

Krzysztof Bujko

Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Radioterapia u chorych na raka jelita grubego

Radiotherapy for patients with colorectal cancer

STRESZCZENIE

Rak jelita grubego jest u większości chorych nowotworem promienioopornym. Z tego powodu napromienianie nie stanowi zasadniczej metody postępowania, lecz pełni głównie rolę leczenia uzupełniającego chirurgię u chorych na rak odbytnicy. U chorych na raka okrężnicy radykalnie zoperowanych, radioterapia nie ma zastosowania. W ostatnich latach zmieniła się kolejność postępowania u chorych na raka odbytnicy — z dawniej zalecanej radioterapii pooperacyjnej na radioterapię przedoperacyjną. Po wprowadzeniu techniki chirurgicznej całkowitego wycięcia mezorektum, odsetek nawrotów miejscowych zmniejszył się o połowę. Zmniejszyło się zatem znaczenie radioterapii przedoperacyjnej chorych na resekcyjnego raka odbytnicy, a wskazania do niej stały się przedmiotem licznych kontrowersji. Panuje zgodna opinia, że napromienianie nie jest potrzebne u chorych z dolną granicą guza umiejscowioną 10–12 cm powyżej brze-

gu odbytu i u większości z rakiem ograniczonym do ściany jelita (cT1-2) bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (I stopień zaawansowania). Z kolei, radiochemioterapia przedoperacyjna jest bezwzględnie wskazana u chorych z rakiem nieoperacyjnym, zdefiniowanym jako guz przylegający do narządów lub struktur sąsiednich lub je naciekający, lub gdy badanie MR lub KT miednicy wskazuje na zajęcie powięzi mezorektum. U chorych po pełnościennej wycięciu miejscowym guza z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi rozważane jest radiochemioterapia pooperacyjna jako leczenie alternatywne do konwersji do radykalnej resekcji. Radiochemioterapia przedoperacyjna i wycięcie miejscowe powinno być rozważone u chorych w podeszłym wieku z guzem promienioczułym o wielkości do 3 cm i o zaawansowaniu T1-3N0.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 4, 162–167

Słowa kluczowe: rak okrężnicy, rak odbytnicy, radioterapia

ABSTRACT

Colorectal cancer is radioresistant in most patients. For this reason, surgery is the main modality of treatment, whereas radiotherapy plays only a supplementary role in patients with rectal cancer. In patients after radical resection of colon cancer, there are no indications for radiotherapy. In the recent years, the sequence of surgery and radiotherapy has changed; from postoperative to preoperative setting. After implementation of total mesorectal resection, the rate of local recurrence was reduced by half. Thus, the role of preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer has diminished and indications for its use become a matter of major controversy. There is unanimous opinion that preoperative radiotherapy is not required in patients with resectable tumors localized above 10–12 cm from

the anal verge and in the majority of patients with cT1-2 disease without regional nodal disease (stage I). On the other hand, preoperative radiotherapy is an obligatory management in patients with primary unresectable rectal cancer. Unresectable cancer is defined as tumor abutting or infiltrating surrounding organs or structures or when pelvic CT or MR shows threatened mesorectal fascia. In patients after full-thickness local excision of a tumor with unfavorable prognostic factors, postoperative chemoradiation is considered as an alternative treatment to conversion to the abdominal surgery. Preoperative chemoradiation and local excision should be considered in elderly patients with cT1-3N0 tumor up to 3 cm in diameter.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 4, 162–167

Key words: rectal cancer, colon cancer, preoperative radiotherapy

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Krzysztof Bujko
Zakład Teleradioterapii
Centrum Onkologii–Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5
02–781 Warszawa
tel: 22 546 28 65
faks: 22 643 92 87
e-mail: bujko@coi.waw.pl

WSTĘP

Rak jelita grubego jest nowotworem promienioopornym. Aby sprecyzować powyższe stwierdzenie, należy jednak zaznaczyć, że w około 15% przypadków raka odbytnicy po przedoperacyjnym napromienianiu skojarzonym z chemioterapią, patolog nie znajduje raka w preparacie pooperacyjnym [1]. Tak więc, niewielki odsetek tych nowotworów jest promienioczuły. Radioterapia potencjalnie mogłaby być zatem zastosowana jako samodzielne leczenie radykalne. Może stanie się tak w przyszłości. Jak dotychczas, pomimo licznych badań, nie wypracowano testu, który z dostateczną dokładnością mógłby przewidzieć przed leczeniem, który z raków jelita grubego jest promienioczuły. Podobnie, z dostateczną dokładnością nie przewidują tego badania kliniczne i obrazowe wykonane po radioterapii; widoczny w nich guz okazuje się często zbudowany jedynie z resztkowej tkanki włóknistej niezawierającej komórek raka [2, 3]; i odwrotnie, badania obrazowe i kliniczne mogą wykazać całkowitą kliniczną regresję, natomiast w preparacie pooperacyjnym patolog znajduje drobne ogniska raka [3, 4]. Jeżeli raki jelita grubego są w większości promieniooporne, to dlaczego mimo to radioterapia ma zastosowanie jako leczenie uzupełniające chirurgię? Odpowiedź na to pytanie zawarto na rycinie 1.

Wynik badania z randomizacją u chorych na raka okrężnicy wykazał, że radiochemioterapia pooperacyjna nie poprawia przeżyć odległych w porównaniu z samą chemioterapią pooperacyjną; powoduje natomiast wzrost toksyczności leczenia [5]. Z tego powodu, u tych chorych radioterapia nie ma rutynowego zastosowania. Napromienianie uzupełniające operację u chorych na raka okrężnicy stosowane jest tylko w rzadkich przypadkach guzów zaawansowanych, naciekających narządy sąsiednie. Gdy chirurg spodziewa się, że planowany zabieg chirurgiczny może być nieradykalny, rozważane jest napromienianie przedoperacyjne. Gdy opis operacji i wynik badania histopatologicznego preparatu pooperacyjnego wykaże mikroskopowy lub makroskopowy brak radykalizmu (operacja R1 lub R2), wskazana jest radioterapia pooperacyjna. Należy jednak podkreślić, że nacieki guza na narządy lub struktury sąsiednie, w jednej trzeciej przypadków raków jelita grubego są spowodowane przez nacieki zapalne. Dlatego makroskopowe podejrzenie braku radykalizmu powinno zostać potwierdzone badaniem

histopatologicznym wycinków pobranych z podejrzanych miejsc.

U chorych na raka odbytnicy często stosuje się uzupełniające napromienianie w skojarzeniu z chirurgią. Powodem jest większe ryzyko nawrotu miejscowego w porównaniu z rakiem okrężnicy. Przyczynę stanowią niewielkie marginesy cięcia chirurgicznego możliwe do uzyskania w wąskiej miednicy. Leczenie chorych na raka odbytnicy jest trudne i wymaga współdziałania chirurga, radioterapeuty, chemioterapeuty, radiologa i patologa. Leczenie powinno się odbywać w wyspecjalizowanych ośrodkach. Decyzje o wyborze postępowania powinny zapadać na wielodyscyplinarnych spotkaniach klinicznych.

W pracy tej zostaną kolejno omówione zagadnienia związane tylko z najczęstszym zastosowaniem radioterapii u chorych na raka odbytnicy. Pominęto rzadkie wskazania do jej stosowania oraz leczenie eksperymentalne.

RADIOTERAPIA UZUPEŁNIAJĄCA RADYKALNĄ OPERACJĘ U CHORYCH NA RESEKCYJNEGO RAKA ODBYTNICY

W ostatnich latach zmieniła się kolejność postępowania — z dawniej zalecanej radioterapii pooperacyjnej na radioterapię przed-



Rycina 1. Mechanizmy etiopatogenetyczne nieswoistych chorób zapalnych jelit

Tabela 1. Chorzy na resekcyjnego raka odbytnicy w I–III stopniu zaawansowaniu. Pięcioletnie wyniki skojarzonego leczenia chirurgicznego i radioterapii przedoperacyjnej w dawce 25 Gy podanej w 5 frakcjach w porównaniu z samą chirurgią w dwóch badaniach z randomizacją: przed wprowadzeniem chirurgicznej techniki całkowitego wycięcia mezorektum i po jej wprowadzeniu

	5 × 5 Gy + chirurgia	Sama chirurgia	Wartość p
Stara technika chirurgiczna: badanie szwedzkie [10]			
• przeżycia	58%	48%	0,004
• nawroty miejscowe	11%	27%	< 0,001
Całkowite wycięcie mezorektum: badanie holenderskie [9]			
• przeżycia	64,3%	63,5%	0,86
• nawroty miejscowe	5,8%	11,4%	< 0,001

W obu przypadkach, stosowania starej lub nowej techniki chirurgicznej, względne zmniejszenie się odsetka nawrotów miejscowych po radioterapii jest podobne i wynosi około 60%. W odsetkach bezwzględnych różnica jest jednak znaczna. W pierwszym przypadku, 16 na 100 leczonych chorych odniosło korzyść z napromieniania (różnica pomiędzy 27% i 11%); w drugim przypadku, tylko 6 na 100 leczonych (różnica pomiędzy 11,4% i 5,8%). Ponadto, o ile w pierwszym przypadku obserwowano 10-procentową poprawę 5-letnich przeżyć, to po zastosowaniu nowoczesnej chirurgii, poprawy przeżyć po radioterapii nie wykazano. Dlatego wskazania do radioterapii są obecnie ograniczane

operacyjną. Stało się to wskutek publikacji wyników dwóch badań z randomizacją, które wykazały przewagę radioterapii przedoperacyjnej nad pooperacyjną [6, 7]. W porównaniu z napromienianiem pooperacyjnym, napromienianie przedoperacyjne zapewnia większą skuteczność w zmniejszaniu odsetka nawrotów miejscowych, a także mniejszą toksyczność zarówno wczesną, jak i późną, głównie ze strony jelita cienkiego. W przypadku napromieniania pooperacyjnego, jelito cienkie wypełnia martwą przestrzeń po wyciętych tkankach. Z tego powodu, otrzymuje ono wysoką dawkę napromieniania w objętości znacznie większej niż w przypadku napromieniania przedoperacyjnego. Wyjaśnia to lepszą tolerancję leczenia przed operacją niż po operacji.

Istnieją dwa standardy napromieniania przedoperacyjnego: napromienianie w tygodniu poprzedzającym operację pięcioma frakcjami po 5 Gy lub 5-tygodniowa radioterapia skojarzona z jednoczasową chemioterapią (5-fluorouracylem z folinianem wapnia lub samą capecytabiną) w dawce całkowitej 50–50,4 Gy podanej we frakcjach po 1,8 lub 2 Gy i z operacją odroczoną około 6 tygodni po zakończeniu napromieniania. Oba sposoby leczenia zapewniają podobną skuteczność onkologiczną bez różnicy w ryzyku wystąpienia późnych powikłań [8]. W Polsce preferowane jest napromienianie pięcioma frakcjami po 5 Gy bezpośrednio przed operacją ze względu na mniejsze wczesne objawy uboczne, wygodę i mniejsze koszty. Po takim napromienianiu operacja powinna się odbyć w następnym

tygodniu, najlepiej do 5 dni od zakończenia radioterapii.

Przełom w leczeniu chorych na raka odbytnicy przyniosło wprowadzenie techniki chirurgicznej całkowitego wycięcia mezorektum [9]. W porównaniu z techniką stosowaną uprzednio, odsetek nawrotów miejscowych zmniejszył się o połowę. A zatem, zmniejszyło się znaczenie radioterapii przedoperacyjnej, a wskazania do niej stały się przedmiotem licznych kontrowersji. Problem ten ilustruje tabela 1, w której porównano wyniki stosowania napromieniania przedoperacyjnego przed i po wprowadzeniu całkowitego wycięcia mezorektum [9, 10]. Wyniki badania z randomizacją u chorych operowanych tą techniką wykazały, że napromienianie przedoperacyjne w porównaniu z samą chirurgią, zmniejsza odsetek nawrotu miejscowego o około 60% — z 11,4% na 5,8% (tab. 1) [9]. Poprawa ta jednak nie przełożyła się na poprawę przeżyć odległych. Wprawdzie zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego jest wartościowe, gdyż wznova w miednicy powoduje długotrwałe cierpienia, to jednak z drugiej strony, korzyść ta dotyczyła niewielu (ok. 5% chorych). Wszyscy byli natomiast narażeni na powikłania popromienne. Ostre powikłania popromienne i niewielki wzrost powikłań pooperacyjnych po napromienianiu nie jest zasadniczym problemem, gdyż stopień ich ciężkości nie jest duży. Ponadto, mają one charakter przejściowy. Obawę budzi ryzyko późnych powikłań popromiennych. Najczęstszym z nich jest upośledzenie czynności neorektum i odbytu oraz funkcji

seksualnych [11, 12]. Wskutek uzupełniającego napromieniania nasilają się objawy zespołu resekcji przedniej, na który składa się częste oddawanie stolca, naglące parcia, nietrzymanie stolca i gazów, nieodróżnianie potrzeby oddania stolca od potrzeby oddania gazów oraz niepełne wypróżnienia i związana z tym konieczność powrotu do toalety wkrótce po oddaniu stolca. Prawdopodobnie najbardziej dokuczliwym objawem są naglące parcia („uzależnienie od toalety”), gdyż z tego powodu, chorzy mogą być zmuszeni do ograniczenia życia towarzyskiego, a nawet do porzucenia pracy. Ciężki zespół resekcji przedniej dotyczy około 60% chorych po skojarzeniu chirurgii z radioterapią w porównaniu z około 30% po samej chirurgii [11]. Ponadto, napromienianie u kobiet powoduje suchość pochwy i w konsekwencji bolesne stosunki płciowe; u mężczyzn wzrasta odsetek chorych z zaburzeniami erekcji [12]. Do tego dochodzi ryzyko wywołania nowotworów popromiennych u około 3% chorych [13]. Poprawa skuteczności chirurgii po wprowadzeniu całkowitego wycięcia mezorektum spowodowała zmniejszenie wskazań do przedoperacyjnej radioterapii. Panuje zgodna opinia, że napromienianie nie jest potrzebne u chorych z dolną granicą guza umiejscowioną 10–12 cm powyżej brzegu odbytu i u większości chorych z rakiem ograniczonym do ściany jelita (cT1-2) bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (I stopień zaawansowania). Niektórzy badacze uważają, że napromienianie przedoperacyjne jest wskazane u wszystkich chorych z rakiem o klinicznym zaawansowaniu cT3 oraz w przypadkach zaawansowanych guzów cT2 w przypadku konieczności wykonania brzuszno-krzyżowej amputacji odbytnicy [14]. Argumentem za tym podejściem są obserwacje z badania populacyjnego wskazujące nawrót miejscowy u 20% chorych o zaawansowaniu pT3 pomimo zastosowania techniki operacyjnej całkowitego wycięcia mezorektum [15]. Ten odsetek jest wyższy niż zwykle raportowany z badaniach pochodzących z pojedynczych, wyspecjalizowanych ośrodków. Ponadto, obserwowano gorsze wyniki u chorych po amputacji odbytnicy sposobem brzuszno-krocowym niż po resekcji przedniej [16]. Odmianą opinii przedstawiają inni autorzy, którzy ograniczają wskazania do radioterapii przedoperacyjnej do chorych z rakiem cT3 naciekającym mezorektum na głębokość ponad 5 mm i/lub z rakiem z ewidentnymi przerzutami do węzłów chłonnych mezorektum [14]. Bezwzględny wskazaniem do napromie-

niania przedoperacyjnego jest stwierdzenie w badaniach obrazowych podejrzenia naciekania powięzi mezorektum, która stanowi granicę cięcia chirurgicznego. Należy podkreślić, że to drugie podejście ograniczające znacznie wskazania do napromieniania, możliwe jest tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach chirurgicznych, w których odsetek nawrotów miejscowych jest niższy niż 10%. W innych ośrodkach oraz w tych, które nie monitorują na bieżąco swoich wyników, obowiązują szersze wskazania do napromieniania. Czynnikiem, który zwiększa ryzyko nawrotu miejscowego, a zatem także stanowi dodatkowy argument za podaniem napromieniania przedoperacyjnego, jest położenie raka na przedniej ścianie odbytnicy oraz jego niskie umiejscowienie, które powoduje konieczność wykonania brzuszno-krzyżowej amputacji odbytnicy.

W przypadku, gdy nie zastosowano napromieniania przedoperacyjnego u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, należy rozważyć radiochemioterapię pooperacyjną [7]. Jeżeli nie została zastosowana technika całkowitego wycięcia mezorektum, wskazaniem do tego leczenia jest stwierdzenie w materiale pooperacyjnym zaawansowania pT3-4 (wyjątkiem płytkiego naciekania mezorektum) i/lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Jeżeli została zastosowana technika całkowitego wycięcia mezorektum, bezwzględny wskazaniem do pooperacyjnej radiochemioterapii jest dodatni lub mniejszy niż 2 mm obwodowy margines cięcia chirurgicznego oraz liczne przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Stosowane jest napromienianie dawką 50–50,4 Gy podawaną we frakcjach po 1,8 Gy lub 2 Gy jednocześnie z 5-fluorouracylem i folinianem wapnia lub samą capecytabiną [7]. Napromienianie pooperacyjne powinno być zastosowane wkrótce po okresie rekonwalescencji po operacji, zazwyczaj nie później niż po 4–6 tygodniach.

RADIOTERAPIA PRZEDOPERACYJNA U CHORYCH NA RAKA NIERESEKCYJNEGO

Za raka nieresekcyjnego uważa się guz, w przypadku którego badania obrazowe wskazują na bardzo duże ryzyko dodatkowego marginesu cięcia chirurgicznego. Najczęściej jest to rak nieruchomy w badaniu per rectum, o klinicznym zaawansowaniu cT4, czyli przylegający do narządów sąsiednich lub je naciekający lub o zaawansowaniu cT3 gdy badanie MR lub KT miednicy wskazuje na zajęcie powięzi

mezorektum. Rozpoznanie nieresekcyjnego raka odbytnicy bez przerzutów odległych dotyczy około 10% chorych z rakiem odbytnicy. Standardowym postępowaniem w tej grupie chorych jest radiochemioterapia przedoperacyjna z 6–8-tygodniową przerwą do operacji [17]. Ta kilkutygodniowa przerwa umożliwia zmniejszenie się guza, co stwarza szansę na radykalną resekcję. Operacja bez poprzedzającej radioterapii w tej grupie chorych jest błędem. Wstępne leczenie ma na celu uzyskanie zmniejszenia się guza i wyjąłowania mikronacieków raka na jego obwodzie, co umożliwia resekcję radykalną u około 70% chorych [17]. Stosowane jest napromienianie w dawce 50–50,4 Gy podawanej we frakcjach po 1,8 Gy lub 2 Gy jednocześnie z 5-fluorouracylem i folinianem wapnia lub samą capecytabiną. U chorych z obciążeniami internistycznymi uniemożliwiającymi podawanie chemioterapii, zaleca się zastosowanie 8 tygodni przed operacją napromieniania pięcioma frakcjami po 5 Gy [18].

NAPROMIENIANIE SKOJARZONE Z WYCIĘCIEM MIEJSCOWYM RAKA Z PEŁNĄ GRUBOŚCIĄ ŚCIANY JELITA

Wynik holenderskiego badania populacyjnego wykazał 4% zgonów do 6 miesięcy po całkowitym wycięciu mezorektum u chorych do 75 lat i 16% u chorych powyżej 75. roku życia [19]. Należy zatem u starszych chorych rozważyć zastosowanie innych mniej toksycznych metod, nawet gdy ich radykalizm onkologiczny jest mniej pewny lub nieco mniejszy niż po radykalnej chirurgii. Do metod tych należy wycięcie miejscowe raka wraz z pełną ścianą jelita. Wówczas radykalne leczenie chirurgiczne, czyli całkowite wycięcie mezoektum, jest stosowane w toku dalszej obserwacji wyłącznie jako leczenie ratujące u chorych z nawrotem miejscowym. U chorych bez nawrotu zachowane są odbyt i odbytnica, co zapewnia lepszą jakość życia. Ponadto, ryzyko powikłań pooperacyjnych jest mniejsze. Nie zdarzają się zgony pooperacyjne z powodu powikłań. Wycięcie miejscowe to zatem atrakcyjny sposób postępowania i jest szczególnie chętnie podejmowane u chorych w podeszłym wieku. Metodą z wyboru jest technika TEM (*transanal endoscopic microsurgery*) przy użyciu specjalnie do tego celu skonstruowanego rektoskopu operacyjnego. Po operacji tą techniką obserwowano mniej nawrotów miejscowych w porównaniu z techniką tradycyjną przy użyciu rozszerzadła Parksa [3, 20]. Niestety, wskazania są bardzo

ograniczone. Bezpieczne miejscowe wycięcie jest możliwe jedynie w przypadkach guzów o wielkości do 3 cm o zaawansowaniu T1N0 bez niekorzystnych czynników rokowniczych [21]. Do niekorzystnych czynników rokowniczych należą podtyp zaawansowania sm 2–3 (naciekanie ponad 1/3 głębokości błony podśluzowej), nacieki w naczyniach chłonnych i stopień złośliwości G3. Gdy po wycięciu miejscowym stwierdzony zostanie wyższy niż powyżej opisany stopień zaawansowania raka, zaleca się wykonanie konwersji do radykalnej operacji z dostępu brzuszego. Gdy nie jest to możliwe (np. z powodu obciążeń internistycznych lub braku zgody chorego), należy zastosować radiochemioterapię pooperacyjną lub radioterapię pooperacyjną w przypadku gdy współwystępowanie obciążeń internistycznych uniemożliwia podanie chemioterapii. Stosuje się napromienianie w dawce 50–50,4 Gy podawanej we frakcjach po 1,8 Gy lub 2 Gy jednocześnie z 5-Fu i folinianem wapnia lub samą capecytabiną. Dodatkowo podawane jest 10 Gy we frakcjach po 2 Gy na zmniejszony obszar obejmujący bliźnę pooperacyjną ściany jelita.

Niedawno opublikowano polskie, prospektywne, wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność przedoperacyjnej radioterapii i miejscowego wycięcia u chorych z guzem do 3 cm o zaawansowaniu cT2N0 i granicznym T2/3N0 a nie tylko cT1N0 [3]. Po radioterapii przedoperacyjnej i wycięciu miejscowym, odsetek chorych z dobrą odpowiedzią na napromienianie, tj. o zaawansowaniu ypT0-1 z ujemnymi marginesami cięcia chirurgicznego, obserwowano u 71% chorych. Chorych tych poddano dalszej obserwacji. W grupie tej prawdopodobieństwo niepowodzenia miejscowego po 2 latach (mediana okresu obserwacji) wyniosło 10%. U wszystkich chorych z nawrotem wykonano ratującą operację. Chorym z niekorzystną odpowiedzią na radioterapię, czyli o zaawansowaniu ypT2-3 i/lub z ypT1 i dodatnim marginesem cięcia chirurgicznego, proponowano konwersję do radykalnej resekcji guza techniką całkowitego wycięcia mezorektum. Korzystne wyniki po radioterapii przedoperacyjnej i wycięciu miejscowym techniką TEM u chorych z guzem o zaawansowaniu cT2 wykazało także włoskie badanie z doбором losowym chorych [22]. Badania te wskazują, że u chorych w podeszłym wieku lub z dużym ryzykiem operacyjnym i z rakiem o wielkości do 3 cm należy rozważyć napromienianie przedoperacyjne i wycięcie miejscowe, nawet gdy stopień zaawansowania jest wyższy niż

cT1. W przypadku całkowitej odpowiedzi guza na napromienianie lub regresji do stopnia zaawansowania T1 stwierdzonym w materiale po wycięciu miejscowym, postępowanie to

jest wystarczające. W przypadku mniejszej regresji wskazana jest jednak konwersja do radykalnego zbiegu, tj. całkowitego wycięcia mezorektum.

1. Maas M., Nelemans P.J., 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.
2. Guillem J.G., Chessin D.B., 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.
3. Bujko K., Richter P., Smith F.M. 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.
4. Guillem J.G., Ruby J.A., 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.
5. Martenson J.A., Willett C.G., Sargent D.J. i wsp. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3277–3283.
6. Frykholm G.J., Glimelius B., Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and evaluation of late secondary effects. *Dis. Colon Rectum* 1993; 36: 564–572.
7. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. i wsp. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1731–1740.
8. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. i wsp. Long-term results of randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br. J. Surg.* 2006; 93: 1215–1223.
9. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. i wsp. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 575–582.
10. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L. i wsp. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5644–5650.
11. Peeters K.C.M.J., van de Velde C.J., Leer J.W.H. i wsp. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with Total Mesorectal Excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients — A Dutch Colorectal Cancer Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6199–6206.
12. Marijnen, C.A.M., van de Velde, C.J., Putter, H. i wsp. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of multicenter randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1847–1858.
13. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6126–6131.
14. Wo J.Y., Mamon H.J., Ryan D.P., Hong T.S. T3N0 rectal cancer: radiation for all? *Semin. Radiat. Oncol.* 2011; 21: 212–219.
15. Eriksen M.T., Wibe A., Haffner J., Wiig J.N. Prognostic groups in 1,676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy. *Dis. Colon Rectum* 2007; 50: 156–167.
16. Nagtegaal I.D., van de Velde C.J., Marijnen C.A. i wsp. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 9257–9264.
17. Braendengen M., Tveit K.M., Berglund A. i wsp. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3687–2694.
18. Radu C., Berglund K., Pahlman L., Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer - a retrospective study. *Radiother. Oncol.* 2008; 87: 343–349.
19. 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.
20. Sgourakis G., Lanitis S., Gockel I. i wsp. Transanal endoscopic microsurgery for T1 and T2 rectal cancers: a meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes. *Am. Surg.* 2011; 77: 761–772.
21. Bach S., Hill, J., Monson R.T. i wsp. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br. J. Surg.* 2009; 96: 280–290.
22. Lezoche E., Baldarelli M., Lezoche G. i wsp. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br. J. Surg.* 2012; 99: 1211–1218.