

## Chorych na raka odbytnicy można zachowawczo leczyć

Krzysztof Bujko

**Wstęp.** Strategia uważnej obserwacji bez leczenia chirurgicznego u chorych, u których rozpoznano kliniczną całkowitą regresję (KCR) po przedoperacyjnym napromienianiu, jest przedmiotem debaty. Zwolennicy utrzymują, że dowody na skuteczność tego postępowania są wystarczające do jego rutynowego stosowania. Oznacza to, że każdy chory po radiochemioterapii przedoperacyjnej powinien być zbadany pod kątem wystąpienia KCR. W przypadku jej zdiagnozowania lekarz zobowiązany jest przedstawić choremu do wyboru dwa możliwe sposoby postępowania: leczenie chirurgiczne lub uważną obserwację z pominięciem chirurgii. Wówczas radykalne leczenie chirurgiczne zastosowane jest w toku dalszej obserwacji wyłącznie jako postępowanie ratujące u chorych z nawrotem miejscowym. W przeciwieństwie do zwolenników przeciwnicy strategii uważnej obserwacji utrzymują, że dowody na jej skuteczność są niewystarczające do rutynowego stosowania.

**Wyniki.** Dane z piśmiennictwa wskazują, że wystąpienie KCR było zależne od wielkości raka i wahało się w przedziale od 5% do 78% chorych napromienianych przed operacją. Jeśli chorzy ci byli obserwowani bez leczenia chirurgicznego, to wówczas odsetek nawrotów miejscowych wynosił około 30%. Tak wysoki odsetek nawrotów miejscowych nie dyskwalifikuje jednak metody, gdyż skuteczność ratującej chirurgii była wysoka. Przerzuty odległe pojawiały się rzadko: do 10% chorych. Przeżycia odległe były nawet lepsze niż w kontrolnej grupie chorych operowanych z powodu braku KCR. Różnica ta wynika z biologicznie uwarunkowanej mniejszej agresywności raków promienioczułych.

**Wnioski.** Dotychczasowe dane wskazują, że strategia uważnej obserwacji może być zastosowana u chorych z KCR po radio(chemio)terapii. Wprowadzenie tej strategii wymaga jednak zdobycia doświadczenia w rozpoznawaniu KCR, sprawnej organizacji i nadzoru nad przebiegiem leczenia i obserwacji po leczeniu.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 2: 180–185

**Słowa kluczowe:** rak odbytnicy, przedoperacyjna radioterapia, uważna obserwacja

### Wstęp

Obserwacja bez leczenia chirurgicznego, czyli strategia uważnej obserwacji (*watch-and-wait policy*), u chorych, u których rozpoznano kliniczną całkowitą regresję (KCR) po przedoperacyjnym napromienianiu, jest najbardziej „gorącym” tematem w dyskusjach na temat raka odbytnicy. Debata ta toczy się zarówno w piśmiennictwie [1, 2], jak i na konferencjach naukowych. W najkrótszy sposób istotę tej debaty można streścić następująco: Zwolennicy strategii

uważnej obserwacji u chorych z KCR utrzymują, że dotychczasowe dowody na skuteczność takiego postępowania są wystarczające do jego wprowadzenia w rutynowym postępowaniu [1]. Mówiąc konkretniej, twierdzą oni, że każdy chory po radiochemioterapii przedoperacyjnej powinien być zbadany pod kątem wystąpienia KCR. W przypadku jej zdiagnozowania lekarz zobowiązany jest przedstawić choremu do wyboru dwa możliwe sposoby postępowania: leczenie chirurgiczne, takie jak było planowane uprzednio,

### Zakład Radioterapii I

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

#### Artykuł w wersji pierwotnej:

Bujko K. Rectal cancer patients can be treated conservatively. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 146–151.

Należy cytować wersję pierwotną.

lub uważną obserwację z pominięciem chirurgii. Wówczas radykalne leczenie chirurgiczne zastosowane jest w toku dalszej obserwacji wyłącznie jako postępowanie ratujące u chorych z nawrotem miejscowym. Zwolennicy uważnej obserwacji podkreślają zalety metody. Zachowane są odbyty i cała odbytnica. Zapewnia to lepszy niż po chirurgii efekt czynności odbytnicy i odbytu, pęcherza moczowego i funkcji seksualnych, a zatem lepszą jakość życia. Ponadto brak jest śmiertelności i innych powikłań pooperacyjnych. Z kolei przeciwnicy strategii uważnej obserwacji utrzymują, że dowody na skuteczność tej metody przedstawione w piśmiennictwie są niewystarczające do rutynowego stosowania [2]. Twierdzą oni, że problem wymaga jeszcze dalszych badań, zanim możliwe będzie stosowanie tej metody w rutynowej praktyce. Stanowisko to podziela większość lekarzy, co znalazło odzwierciedlenie we wszystkich znanych oficjalnych wytycznych postępowania.

Strategia uważnej obserwacji powoduje, że pojawia się paradoks w stosowaniu przedoperacyjnej radioterapii. Z jednej strony podawanie radioterapii zostało zaniechane u chorych z niewielkimi rakami z dwóch powodów: 1) po zastosowaniu nowoczesnej chirurgii, czyli całkowitego wycięcia mezorektum, odsetek nawrotów miejscowych jest bardzo niski; 2) radioterapia powoduje powikłania, z których najczęstszym jest nasilenie zespołu resekcji przedniej, czyli pogorszenie czynności odbytu i odbytnicy. Z drugiej strony zwolennicy uważnej obserwacji utrzymują, że wskazania do napromieniania chorych z niewielkimi rakami powinny zostać poszerzone, gdyż w tej grupie chorych uzyskuje się częściej KCR niż w nowotworach zaawansowanych. Umożliwia to zachowanie organu w przypadku uzyskania KCR po radio(chemio)terapii, co zapewnia lepszą czynność odbytu i odbytnicy w porównaniu z chorymi leczonymi chirurgicznie [3].

Pomimo wielu badań nie wypracowano dotychczas testu, który przed leczeniem z dostateczną dokładnością mógłby przewidzieć całkowitą regresję patologiczną (PCR). Tak więc nie jest możliwa decyzja przed leczeniem, czy wystarczająca jest tylko radio(chemio)terapia, czy konieczna jest resekcja.

## **Biologiczne podstawy uzasadniające strategię uważnej obserwacji**

### **Związek pomiędzy promienioczułością a agresywnością raka odbytnicy**

Rak odbytnicy jest chorobą heterogenną. Około 15% raków spośród całej populacji chorych jest promienioczułych, co skutkuje tym, że po radiochemioterapii przedoperacyjnej i resekcji w preparacie pooperacyjnym patolog nie znajduje raka zarówno w jelicie, jak i w regionalnych węzłach chłonnych. U chorych, u których uzyskano PCR, rokowanie jest znacznie lepsze niż u chorych bez PCR. Na przykład w łącznej analizie danych pochodzących z wielu

ośrodków Mass i wsp. [4] odnotowali 16% chorych z PCR spośród wszystkich poddanych przedoperacyjnej radiochemioterapii. Po 5 latach u chorych z PCR obserwowano nawroty miejscowe u 3% chorych i przerzuty odległe u 9%, podczas gdy u chorych z przetrwałym rakiem po radiochemioterapii odpowiednie odsetki wyniosły 10% i 23%. Pięcioletnie przeżycie bez objawów raka wyniosło 83% u chorych z PCR i 66% u chorych z przetrwałym rakiem,  $p < 0,001$ . Wyniki te wskazują, że rak promienioczuły jest mniej agresywny niż rak promieniooporny. Objawia się to nie tylko mniejszym odsetkiem nawrotów miejscowych, ale także mniejszą skłonnością do powstawania przerzutów odległych [4].

### **Skuteczność ratującej chirurgii**

Nawroty miejscowe u chorych obserwowanych po uzyskaniu KCR występują często, bo aż u około jednej trzeciej chorych [5–8]. Kontrastuje to z około 5% nawrotów obserwowanych po operacji. Z tego powodu nieodłącznym składnikiem strategii uważnej obserwacji jest ratująca chirurgia w przypadku wystąpienia nawrotu miejscowego. Warunkiem akceptacji strategii uważnej obserwacji jako wartościowego leczenia jest wysoka skuteczność ratującej chirurgii. Rzeczywiście, dotychczas opublikowane odległe wyniki po ratującej chirurgii nie wydają się być gorsze od uzyskiwanych u chorych z tym samym stopniem zaawansowania raka, ale operowanych bezpośrednio po chemioradioterapii [5, 6]. Należy jednak podkreślić, że powyżej wspomniane publikacje dotyczą nielicznych chorych, często z krótkotrwałymi obserwacjami. Najliczebniejsza seria opublikowana przez Habr-Gamę i wsp. [5] zawiera tylko 28 chorych z nawrotem miejscowym powstałym w trakcie obserwacji chorych z KCR po chemioradioterapii. U 5 z tych chorych (18%) obserwowano także przerzuty odległe w toku dalszej obserwacji. Ratującą resekcję zastosowano u 26 chorych, spośród których ponowny odrost miejscowy obserwowano u 4. Tak więc ostatecznie 79% chorych z odrostem miejscowym było wyleczonych z guza pierwotnego. Podobnie dobre wyniki przedstawili inni autorzy w mniej liczebnych seriach chorych i z krótszymi obserwacjami [6–9]. Powyższe rezultaty są znacznie lepsze niż uzyskiwane po leczeniu chorych z nawrotem miejscowym po radykalnej chirurgii. U tych chorych skuteczna, radykalna resekcja nawrotu rzadko jest możliwa ze względu na duże zaawansowanie miejscowe i/lub współistnienie odległych przerzutów. Jeżeli resekcję uda się wykonać, to jednak odległe wyniki są niekorzystne. Ze względu na tak zasadniczo różne wyniki po leczeniu tych dwóch typów nawrotu (*recurrence*) jedna z grup badaczy zaproponowała zarezerwowanie tej nazwy tylko dla nawrotu miejscowego po radykalnym leczeniu chirurgicznym, natomiast nawrót miejscowy powstały u chorych w trakcie uważnej obserwacji postanowiła nazwać odrostem (*regrowth*) [1]. Z tego samego powodu inna grupa badaczy

nie traktowała odrostu poddanego radykalnej operacji jako niepowodzenia leczenia [7]. Niepowodzenie leczenia rozpoznawano jedynie wówczas, gdy wystąpił ponowny odrost miejscowy po ratującej operacji lub gdy zdiagnozowano przerzuty odległe.

### Korelacja pomiędzy KCR a PCR

Nie zawsze KCR oznacza, że brak jest resztkowych, subklinicznych ognisk choroby w ścianie jelita lub w węzłach chłonnych mezorektum. Dowodzą tego wyniki badań patologicznych u chorych, u których wykonano resekcję pomimo osiągnięcia KCR. U około 30% tych chorych komórki raka znajdowano w ścianie jelita [10, 11]. Jak już wspomniano powyżej, w podobnym odsetku przypadków obserwowano odrost w ścianie jelita, jeżeli chorzy ci byli obserwowani bez operacji [5–8]. Ponadto spośród wszystkich chorych operowanych, u których wystąpiła PCR w ścianie jelita, u 5% obserwowano przerzuty w węzłach chłonnych mezorektum (*mass*). Istotnie, spośród chorych obserwowanych po uzyskaniu KCR, u nielicznych obserwowano nawrót wyłącznie w węzłach mezorektum [6]. Jednakże ten rodzaj odrostu zdarza się rzadko; znacznie częściej nawrót dotyczy wyłącznie ściany jelita.

Podobnie nie zawsze rozpoznanie PCR oznacza także rozpoznanie KCR. W znaczącym odsetku przypadków z PCR przed operacją wyczuwalny jest przetrwały guz lub owrzodzenie [10–14]. Dopiero badanie mikroskopowe wykazuje, że guz ten nie zawiera raka, a jedynie przetrwała tkankę włóknistą podścieliska.

Tabela I przedstawia wyniki prospektywnych badań oceniających odsetek klinicznych i patologicznych całkowitych odpowiedzi raka na przedoperacyjną radio(chemio)terapię w zależności od wielkości nowotworu [10, 11, 13, 14]. Im mniejszy jest guz, tym częściej uzyskuje się po radiochemioterapii PCR i tym częściej pokrywa się ona z KCR [10–12]. Radiochemioterapia przedoperacyjna u chorych na raka o dużym zaawansowaniu powoduje u około 15% chorych PCR [4, 6, 14], jednakże wówczas KCR zdarza się rzadziej, jedynie u około 5% chorych [15]. U większości chorych z dużym guzem przed leczeniem, u których uzyskano PCR,

nie występuje jednak KCR, gdyż pozostaje guz składający się wyłącznie z tkanki włóknistej, imitujący przetrwałego raka [13–15]. U chorych na raka do 3 cm średnicy, odsetek zarówno KCR jak i PCR wzrasta do około 45% [10, 11]. W tej grupie u około 2/3 chorych z KCR stwierdza się także PCR. U pozostałej 1/3 chorych, pomimo KCR, obserwowane są mikroskopowe ogniska raka w badaniu histopatologicznym (ocena kliniczna była fałszywie pozytywna). Wyniki przedstawione w tabeli I wskazują, że istnieją dwa powody, dla których lepszymi kandydatami do zastosowania strategii uważnej obserwacji są chorzy, u których stwierdzono rak niewielkich rozmiarów, niż ci chorzy, u których rak osiągnął rozmiary duże: częściej uzyskiwana jest PCR i uzyskane PCR częściej koreluje z KCR. Także inne niż przedstawione w tabeli I badania potwierdzają powyższe wnioski. Analiza Dasa i wsp. [16] przeprowadzona u 108 chorych z PCR po radiochemioterapii wykazała, że u chorych, u których guz zajmował mniej niż 60% obwodu jelita, odsetek PCR wyniósł 23% w porównaniu do 13% u chorych z wielkością guza zajmującą więcej niż 60% obwodu jelita. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że stopień zajęcia obwodu jelita był jedynym czynnikiem związanym z uzyskaniem PCR. Van Stiphout i wsp. [17], analizując 953 chorych, wykazali, że długość zajętej ściany jelita istotnie koreluje z odsetkiem uzyskanych PCR. Z zamieszczonego w ich pracy nomogramu wynika, że odsetek całkowitych regresji wyraźnie wzrasta, gdy długość guza jest mniejsza niż 5 cm. Odsetek PCR i KCR nie jest uzależniony od obecności stwierdzanych klinicznie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych; całkowitą regresję w ognisku pierwotnym uzyskiwano w podobnym odsetku u chorych bez klinicznie stwierdzanych przerzutów w węzłach, co u chorych z przerzutami [6, 9, 18]. Ponadto stwierdzono silną korelację między promienioczulnością ogniska pierwotnego a promienioczulnością przerzutów do węzłów chłonnych. Tak więc jeżeli uzyskano całkowitą regresję ogniska pierwotnego, to najczęściej także towarzyszyła temu całkowita regresja przerzutów w węzłach. Jak już wspomniano powyżej, odsetek chorych z zaawansowaniem patologicznym ypT0N+ wyniósł tylko 5% spośród wszystkich chorych z ypT0 [4].

**Tabela I.** Kliniczna i patologiczna całkowita odpowiedź raka na przedoperacyjną radio(chemio)terapię w zależności od zaawansowania nowotworu

Wielkość raka/autor	Liczba chorych	Odsetek KCR	Odsetek PCR	Odsetek chorych z KCR, którzy nie mieli PCR	Odsetek chorych z PCR, którzy nie mieli KCR
Małe guzy do 3 cm, głównie T2					
Garcia-Anguilar [10]	77	56%	44%	33%	15%
Bujko [11]	89	34%	44%	38%	33%
Guzy zaawansowane T3–4					
Guillem [13]	94	3%	15%	0%	86%
Smith F [14]	220	6%	14%	8%	62%

KCR — kliniczna całkowita regresja; PCR — patologiczna całkowita regresja

**Tabela II.** Prospektywne badania u chorych z kliniczną całkowitą regresją (KCR) raka po radiochemioterapii poddanych obserwacji bez leczenia chirurgicznego

Autor	Liczba chorych leczonych napromienianiem	Odsetek chorych z KCR obserwowanych bez chirurgii	Odsetek nawrotów miejscowych u chorych obserwowanych z KCR, mediana obserwacji
<b>Grupa Habr-Gamy</b>			
Habr-Gama [23]	173	33%	11% u chorych, u których kliniczną całkowitą regresję obserwowano ponad 12 miesięcy, 65 miesięcy
Habr-Gama [21]	361	34%, włączając także chorych z ypT0 po wycięciu miejscowym	24% (19% w czasie pierwszego roku i 5% później), 60 miesięcy
Habr-Gama [22]	29	48%	21%, 23 miesiące
Habr-Gama [5]	183	49%	31%, 60 miesięcy
<b>Inni autorzy</b>			
Martens [6]	Liczba nieznaną	100 chorych	15%, 41 miesięcy
Appelt [8]	51	78%	16% po roku obserwacji
Renehan [7]	259	12% + 98 chorych z rejestru	34%, 33 miesiące
Dalton [23]	49	24%	50%, 25 miesięcy
Nahas [15]	118	5%	1 spośród 4
Araujo [27]	Liczba nieznaną	42	28%, 48 miesięcy
Yu [26]	Liczba nieznaną	19 chorych z KCR i niewielkim resztkowym guzem	47%, obserwacje — brak danych
Rupiński [28]	35	31%	Za krótkie obserwacje do oceny
Nakagawa [25]	52	19%	80%
Smith J [9]	297	Nieznany, 11% z KCR było obserwowanych	19%, 23 miesiące
Hughes [24]	266	Nieznany, 4% z KCR było obserwowanych	60%, 46 miesięcy
Ortholan [19]	42	14%	0%, 132 miesiące

### Wyniki odległe u chorych z KCR poddanych uważnej obserwacji

W tabeli II przedstawiono wyniki prospektywnych i retrospektywnych badań oceniających skuteczność leczenia polegającego na powstrzymaniu się od operacji, jeżeli 6–10 tygodni po radiochemioterapii dojdzie do KCR. Dane te znaleziono w wyniku systematycznego przeglądu piśmiennictwa. Wyniki większości opracowań są zachęcające. Uważną obserwację testowano tylko w dwóch badaniach z randomizacją [15, 19]. Zaplanowanie jednego z tych badań było metodologicznie optymalne [15]. Chorzy, którzy uzyskali KCR po radiochemioterapii, byli losowo dobierani do uważnej obserwacji lub do całkowitego wycięcia mezorektum. Tylko 6 chorych (5%) spośród 160 uzyskało KCR w czasie dwóch lat naboru; dwóch przydzielono losowo do resekcji (badanie patologiczne uwidocznilo ypT0N0 i ypT2N0) i czterech do obserwacji (u jednego stwierdzono odrost, u trzech pozostałych KCR utrzymywała się w toku dalszej obserwacji). Do drugiego badania z randomizacją kwalifikowano chorych (n = 88) z nisko położonym guzem o zaawansowaniu cT2 lub cT3, zajmującym nie więcej niż 2/3 obwodu jelita [19]. W obu ramionach tego badania zastosowano przedoperacyjną radioterapię; w jednym dawkę 39 Gy w 17 frakcjach, w drugim dawkę tę podwyższono ortowoltowym napromienianiem kontaktowym, a u chorych z całkowitą regresją także dodatkowo brachyterapią. W ramieniu badania, w którym dawkę napromieniania podwyższano, u 6 chorych (14%) uzyskano KCR. Chorych tych obserwowano bez operacji. U żadnego z nich nie stwierdzono wznowy miejscowej w czasie długiego okresu obserwacji. W obu grupach dobie-ranych losowo odsetek nawrotów miejscowych, przeżycia całkowite i przeżycia bezobjawowe były podobne.

Wszystkie pozostałe badania mają charakter obserwacyjny. Pionierem uważnej obserwacji jest zespół Habr-Gamy z Brazylii [5, 18, 20–22]. U leczonych przez nich chorych, w przypadku wątpliwości co do uzyskania KCR, wykonywane jest wycięcie miejscowe guza wraz z pełną ścianą jelita. Zwraca uwagę, że ognisko pierwotne u chorych leczonych przez ten zespół nie było duże, średnia wielkość guza w jednym z opracowań wyniosła 3,7 cm i u wielu chorych nie przekraczała granic ściany jelita (cT2) [5]. W jednym z badań KCR uzyskano aż u 49% chorych [5]. Spośród chorych z KCR odrost miejscowy obserwowano w 31% przypadków. Wyniki ratującej chirurgii u tych chorych opisano powyżej. W całej grupie chorych z KCR przeżycie zależne od raka po 5 latach wyniosło 94%. Renehan i wsp. [7] przedstawili wyniki rutynowego zastosowania strategii uważnej obserwacji u 12% chorych, u których uzyskano CRK po rutynowej

radiochemioterapii przedoperacyjnej kolejnych chorych z trzech brytyjskich ośrodków. Wprawdzie nawrót miejscowy wystąpił u 34% chorych, to jednak, wskutek wysokiej skuteczności ratującej chirurgii, całkowite przeżycia 3-letnie wyniosły 96% w porównaniu z 87% uzyskanymi w kontrolnej grupie chorych operowanych po radiochemioterapii,  $p = 0,24$ . Należy sądzić, że gorsze przeżycie w grupie chorych operowanych wynika z biologicznie uwarunkowanej mniejszej agresywności raków promienioczułych; zagadnienie to przedstawiono w tekście powyżej. Appelt i wsp. [8] przedstawili wyniki badania prospektywnego 51 chorych. W odróżnieniu od większości opublikowanych doniesień, gdzie stosowano rutynową przedoperacyjną radiochemioterapię dawką 45–50 Gy, w badaniu tym dawkę podwyższono wiązkami zewnętrznymi do 60 Gy. Dodatkowo podawano 5 Gy jedną frakcją brachyterapii przez aplikator umieszczony w odbytnicy. Odsetek KCR wyniósł aż 78%. Chorych tych obserwowano bez operacji. Ryzyko nawrotu miejscowego po jednym roku wyniosło u nich 16%. Wszystkie doniesienia wskazują, że przerzuty odległe u chorych z KCR poddanych obserwacji pojawiają się rzadko, maks. u 10% chorych. Rezultaty innych badań przedstawiono w tabeli III [23–27]. W kilku opracowaniach stwierdzenie przed leczeniem przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (cN+) nie stanowiło przeciwwskazania do obserwacji bez chirurgii [6, 9, 18]. Nie wykazano, aby wyniki leczenia w tej podgrupie były gorsze niż u chorych zdiagnozowanych przed leczeniem jako cN0.

W naszym ośrodku realizowane jest prospektywne badanie u chorych w wieku ponad 70 lat, z guzem do 5 cm i zajmującym nie więcej niż 60% obwodu jelita [28]. Głównym uzasadnieniem badania jest możliwość poprawy przeżyć u chorych z KCR wskutek uniknięcia śmiertelności pooperacyjnej [29]. Śmiertelność pooperacyjna po całkowitym wycięciu mezorektum u chorych starszych niż 75 lat jest wysoka i wynosi po 6 miesiącach 16% w porównaniu z 4% u chorych młodszych [30]. Spośród pierwszych 35 chorych włączonych do naszego badania, KCR uzyskano w 31% przypadków [29]. KCR obserwowano nie tylko po radiochemioterapii, ale także u 4 spośród 14 chorych (29%) napromieniowanych dawką  $5 \times 5$  Gy i następnie ocenianych po około 10 tygodniach. Leczenie  $5 \times 5$  Gy podawano u obciążonych internistycznie chorych z przeciwwskazaniami do podawania chemioterapii. Chorzy z KCR byli obserwowani. Dodatkowo u 34% chorych wykonano wycięcie miejscowe resztkowego guza. Tak więc łącznie zachowanie organu udało się uzyskać u 66% chorych. Zbyt krótkie obserwacje uniemożliwiły ocenę wyników odległych.

Dane przedstawione w tabeli II wskazują na duże różnice zarówno w odsetkach uzyskanych KCR, jak i w odsetkach nawrotów miejscowych u chorych obserwowanych bez operacji. Mogło to być spowodowane selekcją chorych z bardzo zaawansowanym rakiem jako kandydatów do leczenia zachowawczego lub stosowaniem zbyt mało restrykcyjnej definicji KCR. Np. w raportach Yu i wsp. [26] oraz Hughesa

i wsp. [24], w których odnotowano wysoki odsetek nawrotów miejscowych, definicja ta nie uwzględniała oceny endoskopowej i była oparta wyłącznie na wyniku badania MR lub na wyniku badania *per rectum*.

### Definicja KCR

Ostatnio Habr-Gama i wsp. [31] podali szczegółową definicję KCR. Według niej KCR należy rozpoznać jedynie wówczas, jeżeli brak jest jakichkolwiek zmian na błonie śluzowej lub jeśli widoczna jest gładka blizna z teleangiektazją lub bez teleangiektazji; możliwe jest usztywnienie błony śluzowej w tym miejscu. Każde owrzodzenie, nawet powierzchowne, wyczuwalny guzek lub nierówności błony śluzowej oraz zwężenie światła jelita traktowane są jako brak KCR. Retrospektywna analiza zdjęć fotograficznych materiału pooperacyjnego wykazała, że jeżeli ta definicja została zastosowana, to tylko u 10% chorych kliniczne rozpoznanie całkowitej regresji nie pokrywa się z patologicznym rozpoznaniem całkowitej regresji [14].

Należy podkreślić, że żadne z badań obrazowych, takich jak badanie KT, MRI lub PET, nie jest na tyle dokładne, aby mogło służyć stwierdzeniu, czy u chorych z KCR uzyskano także PCR [32–34]. U chorych z KCR badanie MRI miednicy ma raczej charakter pomocniczy, gdyż stwierdzenie zmian resztkowych nie wyklucza rozpoznania całkowitej regresji [31]. Zmiany te szczegółowo opisano w pracy Lambregtsa i wsp. [32]. Badanie MRI służy raczej jako badanie wyjściowe, potrzebne ewentualnie później do porównania z badaniem wykonanym w toku dalszej obserwacji. Także badanie histopatologiczne biopsji blizny po guzie lub zmian przetrwałych po radioterapii nie jest miarodajne ze względu na duży odsetek wyników fałszywie ujemnych [28, 35, 36]. Przyczyną są trudne do wykrycia, pojedyncze komórki nowotworowe przetrwałe w głębszych warstwach błony podśluzowej lub mięśniowej [37, 38].

### Wnioski

Dotychczasowe dane wskazują, że strategia uważnej obserwacji może być zastosowana u chorych z KCR po radiochemioterapii. Wprowadzenie tej strategii wymaga jednak zdobycia doświadczenia w rozpoznawaniu KCR, sprawnej organizacji oraz nadzoru nad przebiegiem leczenia i obserwacji po leczeniu.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Bujko**

Zakład Radioterapii  
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. W.K. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
tel. 22 546 28 65  
faks 22 546 22 25  
e-mail: bujko@coi.waw.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 4 października 2016 r.

Na podstawie wystąpienia podczas IV Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory „Debaty onkologiczne”*, Warszawa, 8–9 kwietnia 2016 r.

### Piśmiennictwo

1. Heald RJ, Beets G, Carvalho C. Report from a consensus meeting: response to chemoradiotherapy in rectal cancer — predictor of cure and a crucial new choice for the patient: on behalf of the Champalimaud 2014 Faculty for 'Rectal cancer: when NOT to operate'. *Colorectal Dis* 2014; 16: 334–337.
2. Marijnen CA. Organ preservation in rectal cancer: have all questions been answered? *Lancet Oncol* 2015; 16: e13–22.
3. Habr-Gama A, Lynn PB, Jorge JM i wsp. Impact of organ-preserving strategies on anorectal function in patients with distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 264–269.
4. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V i wsp. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11: 835–844.
5. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao Julia GP i wsp. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 822–828.
6. Martens MH, Maas M, Heijnen LA i wsp. Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(12) PII: djw 171.
7. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R i wsp. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17: 174–183.
8. Appelt AL, Pløen J, Harling H i wsp. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 919–927.
9. Smith JD, Ruby JA, Goodman KA i wsp. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg* 2012; 256: 965–972.
10. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR Jr i wsp. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 384–391.
11. Bujko K, Richter P, Smith FM i wsp. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders: a prospective multicentre study. *Radiother Oncol* 2013; 106: 198–205.
12. Gérard JP, Chamorey E, Gourgou-Bourgade S i wsp. Clinical complete response (cCR) after neoadjuvant chemoradiotherapy and conservative treatment in rectal cancer. Findings from the ACCORD 12/PRODIGE 2 randomized trial. *Radiother Oncol* 2015; 115: 246–252.
13. Guillem JG, Chessin DB, Shia J i wsp. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3475–3479.
14. Smith FM, Chang KH, Sheahan K i wsp. The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Br J Surg* 2012; 99: 993–1001.
15. Nahas SC, Rizkallah Nahas CS, Sparapan Marques CF i wsp. Pathologic complete response in rectal cancer: can we detect it? Lessons learned from a proposed randomized trial of watch-and-wait treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016; 59: 255–263.
16. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA i wsp. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007; 109: 1750–1755.
17. van Stiphout RG, Lammering G, Buijssen J i wsp. Development and external validation of a predictive model for pathological complete response of rectal cancer patients including sequential PET-CT imaging. *Radiother Oncol* 2011; 98: 126–133.
18. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I i wsp. J. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1319–1328; discussion 1328–1329.
19. Ortholan C, Romestaing P, Chapet O i wsp. Correlation in rectal cancer between clinical tumor response after neoadjuvant radiotherapy and sphincter or organ preservation: 10-year results of the Lyon R 96-02 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e165–171.
20. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W i wsp. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 90–99.
21. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J i wsp. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52: 1927–1934.
22. Habr-Gama A, Perez RO, Sao Juliao GP i wsp. Nonoperative approaches to rectal cancer: a critical evaluation. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21: 234–239.
23. Dalton RS, Velineni R, Osborne ME i wsp. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? *Colorectal Dis* 2012; 14: 567–571.
24. Hughes R, Harrison M, Glynn-Jones R. Could a wait and see policy be justified in T3/4 rectal cancers after chemo-radiotherapy? *Acta Oncol* 2010; 49: 378–381.
25. Nakagawa WT, Rossi BM, de O Ferreira F i wsp. Chemoradiation instead of surgery to treat mid and low rectal tumors: is it safe? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 568–573.
26. Yu SK, Brown G, Heald RJ i wsp. Deferral of rectal surgery following a continued response to preoperative chemoradiotherapy (watch and wait) study: A phase II multicenter study in the United Kingdom. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl 4; abstr 489).
27. Araujo RO, Valadão M, Borges D i wsp. Nonoperative management of rectal cancer after chemoradiation opposed to resection after complete clinical response. A comparative study. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1456–1463.
28. Rupinski M, Szczepkowski M, Malinowska M i wsp. Watch and wait policy after preoperative radiotherapy for rectal cancer; management of residual lesions that appear clinically benign. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 288–296.
29. Smith FM, Rao C, Oliva Perez R i wsp. Avoiding radical surgery improves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstrating complete clinical response after neoadjuvant therapy: results of a decision-analytic model. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 159–171.
30. Rutten H, den Dulk M, Lemmens V i wsp. Survival of elderly rectal cancer patients not improved: analysis of population based data on the impact of TME surgery. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2295–2300.
31. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G i wsp. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1692–1698.
32. Lambregts DM, Maas M, Bakers FC i wsp. Long-term follow-up features on rectal MRI during a wait-and-see approach after a clinical complete response in patients with rectal cancer treated with chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1521–1528.
33. Perez RO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J i wsp. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation: Long-term results of a prospective trial (National Clinical Trial 00254683). *Cancer* 2012; 118: 3501–3511.
34. Guillem JG, Ruby JA, Leibold T i wsp. Neither FDG-PET nor CT is able to distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study. *Ann Surg* 2013; 258: 289–295.
35. Perez RO, Habr-Gama A, Pereira GV i wsp. Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after downsizing: can they rule out persisting cancer? *Colorectal Dis* 2012; 14: 714–720.
36. Maretto I, Pomerri F, Pucciarelli S i wsp. The potential of restaging in the prediction of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 455–461.
37. Duldulao MP, Lee W, Streja L i wsp. Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 142–149.
38. Hayden DM, Jakate S, Pinzon MC i wsp. Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: are we dealing with an invisible margin? *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 1206–1212.