

Czy uzupełniająca chemioterapia u chorych na raka odbytnicy po wstępnej radiochemioterapii i radykalnej resekcji jest uzasadniona?

Krzysztof Bujko

Rekomendacje co do stosowania uzupełniającej pooperacyjnej chemioterapii u chorych, którzy otrzymali przedoperacyjną radiochemioterapię, nie są zgodne. Niektóre z nich zalecają chemioterapię pooperacyjną, inne obserwację bez dalszego leczenia uzupełniającego. Celem tego artykułu jest przegląd badań z randomizacją, który ma ocenić, czy podawanie uzupełniającej chemioterapii jest uzasadnione przez dowody kliniczne. Systematyczny przegląd piśmiennictwa ujawnił 5 badań z randomizacją, w których włączono do badania tylko chorych po przedoperacyjnej radiochemioterapii, a dobór losowy dotyczył uzupełniającej chemioterapii lub obserwacji bez uzupełniającej chemioterapii. W żadnym z tych badań nie obserwowano poprawy po chemioterapii pooperacyjnej zarówno w zakresie przeżyć całkowitych, jak i bezobjawowych. Odnotowano 3 badania z randomizacją, w których porównano chemioterapię pooperacyjną fluoropirimidyną z chemioterapią pooperacyjną fluoropirimidyną z dodatkiem oksaliplatyny. Jedno z tych badań wykazało poprawę przeżyć całkowitych po stosowaniu chemioterapii pooperacyjnej, w dwóch pozostałych różnica nie była istotna statystycznie. Dwa badania pokazały poprawę po chemioterapii w zakresie przeżyć bezobjawowych, podczas gdy w trzecim nie obserwowano tego efektu. Metaanaliza badań porównujących wyniki po podaniu chemioterapii pooperacyjnej z wynikami po obserwacji bez chemioterapii nie wykazała korzystnego wpływu chemioterapii na przeżycia całkowite i bezobjawowe. Metaanaliza badań z doбором losowym, w których porównano chemioterapię pooperacyjną fluoropirimidyną z chemioterapią pooperacyjną fluoropirimidyną z dodatkiem oksaliplatyny, nie wykazała poprawy przeżyć bezobjawowych u chorych otrzymujących oksaliplatynę. Przeżyć całkowitych nie analizowano ze względu na brak odpowiednich danych w czasie wykonywania tej metaanalizy. Powyższy przegląd badań z randomizacją wskazuje na brak mocnych dowodów uzasadniających celowość stosowania chemioterapii pooperacyjnej.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 3: 180–183

Słowa kluczowe: rak odbytnicy, pooperacyjna chemioterapia, przedoperacyjna radioterapia

Wstęp

Niniejszy artykuł dotyczy jedynie chorych na zaawansowanego raka odbytnicy, którzy otrzymali przedoperacyjną radiochemioterapię. Rekomendacje co do stosowania uzupełniającej pooperacyjnej chemioterapii u tych chorych nie są zgodne. Wytyczne National Comprehensive Cancer Network zalecają jej stosowanie u chorych z II–III stopniem klinicznego zaawansowania, niezależnie od odpowiedzi

guza na napromienianie [1]. Wytyczne Medical Society for Medical Oncology ograniczają podawanie uzupełniającej chemioterapii do chorych w III stopniu patologicznego zaawansowania i w stopniu II, ale tylko z dużym ryzykiem nawrotu [2]. W przeciwieństwie do powyższych wytycznych rekomendacje holenderskie i norweskie chemioterapii nie zalecają [3]. Różnice poglądów co do celowości stosowania pooperacyjnej chemioterapii odnotowano również wśród

Zakład Radioterapii I, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Artykuł w wersji pierwotnej:

Bujko K. Is adjuvant chemotherapy justified in rectal cancer patients after radio-chemotherapy and radical resection? *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 157–160. DOI: 10.5603/NJO.2018.0025

Należy cytować wersję pierwotną.

ekspertów europejskich [4]. Różnice obserwowano także w rutynowej praktyce, np. szwedzkie badanie populacyjne wykazało, że spośród chorych w III stopniu zaawansowania, w zależności od regionu, odsetek chorych otrzymujących uzupełniającą chemioterapię wahał się między 13% a 77% [5]. Obecny artykuł jest przeglądem badań z randomizacją, który ma ocenić, czy podawanie uzupełniającej chemioterapii jest uzasadnione przez dowody kliniczne.

Przegląd badań z randomizacją porównującą chemioterapię pooperacyjną z obserwacją

Systematyczny przegląd piśmiennictwa [6], ujawnił 5 badań z randomizacją, które spełniały następujące kryteria:

- 1) włączono do badania tylko chorych po przedoperacyjnej radiochemioterapii,
- 2) chorych dobierano losowo do uzupełniającej chemioterapii lub do obserwacji bez uzupełniającej chemioterapii [7–13].

Łączna liczba chorych włączona do wszystkich tych 5 badań wyniosła 2398. W 4 badaniach stosowano 5-fu [7–10, 12, 13], w piątym do 5-fu dodano oksaliplatinę [11]. W żadnym spośród tych 5 badań nie obserwowano poprawy po chemioterapii pooperacyjnej zarówno w zakresie przeżyć całkowitych, jak i bezobjawowych. Poniżej podano szczegółowe omówienie tych badań.

W badaniu EORTC 22921 (n [liczba chorych] = 1011) chorych dobierano losowo do 4 ramion, dwukrotnie stosując randomizację — do radiochemioterapii przedoperacyjnej vs radioterapii przedoperacyjnej i do chemioterapii pooperacyjnej vs obserwacji [7, 8]. 10-letnie przeżycia całkowite wyniosły 51,8% w grupie chorych otrzymujących chemioterapię pooperacyjną i 48,4% u obserwowanych bez podawania chemioterapii pooperacyjnej, współczynnik ryzyka (HR) 0,91 (95% przedział ufności [CI] 0,77–1,09), $p = 0,32$. Odpowiednie wartości dla przeżycia bezobjawowego wyniosły 47,0% i 43,7%, HR = 0,91 (95% CI 0,77–1,08), $p = 0,29$.

Badanie włoskie (n = 643) wykazało 5-letnie przeżycia całkowite 66,9% w grupie chorych otrzymujących chemioterapię pooperacyjną i 67,9% w grupie kontrolnej, $p = 0,88$ [9]. Odpowiednie wartości dla przeżycia bezobjawowego wyniosły 63,8% i 60,8%, $p = 0,42$.

W badaniu PROCTOR/SCRIPT (n = 437) obserwowano 5-letnie przeżycia całkowite u 79,2% chorych w grupie otrzymujących chemioterapię pooperacyjną i u 79,2% w grupie kontrolnej, HR = 0,93 (95% CI 0,62–1,39), $p = 0,73$ [10]. Odpowiednie wartości dla przeżycia bezobjawowego wyniosły 62,7% i 55,4%, HR = 0,80 (95% CI 0,02–1,07), $p = 0,13$.

Badanie CHRONICLE zostało przerwane wskutek małego naboru po włączeniu jedynie 113 chorych [11]. Mediana okresu obserwacji była krótka — 3,6 roku. 3-letnie przeżycia całkowite wyniosły 89% u chorych otrzymujących chemioterapię pooperacyjną i 88% w grupie kontrolnej, HR = 1,18 (95% CI 0,43–3,26), $p = 0,75$. Odpowiednie wartości dla

przeżycia bezobjawowego wyniosły 78% i 71%, HR = 0,80 (95% CI 0,38–1,69), $p = 0,56$.

Badanie QUASAR włączyło do badania chorych głównie w II stopniu zarówno chorych na raka odbytnicy, jak i okrężnicy [12, 13]. U chorych na raka odbytnicy obserwowano poprawę przeżyć całkowitych po 5 latach o granicznej istotności statystycznej; 78% u chorych otrzymujących chemioterapię pooperacyjną i 74% u obserwowanych, HR = 0,77 (95% CI 0,54–1,00), $p = 0,05$. Jednakże w podgrupie chorych, którzy otrzymali radioterapię przedoperacyjną (n = 203), różnica nie była istotna, HR = 0,44 (95% CI 0,25–1,10).

Przegląd badań z randomizacją porównujących chemioterapię pooperacyjną fluoropirimidyną z oksaliplatiną lub bez oksaliplatyny

Systematyczny przegląd piśmiennictwa [6] ujawnił 3 badania z randomizacją u łącznej liczby 2675 chorych, w których porównano chemioterapię pooperacyjną fluoropirimidyną z chemioterapię pooperacyjną fluoropirimidyną z dodatkiem oksaliplatyny [14–16]. Jedno z tych badań wykazało poprawę przeżyć całkowitych po stosowaniu chemioterapii pooperacyjnej [16], w dwóch pozostałych różnica nie była istotna statystycznie. Dwa badania pokazały poprawę po chemioterapii w zakresie przeżyć bezobjawowych [14, 16], podczas gdy w trzecim nie obserwowano tego efektu [15]. W dwóch badaniach randomizację przeprowadzono przed radiochemioterapią przedoperacyjną u chorych w II lub III stopniu klinicznego zaawansowania [14, 15], podczas gdy w trzecim badaniu randomizacja odbywała się po operacji tylko u chorych w III stopniu zaawansowania patologicznego [16]. Poniżej podano szczegółowe omówienie tych badań.

W badaniu niemieckim CAO/ARO/AIO-04 (n = 1265) po średnim okresie obserwacji 50 miesięcy przeżycia całkowite po 3 latach wyniosły 88,7% u chorych otrzymujących oksaliplatinę i 88,0% u chorych otrzymujących tylko 5-Fu, HR = 0,96 (95% CI 0,72–1,26) [14]. Nie podano wartości „p”, ale 95-procentowy przedział ufności dla współczynnika ryzyka (HR) wskazuje, że różnica nie była istotna statystycznie. 3-letnie przeżycia bezobjawowe wyniosły odpowiednio 75,9% i 71,2%, HR 0,79 (95% CI 0,64–0,98), $p = 0,03$. Ograniczeniem interpretacji wyników tego badania jest różnica w podawaniu 5-fu pomiędzy dwoma randomizowanymi grupami; u chorych w grupie z dodatkiem oksaliplatyny lek ten podawano we wlewie ciągłym, podczas gdy w grupie kontrolnej tylko w bolusie.

W badaniu PETACC-6 (n = 1090) po średnim okresie obserwacji 68 miesięcy przeżycia całkowite po 5 latach wyniosły 83,1% u chorych otrzymujących tylko kapecytabinę i 80,1% u chorych otrzymujących oksaliplatinę z kapecytabiną, HR = 1,17 (95% CI 0,89–1,54), $p = 0,25$ [15]. Odpowiednie wartości dla przeżyć bezobjawowych wyniosły 71,3% i 70,5%, HR = 1,02 (95% CI 0,82–1,28) $p = 0,84$.

W koreańskim badaniu (ADORE) z randomizacją II fazy chorych (n = 321) w II i III stopniu patologicznego zaawansowania po przedoperacyjnej radiochemioterapii z zastosowaniem 5-fu i leukoworyny i po resekcji guza dobrano losowo do 2 schematów pooperacyjnej chemioterapii: FOLFOX i 5-fu w bolusie z leukoworyną [16]. Średnia wieku wynosiła tylko 54 lata. Po średnim okresie obserwacji 38,2 miesiąca odnotowano lepsze wyniki u chorych leczonych z dodatkiem oksaliplatyny zarówno w przeżyciach 3-letnich wolnych od nawrotu (71,6% vs 62,9%, HR = 0,66, p = 0,047), jak i w przeżyciach całkowitych (95,0% i 85,7%, HR = 0,46, p = 0,036). Podobnie jak w badaniu niemieckim, ograniczeniem interpretacji wyników badania koreańskiego jest różnica w podawaniu 5-fu pomiędzy dwoma randomizowanymi grupami; u chorych w grupie z dodatkiem oksaliplatyny lek ten podawano we wlewie ciągłym, podczas gdy w grupie kontrolnej tylko w bolusie.

Metaanalizy

Breugom i wsp. [17] opublikowali metaanalizę z użyciem indywidualnych danych chorych w II i III stopniu patologicznego zaawansowania [7–11]. Włączono 4 spośród 5 powyżej wymienionych badań porównujących wyniki po podaniu chemioterapii pooperacyjnej z wynikami po obserwacji bez chemioterapii. Średni okres obserwacji wyniósł 7 lat. Nie obserwowano poprawy przeżyć całkowitych po podawaniu chemioterapii w porównaniu z obserwacją, HR = 0,97 (95% CI 0,81–1,17). Nie obserwowano także poprawy przeżyć bezobjawowych, HR = 0,91 (95% CI 0,77–1,07). W analizach w podgrupach jedynie u chorych z guzem w górnej odbytnicy położonym 10–15 cm od brzożu odbytu obserwowano poprawę przeżyć bezobjawowych po chemioterapii; HR = 0,59 (95% CI 0,40–0,85), p = 0,005, jednakże bez poprawy przeżyć całkowitych. W pozostałych podgrupach, takich jak patologiczny stopień zaawansowania II lub III, ypN0, ypN1 lub ypN3, chorzy po resekcji przedniej lub po amputacji brzuszno-krzyżowej, po napromienianiu przedoperacyjnym 5 x 5 Gy lub radioterapii frakcjonowanej tradycyjnie czy radiochemioterapii, nie obserwowano poprawy po chemioterapii zarówno w zakresie przeżyć całkowitych, jak i bezobjawowych.

Inna metaanaliza [6], wykonana na podstawie danych z piśmiennictwa wszystkich wymienionych uprzednio 5 badań porównujących wyniki po podaniu chemioterapii pooperacyjnej z wynikami po obserwacji bez chemioterapii [7–13], także wykazała brak poprawy po chemioterapii pooperacyjnej w zakresie przeżyć całkowitych i bezobjawowych, odpowiednio 0,95 (95% CI 0,82–1,10), p = 0,49 i 0,92 (95% CI 0,80–1,04), p = 0,19. Brak poprawy po chemioterapii obserwowano zarówno w podgrupach chorych na raka o zaawansowaniu ypT0-2, jak i w podgrupie z przerzutami do węzłów chłonnych. Kiedy wykonano metaanalizę osobno dla badań, w których randomizację przeprowadzono po

operacji i w których randomizację przeprowadzono przed rozpoczęciem przedoperacyjnego napromieniania, okazało się, że w pierwszym przypadku obserwowano lepsze przeżycia bezobjawowe po podaniu chemioterapii pooperacyjnej, HR = 0,79 (95% CI 0,62–1,00), p = 0,047, ale bez poprawy przeżyć całkowitych. W drugim rodzaju randomizacji nie obserwowano korzystnego efektu chemioterapii pooperacyjnej w ocenie przeżyć zarówno całkowitych, jak i bezobjawowych.

Wykonano również metaanalizę [6] 3 wspomnianych powyżej badań z doбором losowym, w których porównano chemioterapię pooperacyjną fluoropirimidyną z chemioterapią pooperacyjną fluoropirimidyną z dodatkiem oksaliplatyny [14–16]. Dodatek oksaliplatyny nie spowodował poprawy przeżyć bezobjawowych, HR = 0,84 (95% CI 0,66–1,06), p = 0,15. Przeżyć całkowitych nie analizowano ze względu na brak odpowiednich danych w czasie wykonywania tej metaanalizy.

Dyskusja

Metaanalizy badań z randomizacją nie wykazały korzystnego efektu podawania pooperacyjnej chemioterapii na przeżycia całkowite u chorych, którzy uprzednio otrzymywali napromienianie przedoperacyjne. Brak poprawy obserwowano zarówno w podgrupie chorych na raka, którzy odpowiedzieli na radioterapię, czyli u chorych o zaawansowaniu ypT0-2, jak i u chorych w stopniu III zaawansowania, gdzie można się było spodziewać efektu największego. Brak jest zatem mocnych dowodów klinicznych wskazujących na celowość stosowania chemioterapii pooperacyjnej.

Warto jednakże zauważyć, że poprawę przeżyć bezobjawowych (ale bez poprawy przeżyć całkowitych) obserwowano w metaanalizie badań, w których randomizację wykonywano po operacji [6]. Ten czas wykonania randomizacji pokrywa się z czasem, kiedy rutynowo podejmowana jest decyzja o celowości podania chemioterapii. W badaniach, w których randomizację wykonywano przed operacją, wielu chorych nie rozpoczynało zaplanowanej uprzednio pooperacyjnej chemioterapii wskutek powikłań pooperacyjnych, braku późniejszej zgody chorego lub progresji choroby. Chorzy ci musieli być włączeni do analizy ze względu na obowiązującą zasadę konieczności analizowania wszystkich zgodnie z intencją leczenia. Jednakże ze względu na złe rokowanie tych chorych szansa na wykrycie korzyści z chemioterapii została zmniejszona. Dlatego randomizacja przed operacją jest suboptymalna. Poprawa przeżyć bezobjawowych (ale przy braku poprawy w przeżyciach całkowitych) w badaniach z randomizacją po chirurgii wskazuje na niewielki efekt chemioterapii pooperacyjnej. Powstaje zatem pytanie, czy korzyść ta przeważa nad toksycznością chemioterapii.

Toksyczność chemoterapii powoduje, że jakość życia chorych zostaje zmniejszona w trakcie jej podawania [18].

Pooperacyjna chemioterapia fluoropyrimidami powoduje ostrą toksyczność w postaci biegunki, nudności, wymiotów i osłabienia, a także ból związany z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej i utratę apetytu [18]. W rzadkich przypadkach powikłania mogą zagrażać życiu lub powodować konieczność hospitalizacji. Zgony toksyczne występują u około 1% chorych, głównie u tych w podeszłym wieku [19]. Odsetek powikłań III+ obserwowano u 36–40% chorych otrzymujących chemioterapię zawierającą oksaliplatynę [11, 16]. Zamknięcie stomii protekcyjnej zostaje odroczone do czasu zakończenia chemioterapii. Podawanie chemioterapii pooperacyjnej związane jest ze wzrostem kosztów leczenia. Chemioterapia pooperacyjna powoduje nie tylko powikłania ostre, ale także i późne. Wspomniane uprzednio badanie z randomizacją EORTC po średniej obserwacji 4,6 roku wykazało, że statystycznie więcej chorych raportowało ból, biegunkę, słabszą aktywność fizyczną i trudności w pełnieniu ról po zastosowaniu chemioterapii pooperacyjnej niż w grupie kontrolnej [20, 21]. Oksaliplatyna powoduje neuropatię przewlekłą, której nasilenie u niektórych chorych powoduje obniżenie jakości życia [22].

Opisane w niniejszym artykule kontrowersje wokół stosowania chemioterapii pooperacyjnej wskazują, że chory powinien być poinformowany o jej wątpliwej skuteczności i możliwych powikłaniach. Ocena, czy korzyści ze stosowania chemioterapii przeważają nad jej toksycznymi konsekwencjami, jest subiektywna i powinna zostać pozostawiona choremu po jego uprzednim poinformowaniu o argumentach za i przeciw. Wykazano, że wielu chorych woli obserwację bez chemioterapii, gdy jej korzystny efekt jest niewielki [23].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Bujko

Zakład Radioterapii I

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

e-mail: bujko@coi.waw.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 30 sierpnia 2018 r.

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

Piśmiennictwo

1. Rectal Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf. Electronic Citation (dostęp sierpień 2018).
2. 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.
3. Poulsen LØ, Qvortrup C, Pfeiffer P i wsp. Review on adjuvant chemotherapy for rectal cancer — why do treatment guidelines differ so much? *Acta Oncol* 2015; 54: 437–446.
4. van de Velde CJ, Boelens PG, Borras JM i wsp. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer* 2014; 50: e1–e34.

5. Tiselius C, Gunnarsson U, Smedh K i wsp. Patients with rectal cancer receiving adjuvant chemotherapy have an increased survival: a population-based longitudinal study. *Ann Oncol* 2013; 24: 160–165.
6. Bujko K, Glimelius B, Valentini V i wsp. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery ± a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine ± oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 713–723.
7. 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.
8. Bosset JF, Collette L. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer — authors' reply. *Lancet Oncol* 2014; 15: e197–198.
9. 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.
10. 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) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 696–701.
11. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P i wsp. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* 2014; 25: 1356–1362.
12. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020–2029.
13. Gray R, McConkey C. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer? Authors' reply. *Lancet* 2008; 371: 1503.
14. Rödel C, Graeven U, Fietkau R i wsp. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 979–989.
15. Schmol HJ, Haustermans K, Price TJ i wsp. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine +/- oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: final results of the PETACC-6 trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl); abstract 3500.
16. Schmol H, Haustermans K, Price T i wsp. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: first results of the PETACC-6 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl); abstr 3531.
17. 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.
18. 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 Oncol* 2015; 16: 200–207.
19. Chau I, Norman AR, Cunningham D i wsp. Longitudinal quality of life and quality adjusted survival in a randomised controlled trial comparing six months of bolus fluorouracil/leucovorin vs. twelve weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1551–1559.
20. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR i wsp. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408–3419.
21. Tiv M, Puyraveau M, Mineur L i wsp. Long-term quality of life in patients with rectal cancer treated with preoperative (chemo)-radiotherapy within a randomized trial. *Cancer Radiother* 2010; 14: 530–534.
22. Mercier M, Pasquet P, Puyraveau M i wsp. Evaluation of the sphincter function and quality of life in French patients with rectal cancer who entered the EORTC 22921 study. *Eur J Cancer* 2005; 41(3 Suppl): 171.
23. Mols F, Beijers T, Lemmens V i wsp. Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2- to 11-year colorectal cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2699–707.
24. Harrison JD, Solomon MJ, Young JM i wsp. Patient and physician preferences for surgical and adjuvant treatment options for rectal cancer. *Arch Surg* 2008; 143: 389–394.