

Artykuły oryginalne

**Zastosowanie całkowitego wycięcia mezorectum (TME)
u pacjentów z rakiem odbytnicy – doświadczenia
Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu**

Marek Bębenek, Marek Pudełko, Karol Cisarz

Wstęp. Rokowanie u chorych operowanych z powodu raka odbytnicy uległo znacznej poprawie, odkąd wprowadzona została technika całkowitego wycięcia mezorectum (TME). Wyniki leczenia polepszyły się także w Polsce, ale i tak współczynniki przeżycia są nadal niższe, a częstotliwość wznów miejscowych wyższa, niż w krajach zachodnich. Celem pracy było wykazanie, że właściwie wykonane TME może znacząco poprawić wyniki leczenia onkologicznego w Polsce.

Pacjenci i metody. Analizie retrospektywnej poddano dane 370 chorych na raka odbytnicy, leczonych operacyjnie w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu w okresie od 1 kwietnia 1998 do 6 maja 2004 r. W zależności od zastosowanej procedury chirurgicznej badany materiał podzielono na dwie grupy: 1) TME (n=260, 70%) i 2) inna (niezdefiniowana) operacja (n=110, 30%). Następnie dokonano międzygrupowego porównania: 1) odsetka obserwowanych przeżyć 1-rocznych i 5-letnich, 2) średniej długości przeżycia w ciągu pierwszego roku od wykonania zabiegu, 3) średniej długości przeżycia w ciągu pięciu lat od wykonania zabiegu, 4) odsetka 5-letnich przeżyć względnych, i 5) odsetka izolowanych wznów miejscowych stwierdzonych w ciągu pięciu lat od wykonania zabiegu.

Wyniki. Badanie wykazało, że zarówno średnia długość przeżycia w okresie 5-letniej obserwacji, jak i odsetek 5-letnich przeżyć względnych były istotnie korzystniejsze w grupie pacjentów operowanych techniką TME. Pięćdziesięciu siedmiu chorych poddanych TME przeżyło 5 lat po zabiegu, co odpowiada 63,3% przeżyć obserwowanych i 81,6% przeżyć względnych. Dla porównania, w grupie chorych na raka odbytnicy operowanych techniką inną niż TME odsetek 5-letnich przeżyć obserwowanych i względnych wyniósł odpowiednio 36,7% i 45,5%. Co więcej, izolowaną wznowę miejscową stwierdzono jedynie u 6,7% chorych poddanych TME, w przeciwieństwie do 23% przy użyciu starej metody.

Podsumowanie. Przeprowadzone badanie potwierdziło, że wykonanie TME jest najistotniejszą i najbardziej wiarygodną determinantą przeżycia chorych na raka odbytnicy, a co za tym idzie, wskazane jest wprowadzenie tej techniki jako krajowego standardu postępowania onkologicznego w Polsce.

Słowa kluczowe: rak odbytnicy, mezorektum, przeżycia, Dolny Śląsk

Wstęp

Rak jelita grubego i odbytnicy stanowi jeden z podstawowych problemów zdrowotnych w krajach rozwiniętych. Jest on drugą z kolei przyczyną zgonów z powodu raka. Mniej więcej jedna trzecia wszystkich nowotworów jelita grubego rozwija się w obrębie odbytnicy. Ocenia się, że w Polsce na raka odbytnicy zapadają średnio 3842 osoby rocznie [1].

Podstawową metodą leczenia raka odbytnicy jest postępowanie chirurgiczne, w połączeniu z terapią adiuwantową lub neoadiuwantową. Ten sposób leczenia, bez całkowitego usunięcia krezki odbytnicy, powodował częste wznowy miejscowe i gorszy odsetek przeżyć [2]. Przed wprowadzeniem przez Milesa złożonej radykalnej resekcji brzuszno-kroczonej (*abdominoperineal excision* – APE) wznowy miejscowe obserwowano u 100% chorych leczo-

nych chirurgicznie z powodu raka odbytnicy [3]. APE, lub resekcja przednia (AR), bez zwrócenia uwagi na TME, metody, które do pierwszej połowy lat osiemdziesiątych XX wieku uważane były za złoty standard w chirurgii odbytnicy, wiązały się z wystąpieniem wznowy miejscowej nawet w 20-40% przypadków. Te konwencjonalne procedury wykonywane były zwykle metodą „ślepej” (bez kontroli wzroku i przeprowadzanej na tępo), częściowej resekcji mezorektum, co wiązało się nie tylko z częstymi wznowami, ale również z istotnymi zaburzeniami w zakresie czynności płciowych i oddawania moczu [4-5].

Wprowadzenie techniki całkowitego wycięcia krezki odbytnicy (*total mesorectal excision* – TME) pozwoliło znacznie poprawić wyniki leczenia raka odbytnicy [6]. Koncepcja TME sprowadza się do usunięcia całej krezki odbytnicy bez pozostawienia materiału resztkowego, zarówno wokół, jak i dystalnie, jako nieodłączny element zarówno AR i APR. Dokładne preparowanie „na ostro” powinno być prowadzone pod kontrolą wzroku w beznaczyniowej przestrzeni pomiędzy blaszką ścienną a trzew-

ną powięzi miednicy aż do mięśni dna miednicy małej. W rezultacie usunięta krezka odbytnicy jest nieuszkodzona i pokryta jest przez blaszkę trzewną powięzi miedniczej. Margines jelita może być ograniczony do 1-2 cm [7, 8].

Wprowadzenie techniki TME do codziennej praktyki klinicznej znamienne obniża odsetek występowania wznów miejscowych i wydłuża czas przeżycia chorych z rakiem odbytnicy [7-12]. Również w Polsce wprowadzenie tej metody znacznie poprawiło wyniki leczenia, niemniej są one nadal o około 20% gorsze niż w krajach zachodnich. Zależnie od ośrodka odsetek wznów miejscowych waha się w przedziale od 24 do 45%.

Celem niniejszej pracy jest wykazanie, że TME znamienne poprawia wyniki leczenia pod warunkiem, że jest prawidłowo przeprowadzone. Jako ilustrację przedstawiamy porównanie obserwowanych w tym samym ośrodku wyników leczenia chorych z rakiem odbytnicy, u których zastosowano dwie różne techniki operacyjne – z zastosowaniem TME i bez zastosowania.

Pacjenci i metody

Przeprowadziliśmy retrospektywną analizę historii chorób 370 chorych z rakiem odbytnicy operowanych w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu w okresie od 1 kwietnia 1998 do 6 maja 2004 roku. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy, w zależności od rodzaju wykonanej operacji. Grupę pierwszą (n=260; 70%) stanowili chorzy, u których wykonano TME; grupę drugą (n=110; 30%) chorzy operowani z zastosowaniem innej (niezdefiniowanej) techniki chirurgicznej.

Grupy nie różniły się między sobą co do stadium choroby. Staging przedoperacyjny obejmował we wszystkich przypadkach, poza typowymi badaniami, endoskopowe badanie ultradźwiękowe.

W obu grupach w przypadku wszystkich pacjentów z chorobą w stadium II lub III przeprowadzano krótkie napromienianie przedoperacyjne (5 x 5 Gy). Jeśli guz był nieruchomy (T4), w okresie przedoperacyjnym wykonywano długotrwałe napromienianie w połączeniu z terapią 5-fluorouracylem. Przedoperacyjne leczenie neoadiuwantowe pomijano tylko u chorych z nowotworem w stadium I. Prowadzona w razie konieczności terapia adiuwantowa była taka sama w obu grupach.

Dla obu grup określono następujące parametry: (1) odsetek przeżyć obserwowanych jednorocznych i pięcioletnich (2) średni czas przeżycia (w miesiącach) podczas pierwszego roku po operacji (3) średni czas przeżycia (w latach) w ciągu pięciu lat po operacji (4) odsetek względnych przeżyć pięcioletnich oraz (5) odsetek izolowanych wznów obserwowanych w czasie pięciu lat od operacji.

Stan zdrowia chorych objętych badaniem był weryfikowany podczas badań kontrolnych; dane dotyczące przeżycia były dodatkowo weryfikowane w oparciu o coroczną kontrolę statystyczną wg numerów PESEL.

Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem programu Statistica 5, wersja 97 (StatSoft®, Polska). Odsetki

przeżyć pięcioletnich w grupach porównano stosując test Z ($p \leq 0,05$).

Wyniki

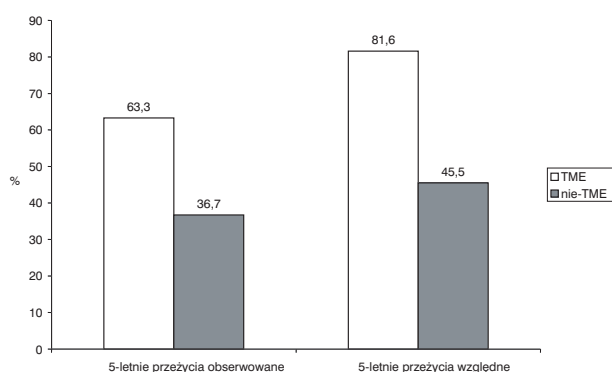
W okresie od 1 kwietnia 1998 do 6 maja 2004 w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu wykonano 518 operacji w obrębie jelita grubego. Spośród nich 370 (71%) przeprowadzonych było z powodu raka odbytnicy, w tym w 260 przypadkach (70%) zastosowano technikę TME (Tab. I).

Liczba operacji raka odbytnicy wykonywanych z zastosowaniem TME znamienne wzrastała we wspomnianym przedziale czasowym. W latach 1998-2000 TME zastosowano podczas 90 operacji, a w okresie od 2001 do 2004 r. – w przypadku 170 operacji (Tab. I).

W grupie chorych, u których zastosowano technikę TME, odsetek przeżyć jednorocznych wyniósł 90% (n=232). Średni czas przeżycia osiągnął $11,2 \pm 2,8$ miesiąca (mediana: 12 miesięcy). Średni czas przeżycia chorych, którzy zmarli w ciągu pierwszego roku po operacji, wyniósł $4,1 \pm 4,0$ miesiąca (mediana: 3 miesiące).

W grupie chorych, u których zastosowano technikę inną niż TME, odsetek przeżyć jednorocznych wyniósł 86% (n=96). Średni czas przeżycia osiągnął $10,9 \pm 3,0$ miesiąca (mediana: 12 miesięcy). Średni czas przeżycia chorych, którzy zmarli w ciągu pierwszego roku po operacji, wyniósł $4,3 \pm 3,4$ miesiąca (mediana: 4 miesiące).

W przypadku pacjentów, u których wykonano TME, pięcioletnią obserwacją udało się objąć 90 chorych. W grupie tej średnie przeżycie wyniosło $3,2 \pm 1,9$ roku (mediana: 4 lata). 57 chorych przeżyło 5 lat, co odpowiada kolejno 63,3% i 81,6% przeżyć obserwowanych i względnych (Ryc. 1).



Ryc. 1. 5-letnie obserwowane i względne przeżycia pacjentów operowanych sposobem TME i nie-TME

Tab. I. Liczba operacji doszczętnych na jelicie grubym przeprowadzona w Dolnośląskim Centrum Onkologii w latach 1998-2004

Lata	Jelito grube	Okrężnica	Odbytnica	TME	Nie-TME
1998 (1 kwietnia)-2000	206	68	138	90	48
2001-2004 (6 maja)	312	80	232	170	62
Razem	518	148	370	260	110

Tab. II. 5-letnie przeżycia względne operowanych sposobem TME i nie-TME ($p \leq 0,05$)

Grupa chorych	5-letnie przeżycia względne [%]	Odchylenie standardowe [%]	Z wartość	p
TME	81,6	6,5	2,846	0,002
Nie-TME	45,5	10,9		

W grupie pacjentów operowanych radykalnie z powodu raka odbytnicy bez zastosowania techniki TME pięcioletnią obserwacją udało się objąć 30 chorych. Średni czas przeżycia osiągnął $2,7 \pm 1,9$ roku (mediana: 2 lata). 11 chorych przeżyło pięć lat, co odpowiada kolejno 36,7% i 45,5% przeżyć obserwowanych i względnych (Ryc. 1).

Odsetek względnych przeżyć pięcioletnich był znacznie wyższy w grupie chorych operowanych z zastosowaniem techniki TME ($p=0,002$, Tab. II).

Co więcej, w czasie pięcioletniej obserwacji grupy chorych operowanych z zastosowaniem techniki TME stwierdziliśmy zaledwie 6/90 (6,7%) przypadków wystąpienia izolowanej wznovy miejscowej, podczas gdy przy zastosowaniu techniki „na tępo” przypadków takich zaobserwowaliśmy 7/30 (tj. 23%).

Dyskusja

Przedstawione przez nas wyniki dowodzą, że zarówno średnie przeżycia osiągane w czasie pięcioletniego okresu obserwacji, jak i odsetki pięcioletnich przeżyć były znacznie lepsze w grupie chorych operowanych z zastosowaniem techniki TME niż w grupie chorych operowanych z zastosowaniem innych radykalnych technik operacyjnych. Izolowana wznova miejscowa obserwowana była w przypadku 6,7% chorych operowanych z zastosowaniem techniki TME, w porównaniu do 23% w przypadku chorych operowanych z zastosowaniem innych metod. Należy tu wyraźnie podkreślić, że operowani chorzy nie różnili się pod względem stopnia zaawansowania nowotworu, a zatem czynnik ten nie mógł modyfikować okresów przeżycia, natomiast jedynymi kryteriami kwalifikującymi chorego do zabiegu z wykorzystaniem techniki TME były umiejętności i decyzja chirurga kwalifikującego chorego do operacji.

Dane dotyczące przeżycia i częstości występowania wznovy miejscowej po operacji raka odbytnicy z zastosowaniem techniki TME są zbieżne z danymi z prac innych autorów. Skumulowane pięcioletnie ryzyko wznovy miejscowej oraz skorygowane pięcioletnie przeżycia wyniosły w grupie pierwszych opisanych 122 chorych zoperowanych z zastosowaniem techniki TME odpowiednio 2,7% i 87,5% [8]. Podobne wyniki uzyskano w grupie 246 pacjentów zakwalifikowanych jako chorzy z możliwością wyleczenia (Dukes B i C). W tej grupie wznova miejscowa wystąpiła zaledwie u 18 chorych, a pięcioletnie przeżycie związane z chorobą nowotworową osiągnęło 74,2% [9]. W kolejnej grupie chorych, u których operację raka odbytnicy wykonywano albo z dostępu brzuszno-kroczonego albo techniką resekcji przedniej, stwierdzono podczas czteroletniej obserwacji znamienne obniżenie się odsetka

wznów miejscowych i znamienne wydłużenie odsetka przeżyć [10].

Ostatecznie, w grupie 85 chorych, u których zastosowano technikę TME z zamiarem wyleczenia, odsetek wznów miejscowych wyniósł 4%, pięcioletnie przeżycie całkowite sięgnęło 65%, a przeżycia pięcioletnie związane z chorobą nowotworową – aż 85% [11].

Zastosowanie techniki TME wiąże się nie tylko z wydłużeniem okresów przeżycia i zmniejszeniem odsetka wznów miejscowych, ale również z częstszym zachowaniem zwieraczy oraz z zachowaniem autonomicznych nerwów miednicy małej. Pozwala to poprawić jakość życia chorych, zmniejszając ryzyko kolostomii i impotencji [12].

Dalsze wydłużenie przeżyć oraz ograniczenie odsetka wznów miejscowych można uzyskać, stosując krótkotrwałe napromienianie przedoperacyjne [13].

Warto zauważyć, że w naszym materiale porównanie wyników leczenia operacyjnego raka odbytnicy z zastosowaniem techniki TME lub bez zastosowania, pozwoliło wprowadzić na znaczną poprawę przeżyć odległych, ale nie wpływało na rokowanie podczas krótkiej obserwacji po operacji. Odsetki przeżyć rocznych oraz średni czas przeżycia osiągany podczas rocznej obserwacji były w obu grupach podobne. Zwraca uwagę fakt, że chorzy, którzy nie przeżyli jednego roku po operacji umierali, w większości, podczas pierwszych 3-4 miesięcy. Należy zatem uznać, że okres ten jest krytyczny w zakresie rokowania krótkotrwałego u chorych z rakiem odbytnicy.

W przedstawionym materiale obserwowaliśmy stosunkowo wysokie odchylenia standardowych wartości średnich okresów przeżycia. A zatem istnieją również inne, poza techniką chirurgiczną, czynniki wpływające na rokowanie. Doniesienia na ten temat pojawiają się w literaturze – mówi się o wieku chorych, stadium zaawansowania klinicznego nowotworu oraz o umiejętnościach i doświadczeniu operatora [14-16]. Ponieważ ostatnie dwa czynniki mają, poza zastosowaną techniką operacyjną, największy wpływ na uzyskanie kontroli miejscowej, konieczne staje się wystandaryzowanie technik chirurgicznych i precyzyjna kontrola jakości postępowania. Ma to na celu dalszą poprawę skuteczności TME. Należy pamiętać, że przedstawione przez nas wyniki leczenia chirurgicznego raka odbytnicy uzyskane dzięki zastosowaniu techniki TME są znacznie lepsze, niż wyniki chirurgicznego leczenia raka odbytnicy uzyskane zarówno z innych ośrodków w województwie dolnośląskim, jak i z całej Polski [17, 18].

Pragniemy raz jeszcze zaznaczyć, że nasze obserwacje dowiodły, że TME jest najistotniejszym i zarazem miarodajnym czynnikiem determinującym przeżycie chorych z rakiem odbytnicy (pod warunkiem wykonania przez

sprawnego i doświadczonego chirurga) i że powinno zostać wprowadzone jako standardowe postępowanie na terenie całego kraju. W Szwecji technika TME wraz z napromienianiem przedoperacyjnym została wprowadzona jako standard w roku 1985. Wyniki przeprowadzonych tam ostatnio badań epidemiologicznych wykazały, że przeżycie chorych operowanych z powodu raka odbytnicy nadal jeszcze ulega wydłużeniu [19].

Dr n. med. Marek Bębenek
Dolnośląskie Centrum Onkologii
pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
e-mail: bebmar@dco.com.pl

Piśmiennictwo

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J i wsp (eds). *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. VIII. Lyon: IARC Scientific Publication No.155, 2002.
2. Wiggers T, Mannaerts GH, Marinelli AWi wsp. Surgery for locally recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2003; 5: 504-7.
3. Miles E. *Cancer of the rectum*. The Lettsomian Lectures. London: Harrison & Sons, 1923.
4. McDermott FT, Hughes ES, Pihl E, Johnson WR, Price AB. Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a series of 1008 patients. *Br J Surg* 1985; 72: 34-7.
5. Nymann T, Jess P, Christiansen J. Rate and treatment of pelvic recurrence after abdominoperineal resection and low anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 799-802.
6. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med* 1979; 22: 277-81.
7. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341: 457-60.
8. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-82.
9. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML i wsp. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 335-46.
10. Arbmán G, Nilsson E, Hallbook O i wsp. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 375-9.
11. Bjerkeset T, Edna TH. Rectal cancer: the influence of type of operation on local recurrence and survival. *Eur J Surg* 1996; 162: 643-8.
12. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD i wsp. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-9.
13. Peeters KC, Kapiteijn E, van de Velde CJ, Dutch ColoRectal Cancer Group. Managing rectal cancer: the Dutch experience. *Colorectal Dis* 2003; 5: 423-6.
14. Mahteme H, Pahlman L. Good colorectal cancer surgery. *Tech Coloproctol* 2005; 9: 1-7.
15. Martling A, Cedermark B, Johansson H i wsp. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1008-13.
16. Hermanek P, Wiebelt 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 (Suppl. 3): 60-4.
17. Błaszczyk J, Pudelko M, Cisarż K. *Nowotwory złośliwe w woj. dolnośląskim w roku 2003*. Wrocław: Dolnośląski Rejestr Nowotworów, 2005.
18. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, 2003.
19. Birgisson H, Talback M, Gunnarsson U i wsp. Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 845-53.

Otrzymano: 4 stycznia 2006 r.

Przyjęto do druku: 4 lutego 2006 r.