

Primerjalna analiza dveh pristopov obsevanja v okviru totalnega neoadjuvantnega zdravljenja pri visokorizičnem lokalno napredovalem raku danke

Comparative analysis of two radiotherapy approaches within total neoadjuvant therapy for high-risk locally advanced rectal cancer

Ramanović Manuel¹, Breclj Erik^{2,3}, Anderluh Franc^{1,2}, Jeromen Peressutti Ana¹, Korošec Peter¹, Oblak Irena^{1,2}, Šečerov Ermenc Ajra^{1,2}, Velenik Vaneja^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor radioterapije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor kirurgije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: asist. dr. Manuel Ramanović, dr. med.

E-mail: mramanovic@onko-i.si

Poslano / Received: 5.5.2026

Sprejeto / Accepted: 10.5.2026

doi: 10.25670/oi2026-005on

IZVLEČEK

Izhodišča: Totalno neoadjuvantno zdravljenje (*angl. total neoadjuvant therapy, TNT*) je uveljavljen standard pri bolnikih z lokalno napredovanim rakom danke (LNRD; *angl. locally advanced rectal cancer, LARC*) z magnetnoresonančno (*angl. magnetic resonance imaging, MRI*) opredeljenimi dejavniki visokega tveganja. Kljub vse večji uporabi TNT pa optimalno zaporedje posameznih terapevtskih komponent ter dolgoročni izidi neoperativnega pristopa watch and wait (W&W) ostajajo nepopolno opredeljeni. Prav tako vpliv izbrane radioterapevtske tehnike na uspešnost zdravljenja, lokalno kontrolo bolezni in dolgoročne izide v vsakodnevni klinični praksi še ni jasno razmejen.

Bolniki in metode: V primerjalno analizo sta bili vključeni dve zaporedni kohorti bolnikov z LNRD in vsaj enim MRI opredeljenim dejavnikom visokega tveganja, zdravljenih na Onkološkem inštitutu Ljubljana po institucionalnem »sendvič« TNT protokolu. Študijska populacija je obsegala bolnike zdravljenih s 3D konformno tehniko obsevanja (*angl. three dimensional conformal radiotherapy, 3D CRT* kohorta), in zdravljenih z intenzitetno moduliranim in volumetrično moduliranim ločnim obsevanjem s simultanim integriranim dodatkom doze (*angl. intensity modulated radiotherapy / volumetric modulated arc therapy with simultaneous integrated boost, IMRT/VMAT SIB*

kohorta). Primarni opazovani izid je bil skupni popolni odgovor, opredeljen kot patohistološko popolni odgovor (*angl. pathological complete response, pCR*) in klinični popolni odgovor (*angl. clinical complete response, cCR*) ob vključitvi v skrbno spremljanje po strategiji W&W. Sekundarni izidi so bili pCR, večji patološki odgovor (MPR; *angl. major pathological response, MPR*), delež R0 resekcij, znižanje stadija, lokalna ponovitev, preživetje brez bolezni (PBB; *angl. disease free survival, DFS*) in celokupno preživetje (CP; *angl. overall survival, OS*). Za primarni in ključne sekundarne izide smo izvedli neprilagojene formalne primerjave deležev ter eksploratorne prilagojene analize s Firthovo logistično regresijo, za CP do 36 mesecev smo izvedli še uteženi Coxov model.

Rezultati: Skupno je bilo vključenih 240 bolnikov, 35 v 3D CRT kohorti in 205 v IMRT/VMAT SIB kohorti. Skupni popolni odgovor je bil v 3D CRT kohorti dosežen pri 14,3% bolnikov, v IMRT/VMAT SIB kohorti pa pri 29,5% bolnikov, pCR pri 9,4% bolnikov v 3D CRT kohorti in pri 19,3% v IMRT/VMAT SIB kohorti, MPR pa pri 30,8% v 3D CRT kohorti oziroma 37,6% bolnikov v IMRT/VMAT SIB kohorti. R0 resekcijo smo beležili pri vseh operiranih bolnikih v 3D CRT kohorti ter pri 94,5% operiranih bolnikov v IMRT/VMAT SIB kohorti. V Firthovem modelu je bil za IMRT/VMAT-SIB nakazan trend k višjemu

skupnemu popolnemu odgovoru (OR 2,39; 95 % CI 0,95 – 7,08; $p = 0,064$), medtem ko pri pCR statistično značilnega učinka nismo potrdili (OR 2,20; 95 % CI 0,73–8,75; $p = 0,171$).

Zaključki: Obe radioterapevski tehniki omogočata izvedljivo in onkološko učinkovito izvajanje institucionalnega »sendvič« TNT protokola pri bolnikih z MRI opredeljenimi dejavniki visokega tveganja. V naši enoinstitucionalni izkušnji so bili v IMRT/VMAT-SIB kohorti doseženi numerično ugodnejši lokalni odzivni izidi kot v 3D-CRT kohorti, vendar formalne primerjave teh razlik statistično niso potrdile. Zaradi retrospektivne zasnove, deloma prekrivajočih se zgodovinskih kohort in omejenega števila dogodkov dokončnih sklepov o superiornosti ene tehnike ni mogoče podati.

KLjučne besede: lokalno napredovali rak danke, totalno neoadjuvantno zdravljenje, radiokemoterapija, 3D-konformna tehnika obsevanja, IMRT, VMAT, patohistološko popolni odgovor, mezorektalna fascija, ekstraluminalna žilna invazija, neoperativni pristop watch and wait (W&W)

ABSTRACT

Background: Total neoadjuvant therapy (TNT) has become a standard of care for patients with locally advanced rectal cancer (LARC) who present with high risk features on magnetic resonance imaging (MRI). Despite its increasing adoption, the optimal sequencing of individual treatment components and the long term outcomes of a non operative watch and wait (W&W) strategy after TNT remain insufficiently defined. Moreover, the impact of radiotherapy technique on treatment effectiveness, local disease control, and long term outcomes in routine clinical practice has not been clearly established.

Patients and Methods: This comparative analysis included two consecutive cohorts of patients with LARC and at least one MRI defined high risk feature, treated at the Institute of Oncology Ljubljana with an institutional "sandwich" TNT protocol. The study population comprised 240 patients: 35 treated with three dimensional conformal radiotherapy (3D CRT cohort) and 205 treated with intensity modulated radiotherapy/volumetric modulated arc therapy with a simultaneous integrated boost (IMRT/VMAT SIB cohort). The primary endpoint was overall complete response, defined as pathological complete response (pCR) or clinical complete response (cCR) with inclusion in a structured W&W follow up strategy. Secondary endpoints were pCR, major pathological response (MPR), R0 resection rate, downstaging, local recurrence, disease free survival (DFS) and overall survival (OS). For the primary and key secondary outcomes, we performed unadjusted formal comparisons of proportions as well as exploratory adjusted analyses using Firth logistic regression; for OS up to 36 months, we additionally performed a weighted Cox model.

Results: The study population consisted of 240 patients, 35 in the 3D CRT cohort and 205 in the IMRT/VMAT SIB cohort. Overall complete response was achieved in 14,3% of patients in the 3D CRT cohort and in 29,5% of patients in the IMRT/VMAT SIB cohort. The pCR rates were 9,4% in the 3D CRT cohort and 19,3% in the IMRT/VMAT SIB cohort, while MPR rates were 30,8% and 37,6%, respectively. R0 resection was achieved in all operated patients in the 3D CRT cohort and in 94,5% of operated patients in the IMRT/VMAT SIB cohort. In the Firth model, IMRT/VMAT-SIB showed a trend toward a higher overall complete response (OR 2,39; 95% CI 0,95–7,08; $p = 0,064$), whereas no statistically significant effect was confirmed for pCR (OR 2,20; 95% CI 0,73–8,75; $p = 0,171$).

Conclusions: Both radiotherapy techniques allow feasible and oncologically effective delivery of the institutional "sandwich"

TNT protocol in patients with MRI defined high risk LARC. In our single-institution experience, numerically more favourable local response outcomes were observed in the IMRT/VMAT-SIB cohort than in the 3D-CRT cohort, but formal comparisons did not confirm these differences statistically. Given the retrospective design, partially overlapping historical cohorts, and limited number of events, no definitive conclusions regarding the superiority of either technique can be drawn.

Keywords: locally advanced rectal cancer, total neoadjuvant therapy, chemoradiotherapy, 3D-conformal radiotherapy, IMRT, VMAT, pathological complete response, mesorectal fascia, extramural vascular invasion, W&W.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

3D-CRT – 3D-konformna tehnika obsevanja; CAPOX – kapecitabin in oksaliplatin; CP – celokupno preživetje; cCR – klinični popolni odgovor; cN – klinični stadij področnih bezgavk; cT – klinični stadij primarnega tumorja; EMVI – ekstraluminalna žilna invazija; IMRT – intenzitetno modulirano obsevanje; LNRD – lokalno napredovali rak danke; MR – magnetnoresonančno slikanje; MRF – mezorektalna fascija; MPR – večji patološki odgovor; PBB – preživetje brez bolezni; pCR – patohistološko popolni odgovor; PS – stanje zmogljivosti; SIB – simultani integrirani dodatek doze; TME – totalna mezorektalna ekscizija; TNT – totalno neoadjuvantno zdravljenje; TRG – stopnja regresije tumorja; VMAT – volumetrično modulirano ločno obsevanje; W&W – neoperativni pristop oz. strategija skrbnega spremljanja, watch-and-wait.

1 UVOD

1.1 RAZVOJ MULTIMODALNEGA ZDRAVLJENJA RAKA DANKE

Kirurško zdravljenje raka danke je v zadnjih štirih desetletjih doživelo izrazit razvoj. Uvedba totalne mezorektalne ekscizije (*angl. total mesorectal excision, TME*) je zmanjšala delež lokalnih ponovitev z nekdanjih 30–40 % na približno 5–10 % in vzpostavila nov standard kakovosti kirurške obravnave (1-3). Na ta temelj so se navezale ključne randomizirane raziskave predoperativnega zdravljenja z obsevanjem (radioterapija, RT) in konkomitantno kemoterapijo (radiokemoterapija, RT-KT), ki so pokazale dodatno zmanjšanje lokalne ponovitve ter utrdile mesto predoperativne RT v sodobnem zdravljenju raka danke (2-6).

Ob izboljšanju lokalne kontrole je postalo očitno, da dolgoročno preživetje pomembno določata sistemska kontrola bolezni in pojav oddaljenih zasevkov. Prav pri bolnikih z visoko tveganimi anatomske in biološkimi značilnostmi bolezni ob diagnozi ostajajo oddaljeni zasevki glavni razlog za neuspeh zdravljenja (4-7).

Klasični pristop, zaporedje predoperativne RT-KT, kirurškega zdravljenja in dopolnilne kemoterapije je zato začel kazati svoje omejitve. Med najpomembnejšimi je slaba izvedljivost dopolnilnega sistemskega zdravljenja, saj pooperativni zapleti, potreba po vzpostavitvi stome, počasno okrevanje in funkcionalna prizadetost ter stanje zmogljivosti pogosto zmanjšajo compliance in s tem potencialni učinek sistemskega zdravljenja (4-7). V slovenskem prostoru je pomen obsevanja pri zdravljenju raka danke že zgodaj poudarila tudi domača strokovna literatura, ki je opisala vlogo radioterapije v multimodalnem zdravljenju tega obolenja (8).

1.2 KONCEPT TOTALNEGA NEOADJUVANTNEGA ZDRAVLJENJA

Totalno neoadjuvantno zdravljenje (*angl. total neoadjuvant treatment, TNT*), tj. premik celotnega specifičnega onkološkega zdravljenja v predoperativno obdobje, omogoča sistemsko

zdravljenje v času, ko je bolnik praviloma v boljšem splošnem stanju zmogljivosti, zgodnji vpliv na mikrometastatsko bolezen, hkrati pa se zaradi neprekinjene predoperativne obravnave poveča verjetnost znižanja stadija bolezni in možnosti za doseganje boljšega celotnega odgovarja na zdravljenje (7, 9-15).

RAPIDO študija je pokazala, da TNT z obsevanjem po kratkem režimu in kemoterapijo pred operacijo zmanjša tveganje za neuspeh zdravljenja, predvsem zaradi manjšega deleža oddaljenih metastaz (16, 17). Rezultati raziskave PRODIGE 23 kažejo, da intenzivirana indukcijska kemoterapija po shemi mFOLFIRINOX (modificirani FOLFIRINOX; kombinacija oksaliplatin, irinotekana, levkovorina in 5-fluorouracila) v okviru TNT poveča delež patološkega popolnega odgovora (*angl. pathological complete response, pCR*) ter dolgoročno izboljša čas preživetja brez razvoja metastaz in celokupno preživetje (10, 18). Raziskava OPRA pa je pokazala, da lahko tak pristop pri skrbno izbranih bolnikih omogoči tudi ohranitev organa z neoperativnim pristopom oz. strategijo skrbnega spremljanja (*angl. watch and wait, W&W*) (13, 14).

V zadnjih letih v ospredje vse bolj stopa vprašanje optimalnega zaporedja zdravljenja v okviru TNT. Izsledki raziskav OPRA in CAO/ARO/AIO-12 nakazujejo, da je pri bolnikih, pri katerih je cilj ohranitev organa, ugodnejše zaporedje z uvodno radiokemoterapijo, ki ji sledi konsolidacijska kemoterapija, saj je povezano z večjo verjetnostjo popolnega odgovora (11, 12, 15, 19).

1.3 MR-OPREDELJENI DEJAVNIKI VISOKEGA TVEGANJA

Magnetnoresonančno slikanje (MR) danke predstavlja temelj sodobne stratifikacije tveganja pri lokalno napredovalnem raku danke (LNRD). Študija MERCURY kaže, da visokoločljivostni MR z veliko natančnostjo opredeli ogroženost oziroma prizadetost mezorektalne fascije ter s tem napove verjetnost doseganja negativnega cirkumferenčnega resekcijskega roba in kirurške radikalnosti (20, 21).

Kasnejše raziskave dodatno potrjujejo prognostični pomen ekstramuralne venske invazije (EMVI), tumorskih depozitov in suspektnih lateralnih bezgavk. Tudi analiza Lorda in sod. kaže, da imata z MR opredeljena tumorski depoziti in EMVI večjo prognostično natančnost kot klasična klinična TNM-razvrstitev, kar dodatno utemeljuje slikovno prilagojeno zdravljenje (22).

V slovenski klinični praksi se zato med visokorizične dejavnike uvrščeni cT4, cN2 bolezen, ogrožena ali tumorsko zajeta mezorektalna fascija, EMVI ter pozitivne ekstramezorektalne oziroma lateralne bezgavke. Bolniki s takšnim značilnostmi predstavljajo skupino, pri kateri TNT pristop priporočajo smernice večjih onkoloških centrov po svetu (23).

1.4 RADIOTERAPEVTSKA TEHNIKA KOT MOŽNI DEJAVNIK ODZIVA NA ZDRAVLJENJE

Pričujoča raziskava predstavlja primerjalno enoinstitucionalno analizo dveh zaporednih institucionalnih kohort bolnikov z MR-opredeljenimi dejavniki visokega tveganja pri LNRD zdravljenih po enotnem konceptu »sendvič« sheme TNT. Analizirali smo skupino bolnikov, zdravljenih s 3D-CRT in z IMRT/VMAT-SIB tehniko. Namen analize ni bil ustvariti vtisa randomizirane primerjave, temveč ugotoviti, ali se razlike v radioterapevtski izvedbi odražajo na stopnjo tumorskega odziva in kliničnih izidih v klinični praksi.

Hipoteza raziskave je bila, da bo uporaba naprednejše tehnike obsevanja, to je IMRT/VMAT s simultanim integriranim dodatkom doze, povezana z boljšim tumorskim odgovorom, zlasti pCR in MPR. Glede na retrospektivno, nesimetrično primerjavo bi bile morebitne razlike v preživetju brez bolezni (PBB) ali

celokupnim preživetju (CP) le informativne narave.

Primarni cilj opazovanja je bil skupni popolni odgovor. Sekundarni cilji so bili pCR, MPR, znižanje stadija T in N, delež R0 resekcij, lokalna ponovitev po operaciji, preživetje brez bolezni in celokupno preživetje.

2 BOLNIKI IN METODE

2.1 ZASNOVA RAZISKAVE IN OPREDELITEV KOHORT

Gre za retrospektivno enoinstitucionalno kohortno raziskavo, pripravljeno v skladu s standardu STROBE za opazovalne raziskave (*angl. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (26) dveh zaporednih institucionalnih kohort – kohorte bolnikov, zdravljenih s 3D-CRT, in predhodno objavljene kohorte 205 bolnikov, zdravljenih z IMRT/VMAT-SIB (27).

Vključeni so bili odrasli bolniki s histološko potrjenim adenokarcinomom danke, klinično lokalno napredovalo boleznijo (cT3-4 in/ali cN+) brez oddaljenih zasevkov, ustrezno splošno zmogljivostjo ter MR-opredeljenimi dejavniki visokega tveganja (Slika 1). 3D-CRT kohorta zajema bolnike, zdravljene pred institucionalnim prehodom na IMRT/VMAT SIB (tj. od januarja 2016 do avgusta 2017), medtem ko IMRT/VMAT SIB kohorta vključuje bolnike, zdravljene po tem datumu (september 2017 – december 2023), ko je naprednejša tehnika postala standard.

Dejavniki visokega tveganja so bili opredeljeni kot prisotnost vsaj enega od naslednjih kriterijev: cT4 bolezen, cN2 bolezen, ogrožena ali pozitivna mezorektalna fascija (MRF), prisotna ekstramuralna žilna invazija (EMVI) oziroma patološke lateralne bezgavke. Takšna definicija sledi institucionalni praksi in je vsebinsko skladna z mednarodno literaturo o MR-opredeljenem visokorizičnem LNRD (20-23, 25)

Pozitivnost MRF je bila definirana kot oddaljenost tumorja ali metastatske bezgavke ≤ 1 mm od mezorektalne fascije, EMVI pa je bila ocenjena po standardnih MR-kriterijih tumorja v ekstramuralnih žilnih strukturah (20-22, 28, 29).

2.2 TOTALNO NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE

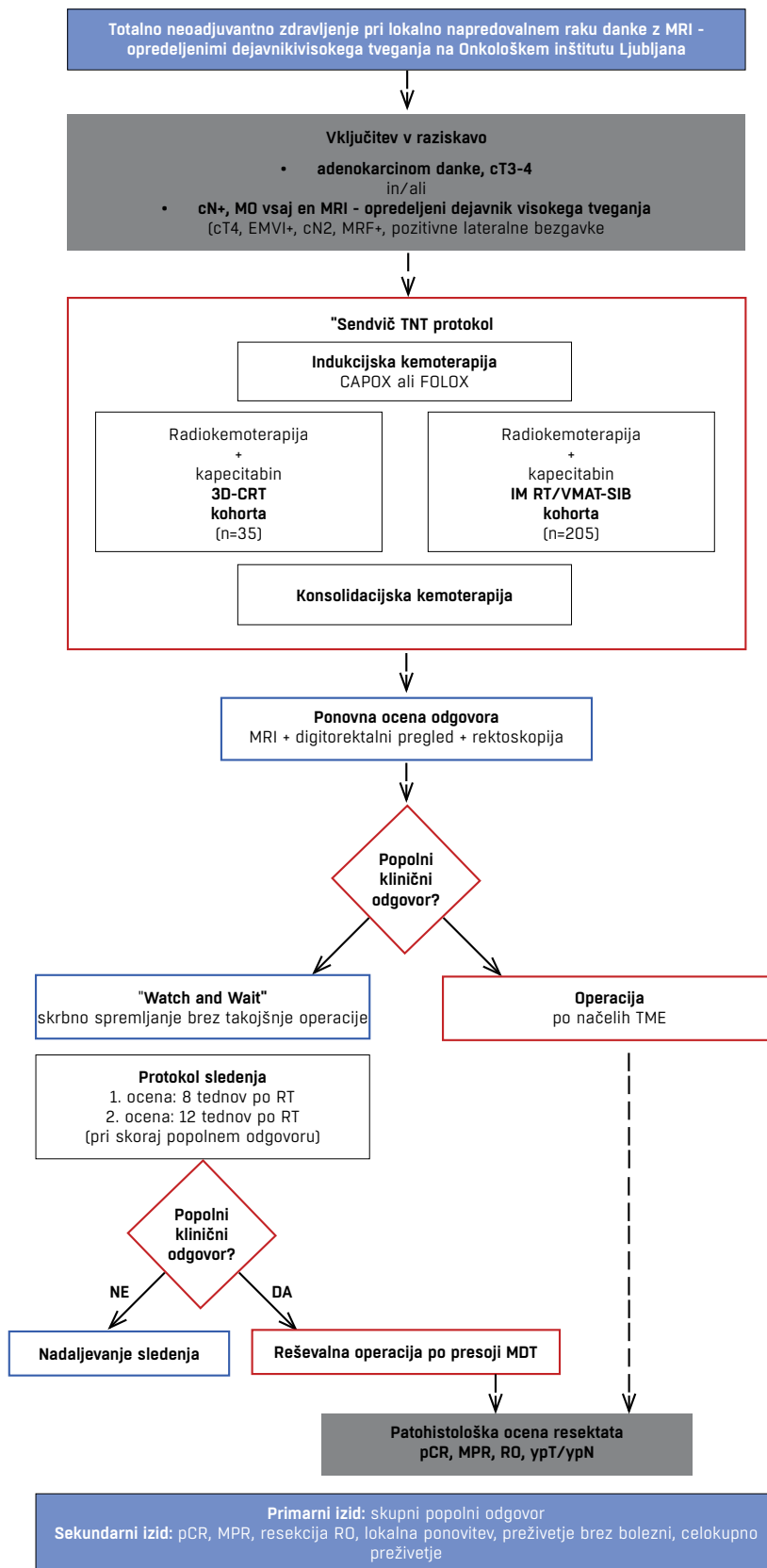
V obeh kohortah je bila uporabljena »sendvič« shema TNT. Ta je vključevala: (1) 12 tednov indukcijske sistemske kemoterapije po shemi CAPOX (kapecitabin 1000 mg/m² dvakrat dnevno od 1. do 14. dneva v ciklusu ter oksaliplatin 130 mg/m² na 3 tedne) ali FOLFOX (oksalipatin 825 mg/m², levkovorin 400 mg/m², 5 FU 400 mg/m² bolus nato 2400 mg/m² 46 urni infuzij) po presoji specialista internistične onkologije, nato (2) RT-KT s kapecitabinom (825 mg/m² dvakrat dnevno ves čas med obsevanjem) in nato (3) konsolidacijska kemoterapija 6-8 tednov (enak režim kot indukcijska). Operacija je bila načrtovana po zaključku celotne neoadjuvantne sheme.

Naš institucionalni protokol v določeni meri kombinira prednosti indukcijskega in konsolidacijskega pristopa, ki se v mednarodni literaturi pogosto obravnavata ločeno (7, 9-15, 23, 25, 30).

2.3 RADIOTERAPEVTSKA TEHNIKA, TARČNI VOLUMNI IN SOČASNA KEMOTERAPIJA

Zdravljenje z obsevanjem je bilo načrtovano po zaključku indukcijske kemoterapije. Priprava na CT-simulorju in zdravljenje sta bila izvedena v položaju bolnika na hrbtu, praviloma s protokolom polnega sečnega mehurja. Kadar je bil na voljo načrtovalni MR, opravljen v enakem terapevtskem položaju, je bilo uporabljeno

Slika 1: Shematski prikaz zasnove raziskave in poteka zdravljenja v dveh zaporednih enoinstitucionalnih kohortah bolnikov z MR-opredeljenim visokorizičnim lokalno napredovalim rakom danke, zdravljenih po »sendvič« shemi totalnega neoadjuvantnega zdravljenja.



MR/MRI, magnetnoresonančno slikanje; TNT, totalno neoadjuvantno zdravljenje; 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT, intenzitetno modulirana radioterapija; VMAT-SIB, volumetrična modulirana ločna terapija s simultanim integriranim dodatkom doze; CAPOX, kapecitabin in oksaliplatin; FOLFOX, 5-fluorouracil, levkovorin in oksaliplatin; cT/cN, klinični stadij tumorja/področnih bezgavk; MO, brez oddaljenih zasevkov; EMVI, ekstramuralna venska invazija; MRF, mezorektalna fascija; TME, totalna mezorektalna ekscizija; MDT, multidisciplinarni tim; pCR, patološki popolni odgovor; MPR, večji patološki odgovor; RO, mikroskopsko radikalna resekcija; ypT/ypN, patološki stadij po neoadjuvantnem zdravljenju; RT, radioterapija; RO, mikroskopsko radikalna resekcija

zlitje CT in MR slik za natančnejše vrisovanje tarčnih volumnov.

Pri 3D-CRT je elektivni tarčni volumen regionalnih bezgavk prejel 45,0 Gy v 25 frakcijah, temu pa je sledil zaporedni dodatni odmerek na primarni tumor do 50,4 Gy pri cT2–3 oziroma do 54,0 Gy pri cT4. Pri tej tehniki so bolniki prejeli sočasni kapecitabin v odmerku 825 mg/m² dvakrat dnevno le na dneve obsevanja.

Pri IMRT-SIB oziroma VMAT-SIB je elektivni tarčni volumen regionalnih bezgavk prejel 41,8 Gy v 22 frakcijah, medtem ko je tarčni volumen primarnega tumorja hkrati prejel simultani integrirani dodatni odmerek do 46,2 Gy pri cT3 oziroma do 48,4 Gy pri cT4. Pri tej tehniki je bil kapecitabin predpisan v odmerku 825 mg/m² dvakrat dnevno od prvega do zadnjega dne obsevanja, vključno z vikendi. Detajli so opisani v Tabeli 1.

3.4 PONOVA OCENA ODZIVA, KIRURGIJA IN STRATEGIJA W&W

Po zaključenem TNT je bila pred operacijo priporočena ponovna lokalna ocena boleznih z MR medenice, endoskopijo in kliničnim pregledom. Končna odločitev o operaciji ali morebitnem neoperativnem spremljanju je bila sprejeta na multidisciplinarnem konziliju.

Pri bolnikih s klinično popolnim ali skrbno izbranim skoraj popolnim odgovorom je bila možna strategija W&W. V tem rokopisu je prikazana predvsem kot del celotnega institucionalnega spektra zdravljenja, ne kot samostojna primerjalna pot med kohortama.

Kirurško zdravljenje je sledilo načelom totalne mezorektalne ekscizije. Radikalnost resekcije je bila opredeljena kot R0 pri negativnih robovih, R1 pri mikroskopskem ostanku in R2 pri makroskopskem ostanku boleznih.

3.5 OPAZOVANI IZIDI IN STATISTIKA

Primarni opazovani izid je bil skupni popolni odgovor, definiran kot delež bolnikov, ki so dosegli bodisi pCR (ypT0N0) po operaciji bodisi cCR ob ponovni oceni in bili vključeni v strategijo skrbnega spremljanja - W&W. Takšna opredelitev najbolje zajame celotni učinek TNT v sodobni praksi, kjer je ohranjanje organa vse pogostejše del terapevtske strategije (13-15, 19).

Sekundarni izidi so bili pCR, MPR, znižanje stadija T in N, delež R0 resekcij, lokalna ponovitev po operaciji, PBB in CP. Pri bolnikih v strategiji W&W smo lokalni ponovni pojav v

primarnem ležišču tumorja (*angl. local regrowth*) obravnavali ločeno od prave pooperativne lokalne ponovitve po TME. Patološki odgovor je bil ocenjen po Dworakovi lestvici tumorske regresije (*angl. tumour regression grade, TRG*), pri čemer je bil MPR opredeljen kot Dworak TRG 3–4 (32).

Kategorične spremenljivke so prikazane s številom in deležem, zvezne z mediano in interkvartilnim razmikom. Intervali za pCR so izraženi kot 95 % intervali zaupanja po Clopper - Pearsonovi metodi (33). Preživetveni izidi so bili ocenjeni po Kaplan - Meierjevi metodi. Rezultati so predstavljeni na časovnih mejnikih 24, 36 in 60 mesecev; kadar v manjši 3D-CRT kohorti ocena pri daljšem spremljanju ni bila dovolj robustna, je to posebej označeno. Za primarni izid ter ključna sekundarna izida pCR in MPR smo izvedli formalne neprilagojene primerjave deležev med kohortama. Kategorične spremenljivke smo primerjali s Pearsonovim hi-kvadrat testom neodvisnosti brez Yatesove korekcije kontinuitete; kadar pogoji za uporabo asimptotičnega hi-kvadrat testa niso bili izpolnjeni, smo uporabili Fisherjev natančni test neodvisnosti (34, 35). Za skupni popolni odgovor in pCR smo izvedli tudi eksploratorni prilagojeni analizi s Firthovo logistično regresijo zaradi majhnega vzorca (36, 37). V modele smo vključili radioterapevtsko kohorto, starost, spol, PS ≥ 1 , cT4, cN2, CRM+ in EMVI+. Za analizo CP do 36 mesecev (od datuma diagnoze) smo dodatno izvedli eksploratorni uteženi Coxov model z uporabo t. i. prekrivnega uteževanja (*angl. overlap weighting, ATO*) ter robustne ocene variance (38, 39). Čas spremljanja smo povzeli z mediano in interkvartilnim razmikom, mediano časa spremljanja smo ocenili z reverzno Kaplan-Meierjevo metodo.

4 REZULTATI

4.1 OSNOVNE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

V integrirani primerjalni analizi je bilo skupaj 240 bolnikov, od tega 35 v 3D-CRT kohorti in 205 v kohorti IMRT/VMAT-SIB (Tabela 2). Srednji čas spremljanja (od diagnoze) je v 3D CRT kohorti znašala 38,2 meseca (IQR 25,1–54,6), v IMRT/VMAT SIB kohorti pa 60,4 meseca (IQR 42,3–72,1).

V 3D-CRT kohorti je bila srednja starost 57 let, 63 % bolnikov je bilo moških, 83 % jih je imelo PS 0 (stanje zmogljivosti ocenjeno po WHO; *angl. performance status*), cT4 bolezen je bila prisotna pri 20 %, cN2 pri 71 %. Zajetost MRF smo beležili pri 66 %, EMVI pa pri 71 % bolnikov.

Tabela 1: Primerjava režimov obsevanja in predpisanih doz pri 3D-CRT in IMRT/VMAT-SIB glede na lokalni stadij boleznih.

| Parameter | 3D-CRT (cT2–3) | IMRT/VMAT-SIB (cT2–3) | 3D-CRT (cT4) | IMRT/VMAT-SIB (cT4) |
|--|------------------------------|--|------------------------------|--|
| Doza na področje regionalnih bezgavk | 45,0 Gy | 41,8 Gy | 45,0 Gy | 41,8 Gy |
| Dodatek doze na primarni tumor | sekvenčni dodatek do 50,4 Gy | simultani integrirani dodatek do 46,2 Gy | sekvenčni dodatek do 54,0 Gy | simultani integrirani dodatek do 48,4 Gy |
| Doza na frakcijo – regionalne bezgavke | 1,8 Gy | 1,9 Gy | 1,8 Gy | 1,9 Gy |
| Doza na frakcijo – primarni tumor | 1,8 Gy | 2,1 Gy | 1,8 Gy | 2,2 Gy |
| Skupno število frakcij | 28 | 22 | 30 | 22 |
| Celokupna doza na primarni tumor | 50,4 Gy | 46,2 Gy | 54,0 Gy | 48,4 Gy |

3D-CRT = tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT/VMAT-SIB = intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze; cT = klinični stadij primarnega tumorja; Gy = gray. Tabela je prirejena po Tuta M (2020) (31).

V kohorti IMRT/VMAT-SIB je bila srednja starost 61 let, 65 % bolnikov moških, 74 % s PS 0, cT4 bolezen pa pri 41 %, cN2 pri 60 %. Pri 61 % bolnikov je bila prisotna zajetost MRF in EMVI pri 66 % bolnikov.

4.2 POTEK ZDRAVLJENJA

V 3D-CRT kohorti je indukcijsko kemoterapijo po shemi CAPOX prejelo 34 od 35 bolnikov, eden pa CAPOX/FOLFOX. Celotni TNT je zaključilo 25 bolnikov (71 %). Operacija je bila izvedena pri 32 bolnikih (91 %), perioperativni zapleti pa so bili zabeleženi pri 16 % operiranih. Mediana intervala od zaključene RT- KT do operacije je bila 10,9 tedna.

V kohorti IMRT/VMAT-SIB je bila komplanca zdravljenja visoka. Radioterapija je bila zaključena po načrtu pri vseh bolnikih; 90 % bolnikov je prejelo vseh šest načrtovanih ciklov sistemske kemoterapije, 93 % pa jih ni potrebovalo znižanja odmerkov sistemskega zdravljenja. Prekinitev sistemske terapije je bila zabeležena pri 8,8 % bolnikov in je bila najpogosteje posledica toksičnosti (Tabela 3).

4.3 ODZIV NA ZDRAVLJENJE

V 3D-CRT kohorti je bil skupni popolni odgovor dosežen pri 14,3 % bolnikov, pCR pri 9,4 % operiranih bolnikov, MPR pri 30,8 % evaluabilnih bolnikov, R0 resekcija pa pri vseh operiranih (Slika 2). Poleg tega je bilo znižanje stadija T doseženo pri 59,4 %, stadija N pri 93,8 % in skupnega pTN pri 84,4 % bolnikov.

V IMRT/VMAT-SIB kohorti so bili skupni popolni odgovor 29,5 %, pCR 19,3 %, MPR 37,6 % in R0 resekcija 94,5 %. Delež znižanje kliničnega T stadija je bil 61,5 % ter kliničnega N stadija 80,8 %.

V formalnih neprilagojenih primerjavah (Fisherjev natančni test neodvisnosti oziroma Pearsonov hi-kvadrat test brez Yatesove korekcije) v populaciji s popolnimi podatki razlike v skupnem popolnem odgovoru ($p = 0,109$), pCR ($p = 0,301$) in MPR ($p = 0,536$) niso bile statistično značilne (Slika 2). V Firthovem logističnem regresijskem modelu je bil pri IMRT/VMAT-SIB nakazan trend k višjemu skupnemu popolnemu odgovoru (OR 2,39; 95 % CI 0,95–7,08; $p = 0,064$), medtem ko statistično značilnega učinka na pCR nismo potrdili (OR 2,20; 95 % CI 0,73–8,75, $p = 0,171$).

Premik kliničnega v patološki stadij po TNT je prikazan v slikah 3 in 4. V IMRT/VMAT-SIB kohorti je analiza pokazala široko

Tabela 2: Osnovne značilnosti bolnikov v obeh TNT kohortah.

| Značilnost | 3D-CRT TNT kohorta N = 35 ¹ | IMRT/VMAT TNT kohorta N = 205 ¹ |
|-------------------------------------|---|---|
| Spol | | |
| Moški | 22 (63%) | 132 (65%) |
| Ženski | 13 (37%) | 71 (35%) |
| Starost (let) | 57.0 (48.0–65.0) | 61.0 (52.0–67.0) |
| PS po WHO | | |
| 0 | 29 (83%) | 150 (74%) |
| 1 | 6 (17%) | 52 (26%) |
| ≥ 2 | 0 (0%) | 1 (0.5%) |
| Razdalja od anokutane linije | | |
| 0–5 cm | 24 (69%) | 84 (41%) |
| 5.1–10 cm | 10 (29%) | 94 (46%) |
| 10.1–15 cm | 1 (2.9%) | 27 (13%) |
| cT | | |
| cT2 | 0 (0%) | 5 (2.4%) |
| cT3 | 28 (80%) | 116 (57%) |
| cT4 | 7 (20%) | 84 (41%) |
| cN | | |
| cN0 | 0 (0%) | 14 (6.8%) |
| cN1 | 10 (29%) | 67 (33%) |
| cN2 | 25 (71%) | 124 (60%) |
| Prisotnost CRM | 23 (66%) | 121 (61%) |
| Prisotnost EMVI | 25 (71%) | 118 (66%) |

¹n (%); Mediana (kvartilni razpon Q1–Q3)

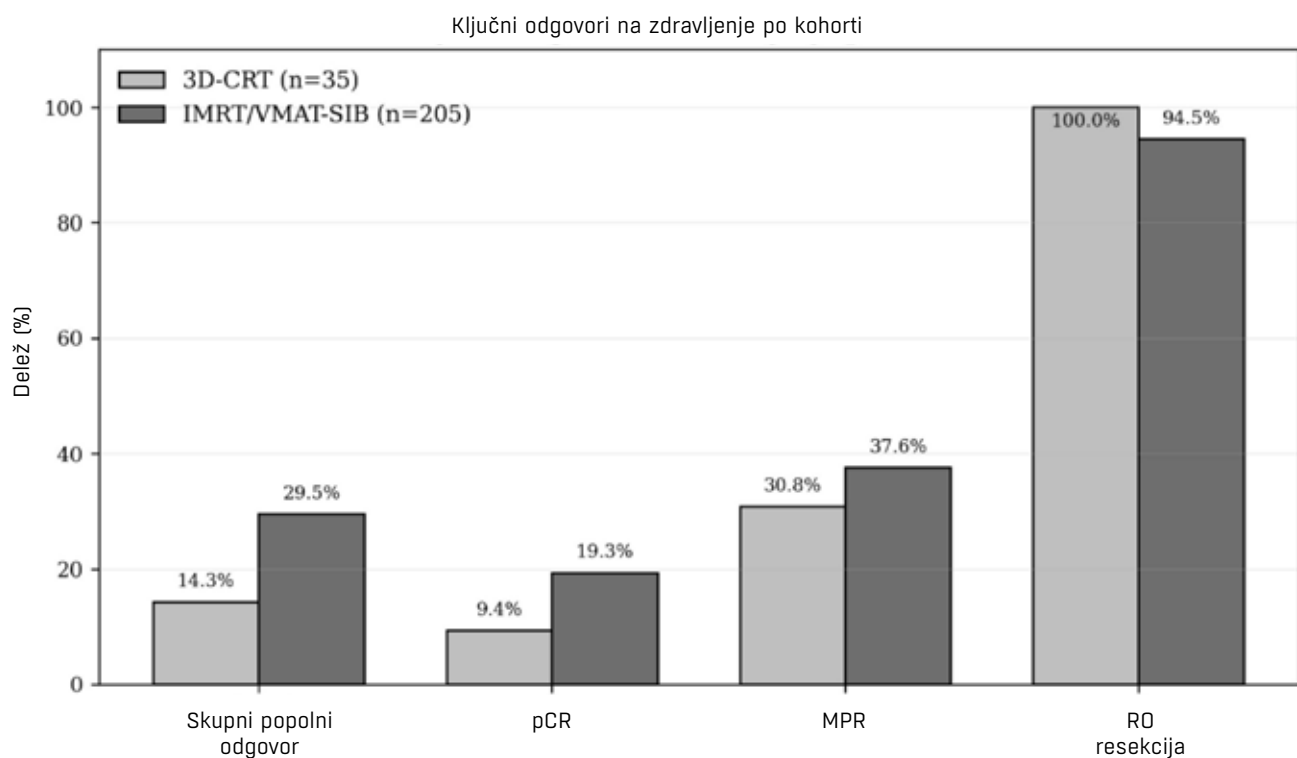
TNT, totalno neoadjuvantno zdravljenje; 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT, intenzitetno modulirana radioterapija; VMAT, volumetrična modulirana ločna terapija; SIB, simultani integrirani dodatek doze; PS – stanje zmogljivosti po WHO kriterijih (40); cT, klinični stadij primarnega tumorja; cN, klinični stadij področnih bezgavk; CRM, cirkumferenčni resekcijski rob; EMVI, ektramuralna venska invazija.

Tabela 3: Potek zdravljenja po kohorti.

| Kazalnik | 3D-CRT kohorta | IMRT/VMAT-SIB kohorta |
|------------------------------------|-------------------------|---|
| Najpogostejša indukcijska KT | CAPOX (97 %) | CAPOX/FOLFOX po institucionalnem protokolu |
| Zaključen celoten TNT | 46 % | 90 % bolnikov je prejelo vseh 6 ciklov sistemske KT |
| Zaključena radioterapija po načrtu | 100 % | 100 % |
| Znižanje odmerkov KT | ni primerljivo poročano | 7 % z nižanim odmerkom |
| Operacija | 32 (91%) | 184 (90%) |
| W&W | 3 (9%) | 21 (10%) |

KT, kemoterapija; TNT, totalno neoadjuvantno zdravljenje; 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze; CAPOX, kapecitabin in oksaliplatin; FOLFOX, 5-fluorouracil, levkovorin in oksaliplatin; TNT, totalno neoadjuvantno zdravljenje; W&W = watch-and-wait.

Slika 2: Ključni odgovori na zdravljenje po kohorti in rezultati eksploratorne primerjalne analize.



| Izid | 3D-CRT | IMRT/VMAT-SIB | Neprilagojen ¹ p | Prilagojen ² OR (95 % CI) | p (Firth) ³ |
|------------------------|--------|---------------|--------------------------------|---|---------------------------|
| Skupni popolni odgovor | 14,3 % | 29,5 % | 0,109 | 2,39 (0,95-7,08) | 0,064 |
| pCR | 9,4 % | 19,3 % | 0,301 | 2,20 (0,73-8,75) | 0,171 |
| MPR | 30,8 % | 37,6 % | 0,536 | - | - |

Uteženi Cox model za celokupno preživetje (36 mesecev): HR = 1,41 (0,13 - 14,80), p = 0,775

V zgornjem delu so prikazani deleži skupnega popolnega odgovora, pCR, MPR in R0 resekcij v kohortah 3D-CRT in IMRT/VMAT - SIB; v spodnjem delu so prikazani rezultati neprilagojene in prilagojene analize za izbrane izide.

¹ neprilagojena p-vrednost, izračunana s Fisherjevim eksaktnim testom pri majhnih frekvencah (če je bila katera koli celica < 5), sicer s Pearsonovim hi-kvadrat testom brez Yatesove korekcije. ² prilagojeni OR (95-% CI), ocenjeni s Firthovo logistično regresijo zaradi majhnega vzorca in možnosti možnosti popolne oziroma kvazipopolne ločenosti; ³ p-vrednost iz Firthove logistične regresije. Uteženi Coxov model za OS je bil izračunan po uteževanju z verjetnostjo prejema zdravljenja in z robustno oceno variance (36-39).

pCR, patohistološko popolni odgovor; MPR, večji patološki odgovor; R0, mikroskopska resekcija v zdravo; 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze; OR, razmerje obojev; CI, interval zaupanja; HR, razmerje ogroženosti.

porazdelitev prehoda iz začetnih klinično napredovalih stadijev cT3–4 in cN+ v nižje patološke stadije po zdravljenju, vključno z ypTON0, ypT1–2 in ypN0 podskupinami (Slika 3).

Najboljši odgovori so bili vidni pri bolnikih z višjim začetnim tumorskim bremenom, kjer je del bolnikov dosegel popolno patološko regresijo, medtem ko je pri drugi podskupini ostala rezidualna bolezen v obliki ypT3–4 in/ali ypN+, kar poudarja heterogenost odgovora tudi po intenzivnem TNT.

V 3D-CRT kohorti je bil premik stadija prav tako prisoten, vendar bolj omejen in manj raznolik. Analiza je pokazala koncentracijo prehodov v nekaj glavnih patoloških kategorij, predvsem v smeri ypTON0, ypT1N0, ypT1N1, ypT2N0, ypT2N1, ypT3N0, ypT3N1 in ypT3N2 (Slika 4).

4.4 STRATEGIJA W&W IN BOLNIKI S POPOLNIM ODGOVOROM

V kohorti IMRT/VMAT-SIB je bilo po ponovni oceni 21 od 205 bolnikov (10 %) vključenih v strategijo W&W.

Nihče ni bil zdravljen zgolj z lokalno ekscizijo, zato je bilo preživetje brez radikalne operacije v tej kohorti enakovredno preživetju brez TME. Petletno preživetje brez TME je bilo 73,1 %, reševalna operacija pa je bila izvedena pri 71,4 % bolnikov z lokalnim ponovnim pojavom in z R0 izidom pri vseh operiranih.

V 3D-CRT kohorti so bili v neoperativno spremljanje vključeni le 3 od 35 bolnikov, zato samostojna interpretacija vloge pristopa W&W na ravni te kohorte ni zanesljiva.

4.5 PREŽIVETVENI IZIDI

V 3D-CRT kohorti je bilo 3-letno CP 88,9 % in 3-letno PBB 76,1 %. Obe oceni imata zaradi majhnega vzorca in širokih intervalov zaupanja omejeno natančnost, vendar kažeta, da je bila tudi v tej kohorti zgodnje in srednjeročno onkološko obvladovanje boleznih klinično sprejemljivo (Slika 5).

V kohorti IMRT/VMAT-SIB je bilo 3-letno CP 94,2 % medtem ko je bilo PBB pri 3 letih 84,1 % (Slika 5).

V eksploratornem uteženem Coxovem modelu za CP do 36 mesecev razlike med kohortama nismo potrdili (HR 1,41; 95 % CI 0,13–14,80; p = 0,775).

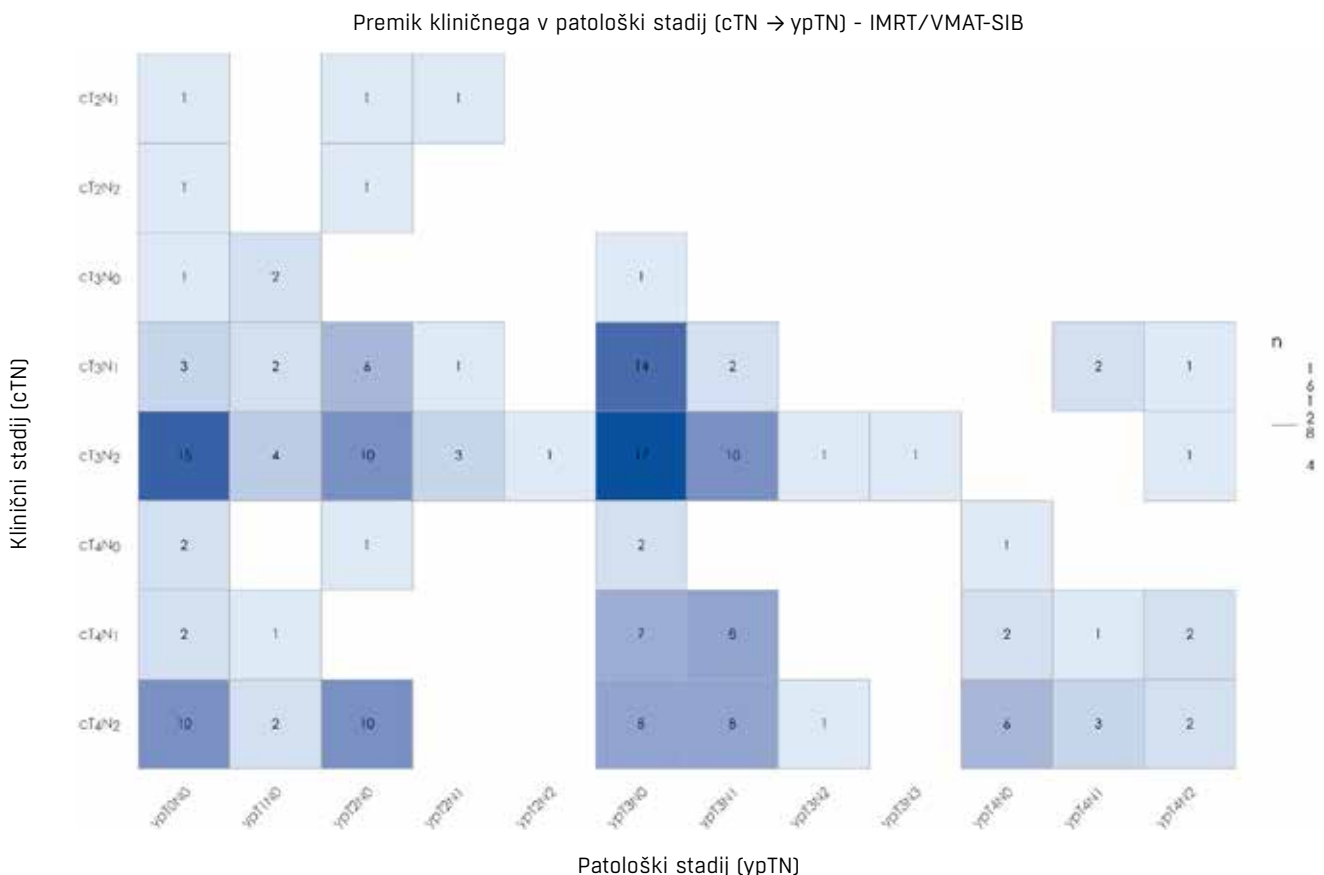
Porazdelitev časa spremljanja po posamezni kohorti je prikazana tudi z reverzno Kaplan - Meierjevo metodo (Slika 6).

4.6 LOKALNA PONOVIČEV PO KIRURŠKEM ZDRAVLJENJU

V 3D-CRT kohorti sta bili po operaciji zabeleženi dve lokalni ponovitvi. Zaradi kratkega spremljanja (mediana 38,2 meseca) in majhnega števila bolnikov je najzanesljivejši podatek absolutno število dogodkov. Formalni deleži pri daljših časovnih mejnikih niso robustni.

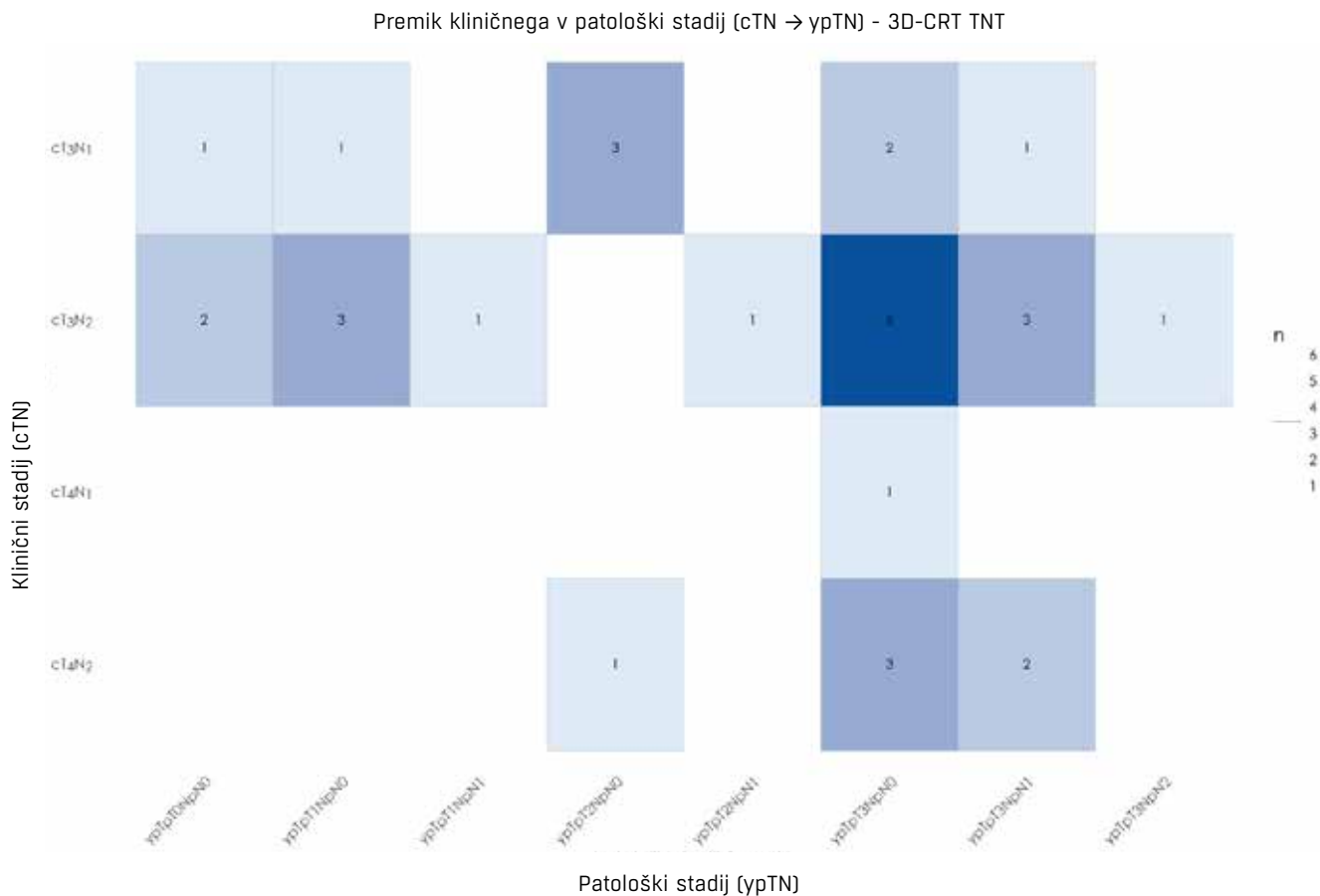
V kohorti IMRT/VMAT-SIB je bila surova incidenca lokalne ponovitve po operaciji 9,3 %, delež lokalne ponovitve pa se je z daljšanjem dolžine spremljanja med ustrezno ogroženimi bolniki zmanjševal: 8,3 % pri 24 mesecih, 4,0 % pri 36 mesecih (slika 7).

Slika 3: Premik kliničnega v patološki stadij po totalnem neoadjuvantnem zdravljenju v IMRT/VMAT-SIB kohorti.



Prikazana je porazdelitev bolnikov glede na izhodiščni klinični TN stadij in pooperativni patološki TN stadij. IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze.

Slika 4: Premik kliničnega v patološki stadij po totalnem neoadjuvantnem zdravljenju v 3D-CRT kohorti.



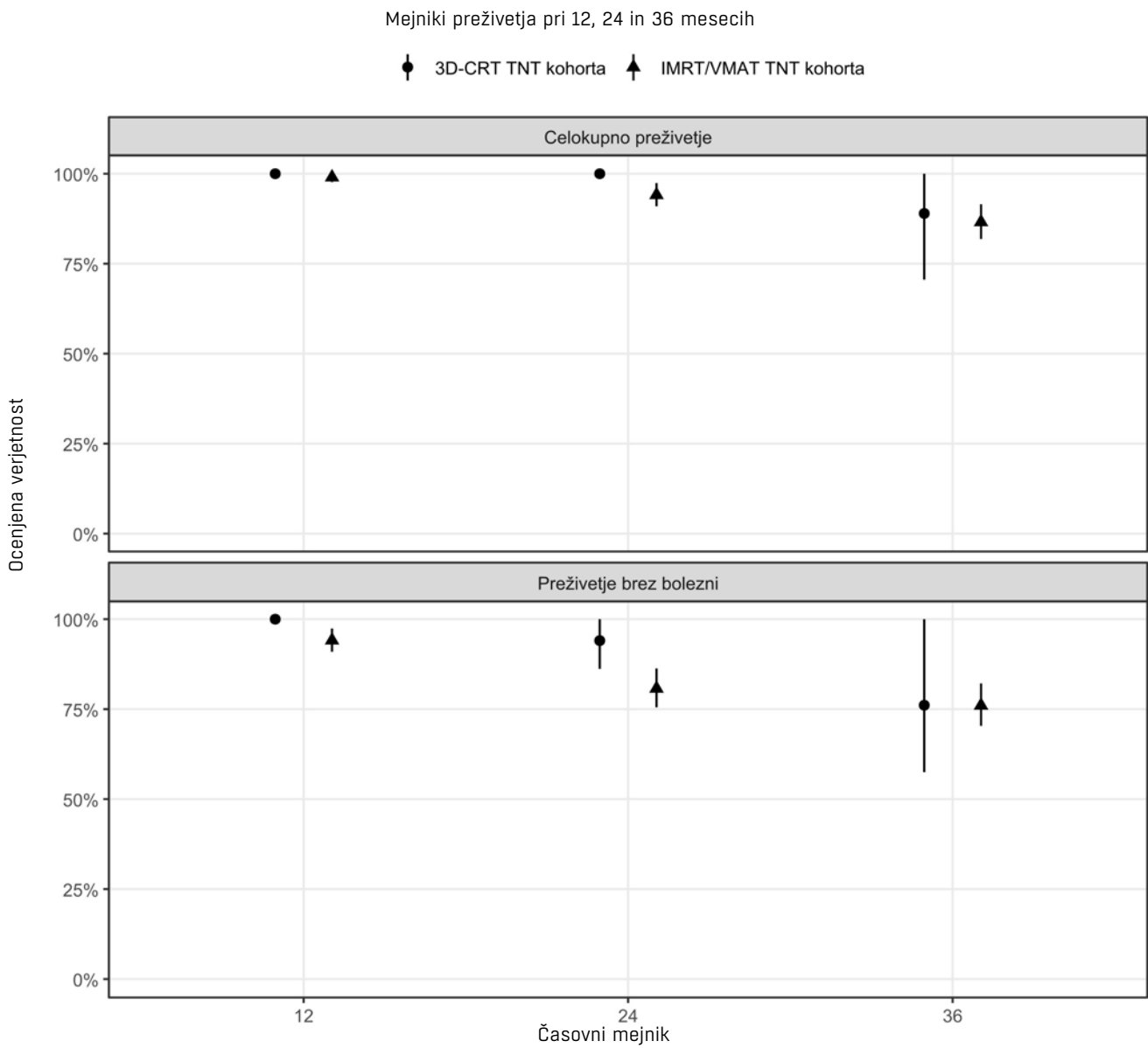
Prikazana je porazdelitev bolnikov glede na izhodiščni klinični TN stadij in pooperativni patološki TN stadij. 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija.

Tabela 4: Ključni izidi strategije W&W v kohorti IMRT/VMAT-SIB, povzeto po Ramanović et. al. (2026) (27).

| Kazalnik strategije W&W v kohorti IMRT/VMAT-SIB | Vrednost |
|---|-------------|
| Velikost kohorte W&W | 21 |
| Lokalni ponovni pojav | 33,3 % |
| Mediani čas do lokalnega ponovnega pojava | 10,8 meseca |
| Preživetje brez lokalnega ponovnega pojava pri 5 letih | 55,6 % |
| Preživetje brez TME pri 5 letih | 73,1 % |
| Reševalna operacija med bolniki z lokalnim ponovnim pojavom | 71,4 % |
| RO po reševalni operaciji | 100 % |

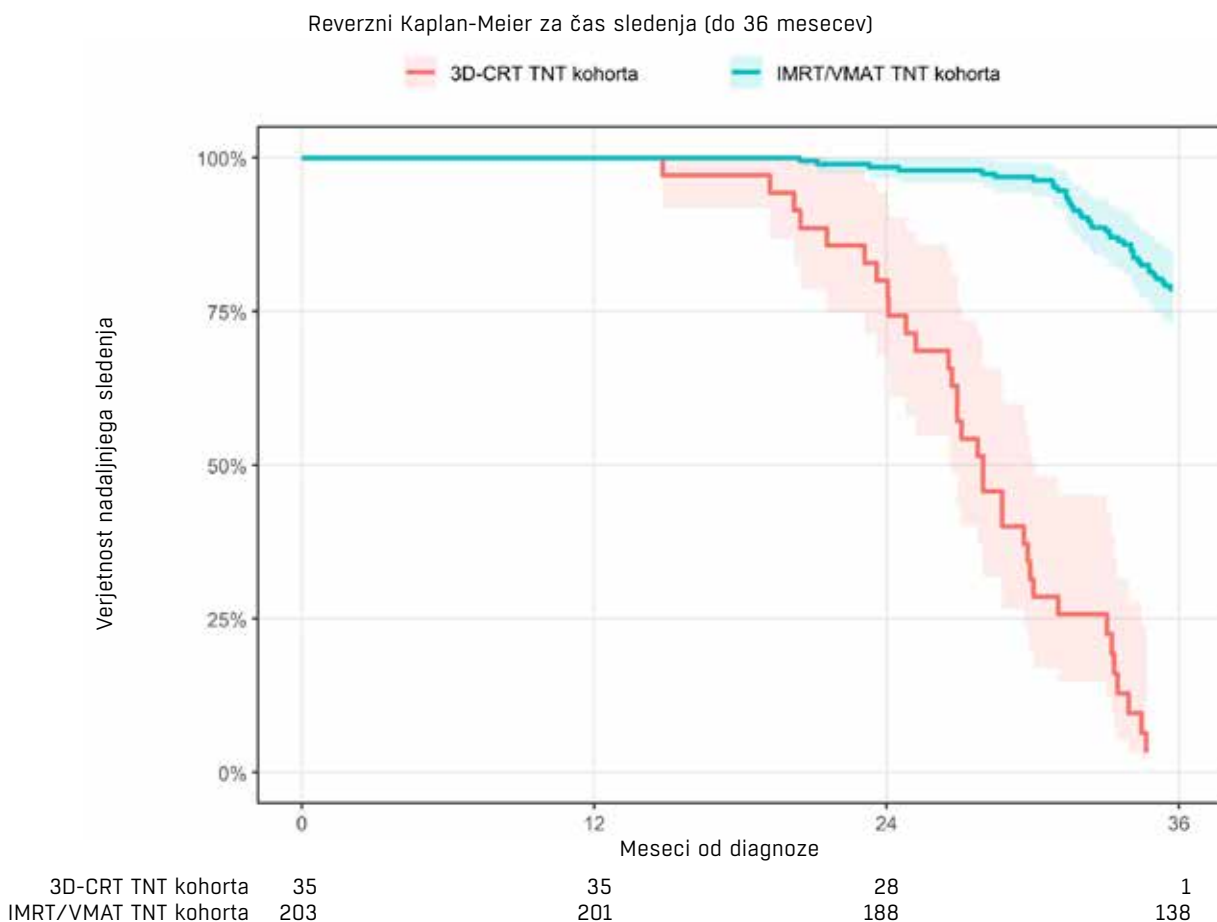
W&W, watch-and-wait; IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze; TME, totalna mezorektalna ekscizija; RO, mikroskopsko radikalna resekcija.

Slika 5: Celokupno preživetje (A) ter preživetje brez bolezni (B) po kohorti.



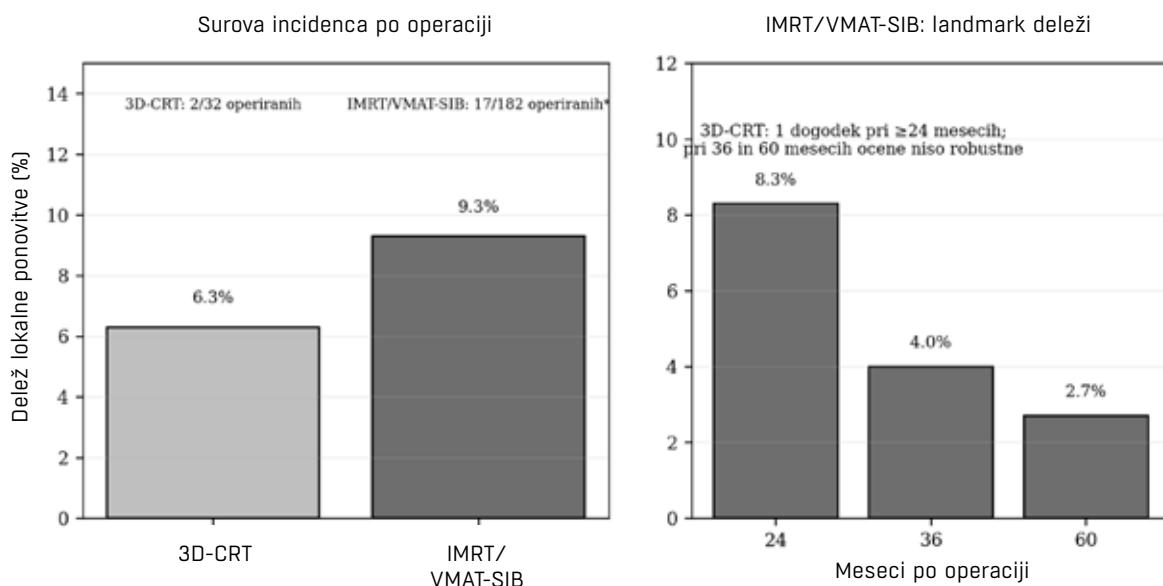
3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze

Slika 6: Reverzni Kaplan-Meierjev prikaz časa sledenja po kohorti (do 36 mesecev).



Prikazana je verjetnost nadaljnega spremljanja glede na čas od diagnoze v 3D-CRT TNT kohorti in v IMRT/VMAT TNT kohorti. Reverzna Kaplan-Meierjeva metoda dopolnjuje analizo preživetvenih izidov s prikazom porazdelitve časa spremljanja v obeh kohortah. Os x prikazuje mesece od diagnoze, os y pa verjetnost nadaljnega sledenja. 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze.

Slika 7: Lokalna ponovitev po operaciji.



Pri 3D-CRT kohorti so zaradi majhnega števila dogodkov in nezrelega spremljanja najzanesljivejše absolutne številke dogodkov. 3D-CRT, tridimenzionalna konformna radioterapija; IMRT/VMAT-SIB, intenzitetno modulirana radioterapija / volumetrično modulirana ločna radioterapija s simultanim integriranim dodatkom doze

V predhodno že objavljenih rezultatih multivariatne analize kohorte IMRT/VMAT-SIB so bili MRF+, prisotna EMVI in neradikalna resekcija neodvisno povezani s slabšim PBB (27). Neradikalna resekcija je bila najmočnejši negativni dejavnik (HR 6,06), kar potrjuje osrednji pomen kirurgije tudi v dobi TNT (27).

5 RAZPRAVA

5.1 GLAVNI IZSLEDKI RAZISKAVE

Naša retrospektivna opazovalna raziskava kaže tri ključne ugotovitve. Prvič, institucionalni »sendvič« TNT protokol je izvedljiv in onkološko učinkovit v obeh kohortah. Drugič, v sodobni IMRT/VMAT-SIB kohorti smo opazili numerično ugodnejše izide, vendar jih formalne neprilagojene primerjave niso statistično potrdile, prilagojena Firthova analiza pa je pokazala le mejni trend za skupni popolni odgovor. Tretjič, pri celokupnem preživetju do 36 mesecev razlike med kohortama nismo potrdili.

Glavno sporočilo je, da je institucionalni TNT protokol izvedljiv v obeh kohortah, medtem ko se morebitni vpliv tehnike obsevanja najizraziteje kaže pri ključnih odgovorih na zdravljenje in možnostih ohranitve organa. Končni klinični pomen teh razlik ostaja odprto vprašanje, ki ga ta retrospektivna analiza ne more dokončno razrešiti.

5.2 TUMORSKI ODGOVOR IN TEHNIKA OBSEVANJA

V naši primerjalni analizi je bil pCR pri uporabi IMRT/VMAT-SIB približno dvakrat višji kot v 3D-CRT kohorti. Ta razlika je skladna tudi z višjim skupnim popolnim odgovorom in višjim MPR v IMRT/VMAT-SIB kohorti in je verjetno povezana z boljšo konformnostjo obsevanja, možnostjo simultane integriranega dodatka doze in krajšim celokupnim časom radioterapije, kar lahko skupaj prispeva k globljemu lokalnemu odgovoru (23-25). Vendar formalne neprilagojene primerjave razlik pri skupnem popolnem odgovoru, pCR in MPR niso statistično potrdile, prilagojena Firthova regresija pa je pokazala le mejni trend za skupni popolni odgovor in ne tudi za pCR.

V luči teh rezultatov lahko izide 3D-CRT kohorte razumemo kot dokaz, da je TNT izvedljivo in onkološko učinkovito tudi s starejšo tehniko obsevanja, rezultate IMRT/VMAT-SIB kohorte pa kot podporo hipotezi, da naprednejša tehnika lahko omogoča globlji lokalni odgovor. Tega ni mogoče enačiti z dokazom klinične superiornosti (23-25, 27).

5.3 ZAKAJ BOLJŠI ODGOVOR NE POMENI NUJNO BOLJŠEGA PREŽIVETJA

Dejstvo, da numerično ugodnejši lokalni odgovor v kohorti IMRT/VMAT-SIB ne pomeni tudi potrjene razlike v dolgoročnem preživetju, ni nepričakovano. Na končni izid vplivajo tudi sistemska kontrola bolezni, kirurška radikalnost, začetni MR-profil tveganja in trajanje spremljanja (7, 9-15, 27). Eksplozivni uteženi Coxov model za CP do 36 mesecev razlike med kohortama ni pokazal, vendar je bil interval zaupanja zelo širok, zato tak rezultat predvsem odraža omejeno natančnost ocene in ne odsotnosti vsakega morebitnega učinka. V interpretaciji preživetja je treba upoštevati, da je kohorta 3D-CRT manjša, število dogodkov nizko, interval zaupanja pri uteženem Coxovem modelu pa širok.

pCR je pomemben zgodnji kazalnik učinkovitosti zdravljenja, vendar sam po sebi ne zadošča za presojo celotne onkološke vrednosti posamezne tehnike. Zato je treba hkrati upoštevati tudi radikalnost resekcije, znižanje stadija, PBB in možnosti za

ohranitev organa. Za 3D-CRT kohorto neoadjuvantni rektalni indeks (NAR) ni bil ponovno izračunan, zato ostaja primerjava osredotočena na neposredno poročane odzivne in preživetvene izide.

5.4 POMEN MR-OPREDELJENIH DEJAVNIKOV VISOKEGA TVEGANJA

Naši rezultati potrjujejo, da TNT ne izniči prognostičnega pomena osnovnega MR-profila bolezni.

To je skladno z raziskavami MERCURY in s sodobnimi metaanalizami, ki mrEMVI prepoznavajo kot pomemben označevalec biološko agresivne bolezni in večjega tveganja za oddaljene zasevke (20-22, 28, 29).

MR-opredeljeni profil tveganja je zato pomemben ne le pri začetni odločitvi za TNT, temveč tudi pri interpretaciji doseženega odziva, načrtovanju kirurškega zdravljenja in presoji, ali je pri odličnem odgovoru na zdravljenje primerna strategija W&W (13, 14, 20-22, 25).

5.5 STRATEGIJA W&W IN OHRANITEV ORGANA

Strategija W&W je v kohorti IMRT/VMAT-SIB predstavljala realen in klinično relevanten del terapijskega spektra. Vključitev 21 bolnikov po klinično popolnem ali skoraj popolnem odgovoru kaže, da lahko sodoben TNT v izbranih primerih omogoči ohranitev organa brez očitne kratko - do srednjeročne škode za onkološko varnost (13-15, 19, 27).

Delež lokalnega ponovnega pojava v kohorti IMRT/VMAT-SIB je bil primerljiv z mednarodno objavljenimi serijami bolnikov, reševalna kirurgija pa uspešna pri večini bolnikov in radikalna pri vseh operiranih. To potrjuje, da je W&W pristop izvedljiva možnost predvsem pri bolnikih z zanesljivo ponovljivo popolno klinično regresijo in dobrim dostopom do intenzivnega skrbnega spremljanja (13-15, 19).

V kliničnem smislu, numerično višji delež popolnega odgovora v sodobni IMRT/VMAT-SIB kohorti, lahko posredno poveča delež kandidatov za ohranitev organa, vendar tega zaradi zasnove raziskave ni mogoče formalno pripisati zgolj radioterapevtski tehniki. Takšna strategija mora ostati omejena na bolnike s popolnim ali skoraj popolnim odgovorom, pripravljeno je bolnika in onkološkega tima na intenzivno sledenje ter zagotovljeno pravočasno reševalno operacijo ob morebitnem ponovnem pojavu bolezni (13-15, 19).

Rezultati naše raziskave kažejo, da je »sendvič« TNT povzročilo pomemben premik iz klinično napredovale bolezni v nižje patološke stadije v obeh kohortah, delež regresije pa je bil različen glede na radioterapevtsko tehniko. V IMRT/VMAT-SIB kohorti je bila patološko opredeljena bolezen po zdravljenju razpršena čez več ypTN kategorij, kar govori v prid bolj heterogenemu, vendar pogosto izrazitemu odgovoru tako primarnega tumorja kot tudi bezgavčnih lož. V 3D-CRT kohorti je bila regresija, skoncentrirana v omejenem številu glavnih patoloških kategorij, kar nakazuje manj raznolik odzivni spekter (Slika 3 in Slika 4).

Klinični pomen teh ugotovitev presega samo binarno definicijo popolnega patološkega odgovora. Čeprav je pCR še vedno najmočnejši posamezni dejavnik tveganja, naši rezultati jasno kažejo, da je bil velik delež LNRD po zdravljenju v nižjih stadijih. Najpomembnejše prednosti, zmanjšanja velikosti tumorja (*angl. downsizing*) in razširjenost bolezni (*angl. downstaging*) so zmanjšanje kirurškega obsega, večja verjetnost R0 resekcije in boljše lokalno obvladovanje bolezni (6, 41).

V IMRT/VMAT-SIB kohorti regresija ni bila omejena zgolj na T-komponentno, temveč je pogosto zajela tudi N-stadij, kar potrjuje, da je bilo zdravljenje učinkovito tudi na mikroskopsko in makroskopsko bolezen. To je klinično relevantno, saj uspešnost kontrole zajetosti bezgavčnih lož lahko vpliva na kirurški pristop, napoved izida in interpretacijo skupnega terapevtskega uspeha. V 3D-CRT kohorti je bil podobno viden premik v nižje stadije opredeljene glede na prizadetost področnih bezgavk, vendar je bil vizualni vzorec manj razvejan, kar lahko odraža razlike v tehniki, natančnosti doziranja, selekciji bolnikov ali času zdravljenja.

Pomembno je poudariti, da prisotnost rezidualne bolezni pri delu bolnikov po TNT ne pomeni neuspeha zdravljenja. Nasprotno, podatki kažejo, da je bil terapevtski učinek pogosto delni, a klinično pomemben, saj je bolezen iz bolj agresivnih začetnih stadijev prešla v manj napredovale patološke kategorije. Takšen premik lahko izboljša možnost kurativne operacije, kar je zlasti pomembno pri bolnikih z začetno visokorizično lokalno napredovalo boleznijo. Zato je smiselno zmanjšanja velikosti tumorja in razširjenost bolezni obravnavati kot samostojen terapevtski dosežek, ne zgolj kot sekundarno posledico zdravljenja.

Primerjava med kohortama nakazuje, da sodobnejša IMRT/VMAT-SIB tehnika omogoča bolj kompleksen in v nekaterih primerih učinkovitejši vzorec regresije, kar je še posebno izrazito v odgovoru regionalnih bezgavk. Sendvič TNT protokol je učinkovito vplival na tumorski stadij in prizadetost področnih bezgavk v obeh kohortah, pri čemer je IMRT/VMAT-SIB pokazal bolj heterogeno, 3D-CRT pa bolj omejeno porazdelitev odziva.

5.6 DOPRINOS, OMEJITVE IN KLINIČNE IMPLIKACIJE

Doprinosi raziskave so v tem, da temeljijo na zaporednih institucionalnih kohortah istega referenčnega centra (naše ustanove), pri bolnikih z jasno opredeljenim MR-visokim tveganjem in enotnim konceptom »sendvič« TNT. Primerjalni rokopis združuje 3D-CRT analizo s predhodno objavljeno kohorto 205 bolnikov, kar omogoča klinično pomemben vpogled v razvoj institucionalne prakse (23, 27).

Največje omejitve so retrospektivna enoinstitucionalna zasnova, nesimetričnost velikosti kohort, ter da 3D-CRT kohorta ne omogoča enako poglobljenih multivariatnih in W&W analiz kot velika kohorta IMRT/VMAT-SIB. Dodatno je treba upoštevati, da gre za terciarni referenčni center z verjetno obogatim deležem MR-opredeljeno visokorizičnih bolnikov, zato je posploševanje rezultatov omejeno.

Pomembna omejitev je tudi odsotnost sistematično zbranih podatkov o akutni in pozni toksičnosti, delovanju črevesa, spolni in urinarni funkciji ter kakovosti življenja, zato resnične klinične vrednosti posamezne strategije ni mogoče celovito ovrednotiti. Zato tega rokopisa ni mogoče interpretirati kot formalno dokazovanje superiornosti ene tehnike obsevanja ali ene strategije zdravljenja (27).

5.7 PRIHODNJE SMERI RAZISKOVANJA

V prihodnjih raziskavah bo pomembnejše kot neposredna primerjava 3D-CRT z IMRT/VMAT predvsem nadaljnja optimizacija zdravljenja znotraj sodobnih visoko konformnih tehnik, vključno z vrednotenjem različnih doznih konceptov, toksičnosti, funkcionalnih izidov, možnosti ohranitve organa ter potrditvijo rezultatov v večinstitutionalnih kohortah in prospektivnih pragmatičnih registrih (20-25, 27). Pri izbranih podskupinah že potekajo raziskave deescalacijskih in biološko prilagojenih pristopov, vključno z opustitvijo radiokemoterapije pri ugodnejšem tveganju

ter imunoterapijo pri dMMR/MSI-H bolezni (42, 43).

Posebej pomembna bo tudi standardizirana opredelitev in poročanje izidov pri bolnikih v strategiji W&W, z jasnimi razlikovanjem med lokalnim ponovnim pojavom med neoperativnim spremljanjem in pravo pooperativno lokalno ponovitvijo (13-15, 19).

Takšna metodološka uskladitev je nujna za primerljivost bodočih analiz.

Končni cilj ostaja razvoj tveganju in odzivu prilagojenega zdravljenja, v katerem bo kombinacija MR-fenotipa, odziva na TNT, kirurške izvedljivosti ter bolnikovih preferenc določala, ali je primarni cilj maksimiranje verjetnosti ozdravitve, povečanje možnosti ohranitve organa ali oboje (11-15, 19-22, 25).

6 ZAKLJUČKI

TNT pristop je pri bolnikih z LNRD in MR-opredeljenimi dejavniki visokega tveganja v enoinstitucionalni izkušnji Onkološkega inštituta Ljubljana izvedljivo ter onkološko učinkovito, kar potrjuje uspešnost našega institucionalnega pristopa.

V primerjavi s 3D-konformno tehniko obsevanja smo v IMRT/VMAT-SIB kohorti opazili numerično višji delež skupnega popolnega odgovora, patohistološko popolnega odgovora in večjega patološkega odgovora. Formalne neprilagojene primerjave teh razlik niso statistično potrdile; prilagojena Firthova analiza je pokazala le mejni trend za skupni popolni odgovor, medtem ko razlik pri pCR in celokupnem preživetju do 36 mesecev nismo potrdili.

Kljub temu pričujoča retrospektivna, neuravnotežena in deloma časovno prekrivajoča se primerjava ne omogoča dokaza o superiornosti ene radioterapevtske tehnike. Na končni izid zdravljenja pomembno vplivajo tudi sistemska terapija, kirurška radikalnost, osnovni MR-profil bolezni in biologija tumorja (20, 22, 27-29).

Naprednejša tehnika obsevanja ostaja racionalna institucionalna izbira, zlasti kadar je klinični cilj povečati verjetnost boljšega lokalnega odziva in potencialno razširiti možnosti ohranitve organa, vendar je treba izbiro vedno prilagoditi bolnikovim dejavnikom, tumorskemu profilu in institucionalnim izkušnjam (13-15, 19, 25).

LITERATURA

1. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;1(8496):1479-82.
2. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):638-46.
3. Swedish Rectal Cancer T. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997;336:980-7.
4. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):184-90.
5. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24:4620-5.
6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-40.
7. Bahadoer RB, Dijkstra EA, van EB. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:29-42.
8. Velenik V. The role of irradiation in the treatment of rectal cancer. *Onkologija : Slovenian Journal of Oncology*. 2013;17(1):32-4.
9. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, Francois E, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):702-15.
10. Conroy T, Castan F, Etienne PL, Rio E, Mesgouez-Nebout N, Evesque L, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial. *Ann Oncol*. 2024;35(10):873-81.
11. Fokas E, Allgäuer M, Polat B. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol*. 2019;37:3212-22.
12. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for rectal cancer: pooled analysis of the CAO/ARO/AIO-12 and OPRA randomized phase II trials. *Eur J Cancer*. 2024;213:115112.
13. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2546-56.
14. Verheij FS, Omer DM, Williams H, Lin ST, Qin LX, Buckley JT, et al. Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(5):500-6.
15. Williams H, Verheij FS, Omer DM. Survival among patients treated with total mesorectal excision or selective W&W after total neoadjuvant therapy for rectal cancer: pooled analysis of CAO/ARO/AIO-12 and OPRA. *Eur J Cancer*. 2025;206:114406.
16. Bahadoer RB, Dijkstra EA, van Etten B. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):29-42.
17. Prata I, Tanaka MD, Glimelius B, Nagtegaal ID, Beets-Tan RGH, Blomqvist LK, et al. Factors influencing locoregional recurrence rates in locally advanced rectal cancer after total neoadjuvant treatment versus chemoradiotherapy in the RAPIDO trial. *Br J Surg*. 2025;112(9).
18. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(5):702-15.
19. Thompson HM, Omer DM, Lin S, Kim JK, Yuval JB, Verheij FS, et al. Organ Preservation and Survival by Clinical Response Grade in Patients With Rectal Cancer Treated With Total Neoadjuvant Therapy: A Secondary Analysis of the OPRA Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):e2350903.
20. Group MS. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*. 2006;333:779.
21. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol*. 2014;32(1):34-43.
22. Lord AC, D'Souza N, Shaw A. MRI-diagnosed tumor deposits and EMVI status have superior prognostic accuracy to current clinical TNM staging in rectal cancer. *Ann Surg*. 2022;276:334-44.
23. Tuta M, Boc N, Breclj E, Omejc M, Anderluh F, Ermenc AS, et al. Total neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer with high risk factors in Slovenia. *Radiol Oncol*. 2019;53(4):465-72.
24. But-Hadžić J, Anderluh F, Breclj E. Acute toxicity and tumor response in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy with shortening of overall treatment time using intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost: a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96:1003-10.
25. Hofheinz RD, Fokas E, Benhaim L, Price TJ, Arnold D, Beets-Tan R, et al. Localised rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025;36(9):1007-24.
26. von EE, Altman DG, Egger M. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007;4:e296.

27. Ramanović M, Anderluh F, Jeromen PA, Korošec P, Oblak I, Šečerov EA. Total neoadjuvant therapy outcomes and watch-and-wait feasibility in locally advanced rectal cancer: a single-institution retrospective cohort study. *Cancers (Basel)*. 2026;18(8):1200.
28. Rouleau FF, Motamedi MAK, Brown CJ. Oncologic outcomes associated with MRI-detected extramural venous invasion in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2022;275:303-14.
29. Siddiqui MRS, Simillis C, Hunter C, Chand M, Bhoday J, Garant A, et al. A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) vs mrEMVI-negative cases. *Br J Cancer*. 2017;116(12):1513-9.
30. Fan A, Zhao B, Vu P, Abbadessa B, Lopez N, Eisenstein S, et al. Increased Pathologic Downstaging with Induction versus Consolidation Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer Treated with Total Neoadjuvant Therapy-A National Cancer Database Analysis. *J Clin Med*. 2024;13(3):781.
31. Tuta M. Kompletno predoperativno zdravljenje lokalno napredovalega raka danke pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni [Dissertation]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2020.
32. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(1):19-23.
33. Clopper CJ, Pearson ES. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. *Biometrika*. 1934;26(4):404-13.
34. Conover WJ. Some Reasons for Not Using the Yates Continuity Correction on 2x2 Contingency Tables. *Journal of the American Statistical Association*. 1974;69(346):374-6.
35. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. *Restor Dent Endod*. 2017;42(2):152-5.
36. Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika*. 1993;80(1):27-38.
37. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med*. 2002;21(16):2409-19.
38. Li F, Thomas LE, Li F. Addressing Extreme Propensity Scores via the Overlap Weights. *American Journal of Epidemiology*. 2019;188(1):250-7.
39. Lin D. On fitting Cox's proportional hazards models to survey data. *Biometrika*. 2000;87(1):37-47.
40. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol*. 2019;12(3):728-36.
41. Li Y, Wang J, Ma X, Tan L, Yan Y, Xue C, et al. A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Biol Sci*. 2016;12(8):1022-31.
42. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(25):2363-76.
43. Schrag D, Shi Q, Weiser MR. Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*. 2023;389:322-34.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>