

Artykuły oryginalne

Wyniki odległe skojarzonego leczenia raka jelita grubego

Tadeusz Popiela, Jan Kulig, Piotr Richter, Wojciech Milanowski

Rak jelita grubego jest jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu chorób nowotworowych na świecie. Częstość występowania raka jelita grubego w Europie wschodniej systematycznie wzrasta wraz ze zmianami stylu życia napływającymi z Europy Zachodniej.

Material i metoda. Analizę oparto o wyniki prospektywnej obserwacji 1332 pacjentów operowanych z powodu pierwotnego raka jelita grubego w I Klinice Chirurgii Collegium Medicum UJ w Krakowie, w latach 1984–2000. Wszyscy pacjenci zostali włączeni w jednaki protokół badawczy.

Wyniki. Wśród 1332 pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego wykonano: 1262 zabiegi resekcyjne, w pozostałych przypadkach wykonano zespolenia omijające, wyłonienie jelita grubego lub laparotomię zwiadowczą z pozostawieniem guza. Odsetek zabiegów resekcyjnych wyniósł: 96,3% i 93,2% – odpowiednio dla raka okrężnicy i odbytnicy.

Pięcioletnie przeżycia dla poszczególnych stopni zaawansowania wyniosły: 86,3% dla I stopnia zaawansowania (UICC/AJCC); 68,7% dla stopnia II; 47,5% dla stopnia III i 7% dla pacjentów z rakiem jelita grubego w stopniu IV.

Stosowanie chemioterapii u pacjentów z rakiem jelita grubego wydłużało przeżycia i czas wolny od wznowy. Statystycznie znaczne wydłużenie czasu przeżycia pacjentów, u których zastosowano systemową chemioterapię uzyskano u pacjentów w II i III stopniu zaawansowania raka okrężnicy. W przypadku IV stopnia zaawansowania raka okrężnicy obserwowane wydłużenie czasu przeżycia nie było istotne statystycznie.

W II i III stopniu zaawansowania raka odbytnicy, stosowanie systemowej chemioterapii wydłużało czas przeżycia, statystycznie istotnie jedynie dla III stopnia zaawansowania raka. Zarówno w raku okrężnicy jak i odbytnicy stosowanie systemowej chemioterapii nie wpływało na czas wolny od wznowy.

Wnioski. Poszerzona limfadenektomia oraz wielonarządowe resekcje są szczególnie istotne dla pomyślnego rokowania, co wymaga precyzyjnego planowania zakresu resekcji jelita.

Skojarzone leczenie raka jelita grubego poprawia odległe wyniki leczenia.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, rak okrężnicy, rak odbytnicy, skojarzone leczenie

Rak jelita grubego jest jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu chorób nowotworowych na świecie. Częstość występowania raka jelita grubego w Europie wschodniej systematycznie wzrasta wraz ze zmianami stylu życia napływającymi z Europy Zachodniej. Ocenia się, że na terenie Europy Zachodniej na raka jelita grubego zachoruje 1 na każdych 20 obywateli. Odpowiada to około 200 000 nowych zachorowań i 110 000 zgonów rocznie [1, 2]. Niestety tylko około 50% chorych z nowotworem jelita grubego odnosi korzyści z leczenia operacyjnego. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest stopień zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania.

Według danych niemieckich (German Colorectal Cancer Group), jak również danych pochodzących ze Szkocji pięcioletnie przeżycie osiąga 20–63% chorych z rakiem jelita grubego. Znamienne różnice w czasie przeżycia wskazują na istotną rolę doświadczenia chirurga oraz zapewnianej jakości leczenia onkologicznego [3–5].

W ciągu ostatnich dziesięciu lat wprowadzono nowe strategie postępowania w zakresie leczenia raka jelita grubego – takie jak: wczesne rozpoznawanie, poprawa standardów chirurgicznych oraz wprowadzenie nowych schematów chemio- i radioterapii adiuwantowej. Chemioterapia przyczynia się do znacznego zwiększenia odsetka przeżyć 5-letnich oraz poprawia jakość życia chorych z rakiem jelita grubego w stopniu III [6]. Obecnie trwają dyskusje nad znaczeniem chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego w stopniu II oraz nad zastosowaniem chemioterapii adiuwantowej [7]. Celem niniejszego badania było zanalizowanie czynników prognostycznych w raku jelita grubego.

Material i metoda

Analizę oparto o wyniki prospektywnej obserwacji 1332 pacjentów z pierwotnym rakiem jelita grubego potwierdzonym w badaniu histopatologicznym operowanych w jednym ośrodku w latach 1984–2000 z powodu pierwotnego raka jelita grubego. Wszyscy pacjenci zostali włączeni w jednaki protokół badawczy oraz obserwowani byli prospektywnie. W grupie 1332 pacjentów było 576 kobiet i 756 mężczyzn w wieku od 20 do 92 lat. U 679 spo-

śród nich rozpoznano raka odbytnicy, u 620 – raka okrężnicy, a w 33 przypadkach nowotwór miał charakter wieloogniskowy i stwierdzany był w obu lokalizacjach (Tabela I).

Tab. I. Lokalizacja raka jelita grubego

n	Lokalizacja raka jelita grubego			
	okrężnica	odbytnica	(wieloogniskowe)	okrężnica i odbytnica
Mężczyźni	756	359 (47,5%)	373 (49,3%)	24 (3,2%)
Kobiety	576	261 (45,3%)	306 (53,1%)	9 (1,6%)
Łącznie	1332	620 (46,5%)	679 (51,0%)	33 (2,5%)

Stopień zaawansowania raka jelita grubego określano stosując klasyfikację TNM – UICC/AJCC. Wszystkie badania histopatologiczne wykonywane były przez tego samego lekarza. W przypadku raka wieloogniskowego stopień zaawansowania choroby określano w oparciu o najbardziej zaawansowaną zmianę (Tab. II).

Operacje doszczętne (bez pozostawienia tkanki nowotworowej) określano jako R0; operacje z pozostawieniem elementów tkanki nowotworowej stwierdzonej mikroskopowo określano jako R1, a operacje makroskopowo niedoszczętne określano jako R2.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania przechodzili badania kontrolne w odstępie od 3 do 6 miesięcy, aż do zgonu. Zakres badań kontrolnych określony był w protokole badania i obejmował badanie przedmiotowe, badanie endoskopowe jelita grubego, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. Wyniki badań wykorzystywano w celu analizy długoletniego przeżycia oraz przeżycia bez wznowy nowotworu (Tab. III).

Leczenie chirurgiczne

W ramach przygotowania do operacji wykonywano czyszczenie jelita grubego z zastosowaniem środków osmotycznych oraz dekontaminację przewodu pokarmowego i profilaktykę antybiotykową. Guz usuwany był *en block* wraz z mezenterium oraz okolicznymi węzłami chłonnymi.

W przypadku guzów umieszczonych wysoko po stronie lewej, w bliskości aorty, podwiązywano tętnicę kręzkową dolną.

W przypadku raka odbytnicy wykonywano całkowite wycięcie mezorektum (TME) lub całkowite poprzeczne wycięcie mezorektum (TTME) z segmentalną resekcją esicy i podwiązaniem tętnicy kręzkowej dolnej. Od roku 1992 do roku 2000 w przypadku raka odbytnicy wykonywano „rozszerzoną limfadenektomię” (węzły chłonne wokół tętnicy biodrowej wspólnej, okołoaortalne i wokół żyły głównej dolnej, aż do dolnego biegu na ściany dwunastnicy). Zespolenie okrężniczo-odbytnicze wykonywano z użyciem staplera lub ręcznie.

Leczenie adiuwantowe

Schematy chemioterapii stosowane w raku jelita grubego były modyfikowane w oparciu o doświadczenia własne i o wnioski przedstawione przez innych autorów (Ryc. 1)

Chemioterapię zastosowano u 684 chorych z rakiem jelita grubego w stadium II, III i IV wg UICC/AJCC

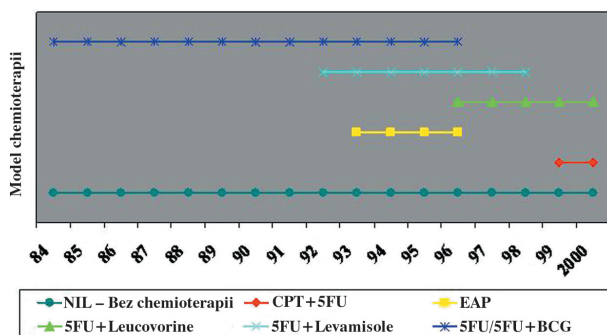
W okresie od 1984 do 1991 roku pacjenci byli losowo dzieleni na dwie grupy. W jednej grupie stosowano chemioterapię, w drugiej – nie (w sumie 222 chorych). W okresie od 1992 do 2000 roku wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia chemioterapią randomizowani byli do grup otrzymujących różne rodzaje leczenia chemicznego. Zaledwie 37 osób spośród wszystkich objętych badaniem chorych nie otrzymało chemioterapii – z powodu dyskwalifikacji lub braku zgody pacjenta (Ryc. 1).

Tab. II. Stopień zaawansowania nowotworu (wg UICC/AJCC) w zależności od lokalizacji

Lokalizacja	N	Stopień zaawansowania UICC/AJCC							
		I		II		III		IV	
Okrężnica	620	11	(17,9%)	212	(34,2%)	160	(25,8%)	137	(22,1%)
Odbytnica	679	15	(22,5%)	176	(25,9%)	230	(33,9%)	120	(17,7%)
Okrężnica i odbytnica (wieloogniskowe)	33	6	(18,2%)	10	(30,3%)	11	(33,3%)	6	(18,2%)
Łącznie	1332	27	(20,3%)	398	(29,9%)	401	(30,1%)	263	(19,7%)

Tab. III. Zasady postępowania diagnostyczno-leczniczego uzupełniające badanie kliniczne u chorych z nowotworami jelita grubego

Diagnostyka przedoperacyjna	– Rektoskopia, kolonoskopia, (opcjonalnie wlew kontrastowy), USG – Manometria, ERUS (choroby odbytnicy), histopatologia wycinków z guza – Ocena psychologiczna
Zabieg operacyjny	– Resekcja lub operacja paliatywna do 14 dni od objęcia w leczenie
Leczenie skojarzone	– Chemioterapia adjuwancyjna – Radioterapia przedoperacyjna lub – Radiochemioterapia przedoperacyjna
Pooperacyjne badania kontrolne	– Badanie kliniczne co 3 miesiące – USG jamy brzusznej co 6 miesięcy – Rtg klatki piersiowej, kolonoskopia co 12 miesięcy – Rektoskopia, ERUS, histopatologia opcjonalnie co 12 miesięcy



Ryc. 1. Stosowane modele chemioterapii w raku jelita grubego

Analiza statystyczna

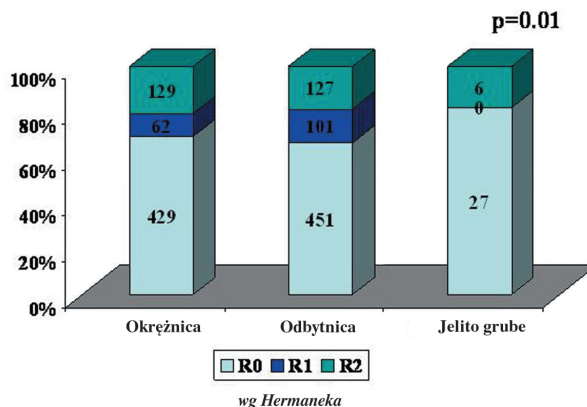
Dane analizowano stosując opisowe metody statystyczne, rozkład analizowanych parametrów przedstawiany był w postaci tabel i wykresów. W celu przedstawienia odsetka przeżyć wykorzystywano metodę Kaplana-Meiera, podczas gdy analizy porównawcze wykonywano z zastosowaniem testu *log-rank*. Stosowano również analizę wieloczynnikową Coxa celem oceny stopnia korelacji analizowanych parametrów z czasem przeżycia.

Wyniki

Wśród 1332 pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego wykonano 1262 zabiegi resekcyjne. W pozostałych przypadkach wykonano zespolenia omijające, wyłonienie jelita grubego lub laparotomię zwiadowczą z pozostawieniem guza. Odsetek zabiegów resekcyjnych wyniósł, odpowiednio, 96,3% i 93,2% dla raka okrężnicy i odbytnicy.

Zabiegi resekcyjne obejmujące wiele narządów wykonano u 95 chorych (7,1%) z rakiem w stopniu zaawansowania T4 naciekającym sąsiednie organy. Zabiegi tego typu wykonywano częściej u chorych z pierwotnym rakiem okrężnicy (11,9%) niż z pierwotnym rakiem odbytnicy (4,3%). Naciek nowotworowy dotyczył najczęściej jelita cienkiego, narządów rozrodczych (w przypadku kobiet) i żołądka.

Radykalność leczenia chirurgicznego oceniano klinicznie i potwierdzano histopatologicznie stosując klasyfikację R Hermanka, bez względu na rodzaj operacji oraz stopień zaawansowania guza. Operacje radykalne (zarówno makro jak i mikroskopowo) wykonano u 907 pacjentów (68,1%) (tj. u 429 chorych z rakiem okrężnicy



Ryc. 2. Radykalność zabiegu resekcyjnego (R wg Hermanka) w zależności od lokalizacji raka

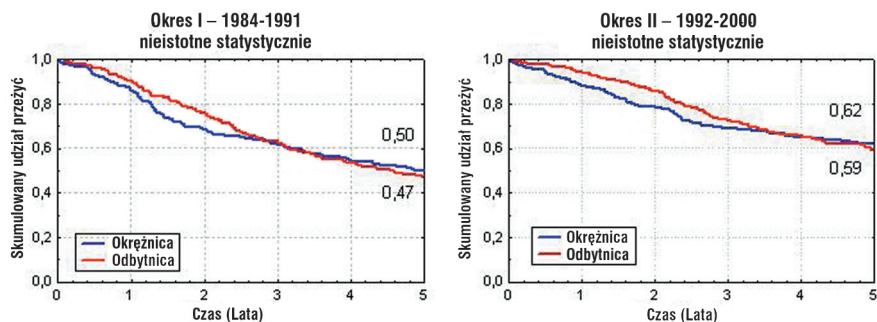
(69,2%) oraz u 451 chorych z rakiem odbytnicy (66,4%) (Ryc. 2).

Resekcje radykalne makroskopowo, lecz nieradykalne mikroskopowo (R1) wykonano u 163 chorych (12,2%), a resekcje paliatywne (R2) u 262 chorych (19,7%). W tej ostatniej grupie utkanie nowotworu pozostawiane było poza obrębem usuwanego narządu lub obserwowano odległe przerzuty/rozszew w otrzewnej.

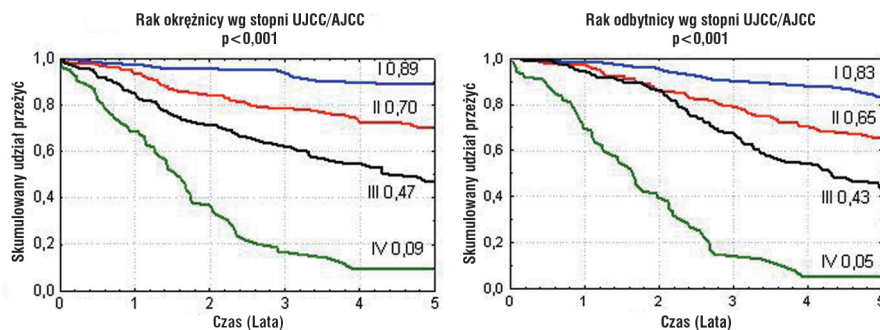
Aczkolwiek inni autorzy opisują istnienie związku między umiejscowieniem nowotworu (okrężnica vs. odbytnica) a odległymi wynikami leczenia, to jednak nam nie udało się zaobserwować takiej korelacji. Wprawdzie pacjenci leczeni z powodu raka okrężnicy (57,5%) osiągnęli dłuższe przeżycia, niż pacjenci leczeni z powodu raka odbytnicy (55,5%), lecz różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej (Ryc. 3).

W przypadku 33 chorych (2,55%) obserwowano jednoczesne występowanie nowotworu w obrębie okrężnicy i odbytnicy. Zaobserwowano również licniejszą grupę chorych (128 osób – 10,15%), u których poza pierwotnym nowotworem występowały również polipy jelita grubego. Polipy te usuwano endoskopowo lub wykonywano pełnościenną resekcję ściany odbytnicy lub ściany jelita, zależnie od wyniku badania histopatologicznego.

Najistotniejszym czynnikiem prognostycznym wpływającym na wynik leczenia był stopień zaawansowania nowotworu zgodnie z klasyfikacją UICC/UJCC. Zastosowanie zunifikowanego systemu klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu umożliwiło porównanie wyni-



Ryc. 3. Pięcioletnie przeżycia w raku okrężnicy i odbytnicy w zależności od poszerzonej limfadenektomii wykonywanej w II okresie badawczym



Ryc. 4. Pięcioletnie przeżycia w raku jelita grubego w zależności od stopnia zaawansowania wg UICC/AJCC

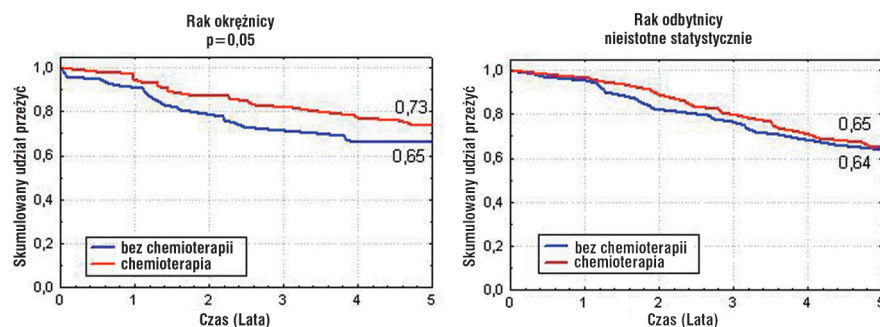
ków z wynikami innych autorów. Przeżycia pięcioletnie różniły się znacząco między poszczególnymi grupami wyłonionymi zależnie od stopnia zaawansowania nowotworu ($p > 0,001$) i wynosiły, odpowiednio, 86,3% w przypadku raka w stopniu I, 68,7% w przypadku raka w stopniu II, 47,5% w przypadku raka w stopniu III oraz 7% w przypadku raka w stopniu IV (Ryc. 4).

Znaczenie prognostyczne stopnia zaawansowania raka jelita grubego zostało potwierdzone metodą analizy wieloczynnikowej. Najistotniejszy wpływ na przeżycie miało występowanie przerzutów odległych ($B=0,724$ – najsilniejsze spośród wszystkich analizowanych parametrów). Nieco mniejsze, lecz również bardzo istotne znaczenie miało miejscowe stadium zaawansowania nowotworu ($B=0,457$). Wśród czynników histopatologicznych wyłoniliśmy dwa istotne, aczkolwiek o mniejszym znaczeniu – grading (Tab. IV) oraz obecność przerzutów węzłach chłonnych ($B=0,069$) (Tab. V).

Tab. IV. Stopień zróżnicowania raka jelita grubego (grading)

	n	Stopień zróżnicowania raka jelita grubego		
		G 1	G 2	G 3
Mężczyźni	756	596 (78,8%)	129 (17,1%)	31 (4,1%)
Kobiety	576	443 (76,9%)	115 (20,0%)	18 (3,2%)
Łącznie	1332	1039 (78,0%)	244 (18,3%)	49 (3,7%)

W analizowanej grupie chorych wyniki odległe zależały również od zakresu wycięcia węzłów chłonnych.



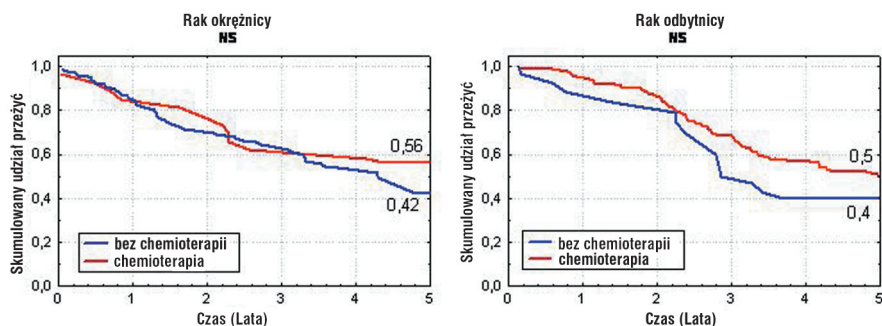
Ryc. 5. Pięcioletnie przeżycia w zależności od zastosowania chemioterapii w II stopniu zaawansowania raka wg UICC/AJCC

Tab. V. Model proporcjonalnego hazardu Coxa. Dopasowanie modelu $p < 0,0001$. Przeżycia odległe w raku jelita grubego ogółem

Oznaczany czynnik	B	p
M (UICC/AJCC)	0,724845	0,000013
Poszerzona limfadenektomia (D3)	0,670740	0,000000
R (radykałność resekcji)	0,516972	0,000000
T (UICC/AJCC)	0,457743	0,000000
Chemioterapia	0,216628	0,044021
Obecność węzłów chłonnych z przerzutami (N+)	0,069224	0,000000
Liczba wyciętych węzłów chłonnych	0,047083	0,000000

Średnia liczba usuniętych węzłów chłonnych wzrosła od 8,62 w latach 1984-1991, do 19,17 w latach 1991-2000. Pacjenci, u których wykonywano rozszerzoną limfadenektomię, osiągnęli dłuższe przeżycia ($p < 0,001$) zarówno w grupie chorych z rakiem odbytnicy, jak i w grupie chorych z rakiem okrężnicy. Taką samą zależność obserwowano w przypadku stosunku liczby wyciętych węzłów zawierających przerzuty raka do wszystkich wyciętych węzłów chłonnych – im wyższy odsetek węzłów przerzutowych tym silniej wyrażony negatywny wpływ na przeżycie.

Chemioterapia podawana chorym z rakiem jelita grubego wydłużała przeżycie i czas do wystąpienia wznowy. Wyniki osiągały znaczącość statystyczną u chorych z drugim stopniem zaawansowania nowotworu ($p=0,04$) oraz w trzecim stopniu zaawansowania nowotworu ($p=0,05$), podczas gdy w stopniu IV wydłużały przeżycie, ale wynik ten nie osiągał znaczącości statystycznej.



Ryc. 6. Pięcioletnie przeżycia w zależności od zastosowania chemioterapii w III stopniu zaawansowania raka wg UICC/AJCC

U chorych w stadium II i III zaawansowania nowotworu chemioterapia pozwalała wydłużyć okres przeżycia. Tak w grupie chorych z rakiem odbytnicy, jak i w grupie chorych z rakiem jelita grubego chemioterapia nie miała żadnego wpływu na długość czasu do zaobserwowania wznowy (Ryc. 5, 6).

Dyskusja

Częstość występowania raka jelita grubego wzrasta na świecie, przy jednoczesnym braku poprawy w zakresie odległych wyników leczenia.

Jest to szczególnie zastanawiające w obliczu znacznej ilości danych dotyczących patogenezy raka jelita grubego, historii naturalnej tego schorzenia oraz szerokiego stosowania różnych technik chirurgicznych [8].

Niniejsze badanie, mające na celu prospektywną ocenę czynników prognostycznych w raku jelita grubego przeprowadzono w oparciu o grupę chorych leczonych operacyjnie w jednym ośrodku.

W przypadku wszystkich chorych stosowano ten sam protokół badania; ocena histopatologiczna wykonywana była przez tego samego lekarza w celu wykluczenia odchyleń w zakresie interpretacji wyników.

Do chwili obecnej żaden ośrodek medyczny w Polsce nie rozpoczął jeszcze wieloośrodkowej dyskusji, mającej na celu ustalenie wytycznych w zakresie leczenia raka jelita grubego, tzn. nie poszedł w ślady Royal College of Surgeons of England [9] lub American Society of Clinical Oncology [10]. Wyniki leczenia raka jelita grubego w Polsce są gorsze niż w innych państwach Unii Europejskiej czy w Stanach Zjednoczonych Ameryki. Pomimo wieloletniego doświadczenia w zakresie leczenia tego schorzenia nadal istnieje wiele kontrowersji dotyczących technik chirurgicznych i leczenia skojarzonego oraz zakresu leczenia chirurgicznego – od metod minimalnie inwazyjnych do agresywnych.

W długoterminowych badaniach rozpoczętych w roku 1984 w naszym ośrodku, mających na celu ocenę zależności pomiędzy stosowanymi technikami chirurgicznymi oraz odległymi wynikami leczenia raka jelita grubego, zebrałiśmy dane umożliwiające wyciągnięcie wniosków dotyczących standardów leczenia raka jelita grubego. Długi okres obserwacji pozwala przeprowadzić wiarygodną oce-

nę zmian uzyskiwanych wyników zależnie od zastosowanych metod leczenia [11].

Jeden z najpilniejszych problemów w onkologii to wczesne rozpoznawanie nowotworów. Stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania i rozpoczęcia leczenia determinuje ostateczny wynik leczenia [12]. W momencie rozpoznania tylko 50% chorych z rakiem jelita grubego może być poddanych radykalnej resekcji, podczas kiedy w przypadku pozostałych 50% chorych postępowanie chirurgiczne jest nieradykalne. Różnice w zakresie odległego przeżycia wymuszają wdrożenie odpowiednich programów mających na celu zapobieganie powstawania raka jelita grubego oraz upowszechnienie badań przesiewowych umożliwiających rozpoznanie raka jelita grubego w jego wczesnym stadium, lub nawet w okresie zmian przednowotworowych.

Na dzień dzisiejszy wyniki leczenia raka jelita grubego w stopniu I są zadowalające – pięcioletnie przeżycie osiąga 95% do 98% chorych [13]. Jednakże rozpoznanie raka jelita grubego w tak wczesnym stadium możliwe jest tylko dzięki przeprowadzaniu badań przesiewowych lub ze względu na lepsze zrozumienie zasad działań prewencyjnych przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, którzy mogą kierować chorych na odpowiednie badania diagnostyczne. W wielu krajach na świecie wysoki odsetek zachorowań na raka jelita grubego doprowadził do wdrożenia programów badań przesiewowych ze wskazaniem na objęcie nimi całej populacji powyżej 50 r.ż., jeśli osoby w tym wieku zgłaszają jakiegokolwiek objawy kliniczne lub mają dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka jelita grubego [14].

Poczynając od roku 1984 wszyscy pacjenci z rakiem jelita grubego leczeni w naszym ośrodku poddawani byli przedoperacyjnej lub śródoperacyjnej kolonoskopii w celu potwierdzenia rozpoznania, zlokalizowania nowotworu oraz ewentualnego zdiagnozowania synchronicznych zmian chorobowych. W 5,3% przypadków rozpoznanie synchronicznych zmian chorobowych zmieniło sposób postępowania chirurgicznego i przyczyniło się do rozszerzenia zakresu resekcji.

Umiejscowienie nowotworu w obrębie jelita grubego stanowi niezależny czynnik prognostyczny wyników leczenia. Przebieg choroby różni się u chorych z rakiem okrężnicy i u chorych z rakiem odbytnicy. U pacjentów z rakiem okrężnicy częściej obserwuje się odległe przerzu-

ty i rozsiew uogólniony niż wznowę miejscową, która jest z kolei częstsza u pacjentów z rakiem odbytnicy [15, 16]. Zależność pomiędzy przeżyciem i lokalizacją guza w odniesieniu do otrzewnej w obrębie miednicy pozostaje zagadnieniem kontrowersyjnym [17]. Pomimo potwierdzonego wpływu lokalizacji guza na odległe wyniki leczenia, nie udało nam się stwierdzić statystycznie znamiennej różnicy w zakresie tego zagadnienia. Chociaż pięcioletnie przeżycia pacjentów z rakiem okrężnicy były częstsze, sięgając 57,5%, nie udało się stwierdzić statystycznie znamiennej przewagi tego przypadku nad lokalizacją nowotworu w obrębie odbytnicy (55,5%).

Stopień nowotworu był porównywalny w przypadku obydwu lokalizacji, podobnie jak porównywalna była liczba radykalnych resekcji (R0) – tj. 66% w raju okrężnicy i 62% w raku odbytnicy.

Najistotniejszym czynnikiem prognostycznym odległego przeżycia i czasu do zaobserwowania wznowy jest stopień zaawansowania guza [18]. Uzyskane przez nas wyniki są porównywalne z wynikami innych autorów. Shelton i Wong podają, że pięcioletnie przeżycie osiągało 74% chorych z nowotworem w stopniu I, 63% z nowotworem w stopniu II, 46% z nowotworem w stopniu III i 6% z nowotworem w stopniu IV [19] – w naszym badaniu odsetek ten wyniósł 89,7% chorych w stopniu I, 70,5% chorych w stopniu II, 48% chorych w stopniu III i 9% chorych w stopniu IV. Według tych samych autorów pięcioletnie przeżycie w przypadku raka odbytnicy osiągało 72% chorych z nowotworem w stopniu I, 54% z nowotworem w stopniu II, 39% z nowotworem w stopniu III i 7% z nowotworem w stopniu IV [19] – w naszym badaniu odsetek ten wyniósł 84,2% chorych w stopniu I, 66% chorych w stopniu II, 43% chorych w stopniu III i 44% chorych w stopniu IV.

Najsilniejszym czynnikiem prognostycznym determinującym przeżycie chorych z rakiem jelita grubego była obecność odległych przerzutów (cecha M), następnie miejscowe stadium guza (cecha T) oraz przerzuty do węzłów chłonnych (cecha N). W stopniu III raka jelita grubego obecność przerzutów w węzłach chłonnych była bardziej istotnym czynnikiem niż stopień zaawansowania miejscowego (B=0,016), bez względu na pierwotne umiejscowienie guza. W stopniu IV raka jelita grubego, spośród wszystkich czynników histopatologicznych, znaczenie prognostyczne miała wyłącznie cecha M. Nasze wyniki pozostają w zgodzie z wynikami podawanymi przez innych autorów [20].

Obecność przerzutów w węzłach chłonnych wpływa negatywnie na odległe wyniki leczenia [21, 23]. Znamienne więcej przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych stwierdza się u chorych, u których guz penetruje poprzez *muscularis propria* ściany jelita. W takich przypadkach obecność przerzutów w węzłach chłonnych jak i nacieki ściany jelita stanowią niezależne czynniki prognostyczne [24-26]. Przewidywane odległe przeżycie zależy zwykle od liczby zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych. Analizy porównawcze pięcioletnich przeżyć w przypadku 1016 chorych z, lub bez, przerzutów opisanych przez Hermanka odzwierciedla statystycznie znamienne różni-

ce sięgające 69% w grupie N0, 48% w grupie N1 i 33% w grupie N2 [16].

W naszym materiale stwierdziliśmy obecność przerzutów w węzłach chłonnych u 401 operowanych chorych (30,1%). Liczba zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych stanowiła niezależny czynnik prognostyczny przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby (p<0,003 i p<0,007). Niemniej liczba zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych i jej stosunek do liczby wszystkich usuniętych węzłów chłonnych (rak okrężnicy p<0,01, rak odbytnicy p<0,003) była jeszcze bardziej znamienna dla przeżycia, co wskazuje na istotne znaczenia limfadenektomii, zwłaszcza u chorych z rakiem jelita grubego w stadium III.

Hojo i inni [27] zaobserwowali różnice w długości przeżycia chorych z przerzutami do węzłów chłonnych N1 (50-55%) i N2 (22-28%), co samo w sobie stanowi wystarczający argument na rzecz wykonywania limfadenektomii.

Według Hermanka radykalne wycięcie z jednoczesnym zniszczeniem odległych przerzutów w wątrobie lub w innych narządach sąsiadujących, z zastosowaniem techniki krio- lub termoablacji, pozwala uzyskać wyniki identyczne z obserwowanymi po resekcjach R0. W toku naszego badania również zaobserwowaliśmy, że takie działanie poprawia odległe wyniki w stadium IV raka jelita grubego [28-30].

Rozszerzona limfadenektomia ma istotne znaczenie prognostyczne. Pomimo że wyniki obserwowane po rozszerzonej limfadenektomii przedstawione przez autorów japońskich są zachęcające, to Enker i inni opisali podobne wyniki po standardowej limfadenektomii [31]. Korzyści płynące z zastosowania technik chirurgii onkologicznej są nadal przedmiotem dyskusji. W analizowanej grupie chorych zaobserwowaliśmy bezpośrednią zależność pomiędzy rozszerzoną limfadenektomią i przeżyciem chorych z rakiem jelita grubego, które osiągnęło 11,6% u chorych z rakiem okrężnicy i 14,5% u chorych z rakiem odbytnicy (p<0,001)

Standardowe postępowanie w raku jelita grubego łączy postępowanie chirurgiczne z chemo- i radioterapią. W chirurgii okrężnicy chemioterapia ma dobrze udokumentowane znaczenia. Według NIH Consensus Conference, NCCTG, EOCG i IMPACT [32] najistotniejszym czynnikiem w zakresie chemioterapii wywierającym wpływ na wyniki leczenia jest wybór odpowiedniej metody postępowania. Według Cunninghama i Findlaya chemioterapia znamienne wydłuża przeżycie pacjentów z rakiem jelita grubego i nie można obecnie kwestionować jej znaczenia. Slevin twierdzi nawet, że „Nie ma już miejsca na negowanie roli chemioterapii w raku jelita grubego” [33, 34].

Analiza czynników prognostycznych w raku jelita grubego nie byłaby kompletna gdyby nie poświęcić uwagi znaczeniu jakości leczenia. Decyzje podejmowane przez chirurgów oraz ich umiejętności mają ogromny wpływ na wynik postępowania leczniczego. Dopóki zakres resekcji lub potrzeba wykonywania resekcji *en block* z odpowiednim marginesem tkanek nie zostaną wystandaryzowane –

zakres wykonywanej limfadenektomii – istotnego elementu w zakresie chirurgii jelita grubego – nadal pozostanie kwestią kontrowersyjną.

Wnoskujemy zatem, że poszerzona limfadenektomia jest szczególnie istotna dla pomyślnego rokowania niezależnie od niezaprzeczalnego znaczenia precyzyjnego planowania zakresu resekcji jelita oraz decyzji dotyczących zamiarowanych wyników.

Prof. dr hab. med. Tadeusz Popiela

I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
ul. Kopernika 40, 31-501 Kraków
e-mail: mspopiel@cyf-kr.edu.pl

Piśmiennictwo

- van Krieken JHJM, van de Velde C. Past, present and future perspectives of colorectal cancer – on the brink of a new era? *EJC* 2002; 38: 855-7.
- Pisani P, Parkin DM, Bray F i wsp. Estimates of the world-wide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29.
- McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on post-operative morbidity and mortality and ultimate survival. *Br Med J* 1991; 302: 1501-5.
- Hermanek PJR, Wiebelth H, Riedl S i wsp. Long-term results of surgical therapy of colon cancer; results of colorectal cancer study group. *Chirurgia* 1994; 65: 287-97.
- Hermanek PJR, Mansmann U, Staimmer DS i wsp. The German experiences: the surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery. *Surg Oncol Clin North Am* 2000; 9: 33-49.
- Nornic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy of primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 904-11.
- Tebbutt NC i wsp. Systemic treatment of colorectal cancer. *EJC* 38, 2002, 1000-1015.
- Bering CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics Ca – A. *Cancer J Clin* 1993; 43: 7-27.
- Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, The Royal Collage of Surgeons of England. Guidelines for the management of Colorectal Cancer. 1996.
- Desch CE, Benson AB III, Smith TJ i wsp. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312-21.
- Popiela T. Współczesny algorytm diagnostyczno-terapeutyczny w raku jelita grubego. *Acta Endoscopica Pol* 1998; 8, 105-107.
- Kudo S, Kashida H, Nakajima T i wsp. Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *World J Surg* 1997; 21: 694-701.
- Jagoditsch M i wsp. Long-term prognosis for colon cancer related to consistent radical surgery: multivariate analysis of clinical, surgical and pathologic variables. *World J Surg* 2000; 24: 1264-70.
- Winawer SJ, Fletcher RH, Miller R i wsp. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
- Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-82.
- Hermanek P, Wiebelth H, Staimmer D i wsp. Prognostic factors of rectum carcinoma – experience of the German Multicentre Study SGCRC. German Study Group Colo-Rectal Carcinoma. *Tumori* 1995; 81 (3 suppl): 60-4.
- Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. The Royal Collage of Surgeons of England. Guidelines for the management of Colorectal Cancer. 1996.
- Walker J, Quirke P. Prognosis and response to therapy in colorectal cancer. *EJC* 2002; 38 880-6.
- Shelton A, Wong D. Colorectal cancer. In: Cameron J (ed.), *Current surgical therapy*. 6-th ed. : Mosby; 1998, 217-28, St. Louis; USA.
- Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS i wsp. Prognostic indicators of colon tumors: the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57: 1866-70.
- Glass R, Ritchie J, Thompson H i wsp. The results of surgical treatment of cancer of the rectum by radical resection and extended abdomino-iliac lymphadenectomy. *Br J Surg* 1985; 72: 599-601.
- Harnsberger JR, Vernava A i wsp. Radical abdominopelvic lymphadenectomy: historic perspective and current role in the surgical management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 73-87.
- Kratochwil M, Richter P, Legutko J, Popiela T. Prognostic factors in local and systemic recurrence after surgery of rectal carcinoma. *38 World Congress of Surgery, International Surgical Week, ISW, Vienna 1999*. Abstr. Book nr. 226. s.57.
- Kraemer M, Wiratkaup S, Seow-Choen F i wsp. Stratifying risk factors for follow-up. A comparison of recurrent and nonrecurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 815-21.
- Moriya Y, Sugihara K, Akasu T i wsp. Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced rectal cancer. *World J Surg* 1997; 21: 728-32.
- Sitzler PJ, Seow-Choen F, Ho YH i wsp. Lymph node involvement and tumor depth in rectal cancers: an analysis of 805 patients. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1472-6.
- Hojo K, Koyama Y, Moriya Y. Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. *Am J Surg* 1982; 144: 350-4.
- Coppa GF, Eng K, Ranson JH. i wsp. Hepatic resection for metastatic colon and rectal cancer. *Ann Surg* 1985; 202: 203-8.
- Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC i wsp. Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 174-9.
- Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M i wsp. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *British J Surg* 1997; 84: 977-80.
- Enker WE, Thaler HT, Cranor ML i wsp. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J American College Surg* 1995; 181: 335-46.
- Haller DG, ECOG. Phase III randomized comparison of adjuvant low-dose CF/5-FU vs high-dose CF/5-FU vs low-dose CF/5-FU/LEV vs 5-FU/LEV following curative resection in selected patients with dukes B2 and C carcinoma of the colon, EST-2288, Clinical trial, closed 07/30/1992.
- Slevin M. Adjuvant treatment for colorectal cancer *British Med J* 1996; 312: 392-3.
- Slevin ML, Papamichael D, Rougier P et. Is there standard adjuvant treatment for colon cancer? *Eur J Cancer* 1998; 34: 1652-63.

Otrzymano: 15 lipca 2005

Przyjęto do druku: 3 sierpnia 2005