

*RADOSŁAW SAMSEL¹, MAREK HRYNKIEWICZ², HELENA MUSZYŃSKA³

Total Neoadjuvant Therapy (TNT) – nowe podejście do skojarzonego leczenia raka odbytnicy

Total Neoadjuvant Therapy (TNT) – a new approach to the combined treatment of rectal cancer

¹Clinic of Oncologic Surgery and Neuroendocrine Tumors, National Institute of Oncology – National Research Institute, Warsaw

²Department of Surgery, Bielański Hospital Warsaw

³Student Scientific Club “Hormon”, Department of Endocrinology, Centre of Postgraduate Medical Education, Bielański Hospital, Medical University of Warsaw

Streszczenie

Wzrost zachorowań na raka jelita grubego, w tym raka odbytnicy, skutkuje poszukiwaniem nowych, skuteczniejszych metod leczenia. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania tak zwaną całkowitą terapią neoadiuwantową – Total Neoadjuvant Therapy (TNT). Nie jest to konkretny schemat leczenia, a raczej podejście terapeutyczne polegające na podaniu całego leczenia systemowego (chemioterapia, immunoterapia) i lokoregionalnego (radioterapia) przed leczeniem chirurgicznym. Celem autorów było przedstawienie w sposób esencjonalny i klarowny idei TNT, opierając się na najnowszym badaniach i metaanalizach dostępnych badań.

Słowa kluczowe:

rak odbytnicy, TNT, leczenie raka odbytnicy, postępowania okołooperyacyjne w raku odbytnicy

Summary

The increasing incidence of colon cancer, including rectal cancer, is driving the search for new, more effective treatment methods. Recent years have seen a growing interest in Total Neoadjuvant Therapy (TNT). This is not a specific treatment regimen, but rather a therapeutic approach that involves administering a comprehensive set of systemic (chemotherapy, immunotherapy) and locoregional (radiotherapy) treatments before surgery. The authors aimed to present the concept of TNT in a concise and clear manner, drawing on the latest research and meta-analyses of available studies.

Keywords:

rectal cancer, TNT, rectal cancer treatment, perioperative procedures in rectal cancer

Według aktualnych danych rak jelita grubego jest na trzecim miejscu pod względem zachorowalności i na drugim pod względem śmiertelności spośród wszystkich nowotworów złośliwych (1). Szacuje się, że w 2040 roku na świecie będzie ok. 3,2 mln nowych zachorowań rocznie i ok. 1,6 miliona zgonów. Warto zaznaczyć, że większość nowych zachorowań będzie dotyczyć tzw. krajów rozwiniętych (2). Obserwuje się też zwiększenie liczby przypadków raka w dystalnych odcinkach jelita grubego, m.in. w odbytnicy.

Uwarunkowania anatomiczne powodują, że podejście terapeutyczne do leczenia raka odbytnicy ma swoją specyfikę i musi uwzględniać szereg elementów odróżniających terapię raka odbytnicy od leczenia nowotworów innych odcinków jelita grubego. W leczeniu każdego nowotworu złośliwego

According to current data, colorectal cancer ranks third in terms of incidence and second in terms of mortality among all malignant tumors (1). It is estimated that by 2040, there will be approximately 3.2 million new cases worldwide annually and approximately 1.6 million deaths. It is worth noting that the majority of new cases will occur in so-called developed countries (2). An increase in the number of cancer cases in the distal sections of the large intestine, including the rectum, is also observed.

Anatomical conditions mean that the therapeutic approach to the treatment of rectal cancer has its own specificity and must take into account a number of elements that distinguish rectal cancer therapy from the treatment of cancers of other sections of the large intestine. In the treatment of

najważniejsze jest wyleczenie chorego lub zapewnienie mu jak najdłuższego czasu przeżycia. Stanowi to cechę wspólną leczenia wszystkich nowotworów jelita grubego – zarówno okrężnicy, jak i odbytnicy. W raku odbytnicy odmienne jest podejście do ryzyka wznowy miejscowej, a także zachowania ciągłości przewodu pokarmowego, wysiłków zmierzających do uniknięcia wytworzenia definitywnej stomii oraz poprawy jakości życia pacjentów.

Współcześnie leczenie miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy (ang. *locally advanced rectal cancer* – LARC) łączy wszystkie sposoby leczenia onkologicznego, obejmując: radioterapię, chemioterapię, coraz częściej immunoterapię oraz leczenie chirurgiczne z całkowitym wycięciem mezorektum (ang. *total mesorectal excision* – TME). Wprowadzenie przez Healda techniki TME było przełomem w chirurgii raka odbytnicy i doprowadziło do istotnego zmniejszenia częstości wznowy miejscowej oraz poprawy wyników onkologicznych (3).

Dążąc do dalszej poprawy wyników, do leczenia chirurgicznego dołączono radioterapię. Randomizowane badanie ze Szwecji wykazało, że zastosowanie krótkiej radioterapii przedoperacyjnej nie tylko zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej, ale także poprawia przeżycia całkowite (4). Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu holenderskim, w którym wykazano istotną redukcję nawrotów miejscowych przy zastosowaniu radioterapii przedoperacyjnej w połączeniu z TME (5). Kolejnym etapem było wykorzystanie fotouczulających właściwości 5-fluorouracylu (5-FU), który zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na działanie promieniowania jonizującego. Wczesne badania kliniczne wykazały, że jednoczesne stosowanie 5-FU z radioterapią poprawia kontrolę miejscową w porównaniu z samą radioterapią, co stało się podstawą współczesnych schematów radiochemioterapii w raku odbytnicy. Kapecytabina – doustny prolek 5-FU aktywowany preferencyjnie w tkance nowotworowej przez fosforylazę tymidynową – obecnie stanowi równoważną alternatywę dla dożylnego 5-FU w skojarzeniu z radioterapią (6, 7).

Przez wiele lat klasycznym postępowaniem była radioterapia przedoperacyjna, często w skojarzeniu z chemioterapią jako leczeniem fotouczulającym – zwiększającym skuteczność radioterapii. Zwykle stosowano dwa schematy radioterapii. Pierwszym była tzw. długa radioterapia podawana w dawce całkowitej 45-50,4 Gy w 25-28 frakcjach przez ok. 5-6 tygodni, z jednoczesnym zastosowaniem fluoropirymidyny (ciągły wlew 5-FU lub doustna kapecytabina). Alternatywnym schematem pozostaje tzw. krótka radioterapia (25 Gy w 5 frakcjach) z leczeniem operacyjnym bezpośrednio po zakończeniu napromieniania lub po ok. 6 tygodniach.

Po zakończeniu chemioradioterapii stosuje się przerwę wynoszącą zwykle 6-10 tygodni, a następnie wykonuje się TME. U wielu pacjentów wymagane jest podanie chemioterapii pooperacyjnej (najczęściej w schematach FOLFOX lub CAPOX), jednak jej realizacja jest często ograniczona z powodu powikłań pooperacyjnych oraz pogorszenia stanu ogólnego chorego. Nierzadko sami pacjenci rezygnują z terapii z powodu złej tolerancji leczenia.

Po klasycznym postępowaniu odsetek całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) wynosi ok. 10-15%, a całkowity

any malignant tumor, the most important goal is to cure the patient or ensure their longest possible survival. This is a common feature of the treatment of all colon cancers – both colon and rectum. Rectal cancer requires a different approach to the risk of local recurrence, maintaining gastrointestinal continuity, efforts to avoid the creation of a permanent stoma, and improving patient quality of life.

Contemporary treatment of locally advanced rectal cancer (LARC) combines all oncological treatment modalities, including: radiotherapy, chemotherapy, and increasingly immunotherapy, as well as surgical treatment with total mesorectal excision (TME). Heald's introduction of the TME technique was a breakthrough in rectal cancer surgery and led to a significant reduction in the rate of local recurrence and improved oncological outcomes (3).

To further improve outcomes, radiotherapy was added to surgical treatment. A randomized study from Sweden demonstrated that the use of a short course of preoperative radiotherapy not only reduced the risk of local recurrence but also improved overall survival (4). These results were confirmed by a Dutch study, which demonstrated a significant reduction in local recurrence with preoperative radiotherapy combined with TME (5). The next step was to utilize the photosensitizing properties of 5-fluorouracil (5-FU), which increases the sensitivity of tumor cells to ionizing radiation. Early clinical trials demonstrated that concomitant use of 5-FU with radiotherapy improved local control compared with radiotherapy alone, which became the basis for contemporary chemoradiotherapy regimens for rectal cancer. Capecitabine, an oral prodrug of 5-FU preferentially activated in tumor tissue by thymidine phosphorylase, is currently an equivalent alternative to intravenous 5-FU in combination with radiotherapy (6, 7).

For many years, preoperative radiotherapy was the standard treatment, often combined with chemotherapy as a photosensitizing agent to enhance the efficacy of radiotherapy. Typically, two radiotherapy regimens were used. The first was long-course radiotherapy, administered at a total dose of 45-50.4 Gy in 25-28 fractions over approximately 5-6 weeks, with concurrent use of a fluoropyrimidine (continuous infusion of 5-FU or oral capecitabine). An alternative regimen is short-course radiotherapy (25 Gy in 5 fractions) with surgery immediately after completion of radiotherapy or approximately 6 weeks later.

After completing chemoradiotherapy, a break of typically 6-10 weeks is observed, followed by TME. Many patients require postoperative chemotherapy (most often in the FOLFOX or CAPOX regimens), but its implementation is often limited by postoperative complications and deterioration of the patient's general condition. Patients often discontinue therapy due to poor tolerability.

Following conventional treatment, the pathological complete response (pCR) rate is approximately 10-15%, and the overall time from treatment initiation to surgery is typically 11-16 weeks. The primary challenges with such treatment regimens include a significant rate of distant metastases and delays in systemic treatment due to the treatment regimen and surgical complications (8).

czas od rozpoczęcia leczenia do operacji – zwykle 11-16 tygodni. W takich schematach leczenia podstawowymi problemami są znaczny odsetek przerzutów odległych i opóźnianie leczenia systemowego związanego ze schematem leczenia i powikłaniami leczenia chirurgicznego (8).

Jakkolwiek radykalne leczenie chirurgiczne raka odbytnicy jest obecnym standardem postępowania, to problemy z nim związane, takie jak: trwała stomia, zaburzenia mikcji, zaburzenia funkcji seksualnych, powodują, że poszukuje się równie skutecznych onkologicznie, ale mniej destrukcyjnych, rozwiązań (9).

Pierwszymi badaczami, którzy w wybranych przypadkach raka odbytnicy zrezygnowali z leczenia chirurgicznego i zaproponowali strategię zwaną *watch-and-wait*, byli Habr-Gama i wsp. Wykazali oni, że u chorych z kliniczną całkowitą odpowiedzią po radiochemioterapii możliwe jest bezpieczne odstępianie od natychmiastowej operacji przy zachowaniu ścisłego nadzoru onkologicznego. W długoterminowej obserwacji wykazano, że u odpowiednio wyselekcjonowanych pacjentów takie postępowanie pozwala uniknąć radykalnej resekcji odbytnicy bez pogorszenia wyników przeżycia (10).

W ostatnich latach, równoległe z rozwojem strategii TNT (ang. *total neoadjuvant therapy*), rośnie zainteresowanie postępowaniem oszczędzającym narząd (odbytnicę) u chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie przedoperacyjne. Badanie TESAR prowadzone w Holandii jako wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne oceniało bezpieczeństwo strategii zachowania narządu poprzez miejscowe wycięcie przezodbytnicze u pacjentów z dobrą odpowiedzią po radiochemioterapii w porównaniu ze standardową resekcją TME. Wyniki wskazują, że u odpowiednio wyselekcjonowanych chorych leczenie miejscowe może stanowić bezpieczną alternatywę dla radykalnej operacji, pozwalając na zachowanie narządu przy akceptowalnym ryzyku nawrotu miejscowego oraz mniejszej chorobowości związanej z leczeniem chirurgicznym (11).

Podobny cel przyświeca japońskiemu badaniu JCOG1612 (RESCUE), które analizuje strategię nieoperacyjną (*watch-and-wait*) u chorych z kliniczną całkowitą odpowiedzią po leczeniu neoadjuwantowym. Badanie to ma charakter prospektywny i wieloośrodkowy, a jego celem jest ocena bezpieczeństwa ścisłej obserwacji zamiast natychmiastowej operacji. Wstępne wyniki wskazują, że strategia ta pozwala uniknąć radykalnego leczenia chirurgicznego u części chorych, przy zachowaniu możliwości skutecznego leczenia ratunkowego w przypadku odrostu miejscowego oraz dobrych krótkoterminowych wyników onkologicznych (12).

Oba badania odzwierciedlają rosnącą rolę strategii indywidualizacji leczenia w raku odbytnicy, w której decyzje terapeutyczne oparte są na stopniu odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne i mają na celu ograniczenie zakresu leczenia chirurgicznego bez pogorszenia wyników onkologicznych.

Pomimo dobrej kontroli miejscowej uzyskanej dzięki standardowej radiochemioterapii prowadzącej do znacznego zmniejszenia ryzyka wznowy miejscowej raka odbytnicy, główną przyczyną niepowodzeń leczenia pozostają przerzuty odległe. W odpowiedzi na ten problem opracowano

Although radical surgical treatment of rectal cancer is the current standard of care, the problems associated with it, such as permanent stoma, micturition disorders, and sexual dysfunction, lead to the search for equally oncologically effective but less destructive solutions (9).

The first researchers to forgo surgical treatment in selected cases of rectal cancer and propose a watch-and-wait strategy were Habr-Gama et al. They demonstrated that in patients with a clinical complete response after chemoradiotherapy, immediate surgery could be safely omitted while maintaining close oncological supervision. Long-term follow-up has shown that in appropriately selected patients, this approach allows for avoiding radical rectal resection without compromising survival outcomes (10).

In recent years, in parallel with the development of the TNT (total neoadjuvant therapy) strategy, there has been growing interest in organ-sparing (rectal) surgery in patients with a good response to preoperative treatment. The TESAR study, conducted in the Netherlands as a multicenter, randomized clinical trial, assessed the safety of organ-sparing strategy using local transanal resection in patients with a good response to chemoradiotherapy compared with standard TME resection. The results indicate that in appropriately selected patients, local treatment may be a safe alternative to radical surgery, allowing for organ preservation with an acceptable risk of local recurrence and reduced morbidity associated with surgical treatment (11).

A similar goal is pursued by the Japanese JCOG1612 (RESCUE) study, which examines a non-surgical (watch-and-wait) strategy in patients with a clinical complete response following neoadjuvant therapy. This prospective, multicenter study aims to assess the safety of close observation instead of immediate surgery. Preliminary results indicate that this strategy allows for the avoidance of radical surgery in some patients, while maintaining the possibility of effective salvage treatment in cases of local regrowth and good short-term oncological outcomes (12).

Both studies reflect the growing importance of individualized treatment strategies in rectal cancer, in which treatment decisions are based on the degree of response to preoperative treatment and aim to limit the extent of surgical treatment without compromising oncological outcomes.

Despite good local control achieved with standard chemoradiotherapy, which significantly reduces the risk of local recurrence of rectal cancer, distant metastases remain the main cause of treatment failure. In response to this problem, TNT was developed, which involves the administration of complete systemic therapy and radiotherapy – the entire oncological treatment – before surgery. This allows for early treatment of micrometastases and increases the percentage of patients receiving complete systemic therapy. TNT is a relatively new concept in the treatment of locally advanced rectal cancer and only appeared in recommendations (e.g., NCCN) in the second decade of the 21st century (13).

The search for new solutions that became the basis of the TNT concept began at the beginning of the 21st century. One such study was NEOTERIC (Neoadjuvant Therapy Intensification in Rectal Cancer), a prospective phase II study evaluating

TNT, polegającą na podaniu pełnego leczenia systemowego i radioterapii, czyli całości leczenia onkologicznego przed operacją, co umożliwia wczesne leczenie mikroprzerzutów oraz zwiększa odsetek chorych otrzymujących pełne leczenie systemowe. TNT jest stosunkowo nową koncepcją leczenia miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy i pojawiła się w zaleceniach (np. NCCN) dopiero w drugiej dekadzie XXI wieku (13).

Poszukiwania nowych rozwiązań, które stały się podstawą koncepcji TNT, rozpoczęły się na początku XXI wieku. Jednym z takich badań było NEOTERIC (Neoadjuvant Therapy Intensification in Rectal Cancer) – prospektywne badanie II fazy oceniające strategię intensyfikacji leczenia neoadjuwantowego u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy. W schemacie zastosowano chemioterapię systemową FOLFOX przed standardową radiochemioterapią, a następnie leczenie chirurgiczne. Wyniki wykazały dobrą tolerancję leczenia oraz zwiększenie odsetka odpowiedzi patologicznych, w tym pCR, co potwierdziło wykonalność i potencjalną skuteczność strategii zbliżonej do koncepcji TNT (14).

Należy pamiętać, że TNT nie oznacza konkretnego schematu postępowania, a jedynie ideę odwrócenia kolejności leczenia i podanie pełnej terapii onkologicznej przed leczeniem operacyjnym. Możliwe są zatem różne formy leczenia. Najczęściej stosowane są następujące sposoby postępowania: krótkoterminowa radioterapia (5 × 5 Gy) z następującą chemioterapią, chemioterapia indukcyjna przed klasyczną radiochemioterapią lub radiochemioterapia z następującą chemioterapią konsolidacyjną.

Najczęściej stosowane schematy systemowe obejmują CAPOX lub FOLFOX. U chorych w dobrym stanie ogólnym możliwe jest zastosowanie bardziej intensywnego (jednocześnie bardziej toksycznego) schematu mFOLFIRINOX, co oceniano w badaniu

a strategii for intensifying neoadjuvant treatment in patients with locally advanced rectal cancer. The regimen utilized systemic chemotherapy (FOLFOX) prior to standard chemoradiotherapy and followed by surgery. The results demonstrated good treatment tolerance and increased pathological response rates, including pCR, confirming the feasibility and potential efficacy of a strategy similar to the TNT concept (14).

It's important to remember that TNT doesn't represent a specific treatment regimen, but rather the concept of reversing the treatment sequence and administering full oncological therapy before surgery. Therefore, various treatment modalities are possible. The most commonly used are: short-course radiotherapy (5 × 5 Gy) followed by chemotherapy, induction chemotherapy before conventional radiochemotherapy, or radiochemotherapy followed by consolidation chemotherapy.

The most commonly used systemic regimens include CAPOX or FOLFOX. In patients in good general condition, the more intensive (and simultaneously more toxic) mFOLFIRINOX regimen can be used, as evaluated in the PRODIGE 23 study (15). A comparison of the key studies on which the TNT concept is based is provided in table 1. The STELLAR and Polish II studies (16, 17) are also included.

It is worth noting that the total preoperative treatment time is significantly longer with TNT than with standard chemotherapy. For classic chemoradiotherapy regimens, this is 11-16 weeks, and for TNT (depending on the regimen) 16-26 weeks. Therefore, in some treatment regimens, surgery is performed even six months after the initiation of treatment. This approach is associated with a higher rate of tumor regression and a higher pCR rate (8, 15).

Interpreting the results of TNT is difficult due to significant protocol heterogeneity, including differences in treatment

Tab. 1. Podsumowanie podstawowych badań dotyczących TNT

Badanie	Region	Radioterapia	Chemioterapia przed operacją	Najważniejsze wyniki
RAPIDO	Europa	5 × 5 Gy	CAPOX × 6 lub FOLFOX × 9	Zmniejszenie ryzyka niepowodzeń leczenia i przerzutów odległych, pCR ~28%
PRODIGE 23	Francja	25 × 2 Gy	mFOLFIRINOX ×6 przed CRT	Zwiększenie pCR oraz poprawa DFS i MFS
STELLAR	Chiny	5 × 5 Gy	CAPOX × 4	Skuteczność nie gorsza niż standardowa CRT
Polish II	Polska	5 × 5 Gy	Fluoropirymidyna + oksaliplatyna	Potwierdzenie bezpieczeństwa strategii scRT + chemioterapia

CRT – chemioradioterapia; DFS (ang. *disease free survival*) – przeżycie wolne od choroby; MFS (ang. *metastasis free survival*) – przeżycie wolne od przerzutów; pCR (ang. *pathologic complete response*) – całkowita odpowiedź patologiczna; scRT (ang. *short course radiotherapy*) – krótka radioterapia (5 × 5 Gy)

Tab. 1. Summary of basic research on TNT

Test	Region	Radiotherapy	Chemotherapy before surgery	Key results
RAPIDO	Europe	5 × 5 Gy	CAPOX × 6 or FOLFOX × 9	Reduction in the risk of treatment failure and distant metastases, pCR ~28%
PRODIGE 23	France	25 × 2 Gy	mFOLFIRINOX ×6 before CRT	Increased pCR and improved DFS and MFS
STELLAR	China	5 × 5 Gy	CAPOX × 4	Efficiency no worse than standard CRT
Polish II	Poland	5 × 5 Gy	Fluoropyrimidine + oxaliplatin	Confirmation of the safety of the scRT + chemotherapy strategy

PRODIGE 23 (15). Porównanie kluczowych badań, na których oparta jest koncepcja TNT, zawarto w tabeli 1. Uwzględniono w niej również badania STELLAR i Polish II (16, 17).

Warto zaznaczyć, że całkowity czas leczenia przedoperacyjnego jest znacząco dłuższy w TNT niż w standardowej chemioterapii. Dla klasycznych schematów radiochemioterapii jest to 11-16 tygodni, dla TNT (w zależności od schematu) – 16-26 tygodni. Zatem w niektórych schematach leczenia operację przeprowadza się nawet po pół roku od rozpoczęcia leczenia. Takie postępowanie wiąże się z większym odsetkiem regresji guza i wyższą częstością pCR (8, 15).

Interpretacja wyników TNT jest trudna ze względu na znaczną heterogenność protokołów, obejmującą różnicę w kolejności leczenia, intensywności chemioterapii, długości i dawkach radioterapii oraz doborze populacji chorych. Jednak metaanalizy dostępnych danych konsekwentnie wykazują wzrost odsetka pCR po TNT. Niestety wpływ tej formy leczenia na przeżycia całkowite nie jest jednoznaczny (18-20) – korzyści zależą od konkretnego schematu TNT i nie wszystkie strategie zapewniają porównywalne wyniki odległe (19, 20).

W 5-letniej analizie badania RAPIDO odnotowano wyższy odsetek wznowy miejscowej w grupie leczonej schematem krótkiej radioterapii z następową chemioterapią w porównaniu z klasyczną CRT (21). Wyniki te podkreślają znaczenie jakości radioterapii, właściwej kwalifikacji chorych oraz wysokiej jakości chirurgii.

Mimo intensywnego leczenia przedoperacyjnego, dostępne dane nie wskazują, żeby TNT istotnie zwiększała śmiertelność okołoperacyjną lub częstość ciężkich powikłań pooperacyjnych, w tym nieszczelności zespolenia, w porównaniu ze standardową radiochemioterapią (19, 22).

Należy pamiętać, że w onkologii intensyfikacja leczenia wiąże się zazwyczaj ze zwiększeniem toksyczności leczenia. Toksyczność 3.-4. stopnia notowano częściej w schematach TNT (9-41%) niż u pacjentów leczonych klasycznymi schematami (2-29%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności), neutropenia oraz uczucie zmęczenia. Powikłania leczenia chirurgicznego w schematach klasycznych i TNT według dostępnych danych w obu grupach kształtują się porównywalnie (23).

W analizie długoterminowej badania RAPIDO stwierdzono częstsze niekompletne usunięcie mezorektum w grupie TNT, co wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wznowy miejscowej (21). Intensywne leczenie przedoperacyjne może prowadzić do nasilonego włóknienia tkanek i potencjalnie utrudniać preparowanie w prawidłowej płaszczyźnie.

Obecnie trudno postawić jednoznaczne zalecenia, ale wydaje się, że strategia TNT jest szczególnie korzystna u chorych z cechami wysokiego ryzyka w badaniach obrazowych, takimi jak: zajęcie powięzi mezorektum (mrCRM+), obecność zajęcia naczyń (EMVI+), nowotwory w zaawansowaniu cT4 lub cN2. Aktualne wytyczne ESMO i NCCN rekomendują TNT jako preferowane postępowanie w tej grupie pacjentów.

sequence, chemotherapy intensity, radiotherapy duration and doses, and patient population selection. However, meta-analyses of available data consistently demonstrate an increased pCR rate after TNT. Unfortunately, the impact of this treatment modality on overall survival is not clear (18-20) – the benefits depend on the specific TNT regimen, and not all strategies provide comparable long-term outcomes (19, 20).

The 5-year analysis of the RAPIDO study noted a higher rate of local recurrence in the group treated with short-course radiotherapy followed by chemotherapy compared to classic CRT (21). These results emphasize the importance of quality radiotherapy, appropriate patient selection, and high-quality surgery.

Despite intensive preoperative treatment, available data do not indicate that TNT significantly increases perioperative mortality or the incidence of severe postoperative complications, including anastomotic leakage, compared to standard radiochemotherapy (19, 22).

It should be noted that in oncology, intensification of treatment is usually associated with increased toxicity. Grade 3-4 toxicity was reported more frequently in patients treated with TNT regimens (9-41%) than in patients treated with conventional regimens (2-29%). The most common adverse events included gastrointestinal symptoms (diarrhea, nausea), neutropenia, and fatigue. According to available data, complications of surgical treatment with conventional and TNT regimens are comparable in both groups (23).

The long-term analysis of the RAPIDO study revealed a higher incidence of incomplete mesorectal excision in the TNT group, which was associated with an increased risk of local recurrence (21). Intensive preoperative treatment may lead to increased tissue fibrosis and potentially complicate dissection in the correct plane.

While it is currently difficult to make clear recommendations, the TNT strategy appears to be particularly beneficial in patients with high-risk imaging features, such as mesorectal fascia involvement (mrCRM+), vascular involvement (EMVI+), and cT4 or cN2 tumors. Current ESMO and NCCN guidelines recommend TNT as the preferred treatment in this group of patients.

At the same time, research results indicate the need for careful patient selection and ensuring high-quality radiotherapy and surgery.

Recent meta-analyses indicate that the TNT strategy in locally advanced rectal cancer leads to a significantly increased pCR rate and improved systemic disease control, but its impact on overall survival remains limited and inconclusive. A meta-analysis by Kasi et al. demonstrated an increased pCR rate and improved adherence to systemic therapy without a significant difference in overall survival compared with standard chemoradiotherapy (18). More recent network analyses of randomized trials conducted by Simillis et al. and Turri et al. confirmed that TNT can improve disease-free survival rates and reduce the risk of distant metastases. However, no clear advantage in overall survival was demonstrated, which may be due to the heterogeneity of the regimens used and the relatively short follow-up time in some studies (19, 20).

Jednocześnie wyniki badań wskazują na konieczność starannej selekcji chorych oraz zapewnienia wysokiej jakości radioterapii i chirurgii.

Najnowsze metaanalizy wskazują, że strategia TNT w miejscowo zaawansowanym raku odbytnicy prowadzi do istotnego zwiększenia odsetka pCR oraz poprawy kontroli choroby systemowej, jednak jej wpływ na przeżycie całkowite pozostaje ograniczony i niejednoznaczny. Metaanaliza Kasi i wsp. wykazała wzrost odsetka pCR oraz poprawę przestrzegania leczenia systemowego bez istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym w porównaniu ze standardową radiochemioterapią (18). Nowsze analizy sieciowe randomizowanych badań przeprowadzone przez Simillis i wsp. oraz Turri i wsp. potwierdziły, że TNT może poprawiać wskaźniki przeżycia wolnego od choroby oraz zmniejszać ryzyko przerzutów odległych, jednak nie wykazano jednoznacznej przewagi w zakresie przeżycia całkowitego, co może wynikać z heterogeniczności stosowanych schematów oraz stosunkowo krótkiego czasu obserwacji w części badań (19, 20). Jednocześnie metaanaliza Lin i wsp. wykazała, że pomimo intensyfikacji leczenia przedoperacyjnego TNT nie zwiększa ryzyka ciężkich powikłań pooperacyjnych ani śmiertelności okołoperacyjnej, co potwierdza bezpieczeństwo chirurgiczne tej strategii (22).

Obecnie trwa kilka randomizowanych badań klinicznych mających na celu optymalizację strategii TNT, w tym określenie najlepszej sekwencji leczenia, selekcji chorych oraz możliwości bezpiecznego ograniczenia leczenia chirurgicznego. Jednym z najważniejszych projektów jest francuskie badanie fazy III GRECCAR 20 oceniające wpływ chemioterapii indukcyjnej przed standardową radiochemioterapią na wyniki leczenia; zakończenie rekrutacji nastąpiło niedawno, a publikacja wyników onkologicznych jest oczekiwana w najbliższych latach (24). Trwa również japońskie badanie JCOG1612 (RESCUE) prospektywnie oceniające bezpieczeństwo strategii *watch-and-wait* u chorych z kliniczną całkowitą odpowiedzią po leczeniu przedoperacyjnym; wyniki dotyczące przeżyć długoterminowych planowane są po zakończeniu wieloletniej obserwacji (25). Kolejnym istotnym projektem jest międzynarodowe badanie OPRA, które ma na celu określenie trwałości efektów leczenia zachowującego narząd po TNT oraz wpływu strategii konsolidacyjnej i indukcyjnej na wyniki odległe (26). Wyniki tych badań są kluczowe dla dalszej personalizacji leczenia LARC, szczególnie w zakresie kwalifikacji do leczenia oszczędzającego narząd oraz optymalnej intensywności terapii przedoperacyjnej. Badanie MEND-IT jest wielośrodkowym, randomizowanym projektem prowadzonym w Holandii, którego celem jest ocena wpływu intensyfikacji leczenia neoadjuwantowego w ramach strategii TNT na wyniki onkologiczne u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy. Badanie koncentruje się na poprawie kontroli choroby systemowej, zwiększeniu odsetka odpowiedzi patologicznych oraz ocenie jakości preparatu chirurgicznego i wyników długoterminowych; jego rezultaty są oczekiwane w najbliższych latach i mogą pomóc w określeniu optymalnej intensywności leczenia przedoperacyjnego (27).

Strategia TNT konsekwentnie prowadzi do poprawy kontroli choroby systemowej oraz zmniejszenia ryzyka

Furthermore, a meta-analysis by Lin et al. demonstrated that despite the intensification of preoperative treatment, TNT does not increase the risk of severe postoperative complications or perioperative mortality, confirming the surgical safety of this strategy (22).

Several randomized clinical trials are currently underway to optimize the TNT strategy, including determining the best treatment sequence, patient selection, and the possibility of safely limiting surgical treatment. One of the most important projects is the French phase III GRECCAR 20 study, which is evaluating the effect of induction chemotherapy before standard chemoradiotherapy on treatment outcomes. Enrollment has recently been completed, and publication of oncological results is expected in the coming years (24). The Japanese JCOG1612 (RESCUE) study is also underway, prospectively assessing the safety of the watch-and-wait strategy in patients with a clinical complete response after preoperative treatment; long-term survival results are planned after completion of multi-year follow-up (25). Another important project is the international OPRA study, which aims to determine the durability of the effects of organ-sparing treatment after TNT and the impact of consolidation and induction strategies on long-term outcomes (26). The results of these studies are crucial for further personalization of LARC treatment, particularly regarding eligibility for organ-sparing treatment and optimal intensity of preoperative therapy. The MEND-IT study is a multicenter, randomized project conducted in the Netherlands, aimed at assessing the impact of intensified neoadjuvant treatment within a TNT strategy on oncological outcomes in patients with locally advanced rectal cancer. The study focuses on improving systemic disease control, increasing pathological response rates, and assessing surgical specimen quality and long-term outcomes. Its results are expected in the coming years and may help determine the optimal intensity of preoperative treatment (27).

The TNT strategy consistently leads to improved systemic disease control and a reduced risk of distant metastases, but its impact on overall survival (OS) remains limited. Unfortunately, most randomized trials and meta-analyses have failed to demonstrate a significant OS advantage for TNT over standard chemoradiotherapy, although some analyses indicate a trend toward improved survival, particularly with intensive induction regimens such as mFOLFIRINOX (18, 28, 29). The lack of a clear OS benefit, despite improved metastasis-free survival rates, may be due to the heterogeneity of the regimens used, the relatively short follow-up time, and the effectiveness of salvage treatment after relapse (20, 29).

CONCLUSIONS

TNT is a relatively new approach to the treatment of locally advanced rectal cancer. This strategy increases pCR rates and improves control of potential disease spread. However, its impact on long-term outcomes depends on the regimen used, and reports of increased local recurrence rates in some protocols and a possible impact on surgical specimen quality emphasize the importance of proper patient selection and treatment quality control.

przerzutów odległych, jednak jej wpływ na przeżycie całkowite (OS) pozostaje ograniczony. Niestety w większości randomizowanych badań oraz metaanaliz nie wykazano istotnej przewagi TNT nad standardową radiochemioterapią w zakresie OS, choć w niektórych analizach obserwuje się trend w kierunku poprawy przeżycia, szczególnie przy zastosowaniu intensywnych schematów indukcyjnych, takich jak mFOLFIRINOX (18, 28, 29). Brak jednoznacznej korzyści w zakresie OS, mimo poprawy wskaźników przeżycia wolnego od przerzutów, może wynikać z heterogeniczności stosowanych schematów, stosunkowo krótkiego czasu obserwacji oraz skuteczności leczenia ratunkowego po nawrocie (20, 29).

WNIOSKI

TNT jest stosunkowo nowym podejściem do leczenia miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy. Strategia ta zwiększa odsetek pCR oraz poprawia kontrolę potencjalnego rozsiewu choroby. Jednocześnie jej wpływ na wyniki długoterminowe zależy od zastosowanego schematu, a doniesienia o zwiększonej częstości wznowy miejscowej w niektórych protokołach oraz możliwym wpływie na jakość preparatu chirurgicznego podkreślają znaczenie właściwej kwalifikacji chorych i kontroli jakości leczenia.

Jednocześnie heterogenność dostępnych danych powoduje, że aktualnie trudno wykazać jednoznacznie przewagę któregośkolwiek ze schematów, szczególnie wątpliwości dotyczą wpływu TNT na przeżycia całkowite. Należy mieć nadzieję, że trwające obecnie badania udzielą odpowiedzi na istniejące wątpliwości.

At the same time, the heterogeneity of available data makes it difficult to clearly demonstrate the superiority of any regimen at this time, with particular doubts surrounding the impact of TNT on overall survival. It is hoped that ongoing studies will provide answers to these questions.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji Correspondence:

*Radosław Samsel
Klinika Chirurgii Onkologicznej
i Nowotworów Neuroendokrynnych
Narodowy Instytut Onkologii –
Państwowy Instytut Badawczy
ul. Wawelska 15, 02-034 Warszawa
tel.: +48 502-233-273
radeksamsel@o2.pl

Piśmiennictwo/References:

1. Bray F, Laversanne M, Sung H et al.: Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(3): 229-263.
2. Morgan E, Arnold M, Gini A et al.: Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut* 2023; 72(2): 338-344.
3. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH: The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69(10): 613-616.
4. Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336(14): 980-987.
5. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al.: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(9): 638-646.
6. Moertel CG, Gunderson LL, Martin JK et al.: Fluorouracil plus radiation therapy for gastrointestinal cancer. *N Engl J Med* 1984; 310(9): 577-582.
7. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al.: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324(11): 709-715.
8. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B et al.: Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (RAPIDO): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(1): 29-42.

9. Kanesaka T, Imai K, Ikematsu H et al.: Organ preservation in rectal cancer: an endoscopist's perspective on current evidence and future directions. *Jpn J Clin Oncol* 2026; hyag014.
10. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W et al.: Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240(4): 711-717.
11. Borstlap WAA, van Oostendorp SE, Klaver CEL et al.: Organ preservation in rectal cancer after chemoradiotherapy: the TESAR trial. *BJs Open* 2023; 7(2): zrad013.
12. Kobayashi H, Ito M, Sakamoto J et al.: A phase II trial of nonoperative management for patients with clinical complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer (JCOG1612, RESCUE). *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50(1): 100-104.
13. Benson Iii AB, Venook AP, Al-Hawary MM et al.: NCCN Guidelines Version 5.2023 Rectal Cancer. <https://www.scribd.com/document/686659624/Rectal-Cancer-NCCN-v5-09-2023>.
14. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C et al.: Chemoradiation, surgery, and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery for locally advanced rectal cancer (GCR-3): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 153-162.
15. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al.: Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 702-715.
16. Jin J, Tang Y, Hu C et al.: Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022; 40(15): 1681-1692.
17. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W et al.: Long-course preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for locally advanced rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1298-1303.
18. Kasi A, Abbasi S, Handa S et al.: Total neoadjuvant therapy vs standard therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3(12): e2030097.
19. Simillis C, Lal N, Thoukididou SN et al.: A systematic review and network meta-analysis comparing neoadjuvant treatment strategies for stage II and III rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2023; 33(2): 152-163.
20. Turri G, D'Andrea V, Tisone G et al.: Total neoadjuvant therapy strategies for locally advanced rectal cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *JAMA Netw Open* 2024; 7(3): e2414702.
21. Dijkstra EA, Hospers GAP, Kranenbarg EMK et al.: Locoregional recurrence after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: 5-year results of the RAPIDO trial. *Ann Surg* 2023; 278(4): e766-e772.
22. Lin W, Jiang C, Li Y et al.: Surgical outcomes of total neoadjuvant therapy versus standard chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 2024; 279(4): 620-630.
23. Liu S, Jiang T, Xiao L et al.: Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist* 2021; 26(9): e1555-e1566.
24. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S et al.: Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone before surgery for locally advanced rectal cancer (GRECCAR 20): study protocol for a randomized phase III trial. *Trials* 2020; 21: 995.
25. Kobayashi H, Ito M, Sakamoto J et al.: A phase II trial of nonoperative management for patients with clinical complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer (JCOG1612, RESCUE). *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50(1): 100-104.
26. Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK et al.: Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy (OPRA trial). *J Clin Oncol* 2022; 40(23): 2546-2556.
27. Banken E, van den Berg K, van Hellemond IEG et al.: Toxicity and Treatment Completion of Neoadjuvant FOLFOXIRI and Chemoradiotherapy in patients with High-Risk Locally Advanced Rectal Cancer: A Secondary Outcome Analysis of the MEND-IT Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2026; S0360-3016(26)00018-0.

nadesłano/submitted:

12.01.2026

zaakceptowano do druku/accepted:

02.02.2026

28. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B et al.: Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (RAPIDO): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(1): 29-42.
29. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL et al.: Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): long-term results of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 702-715.