śmiertelności (w ciągu 30 dni od zabiegu operacyjnego)

po przedoperacyjnej radioterapii były oparte głównie na dwóch badaniach: Stockholm I i ICRF [9, 31]. W badaniach zaobserwowano zwiększoną śmiertelność, która była prawdopodobnie związana z suboptymalną techniką leczenia. Radioterapia była podawana techniką dwóch pól przeciwnych, co w istotny sposób zwiększało objętość napromienianych tkanek. Wzrost śmiertelności był spowodowany głównie wzrostem liczby zgonów z przyczyn krążeniowo-naczyniowych, szczególnie w grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat. W badaniu Stockholm II nie było natomiast różnicy w śmiertelności pooperacyjnej między grupą napromienianą i grupą z samodzielną chirurgią (2% vs. 1%). Wyniki badania duńskiego wskazują, że zastosowanie leczenia skojarzonego – przedoperacyjnej Rt i operacji techniką TME również nie prowadzi do wzrostu pooperacyjnej śmiertelności, przynajmniej tak długo, jak stosowana będzie technika co najmniej trójpłowa.

Należy jednak wspomnieć, że w badaniu Stockholm II zaobserwowano zwiększoną częstość zgonów z przyczyn niezwiązanych z chorobą nowotworową w grupie pacjentów leczonych przedoperacyjną radioterapią [10]. Co prawda nie był to wzrost istotny statystycznie, jednakże w okresie pierwszych 6 miesięcy od zabiegu operacyjnego różnica w śmiertelności między grupą napromienianą i nienapromienianą była istotna statystycznie 5% vs. 1% (po tym okresie różnica w śmiertelności zanikała). Wzrost śmiertelności dotyczył pacjentów w wieku powyżej 68 lat. Ponadto wśród pacjentów napromienianych była zwiększona częstość zgonów z powodów naczyniowo-sercowych.

Ostre odczyny popromienne, takie jak: nudności, biegunki i zaczerwienienie skóry, pojawiają się w pewnym nasileniu u większości chorych i zwykle zanikają w ciągu kilku tygodni. Dodatkowo, w badaniu SRTC [32], uznawanym za bardzo bezpieczne, u 6 pacjentów rozwinął się długo utrzymujący się ból i/lub objawy neurologiczne na poziomie dolnego splotu lędźwiowego, niepoddające się leczeniu. W badaniu duńskim 53 pacjentów zgłaszało ból lub uczucie dyskomfortu w nogach albo w rejonie pośladków, a 18 z nich wymagało leczenia farmakologicznego lub przerwy w leczeniu, jednak do tej pory nie ma doniesień o długo utrzymującym się bólu lub objawach neurologicznych [22]. Prawdopodobnie wiąże się to z tym, że górna granica obszaru napromienianego przebiegała na poziomie kręgu L5/S1, a nie w połowie L4 jak w badaniu SRTC.

W wielu badaniach opisywano dwukrotny wzrost częstości powikłań w trakcie gojenia się blizn w krocze po zastosowaniu Rt [22, 31–33]. W badaniu duńskim [22] częstość tych komplikacji wynosiła odpowiednio 18% w ramieniu bez ra-

dioterapii i 29% w ramieniu z radioterapią, ale gdy krocze nie było włączone do obszaru napromienianego, nie obserwowano wzrostu komplikacji. Jednakże unikanie napromieniania krocza w przypadku pacjentów, u których planuje się operację APR nie jest wskazane, gdyż może to prowadzić do wzrostu częstości nawrotów miejscowych.

Istnieją doniesienia, że zarówno pooperacyjna [34–36], jak i przedoperacyjna [37] radioterapia może negatywnie wpływać na funkcję zwieraczy. W badaniu SRCT [37] zwieracze włączono w obszar napromieniany, co spowodowało pogorszenie ich funkcjonowania. Wynika z tego że, jeśli nie jest to konieczne, należy wyłączyć zwieracze z obszaru napromienianego (tj. w przypadku średnio i wysoko położonych guzów).

Zostało również opublikowanych kilka doniesień dotyczących niedrożności jelit po pooperacyjnej radioterapii [38, 39]. W badaniu z Uppsali [26] odnotowano niedrożność jelita cienkiego w 5% przypadków po przedoperacyjnej radioterapii, 11% po pooperacyjnej radioterapii i 6% po samodzielnej chirurgii. Wynika z tego, że przedoperacyjna radioterapia nie powoduje wzrostu częstości tego powikłania w porównaniu z samodzielną chirurgią.

Najczęstszym późnym powikłaniem radioterapii jest zespół przedniej resekcji, który objawia się nietrzymaniem stolca, częstym oddawaniem stolca i parciem, problemami z wypróżnianiem, niezdolnością do odróżniania gazów od stolca. W skrajnych przypadkach, aby uwolnić pacjenta od tych objawów, konieczna jest kolostomia [37]. Według dostępnych publikacji około 30% pacjentów po przedoperacyjnej radioterapii (5x5 Gy) deklaruje spadek jakości życia spowodowany przez zespół przedniej resekcji w porównaniu z 10% pacjentów po samodzielnej chirurgii [37]. Na podstawie przesłanek teoretycznych można by oczekiwać, że funkcja anorektum powinna być lepsza po przedoperacyjnej niż po pooperacyjnej radioterapii, brakuje jednak bezpośredniego porównania pochodzącego z badania randomizowanego.

Podstawowe znaczenie prognostyczne u chorych na raka odbytnicy ma jakość zastosowanego zabiegu chirurgicznego, dlatego obecnie obowiązującym standardem postępowania całkowite usunięcie ktrezki odbytnicy – TME (*total mesorectal excision*). Istotne jest wprowadzenie oceny kompletności usunięcia mezorektum na poziomie makro- i mikroskopowym. Przy wskazaniach do terapii uzupełniającej w pierwszej kolejności należy rozważyć radioterapię przedoperacyjną. Zastosowanie krótkiej przedoperacyjnej radioterapii u wszystkich pacjentów poddawanych operacji techniką TME nie ma uzasadnienia. W przypadkach guzów zaawansowanych miejscowo celowe jest stosowanie długiej przedoperacyjnej radioterapii.

Najmniej kontrowersji wzbudza zastosowanie krótkiej przedoperacyjnej radioterapii w przypadku guzów resekcyjnych, umiejscowionych w 2/3 dolnych odbytnicy, zwłaszcza przy zaawansowaniu B i C według Dukesa.

W przypadkach resekcyjnych guzów położonych w 1/3 górnej części odbytnicy postępowaniem z wyboru jest operacja TME z zastosowaniem uzupełniającej terapii, po uwzględnieniu wszystkich niekorzystnych czynników rokowniczych.

Piśmiennictwo

- [1] NIH Consensus Conference: Adjuvant Therapy for Patients With Colon and Rectal Cancer. *JAMA* 1990, 264, 1444–1450.
- [2] Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985, 312, 1465–1472.
- [3] **Thomas P, Lindblad A:** Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol* 1988, 13, 245–252.
- [4] **Krook J, Moertel C, Gunderson L, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA:** Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991, 324, 709–715.
- [5] **Cafeiro F, Gipponi M, Peressini A, Bertoglio S, Lionetto R:** Preliminary analysis of randomized clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. postoperative RT plus 5-Fu and levamisole in patients with TNM stage II–III resectable rectal cancer. *J Surg Oncol* 2000, 75, 80–88.
- [6] Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systemic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *The Lancet* 2001, 358, 1291–1304.
- [7] **Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M:** Preoperative Radiotherapy for Resectable Rectal Cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2000, 284, 1008–1015.
- [8] Stockholm Colorectal Cancer Study Group: Preoperative short term radiation therapy in operable rectal carcinoma: a prospective randomized trial. *Cancer* 1990, 66, 49–55.
- [9] **Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, Love S, Grimsey JE:** Long term results of a randomized trial of short course low dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 1994, 30, 1602–1606.
- [10] **Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B:** The Stockholm II Trial on Preoperative Radiotherapy in Rectal Carcinoma. *Cancer* 2001, 92, 896–902.
- [11] Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997, 336, 980–987.
- [12] **Graf W, Dahlberg M, Osman MM, Holmberg L, Pahlman L, Glimelius B:** Short term preoperative radiotherapy results in down-staging of rectal cancer: a study of 1316 patients. *Radiother Oncol* 1997, 43, 133–137.
- [13] **Wiggers T, van de Velde CJH:** The circumferential margin in rectal cancer: recommendations based on Dutch Total Mesorectal Excision Study. *Eur J Cancer* 2002, 38, 973–976.
- [14] **Adam IJ, McHamdee MO, Martin IG:** Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994, 344, 707–711.
- [15] **Quirke P, Dixon MF, Durdey P, Williams NS:** Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet* 1986, 2, 996–999.
- [16] **McCall J, Cox M, Wattchow D:** Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1995, 10, 126–132.
- [17] **Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L:** Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg* 1999, 86, 379–384.
- [18] **Martling A, Holm T, Rutqvist L, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B:** Effect of surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000, 356, 93–95.
- [19] **Havenga K, Enker W, Norstein J, Moriya Y, Heald RJ, van Houwelingen HC, van de Velde CJ:** Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999, 25, 368–374.
- [20] **MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ:** Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993, 341, 457–460.
- [21] **Minsky BD:** Adjuvant therapy of respectable rectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2002, 28, 181–188.
- [22] **Kapiteijn E, Marijn C, Nagtegaal I, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ:** Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001, 345, 638–646.
- [23] **Nagtegaal ID, van de Velde C, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH:** Macroscopic Evaluation of Rectal Cancer Resection Specimen: Clinical Significance of the Pathologist in Quality Control. *J Clin Oncol* 2002, 20, 1729–1734.
- [24] **Nagtegaal ID, van Krieken JHJM:** The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer – an overview. *Eur J Cancer* 2002, 38, 964–972.
- [25] **Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B:** Tumour location and the effects of preoperative radiotherapy in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2001, 88, 839–843.

- [26] **Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L:** Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993, 36, 564–72.
- [27] **Sauer R:** Adjuvant versus Neoadjuvant Combined Modality Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer: First Results of the German Rectal Cancer Study (CAO/ARO/AIO-94). *I J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 57, 124–125.
- [28] **Willett ChG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, Shellito PC:** Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer. Do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999, 42, 167–173.
- [29] **Merchant NB, Guillem JG, Paty PB, Enker WE, Minsky BD, Quan SH, Wong D, Cohen AM:** T3N0 rectal cancer: Results following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 1999, 3, 642–647.
- [30] **Bujko K, Nowacki MP:** Emerging standards of radiotherapy combined with radical cancer surgery. *Cancer Treat Rev* 2002, 28, 101–113.
- [31] **Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N:** Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer* 1995, 75, 2269–2275.
- [32] **Frykholm GJ, Sintron K, Montelius A, Jung B, Pahlman L, Glimelius B:** Acute lumbosacral plexopathy during and after preoperative radiotherapy of rectal adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 1996, 38, 121–130.
- [33] **Medical Research Council Rectal Cancer Working Party:** Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996, 348, 1605–1610.
- [34] **Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG, Pemberton JH, Martenson JA, Illstrup DM:** The long term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994, 220, 676–682.
- [35] **Lewis WG, Williamson MER, Stephenson BM, Holdsworth PJ, Finan PJ, Ash D, Johnston D:** Potential disadvantages of postoperative adjuvant radiotherapy after anterior resection for rectal cancer: pilot study of sphincter function rectal capacity and clinical outcome. *Int J Colorectal Dis* 1995, 10, 133–137.
- [36] **Lundby L, Jensen VJ, Overgaard J, Lauberg S:** Long term colorectal function after postoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Lancet* 1997, 350, 564.
- [37] **Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L:** Preoperative irradiation affects the functional results after surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998, 41, 543–549.
- [38] **Letschert JGJ, Lebesque JV, de Boer RW, Hart AA, Bartelink H:** Dose volume correlation in radiation induced late small-bowel complications: a clinical study. *Radiother Oncol* 1990, 18, 307–320.
- [39] **Mak AC, Rich TA, Schultheiss TE, Kavanagh B, Ota DM, Romsdahl MM:** Late complications of postoperative radiation therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994, 28, 597–603.

Adres do korespondencji:

Jolanta Szelachowska
Katedra Onkologii AM
pl. Hirszfelda 12
53-413 Wrocław
e-mail: szelanow@mp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.12.2004 r.

Po recenzji: 11.01.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 01.02.2005 r.

Received: 13.12.2004

Revised: 11.01.2005

Accepted: 01.02.2005