VIA MEDICA

Biuletyn Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego
NOWOTWORY
2018, tom 3, nr 3 175–179
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 2543–5248
www.biuletyn.nowotwory.edu.pl

Uzupełniająca chemioterapia u chorych na raka odbytnicy po wstępnej radiochemioterapii i radykalnej resekcji —TAK

Rafał Stec

Na chwilę obecną istnieją pewne dane naukowe przemawiające za zastosowaniem chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka odbytnicy po neoadiuwantowej chemioradioterapii i leczeniu operacyjnym. Poniżej przedstawiono argumenty przemawiające za stosowaniem chemioterapii uzupełniającej w powyższej sytuacji klinicznej. Większość zgonów u chorych na raka odbytnicy spowodowana jest obecnością przerzutów odległych, dlatego istnieje merytoryczne uzasadnienie dla stosowania uzupełniającej chemioterapii w tej grupie chorych. Podsumowując, nie ma jednoznacznych dowodów naukowych przemawiających przeciwko zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka odbytnicy po przedoperacyjnej chemioradioterapii. Konieczne jest przeprowadzenie randomizowanego badania, ale na homogennej i ustandaryzowanej w zakresie leczenia grupie pacjentów, żeby móc się jednoznacznie wypowiedzieć co do braku znamiennych korzyści z leczenia uzupełniającego. Dlatego wydaje się właściwym postępowaniem jej zastosowanie zwłaszcza u chorych z cechą N (+) (przynajmniej z lokalizacją guza pomiędzy 10 cm a 15 cm), podobnie jak w raku okrężnicy.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 3: 175–179

Słowa kluczowe: rak odbytnicy, chemioradioterapia przedoperacyjna, leczenie operacyjne, chemioterapia uzupełniająca

Na chwilę obecną istnieją pewne dane naukowe przemawiające za zastosowaniem chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka odbytnicy po neoadiuwantowej chemioradioterapii i leczeniu operacyjnym. Poniżej przedstawiono argumenty przemawiające za stosowaniem chemioterapii uzupełniającej w powyższej sytuacji klinicznej.

Większość zgonów u chorych na raka odbytnicy spowodowana jest obecnością przerzutów odległych [1], dlatego istnieje merytoryczne uzasadnienie dla stosowania uzupełniającej chemioterapii w tej grupie chorych. Zadaniem adiuwantowej chemioterapii jest zniszczenie ognisk mikroprzerzutów, które są niewidoczne w badaniach obrazowych.

Zarówno leczenie chirurgiczne, jak i radioterapia są to wyłącznie metody leczenia miejscowego, których celem nie jest „likwidacja" odległych mikroprzerzutów. Z kolei fluoropirymidyny skojarzone z radioterapią w leczeniu neoadiuwantowym nie są stosowane w dawkach aktywnych systemowo (podaje się dwa kursy w 1. i 5. tygodniu radioterapii lub 3 kursy wg schematu de Gramonta jako leczenie konsolidacyjne po „krótkiej" radioterapii) [1], dlatego chemioterapia uzupełniająca powinna być stosowana zwłaszcza u chorych z obecnością czynników ryzyka rozsiewu choroby nowotworowej, np. obecność „pozytywnych" węzłów chłonnych (cecha N+) czy cecha T4.

Znamienną poprawę skuteczności chemioterapii uzupełniającej w III stopniu zaawansowania raka okrężnicy uzyskano poprzez dołączenie oksaliplatyny do schematu dwulekowego (5-fluorouracyl i kwas folinowy). W badaniu

Klinika Onkologii II Wydziału Lekarskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Artykuł w wersji pierwotnej:

Stec R. Adjuvant chemotherapy in the patients with rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and radical resection — YES. *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 152–156. DOI: 10.5603/NJO.2018.0024

Należy cytować wersję pierwotną.

klinicznym „MOSAIC" (André i wsp. 2015) 10-letni czas przeżycia całkowitego (OS — *overall survival*) wyniósł dla grupy chorych leczonej wg schematu chemioterapii z oksaliplatyną (FOLFOX 4) 67,1% wobec 59,0% dla grupy chorych leczonych wyłącznie 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (HR = 0,80; p = 0,016) [2]. Musimy mieć na uwadze, że jest to rak okrężnicy, którego sposób leczenia zasadniczo różni się od raka odbytnicy, ale przy prawidłowej selekcji chorych (III stopień zaawansowania) oraz zastosowaniu bardziej efektywnego schematu chemioterapii (schemat chemioterapii oparty na oksaliplatynie) można uzyskać znamienny i pożądany cel, jakim jest poprawa wskaźników przeżywalności.

W badaniu randomizowanym EORTC 22921 (Bosset i wsp. 2014) 1011 chorych na raka odbytnicy losowo przydzielono do 4 grup: dwie pierwsze leczono przedoperacyjną radioterapią lub radiochemioterapią, a dwóm kolejnym dodatkowo po terapii neoadiuwantowej i leczeniu operacyjnym podano chemioterapię uzupełniającą. Nie uzyskano znamiennej statystycznie poprawy w zakresie zarówno czasu wolnego od choroby (DFS — *disease-free survival*), jak i OS: 10-letni czas wolny od choroby wyniósł 47,0% w grupie chorych leczonych chemioterapią uzupełniającą wobec 43,7% w grupie chorych poddanych jedynie obserwacji (HR = 0,91, 95% CI 0,77–1,08, p = 0,29), natomiast 10-letni czas przeżycia całkowitego wyniósł odpowiednio 51,8% wobec 48,4% (HR = 0,91, 95% CI 0,77–1,09, p = 0,32). Na podkreślenie zasługuje fakt, że — oceniając efektywność zastosowanej chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka odbytnicy po neoadiuwantowej radio- lub chemioradioterapii — nie poddano osobnej analizie grupy chorych z cechą N (+) (analiza statystyczna chorych w oparciu wyłącznie o cechę T), która może odnieść największą korzyść z zastosowanego leczenia adiuwantowego, podobnie jak chorych na raka okrężnicy, oraz zastosowano suboptymalny schemat chemioterapii (bez oksaliplatyny) stosowany w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy [2, 3].

Brak skuteczności uzupełniającej chemioterapii po przedoperacyjnej chemioradioterapii i po zabiegu operacyjnym został przedstawiony (Aldo i wsp. 2014) w innym randomizowanym badaniu klinicznym 3. fazy. Pacjenci (655 chorych) zostali losowo przydzieleni do dwóch ramion badania: ramię A obejmowało pacjentów leczonych przedoperacyjne chemioradioterapią i poddanych jedynie obserwacji, natomiast ramię B — pacjentów, którzy otrzymali dodatkowo 6 kursów chemioterapii uzupełniającej wg schematu 5-fluorouracyl z kwasem folinowym. Nie uzyskano znamiennych różnic pomiędzy grupami A i B zarówno w zakresie 5-letniego DFS, jak i 5-letniego OS, odpowiednio 62,8% wobec 65,3% (p = 0,882) oraz 70% wobec 69,1% (p = 0,772). Pomimo jednoznacznych wyników nasuwa się szereg wątpliwości związanych z tym badaniem: do badania włączono znacząco mniejszy odsetek chorych z cechą N (+), którzy są najważniejszą grupą docelową dla stosowania uzupełniającej chemioterapii i dodatkowo zostali oni różnie przydzieleni do poszczególnych ramion badania: w ramieniu A — 24,5%, a w ramieniu B — 34,6% (łącznie 29,7% w całej populacji pacjentów) oraz brak ważnych danych kliniczno-patomorfologicznych — u 13,2% odsetka pacjentów cechę N oznaczono jako Nx. Wynikałoby z powyższego, że pomimo gorzej rokującego ramienia B (większy odsetek chorych z cechą N+) uzyskano podobne wskaźniki przeżywalności. Brak znamiennej poprawy zarówno DFS, jak i OS mógł wynikać także z zastosowania suboptymalnego schematu chemioterapii: 5-fluorouracyl z kwasem folinowym (bez oksaliplatyny) [4].

W innym randomizowanym badaniu klinicznym 3. fazy grupy holenderskiej „PROCTOR-SCRIPT" (Breugom i wsp. 2015), do którego włączono 437 chorych (221 chorych w grupie poddanych obserwacji i 216 chorych w grupie leczonych adiuwantową chemioterapią), także nie potwierdzono skuteczności chemioterapii uzupełniającej. 5-letni OS dla grupy poddanej wyłącznej obserwacji wyniósł 79,2% wobec 80,4% w grupie leczonej uzupełniającą chemioterapią (HR = 0,93, 95% CI 0,62–1,39; p = 0,73; HR dla DFS wyniósł 0,80, 95% CI 0,60–1,07; p = 0,13), natomiast 5-letnia skumulowana częstość wznowy lokoregionalnej wyniosła 7,8% dla obu grup, a 5-letnia skumulowana częstość przerzutów odległych wyniosła odpowiednio 38,5% wobec 34,7% (p = 0,39). Niemniej analizując charakterystykę chorych, należy podkreślić, że odsetek chorych, którzy przed adiuwantową chemioterapią otrzymali neoadiuwantową chemioradioterapię, wyniósł dla obu grup jedynie 14,0% (12,7% w grupie poddanej wyłącznie obserwacji i 15,3% w grupie leczonej uzupełniającą chemioterapią), co uniemożliwia wyciąganie rzetelnych wniosków w tej grupie pacjentów. Ponadto chemioterapia oparta była na 5-fluorouracylu lub kapecytabinie, ale bez oksaliplatyny [5].

Korzyść z zastosowania chemioterapii uzupełniającej (Hong i wsp. 2014) uzyskano w randomizowanym badaniu klinicznym II fazy „ADORE" („ADjuvant Oxaliplatin in REctal cancer"). Badaniem objęto 321 chorych na raka odbytnicy w II i III stopniu zaawansowania (ypT3–4N0 lub ypT jakiekolwiek, N1–2 w czasie skriningu) po neoadiuwantowej chemioradioterapii. Uzupełniająca chemioterapia składała się ze schematu dwulekowego: 5-fluorouracyl z kwasem folinowym w jednej grupie lub ze schematu FOLFOX w drugiej grupie. Poprawę w zakresie 3-letniego DFS uzyskano dla grupy chorych otrzymującej chemioterapię opartą na schemacie FOLFOX w porównaniu do grupy chorych leczonej 5-fluorouracylem z kwasem folinowym (71,6% wobec 62,9%; HR = 0,657, 95% CI 0,434–0,994; p = 0,047). Szczególną korzyść w zakresie 3-letniego DFS uzyskano w grupie chorych w III stopniu zaawansowania w porównaniu do grupy chorych w II stopniu zaawansowania, odpowiednio (66,6% wobec 57,3%; HR = 0,602, 95% CI 0,371–0,977; p = 0,040) oraz (81,6% wobec 71,3%; HR = 0,744, 95% CI 0,334–1,657;

p = 0,47). 3-letni czas przeżycia całkowitego również okazał się lepszy w grupie chorych otrzymującej schemat chemioterapii oparty na oksaliplatynie w porównaniu do grupy chorych leczonych wg schematu dwulekowego (95,0% wobec 85,7%; HR = 0,456, 95% CI 0,215–0,970; p = 0,036). Podsumowując to badanie, należy podkreślić, że największy zysk z leczenia uzupełniającego uzyskali chorzy w III stopniu zaawansowania, co jest zbieżne z wynikami dla leczenia uzupełniającego w raku okrężnicy [6].

Metaanalizą wskazującą na brak korzyści wynikającej z takiego schematu postępowania jest metaanaliza (Breugom i wsp. 2015), która objęła 4 randomizowane badania kliniczne III fazy (łącznie 1198 chorych na raka odbytnicy: „I-CNR-RT",„PROCTOR-SCRIPT",„EORTC 2292",„CHRONICLE"), w których jako leczenie uzupełniające stosowano schemat chemioterapii oparty na 5-fluorouracylu (3 badania), kapecytabinie (1 badanie) lub schemacie XELOX (1 badanie). Nie wykazano znamiennej korzyści w całej populacji pacjentów w zakresie OS z zastosowania adiuwantowej chemioterapii po przedoperacyjnej neoadiuwantowej chemioradioterapii (HR = 0,97, 95% CI 0,81–1,17; p = 0,775). Jednak w analizie podgrup znamienną poprawę w zakresie DFS i odległego nawrotu uzyskano u chorych z lokalizacją guza pierwotnego pomiędzy 10 cm a 15 cm od brzegu odbytu (odpowiednio HR = 0,59, 95% CI 0,40–0,85; p = 0,005 i HR = 0,61, 95% CI 0,40–0,94; p = 0,025). W omówieniu metaanalizy należy uwzględnić heterogeniczność (braku jednorodności wyników) badań zakwalifikowanych do oceny. Pomimo braku wykazania znamiennych różnic w zakresie heterogeniczności zakwalifikowanych badań istotne niezgodności obejmowały m.in. różne schematy chemioterapii zastosowane w leczeniu uzupełniającym, różne schematy leczenia przedoperacyjnego z ujęciem odsetka chorych, który został poddany wyłącznej radioterapii (2 badania), różny czas doboru losowego chorych (randomizacja przed leczeniem lub po leczeniu chirurgicznym) czy różny standard leczenia chirurgicznego (wykonanie całkowitej resekcji mezorektum i radykalność zabiegu chirurgicznego). Biorąc pod uwagę przedstawione wątpliwości, nie można jednoznacznie wyciągnąć wniosków dotyczących braku skuteczności chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka odbytnicy po przedoperacyjnym leczeniu skojarzonym chemioradioterapią [7].

W innej metaanalizie (5 randomizowanych badań klinicznych, 2398 chorych) nie uzyskano znamiennej statystycznie korzyści z zastosowania uzupełniającej chemioterapii w porównaniu do grupy poddanej jedynie obserwacji u chorych na raka odbytnicy po przedoperacyjnej radio- lub radiochemioterapii (Bujko i wsp. 2015). Różnice w zakresie zarówno OS, jak i DFS nie okazały się znamienne statystycznie pomiędzy grupą chorych otrzymujących chemioterapię a grupą chorych bez leczenia uzupełniającego, odpowiednio (HR = 0,95, 95% CI 0,82–1,10; p = 0,49 i HR = 0,92, 95% CI 0,80–1,04; p = 0,19). Nie wykazano także znamiennej statystycznie różnicy w zakresie DFS (4 randomizowane badania kliniczne, 2710 chorych) pomiędzy grupą otrzymującą chemioterapię opartą na oksaliplatynie a grupą chorych bez oksaliplatyny (HR = 0,84, 95% CI 0,66–1,06; p = 0,15), pomimo że w dwóch z czterech analizowanych badań taka różnica znamiennie zaistniała w zakresie DFS na korzyść pacjentów leczonych chemioterapią z oksaliplatyną. Podobnie jak w przypadku innych badań klinicznych czy metaanaliz, pojawia się szereg wątpliwości, m.in. zbyt mała populacja pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych, uniemożliwiająca wykrycie różnic mniejszych niż 3–5% w zakresie 5-letniego OS (błąd typu II), suboptymalna metodologia (np. randomizacja przed przedoperacyjnym leczeniem zmniejsza możliwości wykrycia efektu pooperacyjnej chemioterapii), różne grupy pacjentów włączone do badań i metaanaliz (np. przedoperacyjna radioterapia, różne stopnie zaawansowania bez cechy N+, a nawet ypT0N0 czy I stopień zaawansowania), a także fakt, że w 3 na 9 badań włączonych do metaanalizy dostępne były tylko abstrakty (brak recenzji), które poddają pod dyskusję uzyskane wyniki [8].

W przeglądzie systematycznym i metaanalizie (sumarycznie 4 randomizowane badania kliniczne: „CAO/ARO/AIO-04", „PETACC-6", „ADORE" i „CHRONICLE") opublikowanych przez Zhao L i wsp. (2016) ostatecznej analizie poddano 2793 chorych na raka odbytnicy w II i III stopniu zaawansowania, którzy po leczeniu wstępnym chemioradioterapią z następowym zabiegiem operacyjnym otrzymali jako leczenie uzupełniające schematy chemioterapii złożone z kapecytabiny/5-fluorouracylu/5-fluorouracylu z kwasem folinowym lub zostali poddani jedynie obserwacji (jedna grupa) lub schematy chemioterapii zawierające oksaliplatynę w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym lub kapecytabiną (druga grupa). W grupie chorych leczonych wg schematów chemioterapii zawierających oksaliplatynę, w porównaniu do schematów chemioterapii bez tego leku, uzyskano znamienne statystycznie wydłużenie DFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego badania (HR = 0,85; 95% CI 0,73–0,98; p = 0,03), ale nie OS, który był drugorzędowym punktem końcowym badania (HR = 0,64, 95% CI 0,35–1,17; p = 0,15). W przedstawionej metaanalizie zakwalifikowane badania różniły się istotnie między sobą m.in. schematami chemioterapii (tylko w dwóch badaniach w leczeniu przedoperacyjnym zastosowano oksaliplatynę) i nie dokończono zaplanowanej rekrutacji (badanie „CHRONICLE"). Ponadto w trzech badaniach do leczenia uzupełniającego chemioterapią włączono chorych z całkowitą remisją patologiczną po leczeniu ypCR (ypT0N0M0) lub I stopniem zaawansowania (grupa chorych, która nie odnosi korzyści z leczenia uzupełniającego). W trzech badaniach odsetek chorych, którzy ukończyli zaplanowane leczenie w całości lub otrzymali większość kursów chemioterapii, wyniósł od 43% do 55% (grupa chorych leczonych uzupełniająco sche-

matem chemioterapii opartym na 5-fluorouracylu) oraz, co najistotniejsze, nie oceniono osobno grupy chorych wyłącznie w III stopniu zaawansowania patologicznego, która może odnieść największą korzyść z takiego postępowania. Podobnie jak w poprzedniej metaanalizie, wykazane przez autorów różnice i wątpliwości nie pozwalają na wyciąganie jednoznacznych wniosków [9].

Zestawienie przedstawianych badań i metaanaliz zaprezentowano w tabeli I.

Podsumowując, na chwilę obecną nie ma jednoznacznych dowodów naukowych przemawiających zdecydowanie przeciwko zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka odbytnicy po przedoperacyjnej chemioradioterapii. Konieczne jest przeprowadzenie randomizowanego badania, ale na homogennej i ustandaryzowanej w zakresie leczenia grupie pacjentów, żeby jednoznacznie móc się wypowiedzieć co do braku znamiennych korzyści z leczenia uzupełniającego. Dlatego na chwilę obecną wydaje się właściwym postępowaniem jej zastosowanie zwłaszcza u chorych z cechą N (+) (przynajmniej z lokalizacją guza pomiędzy 10 cm a 15 cm), podobnie jak w raku okrężnicy, tym bardziej że nie ma większych różnic w genetyce i odpowiedzi na paliatywną chemioterapię pomiędzy rakiem okrężnicy i odbytnicy [8].

Riposta

W uzgodnionych zaleceniach dotyczących kontrowersji w pierwotnym leczeniu raka odbytnicy 77% „panelistów" opowiedziało się za stosowaniem uzupełniającej chemioterapii w przypadku histologicznego potwierdzenia „dodatnich" węzłów chłonnych po neoadiuwantowej chemioradioterapii (ypN+). Podsumowując podrozdział tych rekomendacji dotyczących leczenia uzupełniającego, autorzy wskazali na zastosowanie adiuwantowej chemioterapii, która powinna zostać rozważona jako standard postępowania u chorych na raka odbytnicy zlokalizowanego pomiędzy 10 cm a 15 cm od brzegu odbytu, z obecnością „zajętych" węzłów chłonnych przed leczeniem neoadiuwantowym (cN+) lub po jego zakończeniu (ypN+), a schemat chemioterapii powinien w swoim składzie zawierać oksaliplatynę (47% głosów na „tak", 16% głosów na nie, 37% głosów wstrzymujących się [1].

W podobnym tonie wypowiedzieli się również autorzy najnowszych zaleceń ESMO co do leczenia raka odbytnicy (Glynne-Jones i wsp. 2017), którzy rekomendują rozważenie zastosowania leczenia uzupełniającego chemioterapią w 3. i 2. stopniu zaawansowania patologicznego („yp") z obecnością czynników ryzyka (*„high-risk" group*) po przedoperacyjnej radioterapii lub chemioradioterapii [10].

Również zalecenia NCCN (The National Comprehensive Cancer Network, wersja 4.2017) nie pozostawiają wątpliwości w zakresie wskazań związanych z zastosowaniem leczenia uzupełniającego chemioterapią po neoadiuwantowej chemioradioterapii. U chorych z cechami nowotworu T3N0 lub (N+) lub T4 i/lub z nieresekcyjnym guzem, po leczeniu neoadiuwantowym radioterapią lub chemioradio-

Tabela I. Zestawienie przedstawionych badań i metaanaliz

Autor/rok	Liczba pacjentów	Rodzaj badania	Poprawa DFS	Poprawa OS
Bosset i wsp. 2014 "EORTC 22921"	1011	Randomizowane badanie kliniczne III fazy	NIE	NIE
Aldo i wsp. 2014	655	Randomizowane badanie kliniczne III fazy	NIE	NIE
Breugom i wsp. 2015 „PROCTOR-SCRIPT"	437	Randomizowane badanie kliniczne III fazy	NIE	NIE
Hong i wsp. 2014 „ADORE"	321	Randomizowane badanie kliniczne II fazy	TAK	TAK
Breugom i wsp. 2015	1198	Metaanaliza 4 badań: „I-CNR-RT", „PROCTOR-SCRIPT", „EORTC 2292", „CHRONICLE"	TAK z lokalizacją guza pierwotnego pomiędzy 10 cm a 15 cm	NIE
Bujko i wsp. 2015	2398	Metaanaliza 5 badań: "EORTC 22921", „Italian trial", „PROCTOR/ SCRIPT", "CHRONICLE", "QUASAR"	NIE	NIE
	2710	Metaanaliza 4 badań: „PETACC-6", „CAO/ARO/AIO-04", „ADORE", „ECOG E3201"	NIE	----------
Zhao L i wsp. 2016	2973	Metaanaliza 4 badań: „CAO/ARO/ AIO-04", „PETACC-6", „ADORE", „CHRONICLE"	TAK	NIE

DFS — *disease-free survival*, OS — *overall survival*

terapią i zabiegu operacyjnym preferowane jest zastosowanie uzupełniającej chemioterapii opartej na oksaliplatynie (schematy: FOLFOX lub CAPOX, ewentualnie 5-fluorouracyl z kwasem folinowym lub kapecytabiną), a całość leczenia systemowego okołooperacyjnego powinna trwać łącznie 6 miesięcy [11].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

dr hab. n. med. Rafał Stec
Klinika Onkologii II Wydziału Lekarskiego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Stępińska 19/25
00–739 Warszawa
e-mail: drrafals@wp.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 8 kwietnia 2018 r.

Na podstawie wystąpienia podczas VI Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory Journal of Oncology* „Debaty onkologiczne", Warszawa, 6–7 kwietnia 2018 r.

Piśmiennictwo (najważniejsze pozycje)

1. Lutz MP, Zalcberg JR, Glynne-Jones R i wsp. Second St. Gallen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. *Eur J Cancer* 2016; 63: 11–24.
2. André T, de Gramont A, Vernerey D i wsp. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to braf mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4176–4187.
3. Bosset JF, Calais G, Mineur L i wsp. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 184–190.
4. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V i wsp. No benefit of adjuvant fluorouracil leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol* 2014; 113: 223–229.
5. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW i wsp. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomised phase III trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 696–701.
6. Hong YS, Nam BH, Kim KP i wsp. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1245–1253.
7. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF i wsp. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Onco*l 2015; 16: 200–207.
8. Bujko K, Glimelius B, Valentini V. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery +/– fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine +/– oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 713–723.
9. Zhao L, Liu R, Zhang Z i wsp. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadiuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2016; 18: 763–772.
10. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E i wsp. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): iv22–iv40.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: NCCN Guidelines® Rectal Cancer Version 4.2017 — January 18, 2018; NCCN.org.