

# Rak odbytnicy (C20)

Rectal cancer (C20)

**Krzysztof Bujko<sup>1</sup>, Piotr Potemski<sup>2</sup>, Andrzej Rutkowski<sup>3</sup>, Jarosław Reguła<sup>3,4</sup>, Andrzej Mróz<sup>5,6</sup>, Anna Hołdakowska<sup>7</sup>, Joanna Socha<sup>8,9</sup>, Maciej Krzakowski<sup>10</sup>**

<sup>1</sup>Zakład Radioterapii I, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

<sup>3</sup>Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>4</sup>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>5</sup>Zakład Patomorfologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>6</sup>Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>7</sup>Zakład Diagnostyki Obrazowej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>8</sup>Zakład Radioterapii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

<sup>9</sup>Zakład Radioterapii, Częstochowskie Centrum Onkologii w Częstochowie

<sup>10</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, et al. Rectal cancer (C20). *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0042.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Słowa kluczowe:** rak odbytnicy, diagnostyka, leczenie, wytyczne

**Key words:** rectal cancer, diagnosis, treatment, follow-up, recommendations

## Spis treści

<b>1. Uwagi metodologiczne .....</b>	<b>446</b>
<b>2. Epidemiologia .....</b>	<b>446</b>
<b>3. Zakres badań niezbędnych do ustalenia rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania .....</b>	<b>447</b>
3.1. Uwarunkowania anatomiczne .....	447
3.2. Badanie podmiotowe .....	447
3.3. Badanie przedmiotowe .....	447
3.4. Badania obrazowe .....	448
Badanie MR miednicy .....	448
Badanie TK .....	449
Ultrasonografia przezodbytnicza .....	449
Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z TK (PET-TK) .....	449
3.5. Badania endoskopowe .....	449
3.6. Ocena patomorfologiczna .....	449
Zmiany prekursorowe .....	449
Usuwanie endoskopowo raki wczesne (polipy złośliwe) .....	450
Materiał operacyjny .....	450
Badania genetyczne .....	452
3.7. Badania laboratoryjne .....	452
<b>4. Ocena zaawansowania .....</b>	<b>452</b>
<b>5. Postępowanie terapeutyczne .....</b>	<b>452</b>
5.1. Zalecenia dotyczące leczenia chirurgicznego .....	457
5.2. Zalecenia dotyczące zastosowania radioterapii .....	457
Wybór rodzaju napromieniania przedoperacyjnego .....	458
Wyznaczanie klinicznego obszaru do napromieniania .....	459

Chemioradioterapia pooperacyjna.....	459
Napromienianie radykalne .....	460
5.3. Obserwacja bez chirurgii u chorych z kliniczną całkowitą regresją guza po radio(chemio)terapii .....	460
5.4. Zalecenia dotyczące leczenia systemowego .....	460
Chemioterapia przedoperacyjna .....	460
Chemioterapia pooperacyjna.....	461
5.5. Leczenie chorych z nawrotem miejscowym.....	461
Radykalne leczenie chirurgiczne .....	461
Leczenie paliatywne.....	462
5.6. Leczenie chorych z synchronicznymi przerzutami odległymi .....	462
<b>6. Zasady obserwacji po leczeniu .....</b>	<b>462</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>463</b>

## 1. Uwagi metodologiczne

Wytyczne zostały opracowane na podstawie zaleceń opublikowanych w latach 2012–2019 przez:

- *French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR)* [1];
- *French National Society of Coloproctology (SNFCP)* [1];
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* [2];
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [3];
- *European CanCer Organisation (ECCO)* [4];
- *Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)* [5];
- *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)* [6, 7];
- *European Society of Digestive Oncology (ESDO)* [7];
- *European Association for Endoscopic Surgery (EAES)* [8];
- *European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR)* [9];
- *College of American Pathologists (CAP)* [10];
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* [11].

Autorzy każdorazowo starali się odnosić poszczególne rekomendacje do opublikowanych zaleceń z uwzględnieniem publikacji źródłowej oraz (tam, gdzie to było możliwe) klasy zaleceń i poziomu wiarygodności danych, według poniżej przedstawionych kryteriów.

Poziomy dowodów

- I. Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanaliz badań klinicznych z randomizacją.
- II. Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych.
- III. Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.
- IV. Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów.

Stopnie rekomendacji

- A. Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej.
- B. Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej.
- C. Wskazania określone indywidualnie.

## 2. Epidemiologia

W 2017 roku raka odbytnicy (C20) rozpoznano w Polsce u 5617 osób. Prawie dwie trzecie spośród nich stanowili mężczyźni (3419 osób), a jedną trzecią kobiety (2198 osób). Odnotowano 3538 zgonów z tego

powodu (2161 mężczyzn i 1377 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 10,3/10<sup>5</sup>/rok u mężczyzn i 5,1/10<sup>5</sup>/rok u kobiet, a umieralności — odpowiednio — 6,1 i 2,6 [12]. Mediana wieku zachorowania wyniosła ponad 70 lat. Przeżycie 5-letnie wyniosło około 50% i było gorsze niż w krajach zachodnich [13].



Rycina 1. Granica pomiędzy odbytnicą a esicą (na podstawie [14]). Odbytnica oznaczona jest linią ciągłą, esica — linią przerywaną. Granica między odbytnicą a esicą przebiega przez zagięcie odbytniczno-esicze, czyli w miejscu gdzie jelito, przebiegając początkowo głównie zaotrzewnowo wzdłuż kości krzyżowej (odbytnica), skręca śródotrzewnowo pod kątem prostym w kierunku przedniej powierzchni brzucha, formując esicę. Na rycinie widoczny jest guz, który w ocenie endoskopowej zaczyna się 14 cm od brzegu odbytu. Znajduje się on w całości za zagięciem odbytniczno-esicznym, czyli powinien być zakwalifikowany jako rak esicy

### 3. Zakres badań niezbędnych do ustalenia rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania

#### 3.1. Uwarunkowania anatomiczne

Dotychczas istniało kilka definicji granicy umownej oddzielającej odbytnicę od esicy, co było źródłem różnic pomiędzy ośrodkami w ustalaniu miejsca pochodzenia raka (górną część odbytnicy lub dystalną część esicy). Ostatnio grupa ekspertów międzynarodowych uzgodniła, że granica ta powinna być określana na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) lub tomografii komputerowej (TK) w projekcji strzałkowej [14]. Przebiega ona w miejscu połączenia mezorektum z kreską esicy (zagięcie odbytniczno-esicze) (ryc. 1). W tym miejscu jelito, przebiegając początkowo głównie zaotrzewnowo wzdłuż kości krzyżowej (odbytnica), skręca śródotrzewnowo pod kątem prostym w kierunku przedniej powierzchni brzucha, formując esicę. Klasyfikacja — oparta na wymienionych uwarunkowaniach anatomicznych — wyróżnia:

- raki esicy — nowotwory, które powstają powyżej zagięcia odbytniczno-esiczego;
- raki zagięcia odbytniczno-esiczego — nowotwory, które obejmują zagięcie odbytniczno-esicze;
- raki odbytnicy — nowotwory, które powstają poniżej zagięcia odbytniczno-esiczego.

Niniejsze wytyczne dotyczą raka odbytnicy zdefiniowanego według powyższych kryteriów. Wytyczne postępowania u chorych na raka zagięcia odbytniczno-esiczego i raka esicy zostały przedstawione wcześniej w rekomendacjach dotyczących raka okrężnicy [15].

Uściślona została także definicja raka dolnej części odbytnicy — jest to nowotwór, którego dolny brzeg znajduje się w odległości mniejszej niż 6 cm od brzegu odbytu [16]. Anatomicznie granica ta odpowiada poziomowi przyczepów mięśni dźwigaczy odbytu do bocznej ściany miednicy.

#### 3.2. Badanie podmiotowe

Badanie podmiotowe oprócz typowych procedur obejmuje też wywiad ukierunkowany na objawy raka odbytnicy, spośród których do najczęstszych należą: obecność krwi w stolcu, chudnięcie i „pseudobiegunka”. Ten ostatni objaw powstaje w wyniku zwężenia jelita przez guz, co skutkuje częstym oddawaniem niewielkich ilości płynnego stolca.

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołów genetycznych — np. rodzinnej polipowatości jelita grubego (FAP, *familial adenomatous polyposis*) i dziedzicznego raka jelita grubego bez polipowatości (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*) — konieczne jest zebranie wywiadu w kierunku występowania chorób nowotworowych w rodzinie. W przypadku podejrzenia zespołu genetycznego wskazana jest konsultacja w poradni genetycznej.

#### 3.3. Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe obejmuje ocenę jamy brzusznej pod kątem występowania patologicznych oporów i powiększenia wątroby. Badane są pachwinowe węzły chłonne pod kątem obecności w nich przerzutów. Węzły te stanowią pierwszą stację przerzutów w rakach zajmujących dolny odcinek kanału odbytu. Ocena guza w badaniu palcem przez odbytnicę umożliwia wstępną ocenę zaawansowania raka:

- niewielki i w pełni ruchomy guz oznacza zazwyczaj stopień zaawansowania cT1–2;
- guz o ograniczonej ruchomości i/lub guz okrężny odpowiada zwykle stopniowi cT3;
- guz nieruchomy oznacza zazwyczaj zaawansowanie cT4b lub cT3 z zagrożonym marginesem chirurgicznym.

Opis badania *per rectum* powinien zawierać następujące elementy:

- orientacyjną odległość pomiędzy dolną granicą guza a brzegiem odbytu — w centymetrach;
- orientacyjną odległość pomiędzy dolną granicą guza a górnym brzegiem kanału odbytu — w centymetrach (ocena tej odległości informuje o konieczności wyko-

Tabela 1. Wymogi jakościowe badania miednicy rezonansem magnetycznym

Sekwencja	Płaszczyzna przekroju	Grubość warstwy/GAP	Zakres badania
T2W TSE	Strzałkowa	3 mm/0,5 mm	Cała miednica z objęciem ściany miednicy
T2W TSE, cała miednica	Osiowa (przeładowe)	5 mm/1 mm	Od talerzy biodrowych do spojenia łonowego z objęciem pachwin
T2W TSE, wysoka rozdzielczość*	Osiowa pod kątem do odbytnicy w miejscu guza	3 mm/0,3 mm	Cały guz i ewentualne depozyty guza poza ścianą — płaszczyzny przekroju prostopadłe i równoległe do osi odbytnicy w miejscu guza
T2W TSE, wysoka rozdzielczość*	Czołowa pod kątem do odbytnicy w miejscu guza + do kanału odbytu (gdy guz nisko położony)	3 mm/0,3 mm	W przypadku guzów dolnej odbytnicy — przekroje czołowe do kanału odbytu (ocena dźwigacza odbytu, zwieraczy i przestrzeni międzyzwieraczowej)

\*Sekwencje wysokiej rozdzielczości — pole widzenia i matryca nie powinny przekraczać wielkości piksela  $0,6 \times 0,6$  mm, czyli  $200 \times 200$  mm i matryca  $384 \times 384$  albo  $160 \times 160$  mm i matryca  $256 \times 256$

GAP — odstęp między warstwami

nania amputacji brzuszno-krzyżowej lub możliwości wykonania resekcji przedniej);

- orientacyjną odległość pomiędzy górną granicą guza a brzegiem odbytu — w centymetrach — w przypadku dostępności całego guza badaniu *per rectum*;
- odsetek zajętego obwodu jelita z podaniem umiejscowienia (ściana przednia, tylna, boczne prawa i lewa);
- stopień ruchomości guza z podziałem na guzy ruchome, o ograniczonej ruchomości lub nieruchome;
- orientacyjny wymiar guza — w centymetrach — w przypadku dostępności całego guza badaniu *per rectum*.

### 3.4. Badania obrazowe

#### Badanie MR miednicy

Badanie MR miednicy jest niezbędne do ustalenia zakresu resekcji i wskazań do napromieniania. Z tego względu stanowi rutynowy element diagnostyki przedoperacyjnej u wszystkich chorych na raka odbytnicy. Badanie TK nie dostarcza wszystkich niezbędnych informacji z uwagi na niewystarczające zróżnicowanie tkankowe i niewiarygodną ocenę powięzi mezorektum (MRF, *mesorectal fascia*) (II, A) [1–3, 9].

Prawidłowo wykonane badanie MR musi zawierać sekwencje wyszczególnione w tabeli 1 i spełniać kryteria jakościowe. Zalecane jest również włączenie do rutynowego protokołu sekwencji obrazowania opartego na dyfuzji (DWI, *diffusion-weighted imaging*) przy współczynniku  $B \geq 800$ . Podanie dożylnego środka kontrastującego nie jest konieczne.

Główną zaletę badania MR stanowi możliwość stwierdzenia, czy zajęty lub zagrożony jest okrężny margines cięcia chirurgicznego — zazwyczaj MRF. Przyjmuje się, że powięź mezorektum jest zagrożona (MRF+), jeżeli margines do guza wynosi  $\leq 1$  mm.

Do ustalenia wskazań do radioterapii przedoperacyjnej przydatna jest 5. wersja klasyfikacji TNM (*tumour, node, metastasis*). Dzieli ona stopień zaawansowania klinicznego cT3 na 4 podtypy:

- cT3a: naciek mezorektum  $\leq 1$  mm;
- cT3b: naciek mezorektum  $> 1$  mm, ale  $\leq 5$  mm;
- cT3c: naciek mezorektum  $> 5$  mm, ale  $\leq 15$  mm;
- cT3d: naciek mezorektum  $> 15$  mm.

Rozpoznawanie przerzutów w węzłach chłonnych jest niepewne [17], gdyż małe węzły (do 3 mm) mogą zawierać przerzuty, a powiększone węzły mogą być tylko zmienione zapalnie. Dlatego zawężono kryteria rozpoznania przerzutów w węzłach chłonnych w badaniu MR. Przerzuty rozpoznaje się wówczas, gdy węzeł chłonny ma wymiar co najmniej 9 mm. Przerzuty w węzłach mniejszych stwierdza się natomiast, jeżeli:

- zarysy zewnętrzne są nierówne;
- struktura wewnętrzna jest niejednorodna;
- kształt jest okrągły.

Obecność dwóch spośród wymienionych cech upoważnia do rozpoznania przerzutu w węzle o wymiarach 5–8 mm. Przerzuty w węzłach mniejszych niż 5 mm można rozpoznać, jeżeli wystąpią wszystkie trzy cechy (II, B) [9]. Ocenie poddaje się węzły mezorektum i inne węzły miednicy, w tym tzw. węzły boczne (biodrowe wewnętrzne i zasłonowe).

Zajęcie naczyń żylnych mezorektum uwidocznione w badaniu MR, tzw. EMVI+ (*extramural venous invasion*), stanowi ważny niekorzystny czynnik rokowniczy występowania nawrotu zarówno miejscowego, jak i odległego (II, A) [9]. W przypadku raków dolnej części odbytnicy MR odbytnicy pozwala uzyskać odpowiedź na pytanie, czy jest zajęta przestrzeń międzyzwieraczowa. Jej zajęcie wyklucza możliwość wykonania resekcji przedniej [16].

### Badanie TK

Badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej jest konieczne do wykluczenia lub rozpoznania obecności przerzutów odległych (II, A) [2–4]. Oba te badania wykonywane są po jednorazowym podaniu kontrastu. Konwencjonalne badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej może zastąpić TK, jeżeli badanie to nie zostało wykonane razem z TK jamy brzusznej. Tomografię komputerową miednicy przeprowadza się, jeżeli nie jest możliwe badanie MR.

### Ultrasonografia przezodbytnicza

Ultrasonografia przezodbytnicza może być wykonywana jako badanie uzupełniające w przypadku zmian o małej wielkości. Badanie to lepiej niż MR umożliwia rozróżnienie zaawansowania cT1 i cT2, ale ustępuje MR w ocenie naciekania mezorektum (II, B) [8].

### Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z TK (PET-TK)

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z TK (PET-TK) nie jest wskazane w rutynowej diagnostyce przed leczeniem. Wykonuje się je tylko w celu rozwiązania szczególnych problemów klinicznych, takich jak na przykład wzrost stężenia antygenu rakowo-łagodowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) po leczeniu, którego przyczyna nie została wyjaśniona w badaniu TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Innym przykładem jest wystąpienie synchronicznych lub metachronicznych przerzutów odległych, w przypadku których istnieje możliwość zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii stereotaktycznej. Wówczas badanie PET-TK ma na celu stwierdzenie, czy współistnienie innych ognisk przerzutowych nie uniemożliwia leczenia radykalnego.

### 3.5. Badania endoskopowe

Wskazane jest wykonywanie pełnej kolonoskopii (do kątnicy) z pobraniem wycinków z guza i/lub usunięciem polipa/polipów (II, A) [1–4]. Jeżeli wykonanie pełnej kolonoskopii jest niemożliwe ze względu na przewężenie jelita przez guz, wówczas badanie to musi być przeprowadzone wkrótce po operacji.

### 3.6. Ocena patomorfologiczna

Badanie mikroskopowe pobranych z odbytnicy wycinków lub całych zmian stanowi podstawę rozpoznania zmian przedinwazyjnych i raka odbytnicy. Materiał tkankowy jest względnie łatwo dostępny i — oprócz rozpoznania patomorfologicznego — może także służyć określeniu charakteru zmian genetycznych w komórkach nowotworu, co razem ze standardowym raportem patomorfologicznym umożliwia zastosowanie najbardziej właściwej metody leczenia chorych.

Ocenie mikroskopowej poddawane są drobne wycinki tkankowe (biopsja zmiany), usunięte endoskopowo całe zmiany oraz materiał operacyjny pochodzący z zabiegów operacyjnych. Za każdym razem patomorfolog powinien dysponować wynikiem badania endoskopowego wraz z opisem, kompletem informacji klinicznych, informacji dotyczących podejmowanego leczenia neoadiuwantowego oraz innych informacji z wywiadu, mogących mieć wpływ na przebieg choroby i ustalane rozpoznanie.

### Zmiany prekursorowe

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (*WHO, World Health Organization*) z 2019 roku, do zmian prekursorowych raka jelita grubego i odbytnicy należą przede wszystkim polipy nabłonkowe. Cechą charakterystyczną ich rozwoju jest ograniczenie do blaszki właściwej błony śluzowej jelita grubego, a morfologicznie dzielą się one na polipy ząbkowane i konwencjonalne gruczolaki. Podział morfologiczny odzwierciedla także w pewnym uproszczeniu dwie główne drogi karcynogenezy raka jelita grubego, tj. drogę alternatywną tzw. neoplazji ząbkowanej/niestabilności mikrosatelitarnej (około 20% przypadków) i klasyczną drogę niestabilności chromosomalnej. Do zmian ząbkowanych należą polipy hiperplastyczne [z podtypami drobnopęcherzykowym (MVHP, *microvesicular hyperplastic polyp*) i polipem bogatym w komórki kubkowe (GCHP, *goblet cell rich hyperplastic polyp*)], siedzące zmiany ząbkowane (obejmujące dawniej wyróżniane: siedzące polipy ząbkowane i siedzące gruczolaki ząbkowane) oraz tradycyjne gruczolaki ząbkowane. W grupie konwencjonalnych gruczolaków, w zależności od architektоники zmiany, wyróżnia się:

- gruczolaki cewkowe;
- gruczolaki cewkowo-kosmkowe;
- gruczolaki kosmkowe.

We wszystkich zmianach z dysplazją patolog jest zobowiązany określić stopień jej nasilenia (dysplazja małego lub dużego stopnia), biorąc pod uwagę zmiany architektoniczne i cytologiczne. Na podstawie danych kliniczno-morfologicznych w grupie konwencjonalnych gruczolaków wyróżnia się tzw. gruczolaki zaawansowane, tj. zmiany charakteryzujące się co najmniej jedną spośród poniższych cech:

- dysplazja dużego stopnia;
- średnica powyżej 1 cm;
- komponent kosmkowy.

Ma to szczególne znaczenie dla oceny ryzyka rozwoju raka jelita grubego i stanowi podstawę zaleceń nadzoru w programach badań przesiewowych.

Warunkiem rozpoznania raka jelita grubego jest inwazja błony podśluzowej. Dawniej używane w odniesieniu do zmian ograniczonych do nabłonka i błony śluzowej terminy, takie jak *carcinoma in situ* lub *carcinoma intramucosum*, nie powinny być używane. Obecnie zmiany te są klasyfikowane jako dysplazja dużego stopnia.

Należy jednak zwracać szczególną uwagę na różnicowanie prawdziwej inwazji z tzw. pseudoinwazją, w której dysplastyczny nabłonek wnika do głowy, szypuły czy głębszych warstw ściany jelita wskutek zmian mechanicznych. Przemieszczonemu nabłonkowi towarzyszą zazwyczaj pozakomórkowe jeziora śluzowe, krwinkotoki, hemosyderofagi czy fragmenty blaszki właściwej bez desmoplazji, które wskazują na łagodny charakter zmiany.

#### Usuwane endoskopowo raki wczesne (polipy złośliwe)

Do grupy tej należą raki ograniczone do błony podśluzowej, usuwane na drodze polipektomii, endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) oraz — rzadziej — mukozektomii endoskopowej (EMR, *endoscopic mucosal resection*). W materiale tkankowym określa się stopień zróżnicowania histologicznego raka gruczołowego w stopniach (G, *grade*) G1, G2 lub G3, obecność angioinwazji (w naczyniach krwionośnych i limfatycznych), wolny margines błony podśluzowej w głębi usuwanej zmiany (za czynnik negatywny prognostycznie przyjmuje się zwykłe margines poniżej 1 mm). W zależności od uformowa-

nia zmiany (zmiany polipowate względem siedzących) można zastosować skalę oceny głębokości nacieku błony podśluzowej, odpowiednio według Haggitta (tab. 2) i Kikuchiego (tab. 3), odnosząc głębokość nacieku do struktur polipa (głowa, szyja, szypuła) lub poziomu naciekania błony podśluzowej — dzieląc szerokość błony podśluzowej na trzy równe części (sm1, sm2 i sm3). Ze względu na trudności interpretacyjne za najbardziej wiążący przyjmuje się ostatnio bezwzględny pomiar głębokości nacieku błony podśluzowej, a za czynnik prognostycznie korzystny — naciek nieprzekraczający 1 mm. Opcjonalnie do czynników prognostycznych zalicza się także ocenę frontu naciekania raka — ocenę pączkowania (*budding*) i obecności ognisk raka niskozróżnicowanego (*poorly differentiated clusters*) oraz szerokości nacieku raka w błonie podśluzowej. Optymalne jest przeprowadzenie oceny powyższych czynników w zmianach usuniętych *en bloc*.

#### Materiał operacyjny

##### Badanie makroskopowe

W materiale operacyjnym po operacji raka odbytnicy podstawowe znaczenie ma ocena jakości wykonanego zabiegu, w ramach której powinno się określić doszczętność usunięcia tkanek mezorektum (operacja przedniego usunięcia odbytnicy w zakresie 2/3 dolnych narządu). Stosowana skala (tab. 4) obejmuje makroskopowe określenie powierzchni mezorektum oraz ewentualnych ubytków wraz z ich głębokością. W każdym przypadku raka jelita grubego należy określić makroskopową głębokość nacieku w odniesieniu do warstw ściany jelita, przeszukać materiał w celu odnalezienia regionalnych węzłów chłonnych, pobrać wycinki z marginesów resekcji i miejsca najgłębszego nacieku raka wobec marginesu w mezorektum lub na surowicówce — margines radialny jest określany jako odległość utkania guza lub przerzutowego węzła chłonnego od powierzchni mezorektum. W przypadku leczenia neoadiuwantowego należy dodatkowo zwrócić uwagę na obecność komórek nowotworowych lub innych zmian w obrębie obszaru opisywanego uprzednio jako guz oraz obecność włóknienia i zmian wstecznych w ścianie jelita. Materiał pobierany jest z guza lub z obszaru uznanego wcześniej

**Tabela 2. Skala Haggitta klasyfikacji raków w polipach uszypułowanych**

Poziom 1	Rak nacieka błonę podśluzową głowy polipa
Poziom 2	Rak nacieka szyję polipa
Poziom 3	Rak nacieka szypułę polipa
Poziom 4	Rak nacieka błonę podśluzową poniżej szypuły, ale powyżej błony mięśniowej właściwej

**Tabela 3. Skala Kikuchiego klasyfikacji raków w polipach siedzących**

Sm1	Rak nacieka do 1/3 górnej grubości błony podśluzowej
Sm2	Rak nacieka do 2/3 górnej grubości błony podśluzowej
Sm3	Rak nacieka do 1/3 dolnej grubości błony podśluzowej

**Tabela 4. Skala oceny jakości leczenia chirurgicznego dokonywanej makroskopowo na podstawie wyglądu zewnętrznej powierzchni preparatu pooperacyjnego**

1. Płaszczyzna blaszki właściwej mięśniówki jelita	Niewielka objętość mezorektum i bardzo nieregularna jego powierzchnia; głębokie ubytki sięgają mięśniówki jelita. Jakość leczenia chirurgicznego niedostateczna
2. Płaszczyzna wewnątrz mezorektum	Średnia objętość mezorektum z nieregularną powierzchnią i ubytkami; żaden z nich nie dochodzi do mięśniówki jelita. Nieznaczne zwężenie stożkowe preparatu w odcinku dystalnym. Jakość leczenia chirurgicznego przeciętna
3. Płaszczyzna mezorektum	Mezorektum nienaruszone o gładkiej powierzchni; możliwe niewielkie ubytki $\leq 5$ mm. Brak zwężenia stożkowego preparatu w odcinku dystalnym. Jakość leczenia chirurgicznego dobra

Tabela 5. Klasyfikacja odpowiedzi raka na napromienianie

0	Całkowita odpowiedź: w seryjnie skrojonym materiale nie ma żywego utkania raka
1	Odpowiedź znacznego stopnia: w materiale obecne są tylko nieliczne ogniska raka
2	Odpowiedź niewielkiego stopnia: obecne są komórki raka oraz włóknienie
3	Zła odpowiedź: minimalna odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie

za guz — wycinki powinny być liczne, a w przypadku całkowitej regresji raka po leczeniu należy pobrać podejrzany obszar w całości w kilku rzutach.

#### Badanie mikroskopowe

W raporcie histopatologicznym dotyczącym raka odbytnicy powinny się znaleźć następujące elementy oceny mikroskopowej (II, A):

- Typ histologiczny raka  
Większość raków jelita grubego (90%) ma budowę gruczolakoraka bez specjalnego typu (NOS, *adenocarcinoma not otherwise specified*), jednak klasyfikacja WHO z 2019 roku wyróżnia kilka podtypów, z których część charakteryzuje się specjalnymi cechami klinicznymi, czynnikami rokowniczymi lub zmianami genetycznymi. Należą do nich: rak gruczolowy o morfologii ząbkowanej (*serrated adenocarcinoma*), rak gruczolowy podobny do gruczolaka (*adenoma-like adenocarcinoma*), rak drobnobrodawkowaty (*micropapillary adenocarcinoma*), rak śluzowy (*mucinous adenocarcinoma*), rak o słabej kohezji (*poorly cohesive carcinoma*), rak śluzowokomórkowy (*signet-ring cell carcinoma*), rak rdzeniasty (*medullary adenocarcinoma*), rak gruczolowopłaskonabłonkowy (*adenosquamous carcinoma*), rak niezróżnicowany (*undifferentiated carcinoma*) i rak z komponentem mięsakowym (*carcinoma with sarcomatoid component*).
- Stopień zróżnicowania histologicznego raka — zmiany typu *low-grade* (raki wysoko- i średniozróżnicowane G1 i G2) i *high-grade* (raki niskozróżnicowane G3) Za stopień zróżnicowania raka przyjmuje się ogniska/komponent najniższego zróżnicowania zmiany.
- Głębokość naciekania ściany jelita  
Ocena cechy T w klasyfikacji pTNM dotyczy najgłębszej warstwy ściany odbytnicy, w której obecne są żywe komórki raka. Masy bezkomórkowe/jeziora śluzu nie są traktowane jako pozostałości guza u chorych poddawanych leczeniu neoadiuwantowemu.
- Liczba węzłów chłonnych ocenianych i liczba węzłów chłonnych z przerzutami raka  
Ocena cechy N powinna się opierać na klasyfikacji pTNM. Masy bezkomórkowe/jeziora śluzu nie są traktowane jako przerzuty u chorych poddawanych leczeniu neoadiuwantowemu. Należy dążyć do oceny co najmniej 12 węzłów chłonnych, choć część opracowań dopuszcza liczbę 10 u osób poddawanych leczeniu przedoperacyjnemu. Według 8. edycji klasyfikacji

TNM *American Joint Cancer Committee* (AJCC) [18], w przypadku gdy całkowity wymiar przerzutu wynosi poniżej 0,2 mm lub gdy obecne są izolowane komórki raka (w badaniu immunohistochemicznym), przypadek taki należy kwalifikować jak pN0.

- Ocena marginesów proksymalnego i dystalnego jelita oraz obwodowego (radialnego) (CRM, *circumferential resection margin*)  
Margines traktowany jest jako dodatni, gdy odległość utkania raka od niego wynosi maksymalnie 1 mm. Margines ustala się od nacieku właściwej masy guza lub od węzła zmienionego przerzutowo.
- Obecność angioinwazji w naczyniach krwionośnych i/lub chłonnych
- Obecność inwazji pni nerwowych
- Obecność depozytów raka, tj. nieregularnych ognisk nacieku raka w tkance tłuszczowej okołojelitowej poza główną masą guza, niezawierających nawet resztkowego utkania węzła chłonnego
- Opcjonalnie informacje dotyczące obecności pączkowania (*budding*) i ognisk raka niskozróżnicowanego (*poorly differentiated clusters*) — patrz podrozdział dotyczący zmian wczesnych
- Ocena odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe.  
Należy podkreślić, że podstawą umieszczenia takiej oceny w raporcie histopatologicznym jest informacja kliniczna dotycząca zastosowanego leczenia, która obligatoryjnie musi być uwzględniona w skierowaniu na badanie histopatologiczne. W minimalnym zakresie raport patomorfologiczny powinien zawierać informację, czy w obrazie mikroskopowym obecne są cechy, które mogą być wynikiem zastosowanego leczenia (włóknienie i szklwienie, bezkomórkowe jeziora śluzu, wyrodnienie komórek raka, martwica itd.). Zaleca się jednak stosowanie systemów numerycznych, które opierają się na ilościowej ocenie opisywanych zmian w obszarze wcześniej zajmowanym przez nowotwór. System powinien być zrozumiały dla współpracujących klinicystów; do częściej stosowanych należy skala rekomendowana przez *AJCC Cancer Staging Manual* (8. edycja) [18] i *College of American Pathologists* (CAP) [10] (tab. 5).
- Należy jednak podkreślić, że wszystkie klasyfikacje oceny stopnia odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne opierają się na ilościowej regresji objętości guza w badanych tkankach i wymagają, o czym wspomniano wcześniej, prawidłowego pobrania wystarczającej liczby wycinków, a w przypadku podejrzenia całkowitej odpowiedzi — seryjnego przebadania obszaru domniemanej obecności guza.

## Badania genetyczne

Badania mutacji oparte na analizie tkanki guza mogą być wykonywane na utrwalonym materiale pochodzącym z guza pierwotnego oraz z przerzutów odległych. Badanie takie wykonuje się zawsze w bloczku parafinowym, który zawiera wystarczający odsetek żywego utkania raka, co potwierdza patomorfolog w badaniu mikroskopowym. Do badań o ustalonym znaczeniu klinicznym należą ocena mutacji w genach *KRAS*, *NRAS* i *BRAF* oraz badanie niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*). Badania te mogą być wykonywane metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) lub w ramach panelu sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*), a dodatkowo w badaniu immunohistochemicznym można badać ekspresję produktów białkowych genów naprawy DNA (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Obecność ekspresji wszystkich białek świadczy o prawidłowym działaniu genów, a jej nieobecność może służyć jako wynik wstępny, wymagający zazwyczaj potwierdzenia MSI w badaniu molekularnym.

Szerokie panele profilowania genetycznego raka odbytnicy zawierają sygnatury licznych genów mogących brać udział w rozwoju nowotworu (np. *APC*, *PIK3CA*, *SMAD*, *MUTYH*, *POLD*, *POLE*, *GREM1*, *PTEN*, *TP53*, *NTRK*, *c-MET*, *DCC*). Na podstawie tych analiz stworzono profile molekularne, które dzielą raka odbytnicy na cztery podtypy (CMS, *consensus molecular subtypes*). Raki kwalifikowane do poszczególnych grup oprócz zestawu zmian genetycznych mogą się charakteryzować specjalnymi cechami morfologicznymi, jak również rozwijać się z konkretnych zmian prekursorowych. Klasyfikacja molekularna odgrywa istotną rolę w badaniach klinicznych, ale obecnie nie ma znaczenia praktycznego. Warto też wspomnieć, że część przypadków raka odbytnicy może pozytywnie odpowiadać na immunoterapię, co będzie wymagało oceny stopnia MSI lub zaburzeń czynności genów naprawy DNA.

Wszystkie badania molekularne powinny być prowadzone w certyfikowanych laboratoriach, które są poddawane regularnym kontrolom jakości, w tym audytem międzynarodowym.

### 3.7. Badania laboratoryjne

Konieczne jest wykonanie oznaczenia stężenia CEA w surowicy, badania morfologii krwi z rozmazem, oznaczenia wskaźników układu krzepnięcia i badań biochemicznych [stężenie w surowicy glukozy, kreatyniny, mocznika, elektrolitów, bilirubiny oraz aktywność transaminaz, fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*)] (II, A) [2, 3]. Inne badania wykonuje się w zależności od wskazań indywidualnych.

## 4. Ocena zaawansowania

Określenie stopnia zaawansowania opiera się na klasyfikacji TNM (wydanie 8. z 2017 roku) [18]. Szczegóły przedstawiono w tabelach 6 i 7.

## 5. Postępowanie terapeutyczne

Rekomendowany sposób leczenia chorych na raka odbytnicy jest uzależniony od zaawansowania klinicznego, położenia guza oraz klinicznej oceny jego resekcyjności (na podstawie ruchomości ocenianej w badaniu *per rectum* i możliwości uzyskania ujemnego marginesu okrężnego resekcji, ocenionego w badaniu MR miednicy) (ryc. 2).

### Bardzo wczesny rak cT1N0 z możliwością leczenia endoskopowego

Wycięcie miejscowe zmian w odbytnicy wykonuje się przy wykorzystaniu czterech głównych technik endoskopowych [6, 7, 19] (ryc. 3):

- standardowa polipektomia endoskopowa pętlą diatermiczną — zmiany łagodne, uszypułowane, o wielkości do 4 cm lub „siedzące” do 2 cm;
- mukozektomia — polipektomia pętlą po wcześniejszym wstrzyknięciu soli fizjologicznej pod zmianę (EMR, *endoscopic mucosal resection*), przy czym możliwa jest technika wycięcia „po kawałku” — tylko dla zmian łagodnych lub technika *en-block* — dla zmian podejrzanych o nacieki raka, gdy średnica nie przekracza 2 cm;
- endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) — szczegóły przedstawiono poniżej;
- przezodbytnicza chirurgia endoskopowa (TEM, *transanal endoscopic microsurgery*) z modyfikacją TAMIS (*transanal minimally invasive surgery*), która umożliwia pełnościennne wycięcie zmiany z użyciem sztywnego rektoskopu operacyjnego i odpowiednich narzędzi i jest wskazana w przypadku zmian do 3 cm, zlokalizowanych do 8 cm od kanału odbytu.

Największym osiągnięciem ostatnich lat jest wprowadzenie techniki ESD. Daje ona możliwość usunięcia rozległych zmian przednowotworowych oraz wczesnych raków o dużej średnicy (nawet powyżej 3 cm) przy użyciu specjalnych noży, z intencją doszczętnego usunięcia zmiany w jednym fragmencie (*en-block*). Metoda ta pozwala na pełną kontrolę marginesów resekcji oraz dokładną ocenę histologiczną usuniętej zmiany, stanowiąc bezpieczną onkologicznie alternatywę dla operacji chirurgicznej w przypadku zmian ograniczonych do błony śluzowej i płytkich warstw błony podśluzowej, spełniających ściśle określone kryteria histopatologiczne. Zastosowanie tej techniki jest możliwe także w sytuacjach, w których leczenie innymi technikami endoskopowymi jest bardzo trudne lub niewykonalne (nawroty po wcześniejszych próbach leczenia



Tabela 6. Klasyfikacja TNM — rak jelita grubego

Guz pierwotny	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Brak guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i> — naciekający blaszkę mięśniową błony śluzowej
T1	Nowotwór nacieka błonę podśluzową
T2	Nowotwór nacieka mięśniówkę właściwą ściany jelita
T3	Nowotwór nacieka błonę surowiczą, a w miejscach jej pozbawionych — tkankę okołookrężniczą
T4	Naciek nowotworu przekracza błonę surowiczą i przechodzi przez ciągłość na sąsiednie struktury anatomiczne i/lub powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4a	Naciek nowotworu powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4b	Naciek nowotworu przekracza błonę surowiczą i przechodzi przez ciągłość na sąsiednie struktury anatomiczne
Regionalne węzły chłonne	
NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w 1 regionalnym węzle chłonnym
N1b	Przerzuty w 2–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1c	Depozyty nowotworu
N2	Przerzuty w ≥ 4 regionalnych węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4–6 regionalnych węzłach chłonnych
N2b	Przerzuty w ≥ 7 regionalnych węzłach chłonnych
Przerzuty odległe	
M0	Bez przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe
M1a	Przerzuty obecne, ale ograniczone do jednego narządu lub lokalizacji (np. pozaregionalny węzeł chłonny)
M1b	Przerzuty obecne w > 1 organie
M1c	Przerzuty do otrzewnej, bez przerzutów lub z przerzutami do innych organów

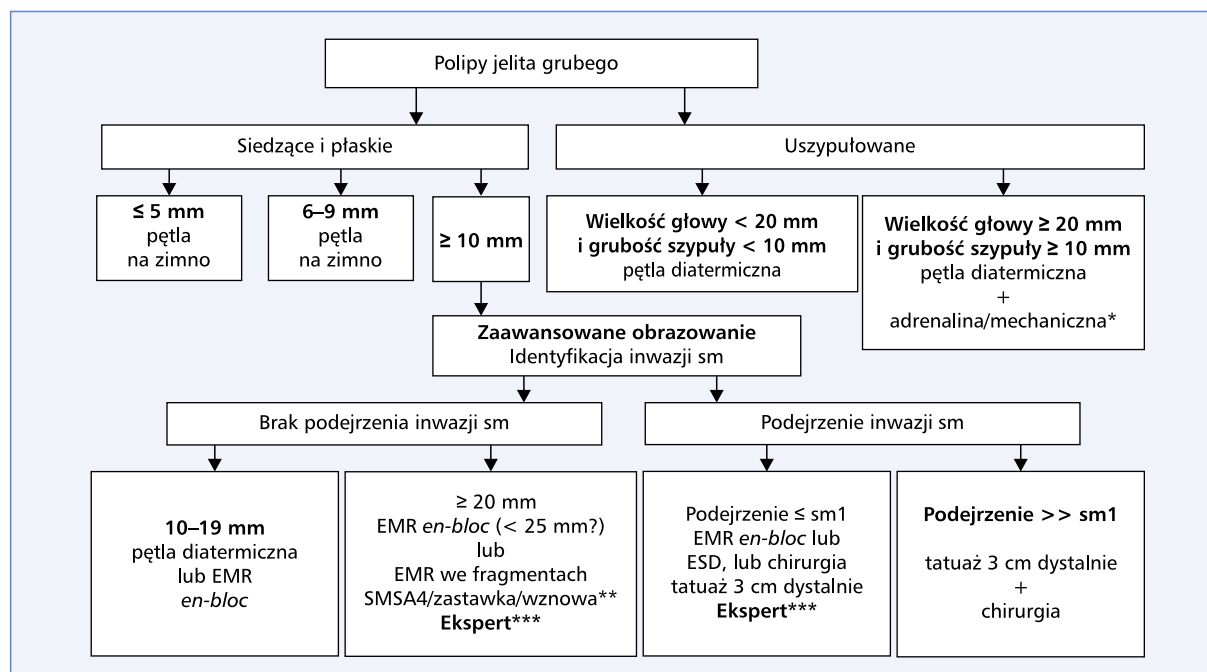
Tabela 7. Stopnie zaawansowania według TNM — rak jelita grubego

Cecha	Tis	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0 M0	0	I		IIA	IIB	IIC
N1 M0	N1a	IIIA		IIIB		IIIC
	N1b					
	N1c					
N2 M0	N2a	IIIA	IIIB		IIC	
	N2b	IIIB		IIIC		
M1	M1a	IVA				
	M1b	IVB				
	M1c	IVC				

endoskopowego albo chirurgicznego, zmiany położone w obszarach z dużym włókniem w błonie podśluzowej, takie jak nieswoiste choroby zapalne jelit, przebyta radio-terapia, sąsiedztwo zespoleń chirurgicznych).

Zmiany w odbytnicy przed usunięciem ocenia się makroskopowo, stosując odpowiednie klasyfikacje (paryska, Kudo, NICE, JNET), które pozwalają ocenić ryzyko istnienia inwazyjnego wczesnego raka w zmianach





**Rycina 3.** Schemat wyboru techniki leczenia polipów jelita grubego w zależności od wielkości, kształtu, podejrzenia inwazji podśluzówkowej (sm) (według wytycznych ESGE [6]). \*Ponieważ głowa polipa jest duża, a szypuła gruba, to profilaktycznie zaleca się przed polipektomią wstrzyknięcie w podstawę polipa adrenaliny w rozcieńczeniu 1:10 000 lub założenie klipsa mechanicznego; \*\*SMSA to specjalny system oceny trudności polipektomii (1–4 pkt), uwzględniający wielkość, kształt, lokalizację i dostęp endoskopowy (*size, morphology, site, access*), SMSA4 to przewidywana bardzo trudna polipektomia. Bardzo trudna polipektomia jest także przewidywana, gdy zmiana znajduje się na zastawce Bauhina lub stanowi wznowę po wcześniejszym leczeniu endoskopowym; \*\*\*Ekspert — ten dopisek oznacza, że chorzy w opisanej sytuacji powinni być leczeni w ośrodkach eksperckich, zdefiniowanych jako doświadczony w kompleksowym leczeniu endoskopowym. EMR (*endoscopic mucosal resection*) — mukozektomia endoskopowa; ESD (*endoscopic submucosal dissection*) — endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa

powierzchnowych (polipowatych lub płaskich) oraz głębokość naciekania raka w błonie podśluzowej (powierzchnowe lub głębokie) [5]. Szczegółowe omówienie wymienionych klasyfikacji wykracza poza zakres niniejszego dokumentu. Ich zastosowanie umożliwiają nowoczesne zaawansowane techniki obrazowania, dostępne dzięki wykorzystywaniu endoskopów najnowszych generacji.

Decyzje dotyczące dalszego postępowania u chorych z wczesnym rakiem odbytnicy podejmowane są już po usunięciu endoskopowym zmiany. W tym momencie chorych dzieli się na dwie grupy:

- wysokiego ryzyka istnienia przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych — konieczne jest dodatkowe leczenie;
- niskiego ryzyka (ryzyko lokalnego i odległego nawrotu < 1%) — nie są rekomendowane żadne dodatkowe działania i wskazana jest jedynie obserwacja.

Grupę wysokiego ryzyka wskazuje się, gdy spełnione jest co najmniej jedno spośród niżej wymienionych kryteriów. Grupę niskiego ryzyka wskazuje się natomiast, gdy nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów.

Kryteriami ryzyka są:

- niski stopień zróżnicowania (G3);
- głębokie naciekanie błony podśluzowej ( $\geq 1000 \mu\text{m}$  poniżej poziomu blaszki mięśniowej błony śluzowej albo sm2–3 dla polipów nieuszypułowanych, klasa Haggitta 4 dla zmian uszypułowanych);
- naciekanie naczyń krwionośnych lub limfatycznych (LVI, *lymphovascular invasion*);
- obecność intensywnego pączkowania (*tumour budding*);
- dodatnie marginesy resekcji (R1), zdefiniowane jako linia cięcia  $\leq 1 \text{ mm}$  od utkania raka lub gdy nie można ich określić (jeśli wycięcie nie było w jednym bloku — *en-block*).

#### Rekomendacje:

1. Do leczenia endoskopowego kwalifikowani są chorzy ze zmianami w odbytnicy, które w ocenie z użyciem zaawansowanych metod obrazowania i odpowiednich klasyfikacji wykazują co najwyżej powierzchowne naciekanie błony podśluzowej i — ze względów technicznych — są możliwe do doszczętnego usunięcia z odpowiednim marginesem i w jednym bloku za pomocą techniki EMR, ESD lub TEM. Największe

- możliwości usunięcia, jeśli chodzi o wielkość zmian, daje technika ESD (II, B).
2. Wycięcie endoskopowe jako jedyne leczenie jest postępowaniem akceptowalnym w przypadku raków w stopniu T1N0, które zostały usunięte adekwatną techniką endoskopową, dającą możliwość resekcji R0 w jednym bloku, oraz spełnione są uznane kryteria niskiego ryzyka nawrotu lokalnego i dystalnego (II, A).
  3. Kryteria niskiego ryzyka nawrotu po leczeniu endoskopowym obejmują niespełnienie ŻADNEJ spośród poniższych cech:
    - a. niski stopień zróżnicowania (G3);
    - b. głębokie naciekanie błony podśluzowej ( $\geq 1000 \mu\text{m}$  poniżej poziomu blaszki mięśniowej błony śluzowej albo sm2–3 dla polipów nieuszypułowanych, klasa Haggitta 4 dla zmian uszypułowanych);
    - c. naciekanie naczyń krwionośnych lub limfatycznych (LVI);
    - d. obecność intensywnego pączkowania (*tumour budding*);
    - e. dodatnie marginesy resekcji (R1), zdefiniowane jako linia cięcia  $\leq 1 \text{ mm}$  od utkania raka lub gdy nie można ich określić (wycięcie NIE BYŁO wykonane w jednym bloku — *en-block*) (II, A).
  4. W przypadku zakwalifikowania do grupy wysokiego ryzyka po leczeniu endoskopowym konieczne jest dodatkowe leczenie. Standard stanowi konwersja do całkowitego wycięcia mezorektum (TME, *total mesorectal excision*) (II, B) [2, 3]. Skuteczność radio(chemio)terapii w zmniejszeniu ryzyka nawrotu miejscowego jest niższa. Z tego powodu leczenie to stosuje się tylko u chorych z dużym ryzykiem operacyjnym lub w przypadku braku zgody chorego na operację (II, B) [2, 3]. Wówczas podawana jest dawka 50 Gy po 2 Gy z dopromienieniem na bliżnę po wyciętym guzie do 60 Gy, o ile to możliwe z jednoczasową chemioterapią (II, B).

**Wczesny rak bez wskazań do wycięcia miejscowego (cT1 z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi — cT2, cT3a/b — tylko zlokalizowany w środkowym i górnym odcinku odbytnicy), z MRF– i cN0 i brak EMVI**

Standardem leczenia jest całkowite wycięcie mezorektum w rakach dolnego i środkowego odcinka odbytnicy lub częściowe wycięcie mezorektum (co najmniej 5 cm poniżej guza) w rakach górnego odcinka. Jeżeli operacja ta zostanie prawidłowo wykonana, ryzyko nawrotu miejscowego nie przekracza 5%, co nie uzasadnia rutynowego stosowania radioterapii przedoperacyjnej (I, A) [2]. Jeśli jednak operacja zostanie przeprowadzona w ośrodku, który nie ma dostatecznego doświadczenia w leczeniu chorych na raka odbytnicy, wówczas u wszystkich chorych z rakiem o zaawansowaniu cT3 należy rozważyć przedoperacyjną radioterapię.

Zastosowanie chemioradioterapii pooperacyjnej trzeba rozważyć, jeżeli zaawansowanie raka ocenione w badaniu mikroskopowym preparatu pooperacyjnego okazało się większe, niż wynikało to z oceny MR przed operacją — patrz rozdział dotyczący radioterapii.

U chorych w starszym wieku, z płaskim rakiem o zaawansowaniu cT1N0 lub z rakiem cT2 o wielkości poniżej 3 cm i z dużym ryzykiem operacyjnym można rozważyć zastosowanie przedoperacyjnej radioterapii lub chemoradioterapii oraz pełnościennie wycięcie miejscowe (II, B) [8] lub obserwację bez chirurgii w przypadku całkowitej regresji guza (III, C) [20]. W przypadkach złej odpowiedzi guza na napromienianie wykazanej w ocenie mikroskopowej preparatu po wycięciu miejscowym (dodatni lub wąski — tj. 1–2 mm — margines chirurgiczny, nacieki raka w naczyniach chłonnych lub ypT2–3) wskazane jest wykonanie konwersji do radykalnej resekcji z dostępu brzuszno.

**Rak o pośrednim ryzyku — cT3 umiejscowiony w dolnej odbytnicy lub > cT3a/b w środkowej i górnej odbytnicy (lub cN+?), lub EMVI+ i MRF–**

Istnieją kontrowersje, czy cecha cN+ powinna stanowić wskazanie do radioterapii przedoperacyjnej — patrz rozdział dotyczący badania MR oraz radioterapii. U pozostałych chorych z tej grupy ryzyko nawrotu miejscowego jest wyższe niż 10%, co uzasadnia napromienianie przedoperacyjne (I, A) [2, 3]. U wszystkich chorych z rakiem zlokalizowanym w dolnej odbytnicy z cechą cT3 ryzyko nawrotu jest wysokie [16, 21]. Wynika to z dużego ryzyka przerzutów w węzłach chłonnych biodrowych wewnętrznych oraz cienkiej warstwy mezorektum, co sprawia, że w badaniu patologicznym preparatu pooperacyjnego chirurgiczny margines radialny często jest zajęty.

W tej grupie chorych nie jest konieczne zmniejszenie się guza po napromienianiu w celu uzyskania ujemnego marginesu chirurgicznego. Dlatego możliwe jest zastosowanie napromieniania zarówno według schematu  $5 \times 5 \text{ Gy}$  bezpośrednio przed operacją, jak i  $5 \times 5 \text{ Gy}$  z operacją odroczoną o około 4–8 tygodni lub konwencjonalnie frakcjonowanej chemioradioterapii (I, A) [2, 3].

**Rak z zagrożonym marginesem chirurgicznym („nieresekcyjny”): MRF+ lub cT4b**

Bezwzględnie powinno się zastosować napromienianie przedoperacyjne skojarzone z chemioterapią — jednoczasowa konwencjonalnie frakcjonowana chemioradioterapia (I, A) lub  $5 \times 5 \text{ Gy}$  w skojarzeniu z chemioterapią konsolidującą (I, B) [2, 3, 22, 23]. Zmniejszenie się guza po napromienianiu umożliwia jego resekcję z marginesami wolnymi od raka. Napromienianie  $5 \times 5 \text{ Gy}$  z natychmiastową resekcją nie powinno być stosowane, gdyż przerwa pomiędzy napromienianiem a chirurgią jest zbyt krótka, aby guz się zmniejszył (I, A). Chorzy z przeciwwskazaniami do chemioterapii powinni otrzymać samo napromienianie

5 × 5 Gy, z resekcją odroczoną o około 2 miesiące (III, B) [24]. Sama cecha cT4a nie stanowi wskazania do napromieniania przedoperacyjnego, jeśli margines chirurgiczny nie jest zagrożony.

Ocena skuteczności napromieniania na podstawie badania obrazowego (MR lub TK) wykonanego przed operacją jest niepewna, gdyż przetrwały guz może zawierać wyłącznie lub w dużej części tkankę włóknistą podścieliska bez komórek raka. Z drugiej strony makroskopowemu ustąpieniu nacieku raka w sąsiednim narządzie lub strukturze może towarzyszyć mikroskopowy naciek raka. Dlatego w zasadzie powinna nastąpić próba resekcji guza niezależnie od jego odpowiedzi na napromienianie, a zakres resekcji powinien obejmować tkanki zajęte przez raka przed napromienianiem w badaniu MR [25].

### 5.1. Zalecenia dotyczące leczenia chirurgicznego

#### *Rekomendacje Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii onkologicznej oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej*

- Przerwa pomiędzy zakończeniem chemioradioterapii a operacją powinna wynosić około 6–8 tygodni. Po krótkotrwałym napromienianiu 5 × 5 Gy operacja powinna zostać wykonana bezpośrednio po radioterapii (najlepiej na początku następnego tygodnia) albo około 8–12 tygodni po jej zakończeniu. Jeżeli po 5 × 5 Gy stosuje się chemioterapię, wówczas operację powinno się wykonać nie wcześniej niż 4 tygodnie od podania ostatniego kursu chemioterapii.
- W przypadku guza zlokalizowanego w dolnej odbytnicy powinno się wykonać całkowite wycięcie mezorektum w trakcie resekcji przedniej, amputacji brzuszno-kroczonej lub operacji Hartmanna (I, A).
- W przypadku guzów wyżej położonych można wykonać częściowe wycięcie mezorektum — dystalny margines wycięcia mezorektum powinien wówczas wynosić 5 cm.
- Dla niżej położonych guzów margines niezmiennego jelita powinien wynosić nie mniej niż 1 cm (II, A) [1–3].
- Wskazane jest usunięcie powiększonych, podejrzanych węzłów chłonnych położonych poza obszarem tętnicy odbytniczej górnej, ale rutynowa rozszerzona limfadenektomia miedniczna/zaotrzewnowa nie jest wskazana (II, B) [2].
- Należy dążyć do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego z założeniem minimalizacji ryzyka wystąpienia zespołu „przedniej resekcji”.
- W przypadkach niskich zespołów albo obecności innych czynników zwiększonego ryzyka nieszczelności zespolenia należy rozważyć założenie protekcyjnej ileostomii.  
Ponadto:
- W zmianach nieresekcyjnych należy rozważyć założenie stomii odbarczającej (ileostomii lub kolostomii).

- W niedrożności zabieg może mieć charakter resekcyjny (z założeniem stomii, np. sposobem Hartmanna) lub wyłącznie odbarczający.
- Decyzja o konkretnym postępowaniu zależy od stanu ogólnego chorego oraz zaawansowania onkologicznego.

#### *Uwagi końcowe*

Jeżeli tylko jest to możliwe, należy dążyć do wykonania radykalnej mikroskopowo resekcji raka odbytnicy z zachowaniem zwieraczy i odtworzeniem (jedno- bądź dwuczasywym) ciągłości przewodu pokarmowego. W przypadku całkowitego usunięcia mezorektum (TME) należy ocenić jego jakość (doszczętność) (II, B) [2]. Wykonanie resekcyjnego zabiegu laparoskopowego jest dopuszczalne tylko w ośrodkach o odpowiednio dużym doświadczeniu w przeprowadzaniu operacji małoinwazyjnych.

### 5.2. Zalecenia dotyczące zastosowania radioterapii

Przedoperacyjna radio(chemio)terapia jest postępowaniem z wyboru u chorych leczonych w sposób skojarzony (I, A) [2, 3]. Zastąpiła ona stosowaną dawniej chemioradioterapię pooperacyjną, ponieważ w badaniach z losowym doбором chorych wykazano, że napromienianie przedoperacyjne jest bardziej skuteczne w zmniejszaniu ryzyka nawrotów miejscowych oraz powoduje mniej wczesnych i późnych powikłań popromiennych [26, 27].

Odsetek nawrotów miejscowych znacznie się zmniejszył po zastosowaniu techniki całkowitego wycięcia mezorektum w porównaniu z techniką operacyjną stosowaną wcześniej. Badania z randomizacją u chorych z całkowitym wycięciem mezorektum wykazały wprawdzie zmniejszenie się odsetka nawrotów o około 60% u chorych napromienianych przedoperacyjnie (z około 10–11% do 4–6%), jednak bez poprawy przeżyć całkowitych [28, 29].

Należy zaznaczyć, że radioterapia powoduje późne powikłania popromienne, spośród których najczęstszym jest nasilenie zespołu resekcji przedniej (nietrzymanie stolca i gazów, częste oddawanie stolca i nagłace parcia na stolec) (I, A) [26, 30, 31]. Nasilony zespół ten występuje po samej chirurgii u około 30% chorych, natomiast po zastosowaniu napromieniania przedoperacyjnego częstość jego występowania wzrasta prawie dwukrotnie. Bardzo rzadko obserwuje się obecnie niedrożność jelita cienkiego spowodowaną uszkodzeniem popromiennym (dawniej stwierdzaną u około 10% chorych po radioterapii pooperacyjnej). Do innych późnych powikłań należą: u kobiet zaprzestanie funkcji jajników i suchość pochwy powodująca bolesne stosunki płciowe, u mężczyzn zaburzenia erekcji (I, A) [32–34]. Dane o zwiększonym ryzyku nowotworów popromiennych nie zostały potwierdzone w nowszych badaniach [35]. Biorąc

pod uwagę te powikłania popromienne i brak poprawy przeżyć po napromienianiu raków „resekcyjnych”, obecnie wskazania do napromieniania zostały ograniczone do raków zaawansowanych. Zawężone wskazania do napromieniania są możliwe do zastosowania w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach, w których wysoka jakość TME nie budzi wątpliwości i odsetek nawrotów miejscowych nie przekracza 8–10%.

Wskazania do napromieniania przedoperacyjnego są przedmiotem dyskusji. Według zaleceń NCCN napromienianie jest wskazane u wszystkich chorych z rakiem cT3 [3], podczas gdy rekomendacje ESMO [2] w przypadku raków środkowego lub górnego odcinka odbytnicy ograniczają wskazania do raka cT3 naciekającego głęboko mezorektum. Nie jest także jasne, czy cecha cN+ powinna być uwzględniona jako wskazanie do napromieniania. Wytyczne NCCN [3] i NICE [36] zalecają napromienianie przedoperacyjne u wszystkich chorych z cechą cN1–2, jednak według wytycznych ESMO rutynowe stosowanie radioterapii jest wówczas kontrowersyjne [2, 37]. Przyczyną tego stanowiska są obserwacje wskazujące, że uwidocznione w badaniu MR powiększone węzły chłonne, którym została przypisana cecha cN1–2, często nie zawierają przerzutów. Z drugiej strony niewidoczne węzły, mniejsze niż 2–3 mm, mogą te przerzuty zawierać. Dlatego dokładność klinicznego rozpoznania przerzutów jest niewielka, zbliżona do wyniku rzutu monetą [17]. Uwidocznione w MR EMVI nie budzi wątpliwości jako wskazanie do napromieniania, gdyż cecha ta wskazuje na wysokie ryzyko wznowy miejscowej (II, A) [38].

Im niżej jest położony guz, tym większe jest ryzyko nawrotu miejscowego, a zatem wskazania do napromieniania przedoperacyjnego wzrastają. Jeżeli dolny biegun guza położony jest powyżej załamka otrzewnej i margines chirurgiczny nie jest zagrożony, wówczas napromienianie przedoperacyjne nie jest wskazane (I, A) [2].

Nie ma konieczności wykonywania stomii przed rozpoczęciem napromieniania, nawet w przypadku objawów częściowej niedrożności. Zazwyczaj wkrótce po rozpoczęciu napromieniania objawy te zmniejszają się wskutek regresji guza.

### Wybór rodzaju napromieniania przedoperacyjnego

Istnieją cztery schematy napromieniania przedoperacyjnego, które mogą być rutynowo zastosowane:

- Chemioradioterapia, czyli napromienianie długie dawką 50 Gy we frakcjach po 1,8 lub 2 Gy z jednoczasowym podawaniem kapecytabiny lub fluorouracylu we wlewie ciągłym lub fluorouracylu w iniekcji z folinianem wapniowym (I, A). Schemat ten stosuje się w rakach:
  - „nieresekcyjnych”, w których zagrożony jest margines chirurgiczny, co powoduje konieczność zmniejszenia się guza przed operacją (I, A) [2, 3] oraz w rakach

- „resekcyjnych”, w których margines chirurgiczny jest niezagrażony (I, A) [2, 3].

Schemat ten nie powinien być stosowany u chorych w zaawansowanym wieku. U chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii efektywniejsze jest podanie  $5 \times 5$  Gy niż napromieniania długiego bez jednoczasowej chemioterapii [39].

- Napromienianie krótkie ( $5 \times 5$  Gy) z operacją wykonywaną w okresie do 10 dni po zastosowaniu pierwszej frakcji napromieniania (I, A). Schemat ten stosuje się w rakach „resekcyjnych”, w których nie ma konieczności zmniejszenia się guza przed operacją [2, 3]. Skuteczność w zmniejszeniu ryzyka nawrotu miejscowego, odsetki powikłań pooperacyjnych i późnych popromiennych są podobne do obserwowanych po chemioradioterapii. Natomiast ostre powikłania popromienne są wyraźnie mniejsze po napromienianiu krótkim niż po chemioradioterapii [40, 41]. Ponadto napromienianie  $5 \times 5$  Gy w porównaniu z chemioradioterapią jest wygodniejsze w stosowaniu (tylko 5 frakcji napromieniania) i tańsze.
- Napromienianie krótkie ( $5 \times 5$  Gy) z operacją wykonywaną po 4–8 tygodniach od zakończenia napromieniania. Schemat ten stosuje się w rakach:
  - „resekcyjnych” (I, A) [2]. Skuteczność w zmniejszeniu ryzyka nawrotu miejscowego jest podobna do krótkiej radioterapii z natychmiastową chirurgią [39]. Ostre powikłania popromienne są bardziej nasilone u chorych z odroczonej chirurgią, podczas gdy powikłania pooperacyjne są częstsze u chorych z natychmiastową chirurgią [39];
  - „nieresekcyjnych” u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania chemioterapii (III, B) [2]. Leczeniem z wyboru jest podanie  $5 \times 5$  Gy z chirurgią odroczonej o 6–8 tygodni [24, 42, 43]. Długi czas do operacji umożliwia zmniejszenie się guza i zwiększenie szans na operację R0. Leczenie to jest mniej toksyczne niż inne schematy, ponieważ nie stosuje się chemioterapii, a radioterapia i chirurgia są rozdzielone przerwą czasową, co umożliwia rekonwalescencję po napromienianiu.
- Napromienianie krótkie ( $5 \times 5$  Gy) z następową krótką (6-tygodniową) chemioterapią konsolidującą według schematu FOLFOX4 lub CAPOX, lub DeGramonta i operacją wykonywaną około 4 tygodnie od zakończenia chemioterapii (I, B) [2, 23, 44, 45]. W badaniu polskim z randomizacją [23], porównującym chemioradioterapię konwencjonalnie frakcjonowaną z krótkim napromienianiem  $5 \times 5$  Gy i 3 kursami FOLFOX4 lub według schematu DeGramonta podawanymi 10 dni po zakończeniu radioterapii, ostre powikłania były mniejsze u chorych otrzymujących krótkie napromienianie. Powikłania pooperacyjne, odsetek operacji R0, odległe wyniki onkologiczne i powikłania późne były podobne.

To badanie było negatywne, ponieważ hipoteza o wyższości schematu eksperymentalnego nad chemioradioterapią nie została potwierdzona. Mimo to napromienianie  $5 \times 5$  Gy z krótkotrwałą chemioterapią konsolidującą może być wartościową metodą w rakach „nieresekcyjnych”: może być zastosowane zamiast konwencjonalnie frakcjonowanej chemioradioterapii ze względu na wspomniane wcześniej zalety krótkotrwałego napromieniania (I, B).

W opublikowanym dotychczas w streszczeniu badaniu RAPIDO, porównującym chemioradioterapię konwencjonalnie frakcjonowaną z krótkim napromienianiem  $5 \times 5$  Gy z długotrwałą przedoperacyjną chemioterapią (6 cykli według schematu CAPEOX lub 9 cykli według schematu FOLFOX4), wykazano lepsze wczesne wyniki onkologiczne po zastosowaniu tego drugiego schematu [44]. Toksyczność ostra w stopniu  $\geq 3$ . występowała jednak po tym leczeniu dwukrotnie częściej w porównaniu z długą chemioradioterapią [46]. Nasilenie toksyczności ma związek z czasem trwania chemioterapii konsolidacyjnej — w badaniu polskim, w którym stosowano 6-tygodniową chemioterapię, toksyczność w stopniu  $\geq 3$ . dotyczyła 23% chorych, podczas gdy w badaniu RAPIDO, w którym stosowano 18-tygodniową chemioterapię, dotyczyła 48% chorych. W chwili pisania niniejszych wytycznych brak jest podstaw do rutynowego stosowania długotrwałej chemioterapii przedoperacyjnej ze względu na dużą toksyczność i brak dowodów na poprawę przeżyć całkowitych.

#### Wyznaczanie klinicznego obszaru do napromieniania

Kluczowe znaczenie ma napromienianie jak najmniejszej objętości jelita cienkiego i kanału odbytu. Wykazano, że objętość kanału odbytu napromienianego wysoką dawką koreluje z nasileniem zespołu resekcji przedniej. Kliniczny obszar do napromieniania (CTV, *clinical target volume*) powinien zawsze obejmować guz pierwotny (wyznaczony na podstawie fuzji TK do planowania leczenia z badaniem MR), mezorektum, węzły chłonne wzdłuż przebiegu naczyń odbytniczych górnych i — w guzach zlokalizowanych poniżej załamka otrzewnej — węzły chłonne biodrowe wewnętrzne. Nie jest zasadne napromienianie węzłów chłonnych zasłoniętych ani biodrowych zewnętrznych, nawet u chorych z rakiem o zaawansowaniu cT4b, gdyż nie są one miejscem niepowodzenia [47, 48]. Pachwiny napromieniane są elektywnie, jeżeli zajęty jest kanał odbytu poniżej linii zębatej. W przypadku raków górnego i środkowego odcinka odbytnicy dolna granica CTV powinna się znajdować 4 cm poniżej dolnego bieguna guza pierwotnego (zakres rozprzestrzeniania się mikroskopowych nacieków raka w mezorektum przez ciągłość lub przez układ chłonny). W przypadku raków usytuowanych w dolnej odbytnicy dolna granica CTV powinna się znajdować do 1,5 cm poniżej dolnego bieguna guza pierwotnego (zakres rozprzestrzeniania się mikroskopowych nacieków raka

w ścianie jelita w kierunku dystalnym). Nie jest zasadne napromienianie dołów kulszowo-odbytniczych, gdy nie są one zajęte przez raka — wystarczający jest margines 1 cm wokół widocznego guza (GTV, *gross tumour volume*). Górna granica CTV powinna się znajdować na poziomie pomiędzy S2 a S3 — powyżej tego poziomu nawroty miejscowe zdarzają się bardzo rzadko [49, 50]. Wyższe konturowanie CTV jest uzasadnione w sytuacji, gdy wymaga tego położenie guza pierwotnego, lub ze względu na wysoką lokalizację podejrzanych o przerzuty węzłów chłonnych.

#### Chemioradioterapia pooperacyjna

Chemioradioterapia pooperacyjna jest obecnie rzadko stosowana, gdyż zastąpiła ją przedoperacyjna radio(chemio)terapia. Najczęściej podanie chemioradioterapii pooperacyjnej należy rozważyć, jeżeli nie zastosowano napromieniania przedoperacyjnego, a zaawansowanie raka okazało się większe, niż wynikało to z oceny MR przed operacją (tzn. istnieje duże ryzyko nawrotu miejscowego). Wskazania obejmują (I, A) [2, 3]:

— jeśli zastosowano technikę TME:

- bliski ( $< 2$  mm) lub dodatni margines cięcia chirurgicznego,
- liczne przerzuty do węzłów chłonnych, szczególnie z naciekiem torebki węzła (sama obecność przerzutów do węzłów chłonnych nie stanowi bezwzględnie wskazania do napromieniania pooperacyjnego),
- masywne zajęcie naczyń lub liczne nacieki okołonerwowe;

— jeśli nie zastosowano techniki TME lub wycięcie mezorektum jest złej jakości:

- cechę pT3 z głębokim naciekiem mezorektum,
  - pT4b,
  - przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych;
- wystąpienie perforacji guza w trakcie operacji.

Schemat frakcjonowania radioterapii i podawania jednoczesowej chemioterapii jest taki sam jak w chemioradioterapii przedoperacyjnej. Wskazane jest zastosowanie techniki radioterapii z modulowaną intensywnością dawki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) w celu zwiększenia ochrony jelita cienkiego, które wypełnia zazwyczaj łożę po wyciętym guzie. U chorych po amputacji brzuszno-kroczonej obszar napromieniania powinien obejmować bliźnię krocza. Objętość jelita cienkiego (przyjmując jako jego umiejscowienie całą jamę otrzewnową) napromienionego dawką 45 Gy lub wyższą nie powinna przekraczać  $195 \text{ cm}^3$ . Po tym leczeniu chorzy otrzymują dodatkowo chemioterapię uzupełniającą przez 4 miesiące.

Jeśli u chorego napromienianego przed operacją badanie patomorfologiczne ujawnia raka w marginesie chirurgicznym, nie uzasadnia to podwyższenia dawki po operacji, ponieważ miejsce braku radykalności zabiegu jest trudne do ustalenia, a toksyczność takiego leczenia byłaby duża.

### Napromienianie radykalne

Napromienianie radykalne stosuje się u chorych w starszym wieku z obciążeniami internistycznymi, gdy istnieją przeciwwskazania do całkowitego wycięcia mezorektum (III, B). W skojarzeniu z jednoczesową chemioterapią stosowane jest frakcjonowanie po 2 Gy; dawka elektywna na obszar regionalnych węzłów chłonnych wynosi 44–50 Gy. W przypadku decyzji o rezygnacji z chemioterapii z powodu obaw przed jej toksycznością możliwe jest zastosowanie dawki frakcyjnej 2,5 Gy i całkowitej do 40 Gy lub dawki frakcyjnej 3 Gy i całkowitej do 39 Gy. U chorych z rakiem o zaawansowaniu cT2 obszar napromieniania elektywnego powinien być mniejszy niż w rakach zaawansowanych [51, 52]. Następnie — na obszar uwzględniający tylko GTV z marginesem — dawka zostaje podwyższona do 60–68 Gy, w zależności od położenia guza w stosunku do jelita cienkiego. Wyleczenie miejscowe jest możliwe tylko u około 20% chorych [53, 54]. Wyższy odsetek wyleczeń (około 70%) może zostać uzyskany przez skojarzenie napromieniania wiązkami zewnętrznymi z brachyterapią. Leczenie to jest możliwe, jeżeli guz jest nie większy niż 3–4 cm i zajmuje nie więcej niż 50% obwodu jelita (III, C) [55].

#### 5.3. Obserwacja bez chirurgii u chorych z kliniczną całkowitą regresją guza po radio(chemio)terapii

Chorym z kliniczną całkowitą regresją guza pierwotnego po przedoperacyjnej radio(chemio)terapii coraz częściej proponuje się obserwację bez leczenia chirurgicznego (*watch-and-wait*) jako opcję alternatywną wobec całkowitego wycięcia mezorektum (III, C) [56]. Zaletami obserwacji są: uniknięcie stomii, lepsza czynność odbyticy niż po resekcji przedniej, brak śmiertelności i powikłań chirurgicznych. Brak jest jednak dowodów na bezpieczeństwo tej metody z badań z losowym doбором chorych. Dobre wyniki wykazano w kilku metaanalizach badań obserwacyjnych i jednej międzynarodowej bazie danych [20, 57, 58]. Odsetek nawrotów miejscowych po 3 latach jest wysoki i wynosi około 25%. Wysoka jest jednak także skuteczność chirurgii ratującej. Metaanalizy wykazały, że ratujący zabieg operacyjny przeprowadzono u 89% chorych, przy czym 98% stanowiły operacje R0. Głównymi przyczynami braku kwalifikacji do operacji były przerzuty odległe lub obciążenia internistyczne; bardzo rzadko (< 1%) — zbyt duże zaawansowanie miejscowe [20, 57, 58]. Wśród wszystkich chorych podanych obserwacji bez chirurgii odsetek przerzutów odległych jest niewielki (8%), a 5-letnie przeżycia całkowite wysokie (85%) [20]. Ten wysoki odsetek przeżyć można wyjaśnić mniejszą agresywnością (w tym mniejszą skłonnością do powstawania przerzutów odległych) raka promienioczułego niż promienioopornego [59, 60]. Inaczej mówiąc, napromienianie jest nie tylko leczeniem, ale także testem prognostycznym, który oddziela raki

o dobrym rokowaniu (te, które uległy całkowitej regresji) od agresywnych (przetrwałych po napromienianiu).

Istnieje ryzyko, że u chorych obserwowanych bez chirurgii, w czasie pomiędzy napromienianiem a wykryciem nawrotu miejscowego powstaną przerzuty odległe. W całej populacji chorych poddawanych obserwacji bez chirurgii dodatkowe ryzyko przerzutów wynosi około 3% [61], jest zatem podobne do 90-dniowej śmiertelności pooperacyjnej u chorych w młodszym wieku i niższe niż śmiertelność pooperacyjna u chorych w starszym wieku [62].

Obserwacja bez chirurgii jest metodą kontrowersyjną. Żadne z wytycznych nie zalecają jej rutynowego stosowania. Niektóre rekomendacje (GRECCAR/SNFCP [1], ESMO [2], NICE [11]) dopuszczają ją do stosowania wyłącznie w ramach badań lub u chorych z dużym ryzykiem operacyjnym, inne zalecenia (NCCN [3]) — tylko w ośrodkach dysponujących wielodyscyplinarnym zespołem z dużym doświadczeniem w tej metodzie. Wynika to przede wszystkim z obawy o popełnienie błędów w rozpoznaniu zarówno całkowitej regresji klinicznej, jak i wczesnego nawrotu. Błędy te mogą prowadzić do obniżenia szans na wyleczenie.

Autorzy niniejszych wytycznych uważają, że wyniki badań upoważniają do rozważenia zastosowania obserwacji bez chirurgii (III, C) jako opcji alternatywnej wobec całkowitego wycięcia mezorektum u chorych akceptujących ryzyko związane z takim postępowaniem. Obserwacja może być stosowana tylko w ośrodkach dysponujących wielodyscyplinarnym zespołem diagnostyczno-terapeutycznym doświadczonego w tej metodzie. Chorzy muszą mieć zapewniony dostęp do kontrolnych badań endoskopowych i MR miednicy.

#### 5.4. Zalecenia dotyczące leczenia systemowego

##### Chemioterapia przedoperacyjna

W przeprowadzonym w Polsce wieloośrodkowym badaniu Polish II nie wykazano przewagi 3 kursów FOLFOX podanych po krótkotrwałej radioterapii nad klasyczną chemioradioterapią w odniesieniu do częstości radykalnych mikroskopowo resekcji, czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) i czasu przeżycia ogólnego (OS, *overall survival*) [23, 63].

Na konferencji ASCO w 2020 roku przedstawiono wczesne wyniki dwóch badań z randomizacją, RAPIDO i PRODIGE 23, w których oceniano skuteczność chemioterapii przedoperacyjnej trwającej — odpowiednio — 4,5 albo 3 miesiące, skojarzonej z przedoperacyjną krótkotrwałą radioterapią albo chemioradioterapią, w porównaniu z samą chemioradioterapią przedoperacyjną [44, 64]. W obydwu badaniach zaobserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów odległych po chemioterapii przedoperacyjnej. Nie wykazano — jak na razie — wydłużenia OS.



Obecnie brak jest zatem wystarczających dowodów przemawiających za wprowadzeniem długotrwałej chemioterapii przedoperacyjnej do rutynowej praktyki (I, C).

### Chemioterapia pooperacyjna

- Chorzy, którzy nie otrzymali radioterapii przedoperacyjnej, powinni otrzymać uzupełniającą chemioterapię według zasad i wskazań opisanych wcześniej w wytycznych leczenia raka okrężnicy [15] (III stopień zaawansowania i II z czynnikami wysokiego ryzyka) (I, A) [2, 3].
- Chorzy, którzy otrzymali radio(chemio)terapię przedoperacyjną, rutynowo nie powinni otrzymywać chemioterapii pooperacyjnej, gdyż metaanalizy badań z randomizacją wskazują na brak poprawy w OS (I, B) [65, 66].

Metaanaliza badań z randomizacją, przeprowadzonych w odległym czasie, gdy nie stosowano przedoperacyjnej radio(chemio)terapii, wykazała niewielkie wydłużenie DFS i OS po chemioterapii pooperacyjnej w porównaniu z obserwacją bez leczenia pooperacyjnego [67]. Uzasadnia to stosowanie chemioterapii pooperacyjnej u chorych nienapromienianych przed operacją (I, A).

Stosowanie chemioterapii pooperacyjnej u chorych, których poddano radio(chemio)terapią przed operacją, jest natomiast zagadnieniem dyskusyjnym. Dwie metaanalizy badań z randomizacją nie wykazały istotnych statystycznie różnic w DFS i OS pomiędzy grupą chorych otrzymujących chemioterapię pooperacyjną a grupą chorych poddanych wyłącznie obserwacji [65, 66]. Kiedy jednak wykonano osobno metaanalizę badań, w których losowy dobór do chemioterapii pooperacyjnej przeprowadzono nie przed rozpoczęciem leczenia, ale po operacji (a więc w momencie, gdy decyzja o zastosowaniu chemioterapii podejmowana jest w rutynowej praktyce klinicznej), wykazano niewielką poprawę DFS, która nie przełożyła się jednak na poprawę OS [66]. Ograniczeniem wpływającym na interpretację wyników tych metaanaliz są projekty niektórych badań, w których uzupełniająca chemioterapia była suboptymalna (czas trwania, dawki leków).

W badaniu II fazy z randomizacją ADORE wykazano też wydłużenie DFS bez wpływu na OS po zastosowaniu chemioterapii pooperacyjnej z oksaliplatyną skojarzoną z fluoropirymidyną w porównaniu z samą fluoropirymidyną u chorych po chemioradioterapii przedoperacyjnej w II lub III stopniu zaawansowania, określonym w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego [68]. Dane te także wskazują na niewielką skuteczność chemioterapii pooperacyjnej w zmniejszeniu ryzyka nawrotów.

Powyzsze dane są jednak różnie interpretowane w dostępnych wytycznych postępowania. U chorych po radio(chemio)terapii przedoperacyjnej rekomendacje ESMO [2] wprawdzie nie nakazują zastosowania chemioterapii pooperacyjnej, ale zalecają rozważenie

takiego leczenia u chorych z rakiem w III stopniu zaawansowania i w stopniu II z czynnikami dużego ryzyka nawrotu. Z kolei wytyczne NCCN [3] zalecają chemioterapię pooperacyjną u wszystkich chorych napromienianych przed operacją, niezależnie od stopnia zaawansowania określonego po operacji. Rekomendacje ESMO [2] i NCCN [3] opierają się na przeniesieniu na raka odbytnicy bezspornych dowodów na skuteczność chemioterapii pooperacyjnej u chorych na raka okrężnicy, zakładając znaczne podobieństwo tych dwóch chorób. Z kolei wytyczne, które opierają się tylko na wynikach badań dotyczących raka odbytnicy (np. rekomendacje holenderskie), nie zalecają rutynowego stosowania chemioterapii pooperacyjnej u chorych poddawanych napromienianiu przedoperacyjnemu. Podobne stanowisko zajmują także autorzy niniejszych rekomendacji. W ich opinii straty wynikające z zastosowania chemioterapii uzupełniającej (toksyczność, wpływ na jakość życia oraz koszty) przeważają nad potencjalnymi i niepewnymi korzyściami (w najlepszym razie zapobieżenie lub opóźnienie nawrotu u nielicznych chorych, bez udowodnionej poprawy OS). Dotyczy to przede wszystkim chorych poddawanych chemioradioterapii przedoperacyjnej. U chorych po krótkotrwałej radioterapii przedoperacyjnej z natychmiastową chirurgią uzupełniająca chemioterapia może jednak być postępowaniem racjonalnym, podobnie jak u pacjentów nienapromienianych (IV, B).

## 5.5. Leczenie chorych z nawrotem miejscowym

### Radykalne leczenie chirurgiczne

Radykalne leczenie chirurgiczne u chorych z nawrotem miejscowym często nie jest możliwe ze względu na duże zaawansowanie miejscowe i/lub współistnienie przerzutów odległych. Resekcja nawrotu jest technicznie trudna ze względu na utratę naturalnych anatomicznych płaszczyzn spowodowaną przez poprzednią operację. Dlatego zabiegi tego rodzaju powinny być przeprowadzane w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Nawet niewielki nawrót miejscowy (np. w zespole jelitowym) świadczy o dużej agresywności raka i ryzyku wystąpienia kolejnego nawrotu miejscowego po resekcji, dlatego w każdym przypadku powinna zostać zastosowana radioterapia przedoperacyjna (III, B) [2, 3]. U chorych, którzy nie otrzymali uprzednio napromieniania na okolicę miednicy, schemat stosowanej radioterapii jest taki sam jak opisany wcześniej u chorych z rakiem pierwotnym z zagrożonym marginesem chirurgicznym. Natomiast chorym po wcześniejszym napromienianiu (po  $5 \times 5$  Gy lub po chemioradioterapii) podaje się 30,6 Gy po 1,8 Gy na ograniczony obszar jednocześnie z chemioterapią (III, B) [69–71].

W nielicznych przypadkach u chorych z niewielkim nawrotem i niezakwalifikowanych do operacji należy

rozważyć zastosowanie radykalnego napromieniania (np. techniką stereotaksji) (IV, C).

### Leczenie paliatywne

Zazwyczaj nawrotowi miejscowemu towarzyszą nasilone objawy. Nakazuje to rozważenie zastosowania paliatywnego leczenia systemowego, radioterapii i/lub wyłonięcia stomii. U chorych wcześniej nienapromienianych podanie  $5 \times 5$  Gy może zapewnić długotrwały efekt paliatywny i zapobiec konieczności wyłonięcia stomii [72]. Chorym po uprzednim napromienianiu (po  $5 \times 5$  Gy lub po chemioradioterapii) można podać 30,6 Gy po 1,8 Gy na ograniczony obszar jednocześnie z chemioterapią (III, B).

### 5.6. Leczenie chorych z synchronicznymi przerzutami odległymi

U chorych na raka odbytnicy z synchronicznymi przerzutami odległymi wyodrębnia się trzy kategorie przerzutów, od których zależy sposób leczenia: resekcyjne, potencjalnie resekcyjne i nieresekcyjne. Te sposoby leczenia zostały szczegółowo opisane w wytycznych leczenia raka okrężnicy [15]. W przypadku obecności resekcyjnych przerzutów odległych należy resekować guz pierwotny. Resekcję pierwotnego ogniska trzeba również rozważyć wówczas, gdy przerzuty są potencjalnie resekcyjne. Nie ma zaś wskazań do wykonania resekcji guza pierwotnego, w przypadku gdy przerzuty są nieresekcyjne.

Jednak w raku odbytnicy znacznie częściej niż w raku okrężnicy margines chirurgiczny wycięcia guza pierwotnego jest zagrożony. Częściej też guz pierwotny powoduje subiektywne, ciężkie objawy kliniczne. Z tych powodów w raku odbytnicy zazwyczaj konieczna jest radioterapia przedoperacyjna okolicy miednicy. Zaleca się napromienianie według schematu  $5 \times 5$  Gy,

zazwyczaj jako pierwsze leczenie (II, B) [2, 3]. Ten schemat leczenia ma przewagę nad konwencjonalnie frakcjonowaną długotrwałą chemioradioterapią, gdyż wówczas wielolekowa chemioterapia pełnymi dawkami jest tylko nieznacznie opóźniona, toksyczność jest mniejsza, a efekt paliatywny szybszy [72, 73]. Napromienianie według schematu  $5 \times 5$  Gy stosuje się nie tylko z intencją radykalną w guzach granicznie resekcyjnych u chorych z przerzutami resekcyjnymi lub potencjalnie resekcyjnymi [73], ale także z u chorych z przerzutami nieresekcyjnymi. W tym ostatnim przypadku około 80% chorych może uniknąć wykonania stomii, nawet gdy guz znacznie zwęża jelito (nie przepuszcza endoskopu) [72].

### 6. Zasady obserwacji po leczeniu

Głównym celem prowadzenia czynnej obserwacji chorych po zakończonym leczeniu onkologicznym jest wczesne wykrycie wznowy (miejscowej i/lub uogólnionej) i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Liczne dyskusje, jakie toczą się nad opracowaniem optymalnego schematu monitorowania chorego, biorą pod uwagę dwa podstawowe wymogi:

- możliwość wykrycia wczesnej i potencjalnie uleczalnej wznowy;
- częstotliwość wykonywanych kontroli dostosowana do ryzyka nawrotu.

Częstość nawrotów choroby u chorych w I stopniu zaawansowania i bez niekorzystnych czynników rokowniczych jest na tyle mała, że terminy i zakres badań kontrolnych mogą być ustalane indywidualnie. Z kolei w przypadkach pierwotnie zaawansowanych, będących poza możliwościami leczenia, bądź też u chorych, których stan kliniczny uniemożliwia zastosowanie jakiegokolwiek leczenia przyczynowego (chirurgia,

Tabela 8. Schemat obserwacji odległej

Czas od zakończenia leczenia	Rok Miesiąc	1.				2.				3.				4.		5.	
		3.	6.	9.	12.	15.	18.	21.	24.	27.	30.	33.	36.	42.	48.	54.	60.
Badanie przedmiotowe		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Oznaczenie antygenu CEA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Badania obrazowe jamy brzusznej/miednicy <sup>a</sup>					X				X				X			X	
Badania obrazowe klatki piersiowej <sup>b</sup>					X				X				X			X	
Kolonoskopia		X <sup>c</sup>			X									X <sup>d</sup>			

<sup>a</sup>Preferowane jest badanie tomografii komputerowej (TK), dopuszczalne badanie ultrasonograficzne (USG). W przypadku zwiększenia stężenia antygenu rakowo-łagodowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) zawsze TK z kontrastem dożylnym (*i.v.*)

<sup>b</sup>Preferowane jest badanie TK, dopuszczalna rentgenografia (RTG). W przypadku zwiększenia stężenia CEA zawsze TK z kontrastem *i.v.*

<sup>c</sup>Tylko wówczas, gdy wykonanie pełnej kolonoskopii przed operacją nie było możliwe

<sup>d</sup>Jeżeli wynik jest prawidłowy, to kolejne badanie za 5 lat

radioterapia, chemioterapia), przeprowadzanie rutynowych badań kontrolnych, które miałyby wykryć wznówę procesu nowotworowego, mija się z celem. Ogólny schemat proponowanego nadzoru onkologicznego przedstawiono w tabeli 8.

Należy przy tym zaznaczyć, że jest to intensywny schemat nadzoru, który powinien dotyczyć chorych z dużym ryzykiem nawrotu (np. III stopień zaawansowania klinicznego).

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, et al. French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR) and the French National Society of Coloproctology (SNFCP). Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis.* 2017; 19(2): 115–122, doi: [10.1111/codi.13550](https://doi.org/10.1111/codi.13550), indexed in Pubmed: [27801543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27801543/).
- Glynn-Jones R, Wynwicz L, Tiret E, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28 Suppl 4(suppl\_4): iv22–iv40, doi: [10.1093/annonc/mdx224](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224), indexed in Pubmed: [32369883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369883/).
- National Comprehensive Cancer Network, Rectal Cancer, Version 6.2020; [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf) (dostęp z dnia 29.06.2020r).
- Beets G, Sebag-Montefiore D, Andriptsch E, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Colorectal Cancer. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 110: 81–93, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.12.001](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.12.001), indexed in Pubmed: [28109408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109408/).
- Williams JG, Pullan RD, Hill J, et al. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis.* 2013; 15 Suppl 2: 1–38, doi: [10.1111/codi.12262](https://doi.org/10.1111/codi.12262), indexed in Pubmed: [23848492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23848492/).
- Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2017; 49(3): 270–297, doi: [10.1055/s-0043-102569](https://doi.org/10.1055/s-0043-102569), indexed in Pubmed: [28212588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212588/).
- Hassan C, Wysocki PT, Fuccio L, et al. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy.* 2019; 51(3): 266–277, doi: [10.1055/a-0831-2522](https://doi.org/10.1055/a-0831-2522), indexed in Pubmed: [30722071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30722071/).
- Morino M, Risio M, Bach S, et al. European Association for Endoscopic Surgery, European Society of Coloproctology. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc.* 2015; 29(4): 755–773, doi: [10.1007/s00464-015-4067-3](https://doi.org/10.1007/s00464-015-4067-3), indexed in Pubmed: [25609317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25609317/).
- Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2018; 28(4): 1465–1475, doi: [10.1007/s00330-017-5026-2](https://doi.org/10.1007/s00330-017-5026-2), indexed in Pubmed: [29043428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29043428/).
- <https://documents.cap.org/protocols> (dostęp z dnia 17.08.2020r).
- NICE. Colorectal cancer (update). (C4) Deferral of surgery in people having neoadjuvant therapy for rectal cancer. NICE guideline NG151 evidence reviews. January, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/evidence/evidence-reviews-january-2020-7029391213?tab=evidence> (dostęp z dnia 29.06.2020r).
- Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty> (dostęp z dnia 05.08.2020r).
- Holleczek B, Rossi S, Domenic A, et al. EURO-CARE-5 Working Group: On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999–2007 — Results from the EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015; 51(15): 2158–2168, doi: [10.1016/j.ejca.2015.07.024](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.024), indexed in Pubmed: [26421819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421819/).
- D'Souza N, de Neree Tot Babberich MPM, d'Hoore A, et al. Definition of the Rectum: An International, Expert-based Delphi Consensus. *Ann Surg.* 2019; 270(6): 955–959, doi: [10.1097/SLA.0000000000003251](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003251), indexed in Pubmed: [30973385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30973385/).
- Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19). Dostępne na stronie [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/article/view/70008](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/70008); Opublikowany online: 16.07.2020r.
- Battersby NJ, How P, Moran B, et al. MERCURY II Study Group. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. *Ann Surg.* 2016; 263(4): 751–760, doi: [10.1097/SLA.0000000000001193](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001193), indexed in Pubmed: [25822672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822672/).
- Brouwer NPM, Stijns RCH, Lemmens VE, et al. Clinical lymph node staging in colorectal cancer; a flip of the coin? *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(8): 1241–1246, doi: [10.1016/j.ejso.2018.04.008](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.04.008), indexed in Pubmed: [29739638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29739638/).
- Amin BA, Edge SB. *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. Springer, New York 2017.
- Spychalski M, Kamiński MF. Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa — evidence based medicine. *Gastroenterologia Kliniczna.* 2019; 11: 16–20.
- van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet.* 2018; 391(10139): 2537–2545, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31078-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31078-X), indexed in Pubmed: [29976470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976470/).
- Kusters M, Slater A, Betts M, et al. The treatment of all MRI-defined low rectal cancers in a single expert centre over a 5-year period: is there room for improvement? *Colorectal Dis.* 2016; 18(11): O397–O404, doi: [10.1111/codi.13409](https://doi.org/10.1111/codi.13409), indexed in Pubmed: [27313145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313145/).
- Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(22): 3687–3694, doi: [10.1200/JCO.2007.15.3858](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.3858), indexed in Pubmed: [18669453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18669453/).
- Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Polish Colorectal Study Group. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1298–1303, doi: [10.1093/annonc/mdz186](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz186), indexed in Pubmed: [31192355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31192355/).
- Radu C, Berglund A, Pählman L, et al. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer — a retrospective study. *Radiother Oncol.* 2008; 87(3): 343–349, doi: [10.1016/j.radonc.2007.11.025](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.11.025), indexed in Pubmed: [18093674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18093674/).
- Beyond TME Collaborative. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br J Surg.* 2013; 100(8): 1009–1014, doi: [10.1002/bjs.9192](https://doi.org/10.1002/bjs.9192), indexed in Pubmed: [23754654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23754654/).
- Frykholm GJ, Isacson U, Nygård K, et al. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36(6): 564–572, doi: [10.1007/BF02049863](https://doi.org/10.1007/BF02049863), indexed in Pubmed: [8500374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8500374/).
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(17): 1731–1740, doi: [10.1056/NEJMoa040694](https://doi.org/10.1056/NEJMoa040694), indexed in Pubmed: [15496622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15496622/).
- Peeters KC, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg.* 2007; 246(5): 693–701, doi: [10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce), indexed in Pubmed: [17968156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17968156/).
- Sebag-Montefiore D, Stephens R, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009; 373(9666): 811–820, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60484-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60484-0).
- Birgisson H, Pählman L, Gunnarsson U, et al. Swedish Rectal Cancer Trial Group. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal

- cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(34): 8697–8705, doi: [10.1200/JCO.2005.02.9017](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.9017), indexed in Pubmed: [16314629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16314629/).
31. Peeters KC, van de Velde CJH, Leer JWH, et al. 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(25): 6199–6206, doi: [10.1200/JCO.2005.14.779](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.14.779), indexed in Pubmed: [16135487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135487/).
  32. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, et al. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer.* 1996; 78(5): 968–976, doi: [10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960901\)78:5<968::AID-CNCR5>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960901)78:5<968::AID-CNCR5>3.0.CO;2-8), indexed in Pubmed: [8780533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8780533/).
  33. Marijnen CAM, van de Velde CJH, Putter H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(9): 1847–1858, doi: [10.1200/JCO.2005.05.256](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.256), indexed in Pubmed: [15774778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15774778/).
  34. Jørgensen JB, Bondeven P, Iversen LH, et al. Pelvic insufficiency fractures frequently occur following preoperative chemo-radiotherapy for rectal cancer - a nationwide MRI study. *Colorectal Dis.* 2018; 20(10): 873–880, doi: [10.1111/codi.14224](https://doi.org/10.1111/codi.14224), indexed in Pubmed: [29673038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29673038/).
  35. Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M, et al. No Increased Risk of Second Cancer After Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15): 1640–1646, doi: [10.1200/JCO.2014.58.6693](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.6693), indexed in Pubmed: [25534376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534376/).
  36. NICE. Colorectal cancer (update). (C2) Preoperative radiotherapy and chemoradiotherapy for rectal cancer. NICE guideline NG151 evidence reviews. January, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/evidence/evidence-reviews-january-2020-7029391213?tab=evidence> (dostęp z dnia 29.06.2020).
  37. Glynne-Jones R, Harrison M, Cheetham D. NICE guideline for rectal cancer: already out of date. *Lancet.* 2020; 395(10240): e105–e106, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30855-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30855-2), indexed in Pubmed: [32534652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534652/).
  38. Chand M, Siddiqui MRS, Swift I, et al. Systematic review of prognostic importance of extraluminal venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(4): 1721–1726, doi: [10.3748/wjg.v22.i4.1721](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1721), indexed in Pubmed: [26819536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819536/).
  39. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3): 336–346, doi: [10.1016/S1473-0245\(17\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-0245(17)30086-4), indexed in Pubmed: [28190762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190762/).
  40. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006; 93(10): 1215–1223, doi: [10.1002/bjs.5506](https://doi.org/10.1002/bjs.5506), indexed in Pubmed: [16983741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16983741/).
  41. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012; 30(31): 3827–3833, doi: [10.1200/JCO.2012.42.9597](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.9597), indexed in Pubmed: [23008301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23008301/).
  42. Pettersson D, Holm T, Iversen H, et al. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg.* 2012; 99(4): 577–583, doi: [10.1002/bjs.7796](https://doi.org/10.1002/bjs.7796), indexed in Pubmed: [22541246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22541246/).
  43. Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, et al. Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiother Oncol.* 2009; 92(2): 210–214, doi: [10.1016/j.radonc.2009.04.007](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.007), indexed in Pubmed: [19409638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19409638/).
  44. Hospers G, Bahadoer R, Dijkstra E, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2020; 38(15\_suppl): 4006, doi: [10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.4006](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4006).
  45. Wiśniowska K, Nasierowska-Guttmejer A, Polkowski W, et al. Polish Colorectal Study Group. Does the addition of oxaliplatin to preoperative chemoradiation benefit cT4 or fixed cT3 rectal cancer treatment? A subgroup analysis from a prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42(12): 1859–1865, doi: [10.1016/j.ejso.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.08.001), indexed in Pubmed: [27546011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27546011/).
  46. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, et al. Collaborative investigators, Collaborative investigators. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol.* 2020; 147: 75–83, doi: [10.1016/j.radonc.2020.03.011](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.011), indexed in Pubmed: [32240909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240909/).
  47. Ogura A, Konishi T, Beets G, et al. Lateral nodal features on restaging magnetic resonance imaging associated with lateral local recurrence in low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy or radiotherapy. *JAMA Surg.* 2019; 154(9): e192172, doi: [10.1001/jamasurg.2019.2172](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.2172).
  48. Sanfilippo NJ, Crane CH, Skibber J, et al. T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed by multivisceral resection: patterns of failure and limitations of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51(1): 176–183, doi: [10.1016/S0360-3016\(01\)01610-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01610-8), indexed in Pubmed: [11516868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11516868/).
  49. Syk E, Torkzad MR, Blomqvist L, et al. Local recurrence in rectal cancer: anatomic localization and effect on radiation target. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(3): 658–664, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.01.063](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.01.063), indexed in Pubmed: [18495376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18495376/).
  50. Nijkamp J, Kusters M, Beets-Tan RGH, et al. Three-dimensional analysis of recurrence patterns in rectal cancer: the cranial border in hypofractionated preoperative radiotherapy can be lowered. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 80(1): 103–110, doi: [10.1016/j.ijrobp.2010.01.046](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.046), indexed in Pubmed: [20646849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20646849/).
  51. Socha J, Pietrzak L, Zawadzka A, et al. A systematic review and meta-analysis of pT2 rectal cancer spread and recurrence pattern: Implications for target design in radiation therapy for organ preservation. *Radiother Oncol.* 2019; 133: 20–27, doi: [10.1016/j.radonc.2018.12.024](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.12.024), indexed in Pubmed: [30935577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30935577/).
  52. Peters FP, Teo MTW, Appelt AL, et al. Mesorectal radiotherapy for early stage rectal cancer: A novel target volume. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020; 21: 104–111, doi: [10.1016/j.ctro.2020.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.02.001), indexed in Pubmed: [32099912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32099912/).
  53. Wang Y, Cummings B, Catton P, et al. Primary radical external beam radiotherapy of rectal adenocarcinoma: long term outcome of 271 patients. *Radiother Oncol.* 2005; 77(2): 126–132, doi: [10.1016/j.radonc.2005.09.001](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.09.001), indexed in Pubmed: [16216364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16216364/).
  54. Sprawka A, Pietrzak L, Garmol D, et al. Definitive radical external beam radiotherapy for rectal cancer: evaluation of local effectiveness and risk of late small bowel damage. *Acta Oncol.* 2013; 52(4): 816–823, doi: [10.3109/0284186X.2012.707786](https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.707786), indexed in Pubmed: [22860980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22860980/).
  55. Rijkmans EC, Marijnen CAM, van Triest B, et al. Endorectal Brachytherapy Boost After External Beam Radiation Therapy in Elderly or Medically Inoperable Patients With Rectal Cancer: Primary Outcomes of the Phase 1 HERBERT Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98(4): 908–917, doi: [10.1016/j.ijrobp.2017.01.033](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.033), indexed in Pubmed: [28366579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28366579/).
  56. 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(5): 334–337, doi: [10.1111/codi.12627](https://doi.org/10.1111/codi.12627), indexed in Pubmed: [24725662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24725662/).
  57. Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3(12): 825–836, doi: [10.1016/S2468-1253\(18\)30301-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30301-7), indexed in Pubmed: [30318451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318451/).
  58. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(7): 501–513, doi: [10.1016/S2468-1253\(17\)30074-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30074-2), indexed in Pubmed: [28479372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479372/).
  59. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. 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(9): 835–844, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70172-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70172-8), indexed in Pubmed: [20692872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20692872/).
  60. Bujko K, Michalski W, Kepka L, et al. Polish Colorectal Study Group. Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and risk of distant metastases in rectal cancer: An analysis of outcomes in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(2): 369–377, doi: [10.1016/j.ijrobp.2006.08.065](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.065), indexed in Pubmed: [17118570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118570/).
  61. Socha J, Kepka L, Michalski W, et al. The risk of distant metastases in rectal cancer managed by a watch-and-wait strategy — A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2020; 144: 1–6, doi: [10.1016/j.radonc.2019.10.009](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.10.009), indexed in Pubmed: [31710938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710938/).
  62. Smith FM, Rao C, Oliva Perez R, et al. 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(2): 159–171, doi: [10.1097/DCR.0000000000000281](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000281), indexed in Pubmed: [25585073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25585073/).

63. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Polish Colorectal Study Group. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol.* 2016; 27(5): 834–842, doi: [10.1093/annonc/mdw062](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw062), indexed in Pubmed: [26884592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26884592/).
64. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15\_suppl): 4007, doi: [10.1200/jco.2020.38.15\\_suppl.4007](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4007).
65. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. 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(2): 200–207, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71199-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71199-4), indexed in Pubmed: [25589192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25589192/).
66. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, et al. 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(6): 713–723, doi: [10.1016/j.ejso.2015.03.233](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.03.233), indexed in Pubmed: [25911110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25911110/).
67. Poulsen LØ, Qvortrup C, Pfeiffer P, et al. Review on adjuvant chemotherapy for rectal cancer - why do treatment guidelines differ so much? *Acta Oncol.* 2015; 54(4): 437–446, doi: [10.3109/0284186X.2014.993768](https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.993768), indexed in Pubmed: [25597332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25597332/).
68. Hong YS, Kim SY, Lee JiS, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37(33): 3111–3123, doi: [10.1200/JCO.19.00016](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00016), indexed in Pubmed: [31593484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593484/).
69. Bosman SJ, Holman FA, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Feasibility of reirradiation in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg.* 2014; 101(10): 1280–1289, doi: [10.1002/bjs.9569](https://doi.org/10.1002/bjs.9569), indexed in Pubmed: [25049111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25049111/).
70. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, et al. Study Group for Therapies of Rectal Malignancies (STORM). Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(4): 1129–1139, doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.09.017](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.09.017), indexed in Pubmed: [16414206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16414206/).
71. Guren MG, Undseth C, Rekstad BL, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014; 113(2): 151–157, doi: [10.1016/j.radonc.2014.11.021](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.021), indexed in Pubmed: [25613395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613395/).
72. Tyc-Szczepaniak D, Wyrwicz L, Kepka L, et al. Palliative radiotherapy and chemotherapy instead of surgery in symptomatic rectal cancer with synchronous unresectable metastases: a phase II study. *Ann Oncol.* 2013; 24(11): 2829–2834, doi: [10.1093/annonc/mdt363](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt363), indexed in Pubmed: [24013512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24013512/).
73. van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24(7): 1762–1769, doi: [10.1093/annonc/mdt124](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt124), indexed in Pubmed: [23524865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23524865/).