

Zmiany poglądów odnośnie do postępowania terapeutycznego u chorych na raka odbytnicy

Przegląd współczesnych strategii pierwotnego leczenia chorych na raka odbytnicy

Lauren Kosinski, MD, MS, Angelita Habr-Gama, MD, PhD, Kirk Ludwig, MD, Rodrigo Perez, MD, PhD

CA Cancer J Clin 2012, 62: 173-202.

Zasady postępowania terapeutycznego u chorych na raka odbytnicy istotnie zmieniły się w ciągu ostatnich 30 lat i nadal ulegają modyfikacjom. Niektóre zmiany są zgodne z kierunkami postępu w innych nowotworach, takimi jak doskonalenie techniki chirurgicznej z intencją zachowania narządu, wybiórcze stosowanie leczenia neoadiuwantowego (i adiuwantowego) oraz opracowywanie kryteriów pozwalających na wdrożenie postępowania dostosowanego indywidualnie do danego chorego. Inne modyfikacje uwzględniają swoiste uwarunkowania, w tym czynność odbytnicy, budowę anatomiczną narządu oraz swoiste techniki chirurgiczne. Złożoność zagadnienia wynika z różnorodności klasyfikacji stopnia zaawansowania (każdą cechując pewne ograniczenia), alternatywnych schematów leczenia neoadiuwantowego oraz konkurencyjnych strategii leczenia skojarzonego z uwzględnieniem odmiennych sekwencji stosowania poszczególnych metod, co dotyczy także chorych bez przerzutów nowotworu. Co ważne, wyniki obserwacji w zakresie odpowiedzi terapeutycznych po leczeniu neoadiuwantowym zmieniły niektóre z tradycyjnych poglądów na przebieg raka odbytnicy. Określenie priorytetów i zintegrowanie złożonych danych powinno ułatwić ustalenie optymalnego planu postępowania terapeutycznego.

WPROWADZENIE

Dlaczego przegląd metod postępowania u chorych na raka odbytnicy jest istotny?

Celem pierwszej części niniejszego opracowania jest omówienie zalet i ograniczeń klasyfikacji stopnia zaawansowania raka odbytnicy, technik chirurgicznych i strategii radioterapii (RT) oraz leków wykorzystywanych w chemioterapii (CTx). Stwarza to podstawę do zrozumienia drugiej, ważniejszej części artykułu, w której dokonano integracji dostępnych danych i przedstawiono możliwości ustalenia racjonalnych, spójnych zasad postępowania terapeutycznego. Autorzy omawiają też perspektywy dalszego postępu w leczeniu chorych na raka odbytnicy oraz przedstawiają najważniejsze doniesienia, które wpłynęły na zmianę tradycyjnych poglądów odnośnie do po-

Dr Kosinski,

Assistant Professor,
Division of Colorectal Surgery,
Department of Surgery,
Medical College of Wisconsin,
Milwaukee, WI,
Stany Zjednoczone.

Dr Habr-Gama,

Professor of Surgery,
University of São Paulo School
of Medicine, Chair,
Division of Colorectal Surgery,
Angelita and Joaquim Gama
Institute,
São Paulo,
Brazylia.

Dr Ludwig,

Vernon O. Underwood Professor,
Associate Professor,
Chief, Division of Colorectal
Surgery,
Department of Surgery,
Medical College of Wisconsin,
Milwaukee, WI,
Stany Zjednoczone.

Dr Perez,
Staff Surgeon,
Colorectal Surgery Division,
Department of Gastroenterology,
University of São Paulo School
of Medicine, Angelita and Joaquim
Gama Institute,
São Paulo,
Brazylia.

Adres do korespondencji:

Lauren Kosinski, MD, MS,
Department of Surgery,
Medical College of Wisconsin,
9200 W Wisconsin Ave,
Milwaukee,
WI 53226,
USA;
e-mail: lkosinski@mcw.edu

Autorzy dziękują Johnowi
Markowski, MD,
i Geraldowi Markowski, MD,
za ich udział w opracowaniu
niepublikowanego dotąd
algorytmu planowania leczenia,
uwzględniającego umiejscowienie
nowotworu, cechy określające
stopień jego zaawansowania
oraz odpowiedź na leczenie
neoadiuwantowe.

Badania rezonansu magnetycznego
i interpretację ich wyników
przeprowadził Paul Knechtges, MD.

Dziękujemy również
Marcosowi Metzrowi
za wykonanie ilustracji.

Oświadczenie:

Autorzy nie zgłaszają
konfliktu interesów związanego
z niniejszym artykułem.

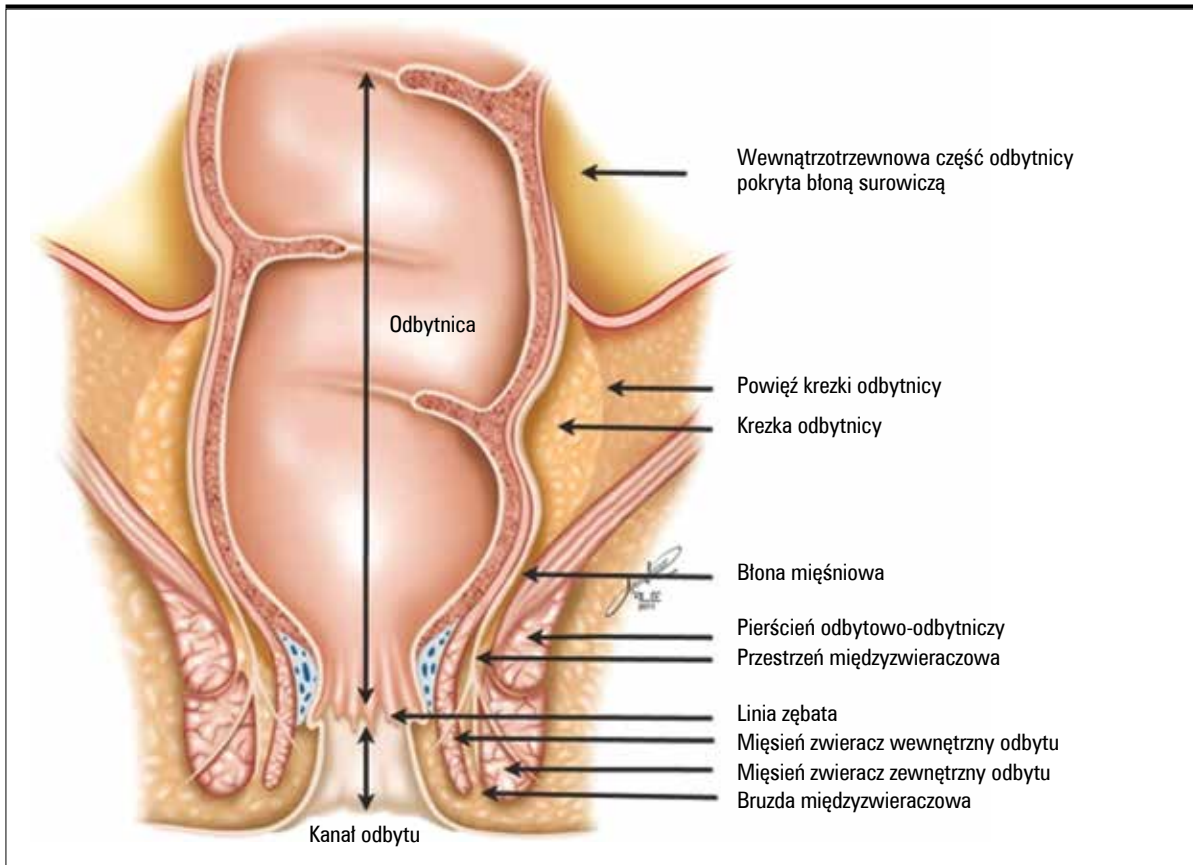
stępowania. W artykule opublikowanym na łamach *CA Cancer Journal for Clinicians* w 1965 r., a zatem przed wprowadzeniem endoskopii, postulowano konieczność wczesnego ustalenia rozpoznania.¹ U większości chorych raka odbytnicy rozpoznawano wówczas w III lub IV stopniu zaawansowania (w tym czasie opracowano klasyfikację stopnia zaawansowania American Joint Committee on Cancer). Mimo zredukowania umieralności okołooperacyjnej, nadal utrzymywała się ona na poziomie 12-25%, a połowa chorych umierała z powodu progresji raka odbytnicy. Dawniej jedyną metodą leczenia był radykalny zabieg chirurgiczny. Leczenie chirurgiczne nadal pozostaje zasadniczym elementem postępowania, a bezpośrednią przyczyną poprawy wyników jest doskonalenie techniki operacyjnej. Oprócz osiągnięć chirurgii, liczba ocenianych czynników wpływających na dobór postępowania terapeutycznego uległa zwielokrotnieniu. Prowadzenie leczenia przez zespół złożony z wielu specjalistów jest niezbędne nie tylko z powodu konieczności oceny znaczenia tych czynników, ale również przeprowadzenia pełnego zakresu badań diagnostycznych w celu ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu oraz przyjęcia optymalnej strategii postępowania. Udowodniono, że regularne spotkania zespołu terapeutycznego znacząco przyczyniły się do poprawy wyników leczenia chorych na raka odbytnicy.^{2,3} Zasadnicze znaczenie dla uzasadnienia nadal kontrowersyjnego poglądu o konieczności indywidualizowania leczenia ma coraz głębsze przekonanie, że przebieg nowotworu w poszczególnych przypadkach może być znacząco różny, o czym może świadczyć zmienność odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe. Wyjściowy stopień zaawansowania raka odbytnicy nie musi być czynnikiem najlepiej przepowiadającym wynik leczenia i najprawdopodobniej nie powinien być jedynym czynnikiem decydującym o wyborze metody postępowania. Wyniki dotyczące oceny skuteczności różnych metod leczenia świadczą o tym, że wybór najwłaściwszej strategii postępowania może zależeć od czynników związanych z chorym. W opublikowanych wytycznych postępowania terapeutycznego pogląd ten nie jest jeszcze typowo uwzględniany.

WARUNKI ANATOMICZNE

Co sprawia, że rak odbytnicy może się wywodzić z kanału odbytu? Dlaczego zachowanie zwieracza odbytu podczas operacji raka odbytnicy jest trudne? Dlaczego dawniej tak często dochodziło do miejscowych nawrotów (local recurrence, LR) po resekcji raka odbytnicy? Znajomość kilku drobnych, ale mających zasadnicze znaczenie szczegółów budowy anatomicznej odbytu i odbytnicy pozwala odpowiedzieć na niektóre z tych pytań, kluczowych dla postępowania w przypadku raka odbytnicy (ryc. 1). Opracowano dwie definicje kanału odbytu. Kanał mięśnia zwieracza odbytu uznaje się za czynnościowy (lub tzw. chirurgiczny) kanał odbytu, którego granicą bliższą jest mięsień dźwigacz odbytu, a granicą dalszą brzeg odbytu. Embriologicznie kanał odbytu powstaje dogłowo od linii zębatej, która jest miejscem połączenia składowej endodermalnej dalszej części jelita pierwotnego ze składową ektodermalną i kończy się na poziomie brzegu odbytu. Błona śluzowa odbytnicy wyściela czynnościowy kanał odbytu ponad linią zębatą i strefą przejściową, co tłumaczy możliwość wywodzenia się raka gruczołowego odbytnicy z okolicy czynnościowo zaliczanej do kanału odbytu. Zjawisko to utrudnia zachowanie zwieracza odbytu podczas operacji. Ryzyko LR uległo zmniejszeniu dzięki poznaniu znaczenia

i zachowaniu integralności krezki odbytnicy (mesorectum) oraz otaczającej ją powięzi miednicznej (mesorectal fascia, MRF). W odróżnieniu od pokrytej błoną surowiczą śródbrzuszej części jelita grubego, większa część odbytnicy jest zlokalizowana pozaotrzewnowo. Poniżej zachyłka otrzewnej krezka odbytnicy stanowi okrężną, tłuszczową powłokę zawierającą węzły chłonne okołoodbytnicze (lymph nodes, LN) i okalającą błonę mięśniową. Jej grubość dochodzi miejscami do kilku centymetrów, ale w najniższym miejscu zwęża się i odsłania dalszą część odbytnicy jako kanał mięśniowy przechodzący w mięsień zwieracz wewnętrzny odbytu. Zanikanie krezki odbytnicy odgrywa kluczową rolę w zrozumieniu, dlaczego skuteczność leczenia jest mniejsza u chorych na nowotwory zlokalizowane w najniższej części odbytnicy. Guz naciekający błonę mięśniową nie jest odgradzony od zwieracza krezką odbytnicy, dlatego uzyskanie wolnego marginesu chirurgicznego bywa niemożliwe. Kolejnym uwarunkowaniem anatomicznym jest geometryczne ograniczenie narządu przez kości miednicy, które utrudniają dostęp chirurgiczny do dalszej części odbytnicy, i dobre uwidocznienie pola operacyjnego. Szczególnie trudne jest wówczas operowanie chorych, u których masa guza odbytnicy jest duża.

RYCINA 1



Warunki anatomiczne odbytnicy i odbytu.

Należy wspomnieć, że nie ustalono definitywnie dokładnej granicy bliższej części odbytnicy, a zmienna jest też interpretacja brzegu odbytu. W National Cancer Institute Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer przyjęto, że granica między odbytnicą a esicą znajduje się w odległości ponad 12 cm od brzegu odbytu.⁴ Bruzda między zwieraczami jest wyczuwalna, co umożliwia powtarzalne określenie granic brzegu odbytu, który jest najczęściej uznawanym punktem odniesienia podczas ustalania górnej granicy guza nowotworowego. Nie wszyscy jednak przyjmują to założenie i uznają za brzeg odbytu granicę między pośladkiem a kanałem odbytu. Takie podejście w połączeniu z naturalną zmiennością długości kanału odbytu sprawia, że górna granica guza jest określana różnorodnie.

Uwarunkowania anatomiczne odbytnicy powodują wprawdzie utrudnienia w trakcie operacji, ale za nieskuteczność chirurgicznego leczenia chorych na nowotwory dolnej części odbytnicy odpowiada jednak głównie niewystarczająca znajomość anatomii.

Wstępna ocena kliniczna

Oprócz ustalenia pewnego rozpoznania raka gruczołowego odbytnicy na podstawie oceny wycinków pobranych drogą biopsji, która wymaga niekiedy znieczulenia, lub nawet na podstawie wycięcia zmiany w całości, ocena kliniczna prowadząca do ustalenia stopnia zaawansowania i wyboru metody leczenia opiera się na określeniu cech charakteryzujących guz nowotworowy i chorego. Pierwszym krokiem w określaniu stopnia zaawansowania nowotworu jest badanie palcem przez odbyt. Doświadczony lekarz powinien ocenić wielkość zmiany, część obwodu odbytnicy zajęta przez naciek (w procentach), umiejscowienie i strukturę guza, wysokość położenia oraz ruchomość (czy jest on ruchomy, związany z otaczającymi tkankami, czy całkowicie wmurowany w ścianę odbytnicy, co przemawia za jej głębokim naciekaniem).⁵ Niekiedy wyczuwalne są powiększone LN krezki odbytnicy. Badanie dwuręczne przegrody odbytniczo-pochwowej informuje o jej naciekaniu. Powiększenie węzłów chłon-

RYCINA 2



Endoskopowa ocena guza odbytnicy. (Część górna) Przed neoadiuwantową radiochemioterapią (cT3N0M0) i po 6 tygodniach od zakończenia neoadiuwantowej radiochemioterapii (ypT0N0M0). (Część dolna) Po 6 tygodniach od zakończenia neoadiuwantowej radiochemioterapii: ypT3N0M0, przetrwałe ognisko inwazyjnego raka wielkości 1,5 cm).

nych pachwinowych świadczy o występowaniu przerzutów. Badanie przez odbytnicę ma zasadnicze znaczenie i jest niezbędnym elementem oceny resekcyjności nowotworu oraz możliwości zachowania zwieracza. Badanie przedmiotowe jamy brzusznej może przemawiać za rozsiewem raka, jeśli stwierdza się wodobrzusze, wszczepy nowotworu w powłokach brzusznych lub pępku (węzeł siostry Marii Józefiny) albo guzowato powiększoną wątrobę.

Umiejscowienie i charakterystyka guza

Decyzje chirurga dotyczące możliwości zachowania zwieracza odbytu, wyboru techniki operacyjnej oraz możliwości resekcji wymagają bardzo dokładnego

ustalenia położenia guza odbytnicy, przy czym nie tylko wysokości, na jakiej znajduje się on w odbytnicy, lecz również zakresu naciekania w wymiarze poprzecznym. Bardzo przydatne są w tej ocenie anoskopia i sigmoidoskopia giętkim wziernikiem. Dokładne ustalenie położenia guza, zwłaszcza znajdującego się poza zasięgiem palca badającego, umożliwia jednak proktoskopia sztywnym wziernikiem. To niedrogi badanie wykonywane przenośną aparaturą pozwala na precyzyjniejsze określenie wysokości położenia guza w odbytnicy i jego zasięgu radialnego niż badanie endoskopowe wykonywane giętkim wziernikiem, biorąc pod uwagę możliwą nieścisłość w lokalizowaniu zmian (omówione w części dotyczącej warunków anatomicznych).⁶ Należy odnotować wielkość guza (długość naciekania i odsetkowy zakres zajętego obwodu ściany odbytnicy) oraz jego strukturę. Cechy strukturalne mają znaczenie rokownicze. Uważa się, że zmiany egzofityczne (polipy i guzy o szerokiej podstawie) rokują lepsze przeżycie i wykazują mniejszą skłonność do LR niż zmiany wrzodzące lub płasko-wypukłe.^{7,8} Sigmoidoskopia giętkim wziernikiem jest bardziej przydatna, gdy światło jelita jest zwężone lub badanie palpacyjne określa naciekanie nowotworu. Pozwala również na sfotografowanie ognisk nowotworu *in situ* przed i po leczeniu (ryc. 2) oraz na uwidocznienie dodatkowych zmian w okolicy połączenia okrężnicy z odbytnicą, niedostrzeżonych podczas proktoskopii sztywnym wziernikiem.⁹ Niektóre ogniska nowotworu ulegają częściowej lub całkowitej regresji po leczeniu neoadiuwantowym. W celu ułatwienia laparoskopowego usunięcia guzów okrężnicy powszechnie wykorzystuje się tatuaż, który w przypadku raka odbytnicy okazuje się mniej przydatny. Odbytnica leży głównie zaotrzewnowo, a jej krezka jest zbyt gruba, by za pomocą tatuażu określić granice resekcji. Obustronny tatuaż często rozsiewa się i w ścianie odbytnicy przybiera postać niewyraźnych drobnych blizn, co może powodować wykonanie resekcji w niewłaściwym miejscu.^{10,11} W protokołach RT stosowano klipsy zaciskane na błonie śluzowej jelita i widoczne w badaniach obrazowych. Można je wykorzystać szerzej w ustalaniu położenia guzów odbytnicy przed rozpoczęciem leczenia neoadiuwantowego.¹²⁻¹⁴ Dopóki wszyscy chorzy na raka odbytnicy będą wymagali jakiejś formy leczenia chirurgicznego, zasadnicze znaczenie będzie miał wynik oceny doświadczonego chirurga dokonanej przed wdrożeniem jakiegokolwiek leczenia neoadiuwantowego.

Czynniki zależne od chorego

Na wybór strategii leczenia wpływa oczywiście stan ogólny chorego i obciążenia chorobami współistniejącymi. Należy uwzględnić ryzyko wystąpienia niedrożności jelita i niewydolności zwieracza oraz przebyte operacje brzuszne i napromienianie miednicy, a także

TABELA 1

Radiologiczne parametry ERUS i MR określania stopnia zaawansowania raka odbytnicy przed rozpoczęciem leczenia			
	Naciekanie odbytnicy	Zajęcie węzłów chłonnych	Zagrożenie marginesu okrężnego (naciekanie powięzi krezki odbytnicy)
ERUS ¹⁶	T1: Przerwanie ciągłości warstwy podśluzówkowej T2: Naciekanie przez warstwę podśluzówkową, pogrubienie błony mięśniowej T3: Naciekanie okołodbytniczej tkanki tłuszczowej T4: Naciekanie przylegających struktur	Okrągły kształt, nieregularny zarys, bliskość pierwotnego ogniska raka, wielkość >5 mm	Powięź krezki odbytnicy nie jest widoczna w ERUS
MR	T1: Gładki zarys brzegu błony mięśniowej ¹⁷ T2: Naciekanie błony mięśniowej; szpiczasty obszar tkanki tłuszczowej krezki odbytnicy może być zwłóknieniem, a nie naciekiem nowotworowym ¹⁷ T3: Uwypuklenie węzła chłonnego lub jego wrastanie do krezki odbytnicy ¹⁸ T4: Nieprawidłowy sygnał rozciąga się na narządy sąsiadujące (nie wystarcza utrata warstwy tłuszczowej) lub do jamy otrzewnej ¹⁸	Nieregularny zarys i niejednorodna intensywność sygnału pozwalają dokładniej przewidzieć naciekanie niż wielkość węzła. ^{18,19} Ponad 50% węzłów chłonnych pN+ osiąga wielkość <5 mm w MR ²⁰	Guz lub podejrzany węzeł chłonny w odległości <1 mm od powięzi krezki odbytnicy w MR. ¹⁸ Istotna korelacja między patologicznym CRM >1 mm, jeśli w MR guz oddzielony od powięzi krezki odbytnicy o 5 mm ²¹

CRM – okrężny (promieniowy) margines resekcji, ERUS – ultrasonografia doodbytnicza, MR – rezonans magnetyczny.

preferencje chorego, jego styl życia i możliwość uzyskania wsparcia otoczenia.

OKREŚLANIE STOPNIA ZAAWANSOWANIA RAKA ODBYTNICY

Międzynarodowa klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów TNM uwzględnia czynniki rokownicze (ważne klinicznie swoiste cechy guza, mogące wpłynąć na wynik leczenia) i czynniki przepowiadające (pozwalające przewidzieć prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi terapeutycznej po zastosowaniu danej metody leczenia). Na podstawie klasyfikacji TNM zaproponowano standardy postępowania zależne od zaawansowania w danym przypadku (dostępne na stronie internetowej).¹⁵ System ten ma jednak pewne ograniczenia, nawet mimo systematycznego uaktualniania wersji klasyfikacji. Jednym z nich jest ocena stopnia zaawansowania nowotworu jedynie w ściśle określonych punktach czasowych i formalne nieuwzględnianie odpowiedzi terapeutycznej jako czynnika rokowniczego regresji nowotworu, które wydają się mieć zasadnicze znaczenie dla przewidywania wyniku leczenia chorych na raka odbytnicy, ale nie mają odzwierciedlenia w klasyfikacji zaawansowania. Ograniczenia techniczne zmniejszają ponadto dokładność systemu i przyczyniają się do szerokich uogólnień przy zaliczaniu danych przypadków do określonych grup, co w praktyce klinicz-

nej okazuje się mniej przydatne. Dawniej połączenie systemów klasyfikacji raka odbytnicy i raka okrężnicy było uzasadnione, ponieważ poprzedzająca operację ocena stopnia zaawansowania była mniej dokładna i zasadniczym postępowaniem było leczenie chirurgiczne, chociaż obserwowano gorsze wyniki leczenia chorych na raka odbytnicy w porównaniu do stwierdzanych w przypadku raka okrężnicy o takim samym stopniu zaawansowania. Obecnie znaczenie tego systemu jest mniejsze, ponieważ ocena miejscowego zaawansowania raka odbytnicy (guza pierwotnego i stanu LN) jest wyraźnie precyzyjniejsza niż ocena stopnia zaawansowania raka okrężnicy, a w celu wyłonienia chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem i zastosowania u nich bardziej agresywnych metod leczenia wymagana jest ocena większej liczby czynników niż ma to miejsce w przypadku klasyfikacji TNM. Podobnie jak w większości nowotworów przewodu pokarmowego, u chorych na raka jelita grubego występowanie przerzutów odległych jest głównym czynnikiem determinującym wybór metody i wynik leczenia.

Określanie miejscowego i regionalnego stopnia zaawansowania: cechy T, N i więcej

W określaniu loko-regionalnego zaawansowania raka odbytnicy zasadniczą rolę odgrywają badania obrazowe. Uwzględniane czynniki radiologiczne wymieniono w tabeli 1.

Pierwotne ognisko nowotworu

Głębokość naciekania ściany odbytnicy (cecha T) wpływa na zwiększenie prawdopodobieństwa zajęcia LN i wzrost ryzyka LR. Prawdopodobieństwo nawrotu loko-regionalnego raka w stopniu zaawansowania T3 lub T4 jest zatem większe od obserwowanego w przypadku raka w stopniu T1 lub T2, podobnie jak ryzyko wystąpienia przerzutów w LN, co jest jednym z najważniejszych niekorzystnych czynników rokowniczych. Dokładność określania cechy T na podstawie badania palcem przez odbyt, przeprowadzonego przez wprawnych lekarzy, waha się od 58 do 88%, ale podawane odsetki znacznie się różnią, zaś precyzja rozpoznania w dużej mierze zależy od doświadczenia chirurga.¹⁶ Ultrasonografia przezodbytnicza (endorectal ultrasound, ERUS) jest w mniejszym stopniu zależna od badającego i umożliwia dokładniejsze określenie cechy T dzięki bezpośredniemu uwidocznieniu warstw ściany odbytnicy oraz narządów sąsiednich. Podczas ultrasonografii częściej zdarza się zawyżenie niż zaniżenie miejscowego zaawansowania nowotworu, zwłaszcza w rakach w stopniu T2. W dużym randomizowanym badaniu z udziałem chorych na raka odbytnicy niemal 20% raków sklasyfikowanych początkowo jako uT3-uT4 (na podstawie obrazu ultrasonograficznego) po badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego uznano za guzy T2.²² Głowice aparatów ultrasonograficznych różnią się budową, mogą też być statyczne lub obrotowe. Stosowane częstotliwości (wyrażone w megahercach) wahają się od 4,0 do 12,0. W opracowaniach gromadzących dane uzyskane w różnych badaniach te odmienności często są jednak pomijane.²³ Zwykle wykorzystuje się głowice przezodbytnicze, a niekiedy również endoskopowe. Ostatnio wprowadzono trójwymiarowe (3-D) badanie ERUS, umożliwiające bardziej precyzyjne określenie cechy T niż jest to możliwe podczas badania 2-D.²⁴ Poza zwiększeniem dokładności oceny stopnia zaawansowania nowotworu zaletą ERUS jest możliwość przeprowadzenia badania w trybie ambulatoryjnym, często podczas pierwszej wizyty chorego. Wadą jest techniczna trudność oceny nisko położonych, bardzo rozległych i niemal powodujących niedrożność guzów, zaś samo badanie jest wówczas przykre dla chorego.²⁵ Niedogodności te dotyczą również badania przezodbytniczą głowicą rezonansu magnetycznego (MR), której zastosowanie zwiększa jednak dokładność określania stopnia zaawansowania nowotworu, zwłaszcza T2. Od czasu jej wprowadzenia nastąpił znaczący postęp w obrazowaniu narządów metodą MR, pozwalający na uzyskiwanie obrazów o wysokiej rozdzielczości, a także w ich interpretacji, dzięki czemu w większości ośrodków można obecnie wykonać badanie MR odbytnicy bez konieczności użycia głowicy. Przeprowadzona niedawno metaanaliza wyników w za-

kresie ustalania stopnia zaawansowania raka odbytnicy za pomocą ERUS, MR i tomografii komputerowej (TK) wskazała na pewne różnice w określaniu cechy T za pomocą każdego z tych badań. Ich czułość w ocenie naciekania błony mięśniowej odbytnicy (T1 vs T2) była podobna, ale badanie ERUS cechowała większa swoistość. Stwierdzono tendencję do zawyżania stopnia zaawansowania raka T1 na podstawie oceny MR. Swoistość wszystkich metod była natomiast zbliżona w zakresie oceny naciekania okołoodbytniczej tkanki tłuszczowej (cecha T3), choć badanie ERUS cechowała większa czułość tej oceny. W porównaniu z ERUS, na podstawie obrazów TK i MR częściej zaniżano stopień zaawansowania guzów T3. Należy przyznać, że badanie ERUS, jeśli tylko można je wykonać, precyzyjnie odróżnia raki T1 od T2 i T2 od T3.²⁵ Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) gorzej ocenia rzeczywistą głębokość naciekania, dlatego jej przydatność w określaniu cechy T jest mniejsza.

Regionalne LN

Obrazowa ocena stanu LN jest mniej wiarygodna niż ocena cechy T. Całkowita dokładność oceny cechy N za pomocą ERUS lub MR miednicy waha się od 60 do 80%, a metaanaliza obrazowania LN nie wykazała różnic w czułości i swoistości między badaniami ERUS, MR lub TK.²⁵ Co ciekawe, głębokość naciekania pierwotnego ogniska raka koreluje nie tylko z ryzykiem występowania przerzutów w regionalnych LN, lecz również z dokładnością określania cechy N za pomocą badań obrazowych. Analiza chorych na raka odbytnicy we wczesnym stopniu zaawansowania miejscowego (cecha T) ocenianych za pomocą ERUS ujawniła mniejszą dokładność w określaniu zaawansowania regionalnego (cecha N). Ryzyko zaniżenia stopnia zaawansowania w zakresie LN u chorych na raka w stopniu T1 lub T2 przekłada się na rzadsze proponowanie operacji radykalnych, co wpływa na wyniki leczenia.²⁶ Niedokładność w ocenie cechy N, nawet wśród chorych na raka w stopniu zaawansowania T3, wykazano w wieloośrodkowym badaniu, podczas którego stopień zaawansowania nowotworu przed rozpoczęciem leczenia oceniano za pomocą zarówno ERUS, jak i MR. W preparatach uzyskanych po radykalnej resekcji poprzedzonej neoadiuwantową radiochemioterapią (neoadjuvant chemoradiation, nCRT) przerzuty w LN stwierdzono u 20% spośród 180 chorych, u których na podstawie oceny klinicznej LN uznano za prawidłowe (cLN-ujemne). Odsetek ten budzi niepokój, ponieważ nCRT skutkuje zmniejszeniem liczby LN z przerzutami, zatem częstość klinicznego nierozpoznawania przerzutów w LN przekracza 20%. W omawianym badaniu ryzyko fałszywie ujemnej oceny LN nie było zależne od zastosowanej metody obrazowania wykorzystanej

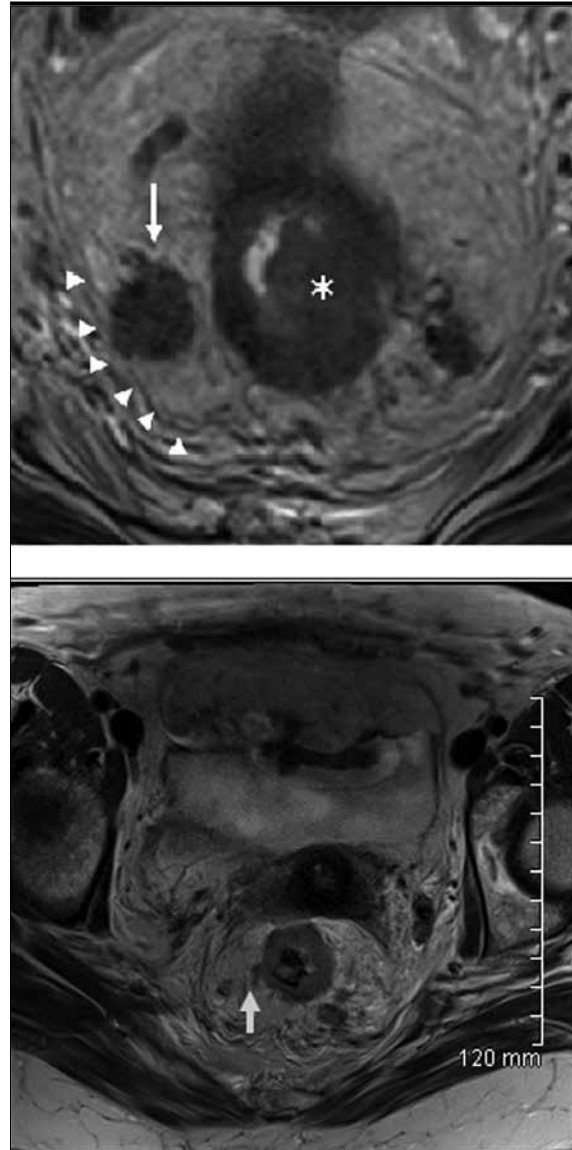
w celu oceny stopnia zaawansowania (ERUS vs MR o wysokiej rozdzielczości).²⁷

Kryteria rozpoznania przerzutów w LN uwzględniają zmniejszoną echogeniczność węzłów i ich raczej okrągły niż owalny kształt (w ERUS), nasilony sygnał lub niejednorodną homogeniczność (w MR) oraz powiększenie i nieregularny zarys (w obu badaniach).^{19,20} Powiększenie jest powszechnie akceptowaną cechą zajęcia LN, przy czym nie ustalono granicznej wielkości węzła chłonnyego świadczącej o występowaniu przerzutów. Ocena za pomocą MR i ERUS wiąże się z ryzykiem zaniżenia stopnia zaawansowania w przypadku niewielkich rozmiarów LN. Rozdzielczość MR ogranicza możliwość wykrywania LN mniejszych niż 3 mm, tymczasem 25% węzłów chłonnych z przerzutami osiąga takie właśnie rozmiary. Ustalono także zależność między czułością a swoistością badań. W reprezentatywnym badaniu odcięcie na poziomie 3 mm wiązało się z 78-procentową czułością i 59-procentową swoistością, natomiast na poziomie 10 mm odsetki te wyniosły odpowiednio 3 i 100%. Przynajmniej w jednym badaniu stwierdzono, że nieregularność zarysu węzła i niejednorodna intensywność sygnału pozwalają dokładniej przewidzieć występowanie przerzutów w LN, niezależnie od ich wielkości.¹⁹ Na precyzyjność oceny stopnia zaawansowania zmian w LN wpływają też warunki anatomiczne i cechy guza. Na przykład za pomocą ERUS trudno wykryć przerzuty w górnych LN kręzki odbytnicy u chorych z cechami niedrożności. Z uwagi na ograniczone możliwości klinicznej oceny stanu LN i zwiększone ryzyko przerzutów regionalnych w przypadku wysokiego stopnia zaawansowania miejscowego (T), prawdopodobieństwo zajęcia LN należy oceniać nie tylko na podstawie badań obrazowych, lecz również z uwzględnieniem cechy T.

Wykraczając poza cechy T i N

Chociaż nie jest to uwzględnione w klasyfikacji TNM, określenie miejscowego i regionalnego stopnia zaawansowania nowotworu polega nie tylko na ocenie głębokości naciekania ściany odbytnicy i przerzutów w LN, lecz również na uwzględnieniu odległości guza od MRF. Zajęcie MRF lub bliskość nacieku nowotworowego zwiększa ryzyko niedoszczędności w zakresie okrężnego (promieniowego) marginesu resekcji (circumferential resection margin, CRM+) po radykalnej operacji. Zjawisko to, określone na podstawie badania histopatologicznego, uznano za niezależny czynnik przepowiadający ryzyko miejscowego niepowodzenia.^{29,30} Stan MRF można określić z dużą dokładnością za pomocą standardowego badania MR, a stosunek guza (lub podejrzanych LN) do MRF radiolodzy precyzyjnie określają w milimetrach.³¹ Bezpośrednie sąsiedztwo nowotworu z MRF (odległość

RYCINA 3



Badanie chorego na raka odbytnicy metodą rezonansu magnetycznego o wysokiej rozdzielczości w celu ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu. (Część górna) Przekrój osiowy w prezentacji T2, obraz bez wysycenia tkanki tłuszczowej ukazujący guz odbytnicy naciekający błonę mięśniową (*). Widoczny powiększony i niejednorodny węzeł chłonny (strzałka) przylegający do powięzi kręzki odbytnicy (groty strzałek). Przypadkowo wykryto również drugi niejednorodny węzeł chłonny na lewo od odbytnicy. (Część dolna) naciekanie naczyń w linii nieprawidłowego sygnału T2 zstępującego z marginesu guza (strzałka).

TABELA 2

Porównanie kryteriów klasyfikacji AJCC/UICC z kryteriami oceny cechy T w badaniu MERCURY ^a	
Kryteria klasyfikacji AJCC	Kryteria oceny cechy T w badaniu MERCURY
Tis Rak <i>in situ</i>	Brak odpowiadającej klasyfikacji
T0 Nie znaleziono żywych komórek nowotworowych	Nie znaleziono pierwotnego nowotworu
T1 Guz nacieka warstwę podśluzówkową	Guz nacieka warstwę podśluzówkową. Słaby sygnał w warstwie podśluzówkowej lub zastąpienie tej warstwy nieprawidłowym sygnałem nienaciekającym okrzężnej warstwy mięśni
T2 Guz nacieka błonę mięśniową, ale nie przekracza jej	Guz nacieka błonę mięśniową, ale nie przekracza jej. Sygnał o pośredniej intensywności (silniejszy od sygnału mięśni, ale słabszy od sygnału warstwy podśluzówkowej) w błonie mięśniowej, warstwa zewnętrzna błony mięśniowej zastąpiona przez guz o pośredniej intensywności sygnału, który nie przekracza jednak tej warstwy i nie wraста w okołodbytniczą tkankę tłuszczową
T3 Guz wraста przez błonę mięśniową w tkankę tłuszczową krezki odbytnicy/ warstwy podsurowicówkowej	Guz nacieka przez błonę mięśniową tkankę tłuszczową krezki odbytnicy/ warstwy podsurowicówkowej. Uwypuklenie na szerokiej podstawie lub wrastanie węzłów chłonnych w krezkę (ale nie w kształcie wąskiego stożka) z projekcją sygnału o pośredniej intensywności poza zewnętrzną warstwę błony mięśniowej
T3a Brak odpowiadającej kategorii	Guz wraста poza błonę mięśniową na głębokość < 1 mm
T3b Brak odpowiadającej kategorii	Guz wraста poza błonę mięśniową na głębokość 1-5 mm
T3c Brak odpowiadającej kategorii	Guz wraста poza błonę mięśniową na głębokość > 5-15 mm
T3d Brak odpowiadającej kategorii	Guz wraста poza błonę mięśniową na głębokość > 15 mm
T4	Guz nacieka inne narządy. Przemieszczenie nieprawidłowego sygnału na inne narządy, przemieszczenie sygnału guza poza zachyłek otrzewnej
T4a Guz nacieka błonę surowiczą	Brak odpowiedniej kategorii
T4b Guz nacieka sąsiadujące struktury/narządy	Jak T4 wyżej

AJCC – American Joint Committee on Cancer, UICC – International Union Against Cancer.

^a Zajęcia powięzi krezki odbytnicy nie włączono odrębnie do schematu oceny cechy T na podstawie obrazu rezonansu magnetycznego (MR), ale odległość między ogniskiem nowotworu lub zajęтым węzłem chłonnym a powięzią krezki odbytnicy wynosząca w MR > 6 mm odpowiada marginesowi patologicznemu o szerokości ≥ 2 mm, a odległość wynosząca w MR > 5 mm marginesowi patologicznemu o szerokości ≥ 1 mm.

Zaadaptowano z Sizer BF, Arulampalam T, Austin R, Lacey N, Menzies D, Morson R. MRI in predictive curative resection of rectal cancer: defining a “window of opportunity” for laparoscopic surgery. *BMJ* 2006;333:808-80936 i Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumor-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357:497-504.²¹

1 mm) zwiększa ryzyko CRM+, dlatego zjawisko takie uznaje się potocznie za tzw. zagrożenie MRF.²⁸ Stosunek nacieku do MRF nie jest dostatecznie widoczny w ERUS. W opublikowanym niedawno doniesieniu wykazano wprawdzie umiarkowaną lub znaczącą zbieżność w ocenie MRF za pomocą wielorzędowej TK lub MR, nadal jednak konieczne wydaje się opracowanie dokładniejszej metody, zwłaszcza u chorych na raki dalszej części odbytnicy, u których precyzja obrazowania przy użyciu TK jest gorsza.^{32,33} Poza uwidocznieniem zagrożenia zajęcia MRF, badanie MR ocenia zakres naciekania okołodbytniczej

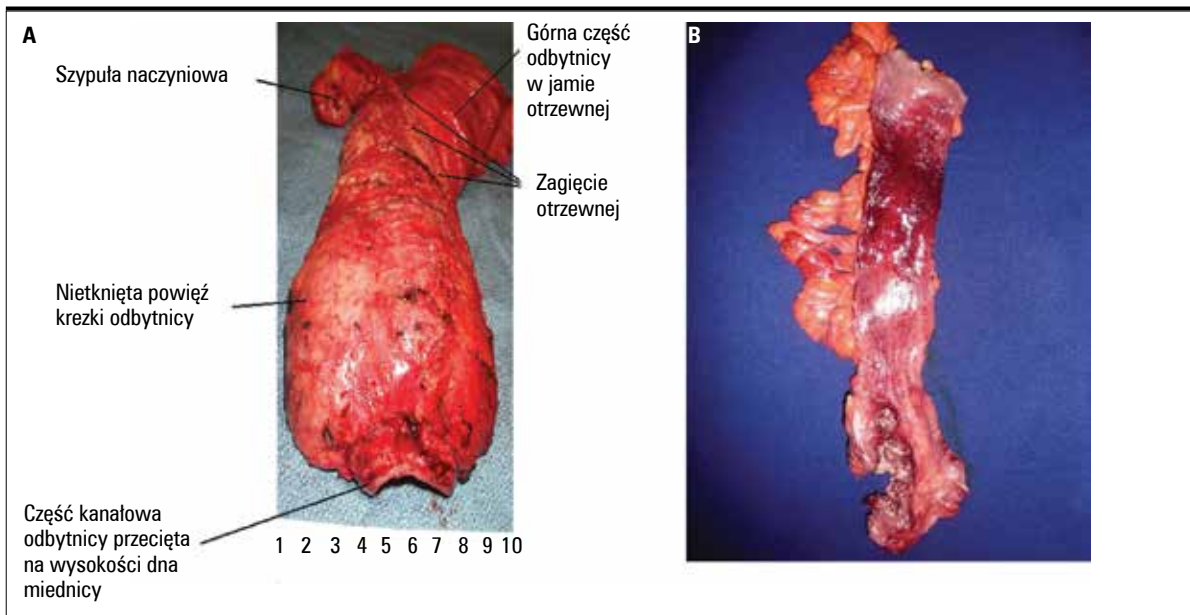
tkanki tłuszczowej w przypadku raków T3, co może być kolejnym czynnikiem rokowniczym umożliwiającym wskazanie chorych obciążonych dużym ryzykiem powstania LR, nieuwzględnionym w obecnym systemie klasyfikacji American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC) (ryc. 3) (tab. 2).^{21,36} Nawet jeśli badanie MR pozwala na ustalenie zakresu naciekania okołodbytniczej tkanki tłuszczowej, nie określa głębokości zajęcia warstwy podśluzówkowej w przypadku raków w stopniu T1 (SM1, SM2 lub SM3), co również koreluje z ryzykiem powstania LR.²⁸

TABELA 3

Operacje wykonywane z powodu raka odbytnicy				
	Resekcja radykalna (TME) ^a		Resekcja nieradykalna	
Z zachowaniem zwieraczy odbytu	LAR z zespoleniem okrężniczo-odbytniczym	Usunięcie odbytnicy z przecięciem poniżej zachyłka odbytnicy (na wysokości środkowej części odbytnicy lub niżej) z pozostawieniem mankietu odbytnicy, wycięcie esicy z wytworzeniem zbiornika J z okrężnicy lub bezpośrednim zespoleniem	TEM	Miejscowe wycięcie z fragmentem ściany pełnej grubości
	Ultra-LAR z zespoleniem okrężniczo-odbytniczym	Usunięcie odbytnicy z przecięciem mięśni dna miednicy poniżej poziomu krezki odbytnicy, przecięcie błony mięśniowej odbytnicy z pozostawieniem błony śluzowej w kanale czynnościowym, wycięcie esicy z wytworzeniem zbiornika J z okrężnicy lub bezpośrednim zespoleniem	Wycięcie od strony odbytu	Miejscowe wycięcie z fragmentem ściany pełnej grubości
	ISR lub TATA	Usunięcie odbytnicy z przecięciem odbytnicy w obrębie czynnościowego kanału odbytu (tuż nad linią zębatą, przez błonę śluzową odbytnicy i górną część zwieracza wewnętrznego odbytu), usunięcie esicy. W razie usunięcia całego zwieracza wewnętrznego odbytu cięcie może przebiegać aż do brzegu odbytu. Wytworzenie zbiornika J lub bezpośrednie zespolenie		
	Całkowite usunięcie odbytnicy i okrężnicy z dostępu brzuszno-odbytniczego z zespoleniem ze zbiornikiem J z jelita krętego	Usunięcie odbytnicy metodą ultra-LAR lub ISR, całkowite usunięcie okrężnicy, wytworzenie zbiornika J z jelita krętego i zespolenie go z odbytem		
Bez zachowania zwieraczy odbytu	APR	Usunięcie kanału odbytu (preparowanie między zwieraczami odbytu pozwalające na zachowanie zwieracza zewnętrznego odbytu lub preparowanie między mięśniami dźwigaczami odbytu albo między kością kulszową a odbytem przez tkankę tłuszczową między nimi oraz oba zwieracze odbytu), usunięcie odbytnicy, usunięcie esicy, wytworzenie definitywnej przetoki kałowej		
	Całkowite usunięcie odbytnicy i okrężnicy z dostępu brzuszno-odbytniczego	Podobnie jak APR, ale usuwa się całą okrężnicę i wytwarza przetokę kałową na jelicie krętym		
Bez wykorzystywania czynności zwieraczy odbytu	LAR ze definitywną przetoką kałową na okrężnicy	Podobnie jak LAR, ale bez zespolenia jelitowego. Odbyt pozostaje na miejscu, natomiast wytwarza się stałą przetokę kałową. Czasem usuwa się całą okrężnicę	Definitywna przetoka kałowa na okrężnicy	Tylko przetoka kałowa, bez resekcji jelita

APR – brzuszno-kroczone wycięcie odbytnicy, ISR – resekcja międzyzwieraczowa, LAR – niska resekcja przednia, TATA – resekcja przezbrzuszna i przezodbytnicza, TEM – endoskopowa mikrochirurgiczna resekcja przez odbyt, TME – całkowite wycięcie krezki odbytnicy.
^a Wykorzystuje się dostępy: otwarty, laparoskopowy, laparoskopowy wspomagany ręką, laparoskopowy hybrydowy lub z użyciem robota.

RYCINA 4



Całkowite wycięcie krezki odbytnicy (TME). (A) Po prawidłowym wykonaniu TME widać szypułę naczyniową i błyszczącą nieuszkodzoną powięź krezki odbytnicy. (B) Po niewłaściwym wykonaniu TME widać liczne ubytki w powięzi krezki odbytnicy sięgające błony mięśniowej odbytnicy.

Ocena zaawansowania systemowego

Przerzuty w wątrobie i w płucach, najczęstszych miejscach rozsiewu raka odbytnicy, można zwykle uwidocznnić w badaniu TK oceniającym narządy klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. U chorych na raka odbytnicy częściej niż w przypadku raka okrężnicy występują przerzuty w płucach, którym nie towarzyszą powstałe jednocześnie lub wcześniej przerzuty w wątrobie. Z tego powodu korzystniejszą opcją oceny stanu płuc jest TK, a nie konwencjonalne rentgenogramy klatki piersiowej.^{25,27} Badanie PET-TK pozwala na uwidocznienie wcześniej niewykrytych przerzutów. W analizach klinicznych nie wykazano jednak korzyści wynikających z rutynowego stosowania tej metody w ocenie systemowego zaawansowania raka okrężnicy lub odbytnicy, a wykonanie PET-TK wpływa na zmianę postępowania terapeutycznego u zaledwie 15% chorych.^{38,39} Więcej informacji dotyczących tego zagadnienia można znaleźć w American College of Radiology Appropriateness Criteria.³⁷

Podsumowanie oceny stopnia zaawansowania

Rzadko się zdarza, by przed rozpoczęciem leczenia chorego na raka odbytnicy nie określono miejscowego, regionalnego i systemowego zaawansowania nowo-

tworu. Obecnie cechy T i N określane są najczęściej na podstawie badań MR (bez głowicy doodbytniczej) i ERUS, z uwagi na ich dokładność. Przewaga ERUS wynika z możliwości precyzyjniejszego klasyfikowania nowotworów we wczesnym stopniu zaawansowania (odróżnianie guzów T1 od T2 oraz T2 od T3). Badanie MR częściej wykorzystuje się w ocenie raków bardziej zaawansowanych miejscowo (podział stopnia T3 na podgrupy zależnie od zakresu naciekania okołoodbytniczej tkanki tłuszczowej, zajęcia MRF oraz naczyń okołoodbytniczych), co odgrywa rolę w ustalaniu zakresu ostatecznych działań medycznych.⁴⁰ W ocenie systemowego zaawansowania nowotworu wystarcza zwykle badanie TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy.

CHIRURGICZNE LECZENIE CHORYCH NA RAKA ODBYTNICY

Być może w przyszłości postępowanie zachowawcze będzie stanowić równorzędną opcję terapeutyczną w wybranych przypadkach nowotworów odbytnicy, niemniej jednak nadal zasadniczą metodą radykalnego leczenia pozostaje chirurgiczna resekcja narządu. Przez niemal 80 lat standardowym postępowaniem było brzuszno-kroczone wycięcie odbytnicy (abdomino-peri-

TABELA 4

Makroskopowe cechy wpływające na zakres wypreparowania krezki odbytnicy i doszczętność resekcji marginesu okrężnego		
Ujemny okrężny margines resekcji (> 1 mm)	Zakres wypreparowania krezki odbytnicy	Cechy określające zaawansowanie nowotworu w krezce odbytnicy
75,9%	Całkowite	Prawidłowa krezka odbytnicy Niewielkie zmiany powierzchni (na głębokość <5 mm) Krezka nie zwęża się w kierunku marginesu dalszego
13,0%	Niemal całkowite	Umiarkowane pogrubienie krezki odbytnicy Umiarkowane zwężanie się Błona mięśniowa widoczna jedynie na poziomie mięśni dźwigaczy odbytu
11,1%	Niecałkowite	Niewielkie pogrubienie krezki odbytnicy ze zmianami sięgającymi w głąb błony mięśniowej lub bardzo nieregularną powierzchnią

Zaadaptowano z Nagtegaal ID, van der Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20:1729-1743.⁵¹

neal resection, APR) z wytworzeniem definitywnego sztucznego odbytu. W następnych latach wprowadzono modyfikacje techniki chirurgicznej, zmierzające do ograniczenia stosunkowo dużej umieralności okołoooperacyjnej oraz powikłań, takich jak zaburzenia wzrodu prącia lub upośledzenie czynności pęcherza moczowego, a także do zmniejszenia częstości występowania LR.

Radykalna resekcja

Wśród radykalnych resekcji wyróżnia się operacje z zachowaniem albo bez zachowania mięśni zwieraczy odbytu. Na początku XX w. wykazano celowość usuwania zawierających LN tkanek otaczających odbytnicę, czego intencją było ograniczenie przypadków LR, zwłaszcza wywodzących się z pozostawionych LN z przerzutami.⁴¹ Dużą wagę przywiązywano też do usunięcia odpowiednio szerokiego marginesu wolnego od nacieku jelita. Uznano, że zapobieganie nawrotom w zakresie zespolenia (powstającym z pozostawionych w błonie śluzowej mikroognisk raka) wymaga usunięcia guza pierwotnego z bliższym i dalszym marginesem wynoszącym 5 cm. W 1983 r. przedstawiono bardzo małe odsetki przypadków śródściennego rozsiewu nowotworu w odległości powyżej 1 cm od granicy pierwotnego guza i rzadkie nawroty w zespoleniu, co przełożyło się na zaakceptowanie makroskopowego marginesu dalszego wynoszącego 2 cm.⁴²

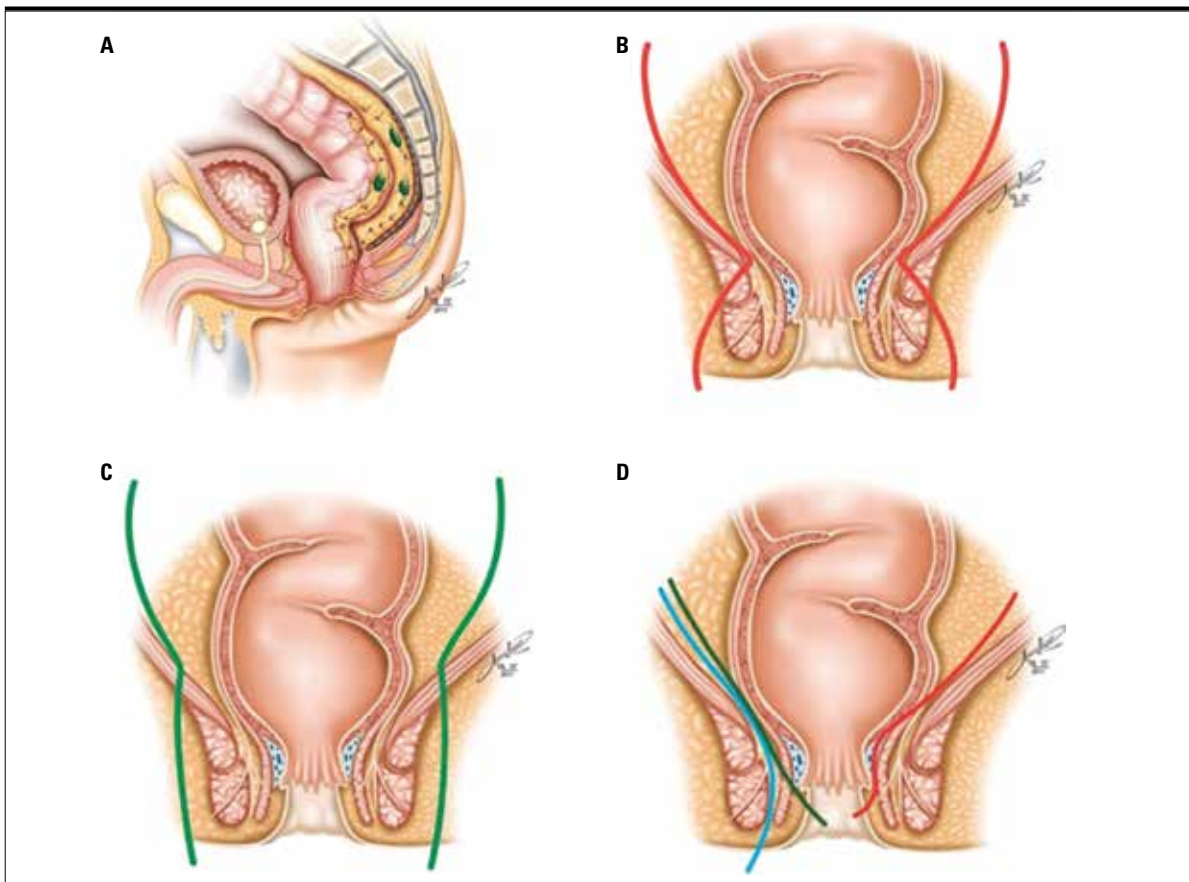
Doszczętna resekcja krezki odbytnicy

W 1982 r. R. J. Heald wprowadził fundamentalną zasadę chirurgiczną obowiązującą podczas wycięcia

odbytnicy, która – uwzględniając występowanie naturalnych granic tkankowych – uznaje MRF za właściwą warstwę preparowania. Pozwala to na wyraźne zmniejszenie częstości LR i uzyskiwanie lepszych wyników czynnościowych resekcji odbytnicy.⁴³ Zamiast preparowania na tępo palcem, odbytnicę należy oddzielać od okolicznych tkanek precyzyjnie, na ostro i pod bezpośrednią kontrolą wzroku. Systematyczne szkolenie chirurgów w technice doszczętnego usuwania krezki odbytnicy (total mesorectal excision, TME) metodą Healda przełożyło się na poprawę onkologicznych wyników leczenia operacyjnego.^{44,45} Zaczęto przywiązywać większą wagę do CRM niż do marginesu w wymiarze podłużnym. Naciek w zakresie CRM lub nawet przerwanie pokrywającej odbytnicę powięzi i krezki (MRF) wiąże się z gorszym rokowaniem, zarówno w aspekcie częstości LR, jak i czasu przeżycia wolnego od choroby (disease-free survival, DFS).^{29,30,46-50} Badano przydatność schematu oceniającego zachowanie krezki odbytnicy podczas preparowania (ryc. 4) (tab. 4),⁵¹ nie został on jednak powszechnie włączony do opisów wyników badania histopatologicznego.³⁰

U chorych na raki środkowej lub dolnej części odbytnicy zakres TME musi sięgać poziomu mięśni dna miednicy. Jeśli natomiast nowotwór zlokalizowany jest w górnej części odbytnicy, można pozostawić jej część, ale poziom okrężnego wypreparowania odbytnicy i jej przecięcia powinien wypaść 5 cm poniżej dolnej granicy guza lub na poziomie mięśni dna miednicy. Radykalne wycięcie odbytnicy z zachowaniem jej części określa się mianem niskiej resekcji przedniej (low anterior resection, LAR). Ważne jest unikanie usuwania krezki odbytnicy ze zmniejszającym się obwodowo margine-

RYCINA 5



Radykalne wycięcie odbytnicy. (A) Po całkowitym wycięciu krezki odbytnicy mogą pozostać zajęte węzły chłonne, które w przyszłości dają początek nawrotom. (B) Preparowanie (linie czerwone) z pozostawieniem wcięcia na wysokości mięśni dźwigaczy odbytu, stosowane podczas niskiej lub ultraniskiej resekcji przedniej odbytnicy, może spowodować pozostawienie tkanki nowotworu na tylnej ścianie podczas brzuszno-kroczonego wycięcia odbytnicy (APR), wykonywanego zwykle z powodu podejrzenia naciekania dźwigaczy odbytu. (C) APR z cylindrycznym wycięciem (linie zielone), które nie zwęża się wzdłuż przebiegu powięzi krezki odbytnicy w miarę zbliżania się do mięśni dna miednicy i szerzej obejmuje mięśnie dźwigacze odbytu, może się przyczynić do zmniejszenia częstości uzyskiwania dodatniego okrężnego marginesu resekcji. (D) Resekcja międzyzwieraczowa pozwala na zachowanie ciągłości przewodu pokarmowego, ale wymaga poświęcenia części lub całości mięśnia zwieracza wewnętrznego odbytu, aby usunąć nowotwór z fragmentem ściany odbytnicy pełnej grubości i uzyskać ujemny okrężny margines resekcji w najniższej części odbytnicy (linia zielona ukazuje przebieg standardowej resekcji zaczynającej się na poziomie linii zębatej lub tuż powyżej, linia niebieska – całkowite usunięcie mięśni zwieracza wewnętrznego i zewnętrznego odbytu [niestosowane powszechnie]). Wycięcie błony śluzowej (zaznaczone linią czerwoną) nie pozwala na wykonanie resekcji ze ścianą odbytnicy pełnej grubości, dlatego nie jest zalecane u chorych na raka odbytnicy.

sem (w formie stożka), co zwiększa ryzyko nawrotu w miednicy, zwłaszcza jeśli pozostaną LN z przerzutami (ryc. 5A). Jeśli nowotwór jest położony w dalszym odcinku odbytnicy, w celu zachowania zwieraczy odbytu można wykonać ultra-LAR z zespoleniem okrężniczo-odbytowym lub resekcję międzyzwieraczową z analogicznym zespoleniem. Podczas obu tych operacji konieczne jest wykonanie TME. Udoskonalone narzędzia chirurgiczne, w tym rozwieracze z oświetleniem (a obecnie narzędzia laparoskopowe) oraz staplery,

umożliwiają chirurgowi uwidocznienie MRF i nerwów miedniczych, a także ułatwiają preparowanie w ograniczonej, ciemnej przestrzeni miednicy mniejszej i odcięcie odbytnicy tak, by nie doszło do wycieku jej zawartości, w tym komórek nowotworowych w obrębie miednicy. Czynniki te warunkują skuteczność tych technik. Płukanie odbytnicy fizjologicznym roztworem soli przed założeniem staplera zmniejsza liczbę złuszczonych komórek nowotworowych, które mogłyby zapoczątkować rozwój wszczepionego metachronicznego guza w ze-

spoleniu.⁵² Niektórzy chirurdzy wykorzystują do płukania płyny niszczące komórki nowotworowe, takie jak jodopowidon.⁵³

Operacje bez zachowania zwieraczy

W rękach doświadczanego chirurga APR jest wykonywane jedynie w przypadku guzów o lokalizacji w odcinku końcowych 2-3 cm odbytnicy, nieruchomych w stosunku do otaczających tkanek (zwykle mięśni dźwigaczy lub zwieraczy odbytu), a także, gdy objawy kliniczne, np. nietrzymanie stolca, powodują konieczność zastosowania leczenia odbiegającego od przyjętych standardów. Stwierdzono, że odsetek LR jest nawet często większy po bardziej radykalnym APR niż po ultra-LAR z przeprowadzonym adekwatnie doszczętnym TME.⁵⁴ Ścisłe przestrzeganie zasad wykonywania TME, w tym preparowania wzdłuż zwężającej się krezki jelita do mięśni kanału odbytu na poziomie dźwigaczy, może być niekorzystne w przypadku APR (ryc. 5B). Preparowanie poza mięśniami dźwigaczami (okrężne) pozwala tego uniknąć (ryc. 5C). Całkowite wycięcie krezki odbytnicy z dostępu przezbrzusznego kończy się na poziomie tuż ponad mięśniami dźwigaczami odbytu, przed zwężeniem krezki. Preparowanie od strony krocza należy zacząć od wytworzenia warstwy na zewnątrz od mięśnia zwieracza zewnętrznego odbytu, po czym kontynuować je wzdłuż dalszej części mięśni dźwigaczy odbytu. Do miejsca wypreparowanego od strony brzusznej dociera się na tylnej ścianie odbytnicy po przecięciu więzadła krzyżowo-guziczowego, często w połączeniu z usunięciem kości guzicznej. Całkowite uwolnienie odbytnicy następuje po oddzieleniu mięśni dźwigaczy odbytu w pobliżu ich przyczepów do bocznych ścian miednicy. Jeśli nowotwór szerzej naciska okolicę mięśni dźwigaczy odbytu, należy usunąć również tkankę tłuszczową z dołu kulszowo-odbytniczego.⁵⁵ Taka rozszerzona operacja pozwala na osiągnięcie lepszego CRM (ryc. 5C).⁵⁶ Niemożność ponownego zbliżenia mięśni dźwigaczy odbytu podczas warstwowego szycia rany utrudnia gojenie rany krocza, zwłaszcza u chorych po napromienianiu miednicy. Zastosowanie płata mięśniowego lub wszycie siatki często zwiększa szanse na zagojenie rany.^{57,58}

Radykalna resekcja z zachowaniem zwieraczy

Bardzo niskie umiejscowienie guza odbytnicy, poniżej najniższej zastawki odbytnicy, znacznie utrudnia osiągnięcie właściwego dalszego marginesu resekcji. Niektóre nowotwory wywodzą się z błony śluzowej odbytnicy wyścielającej chirurgiczny kanał odbytu lub wrastają do tego kanału (ryc. 1). Jeśli guz znajduje się w odległości 2 cm lub mniejszej od pierścienia odbytowo-odbytniczego (mięśnia dźwigacza odbytu) lub sięga poniżej tego pierścienia, może być korzystniejsze przecięcie odbytnicy od strony odbytu. Dobrze wówczas

widać dolny brzeg nowotworu i można poprowadzić linię cięcia tak, by uzyskać odpowiedni dalszy margines prawidłowej ściany odbytnicy. Operację ultra-LAR lub zespolenie okrężniczo-odbytowe można wykonać od strony jamy brzusznej preparując poza dno miednicy i w stronę chirurgicznego kanału odbytu między mięśniami zwieraczami odbytu wewnętrznym i zewnętrznym, pociągając najniższą część odbytnicy z kanału odbytu i umieszczając stapler prawie na wysokości mięśni dźwigaczy odbytu, w poprzek błony mięśniowej odbytnicy (mięśnia zwieracza wewnętrznego odbytu), ale trudność wzrasta u chorych z guzami położonymi 2 cm powyżej pierścienia odbytowo-odbytniczego lub niżej. Z dostępu przez odbyt wykonanie resekcji międzyzwieraczowej z ręcznym zespoleniem (ryc. 5D)⁵⁹ jest możliwe tylko u starannie dobranych chorych, zmotywowanych do zaakceptowania zaburzeń czynności odbytu w zamian za uniknięcie trwałej przetoki kałowej na okrężnicy. Osiągnięcie odpowiedniego marginesu dalszego wymaga częściowego lub nawet doszczętnego wycięcia mięśnia zwieracza wewnętrznego odbytu.^{59,60} Usunięcie błony śluzowej (bez wycięcia zwieracza wewnętrznego) powinno się zachować dla chorych na nowotwory łagodne, trzeba natomiast unikać jej u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy, ponieważ CRM często jest po niej niedostateczny (ryc. 5D).

Zagadnienia czynnościowe

Rolę usuniętej odbytnicy najczęściej spełnia okrężnica zstępująca. Z przyczyn jeszcze bliżej nieustalonych zaburzenia czynnościowe określa się zwykle mianem zespolu po usunięciu odbytnicy. Należą do nich: częstsze oddawanie stolca, seria wypróżnień w krótkim czasie oraz upośledzenie trzymania stolca (prawdopodobnie spowodowane wieloma czynnikami, takimi jak rozciągnięcie lub częściowe wycięcie zwieraczy, zmniejszona podatność nowego zbiornika kału w porównaniu z podatnością odbytnicy, spastyczność w następstwie przecięcia nerwów autonomicznych oraz utrata czucia w strefie przejściowej odbytu po międzyzwieraczowej resekcji odbytnicy).⁶¹ Stwierdzono, że wytworzenie zbiornika typu J z okrężnicy, stosowane w celu powiększenia objętości zbiornika, przyczynia się do poprawy czynnościowej we wczesnym okresie po operacji (od pół roku do 2 lat), ale 2 lata po zabiegu korzystny wpływ na jakość życia znika w porównaniu z prostym zespoleniem.⁶²⁻⁶⁴ Zbiornik utworzony w wyniku poprzecznej plastyki okrężnicy jest mniejszy od zbiornika J i mniej chętnie wykonywany.⁶² Staranne przestrzeganie schematu postępowania z jelitem, nadzorowane przez doświadczanego chirurga, ułatwia chorym osiągnięcie zadowalającego funkcjonowania.

U wszystkich chorych po wycięciu odbytnicy wytwarza się przetokę kałową na okrężnicy lub jelicie krętym

na kilka miesięcy po operacji, zwłaszcza jeśli przebyli neoadjuwantową radioterapię (neoadjuvant RT, nRT). Przetoka kałowa nie zapobiega rozejściu się zespolenia jelitowo-jelitowego, lecz ogranicza powikłania po rozejściu się rany dzięki wyeliminowaniu wylewania się kału, które zwiększa prawdopodobieństwo zakażenia w obrębie miednicy bardziej niż samo rozejście się zespolenia. W wielośrodkowym badaniu z udziałem chorych przydzielonych losowo do grupy, w której wytwarzano nieczynną przetokę kałową lub do grupy, w której nie wytwarzano przetoki, wśród chorych z przetoką odnotowano znamienne rzadsze występowanie wycieku przez zespolenie (10,3 vs 18,0%, $p < 0,001$) i 3-krotnie rzadziej wymagali oni ponownej operacji brzusznej w trybie pilnym. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 42 miesiące, nie stwierdzono różnic w częstości występowania czynnej przetoki kałowej w odległym czasie po operacji między grupą, w której od razu wykonano przetokę a grupą bez przetoki.⁶⁵ Przeprowadzony w 2010 r. przegląd Cochrane również wykazał rzadsze występowanie wycieku przez zespolenie i rzadszą konieczność reoperacji po wytworzeniu przetoki kałowej.⁶⁶

Minimalnie inwazyjne radykalne resekcje odbytnicy: laparoskopowe i z użyciem robota

Chociaż w prospektywnych randomizowanych badaniach udowodniono, że kolektomia laparoskopowa wykonywana u chorych na raka okrężnicy jest co najmniej równie skuteczna onkologicznie jak kolektomia otwarta jeśli chodzi o częstość nawrotów miejscowych i przeżycie całkowite (overall survival, OS),⁶⁷⁻⁷⁰ krzywe uczenia się tego zabiegu są strome, a częstość jego wykonywania niewielka.⁷¹⁻⁷⁴ Zwykle uważa się, że laparoskopowe usunięcie odbytnicy z powodu nowotworu lub choroby łagodnej jest trudniejsze niż laparoskopowa kolektomia,⁷⁵ ale zakończono dotąd zaledwie kilka prospektywnych randomizowanych badań poświęconych tej operacji. Anderson i wsp. przeprowadzili metaanalizę wyników nierandomizowanych badań, porównujących onkologiczne rezultaty laparoskopowej resekcji odbytnicy z uzyskanymi po resekcji otwartej (1403 operacje laparoskopowe i 1755 operacji otwartych).⁷⁶ Nie wykazali różnic dotyczących częstości występowania dodatkowego marginesu okrężnego lub dalszego, LR, nawrotów w narządach odległych ani OS. Chociaż różnica w liczbie usuwanych LN okazała się znamieną statystycznie (podczas operacji laparoskopowych vs otwartych odpowiednio 10 vs 11), w praktyce klinicznej prawdopodobnie nie miała ona znaczenia.⁷⁶ Usuwanie odbytnicy za pomocą robota może ułatwić pokonywanie niektórych trudności technicznych konwencjonalnej laparoskopii. W doniesieniach wstępnych uzyskano porównywalne wyniki obu technik operacyjnych, dotyczące nacieku nowotworowego w marginesach, do-

szczętności TME, liczby usuniętych LN, porównywalne były też wczesne wyniki onkologiczne.⁷⁷⁻⁸¹ Trwa nabór uczestników dwóch prospektywnych randomizowanych badań, mających ułatwić ustalenie, czy operacje minimalnie inwazyjne są równie skuteczne jak otwarte operacje usunięcia odbytnicy. Są to National Cancer Institute Cancer Trials Support Unit (NCI CTSU) protokół NCT00726622 (Laparoscopic-Assisted Resection or Open Resection in Treating Patients With Stage IIA, Stage IIIA, or Stage IIIB Rectal Cancer, dawniej American College of Surgeons Oncology Group [ACOSOG] Z6051)⁸² oraz The Medical Research Council/National Institute for Health Research ROLARR Trial (Robotic versus Laparoscopic Resection for Rectal Cancer).⁸³ Nierandomizowane badanie przeprowadzone niedawno w Korei Południowej sugerowało korzyść ze wspomagania robotem w porównaniu z operacją laparoskopową podczas TME w zakresie jakości TME.⁸⁴

Miejscowe wycięcie guza

Miejscowe wycięcie guza z fragmentem ściany odbytnicy pełnej grubości (full-thickness local excision, FTLE) wykonuje się z dostępu przez odbytnicę. Konieczne jest zapewnienie głębokiego marginesu, sięgającego poza błonę mięśniową do tkanki tłuszczowej krezki odbytnicy, zaś margines błony śluzowej wokół zmiany powinien mierzyć co najmniej 1 cm. Dawniej takie zabiegi wykonywano, wykorzystując rozwórki odbytu lub, rzadziej, za pomocą resektoskopu operacyjnego. Nawet jeśli przy okazji usunięto jeden lub dwa LN, limfadenektomia formalnie nie była częścią tej operacji. Wskazania do jej wykonania są zatem ograniczone do chorych obciążonych minimalnym ryzykiem przerzutów do LN. Mimo oczywistych ograniczeń FTLE jego zaletą była minimalna chorobowość w pośrednim i późnym okresie po operacji.⁸⁴ Należy dołożyć starań, by uniknąć palenia za sobą mostów i uniemożliwienia radykalnej resekcji z zachowaniem zwieraczy. Na przykład jeśli miejscowo wycięto guz znajdujący się na wysokości pierścienia odbytowo-odbytniczego, a po operacji ustalono, że jego stopień zaawansowania T jest wyższy od spodziewanego i konieczne jest wykonanie radykalnej resekcji, zachowanie zwieraczy może się nie udać, ponieważ resekcja musi obejmować bliźnię po miejscowym wycięciu zmiany.

Endoskopowe zabiegi mikrochirurgiczne z dostępu przez odbyt

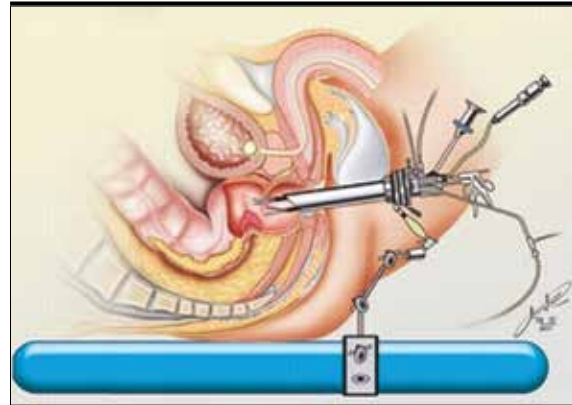
Coraz większe jest doświadczenie w wykonywaniu endoskopowych operacji mikrochirurgicznych z dostępu przez odbyt (transanal endoscopic microsurgery, TEM). System ten, wprowadzony w 1984 r., wykorzystuje rozcięcie odbytnicy i składa się z powiększającej optyki dwuocnej oraz rektoskopu o długości 20 cm,

pozwalającego dotrzeć przez odbyt do górnej części odbytnicy, a nawet do jej połączenia z esicą.⁸⁵ Sugerowano, że udoskonalona optyka i lepsza ekspozycja (dzięki rozdęciu okrężnicy) pozwalają na dokładniejsze wycięcie zmiany, częstsze uzyskiwanie czystego marginesu, mniejsze rozfragmentowanie guza oraz rzadsze występowanie nawrotów w porównaniu z konwencjonalnym usuwaniem polipów i nowotworów złośliwych z dostępu przez odbyt (ryc. 6).^{86,87} Słuszność zastosowania tej metody w wybranej grupie chorych na raka odbytnicy opierano na znakomych wynikach uzyskiwanych przy usuwaniu gruczolaków odbytnicy.⁸⁸

LECZENIE ADIUWANTOWE I NEOADIUWANTOWE

Przed wprowadzeniem techniki TME miejscowe nawroty raka odbytnicy występowały często i zwykle nie towarzyszyły im przerzuty w narządach odległych. Radio- i chemioterapię stosowane łącznie lub oddzielnie uznawano za metody uzupełniające leczenie chirurgiczne z intencją poprawy wyników. W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną oceniano przydatność skojarzonego stosowania tych metod po operacji u chorych na raka odbytnicy.^{89,90} Gastrointestinal Tumor Study Group przeprowadziła badanie, którego uczestników przydzielono do jednego z 4 ramion: bez leczenia uzupełniającego operację, z pooperacyjną RT, z pooperacyjną CTx lub z pooperacyjną CRT. W grupie otrzymującej adiuwantową CRT uzyskano znamienne lepsze OS i DFS.⁹¹ Podczas badania National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) R-01 chorych na raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T3/T4 lub N+ przydzielono losowo do grupy wyłącznie operowanej, poddanej operacji i RT lub poddanej operacji i CTx. Stwierdzono, że częstość występowania LR była znamienne mniejsza wśród chorych, którzy przebyli adiuwantową RT (25 vs 16%).⁹² Uczestników badania NSABP R-02 przydzielono losowo do grupy poddanej operacji i CRT lub do grupy operacji skojarzonej z CTx. Wykazano zmniejszenie częstości miejscowych nawrotów u chorych poddanych CRT (częstość występowania LR 13 vs 8%).⁹³ Wyniki tego badania ujawniły, że RT odgrywa istotną rolę w redukowaniu częstości występowania nawrotów u chorych na raka odbytnicy obciążonych zwiększonym ryzykiem (w stopniu zaawansowania T3/T4 lub N+). Omówione badania przeprowadzono przed wprowadzeniem techniki TME. Oczekiwano, że obserwowane korzyści mogą zostać przesłonięte przez poprawę wyników optymalnej operacji radykalnej połączonej z właściwym TME. Ponadto wyniki czynnościowe i nasilenie działań niepożądanych RT pooperacyjnej były niezadowolające. Kolejne dane dotyczące przydatności CTx przedstawiono w artykule przeglądowym

RYCINA 6



Endoskopowa mikrochirurgia przez odbyt.

wym omawiającym leczenie adiuwantowe chorych na raka okrężnicy i odbytnicy, opublikowanym na łamach niniejszego czasopisma w 2007 r.⁵¹

Od późnych lat 70. ubiegłego wieku brano pod uwagę teoretyczne przesłanki uzasadniające potencjalną celowość stosowania CRT przed zabiegiem operacyjnym. Zaliczano do nich:

- tzw. wyjałowienie dróg chłonnych krezki jelita, co mogłoby zapobiegać rozsiewowi komórek nowotworowych w trakcie preparowania krezki,
- zmniejszenie masy guza, co ułatwia resekcję ogniska pierwotnego i zwiększa prawdopodobieństwo zachowania zwieraczy odbytu,
- możliwość alokacji jelita cienkiego poza objętością napromienianą (po resekcji odbytnicy pętla jelita cienkiego są unieruchomione w miednicy przez zrosty, przez co są ekspozowane na napromienianie),
- korzystniejszą odpowiedź terapeutyczną ze strony dobrze utlenionego (nieleczzonego) nowotworu,
- lepszy wynik czynnościowy ze strony nienapromienianego odtworzonego końcowego odcinka przewodu pokarmowego.

Wiadomo jednak, że te potencjalne korzyści były równoważone potencjalnymi wrażliwościami związanymi z leczeniem. Niedokładne określenie stopnia klinicznego zaawansowania może się przyczynić do zastosowania zbyt intensywnego leczenia. Obniżenie stopnia patologicznego zaawansowania raka i przez to włączenie niedostatecznie skutecznego leczenia systemowego może być następstwem odnalezienia i usunięcia mniejszej liczby LN u chorych po leczeniu neoadiuwantowym. Zjawisko to obserwowano zarówno w przypadku krótkotrwałych, jak i długotrwałych schematów terapeutycznych. Długotrwałe programy leczenia neoadiuwantowego cechuje odwrotna zależność między dawką napromieniania a liczbą odnalezionych LN.

Długotrwała nCRT może doprowadzić do eradykacji przerzutów w LN przed operacją, przy czym niezależnie od zastosowanego schematu odnotowano względną promieniowrażliwość tkanki chłonnej i większe nasilenie apoptozy w zakresie zmian w LN niż w pierwotnym ognisku nowotworu.⁹⁵ Odczyny popromienne mogą być przyczyną zwiększenia częstości powikłań okołoperacyjnych z uwagi na ryzyko krwawienia i pogorszenie warunków gojenia się rany. Do rozśiewu nowotworu dochodzi niekiedy w okresie między zakończeniem nCRT a operacją. Wyjaśnieniu tych zagadnień dotyczyło wiele badań, ale niektórych z nich dotąd nie wytłumaczono.

W najważniejszych badaniach porównujących leczenie adiuwantowe z neoadiuwantowym stosowano różne schematy dawkowania RT, różny czas wykonania operacji i różne schematy podawanej jednocześnie CTx (tab. 5).^{22,96-101}

Schematy RT

W badaniach klinicznych dominują dwa schematy poprzedzającego operację napromieniania wiązkami zewnętrznymi (external beam radiotherapy, EBRT): krótko- i długotrwały. Podczas napromieniania skróconego, określanego schematem 5×5 grayów (Gy), zakłada się podanie 5 dawek frakcyjnych po 5 Gy (łącznie 25 Gy) w ciągu 5 kolejnych dni leczenia, a radykalna resekcja jest zwykle wykonywana w ciągu tygodnia po zakończeniu RT.⁹⁸ W trakcie długotrwałej radioterapii dobowe dawki frakcyjne są znacząco mniejsze (wynoszą 1,8-2 Gy) i podawane są przez dłuższy czas, na ogół 25-28 dni. Dawka całkowita wynosi 45-54 Gy, co odpowiada biologicznie dawce 25 Gy podawanej w schemacie krótkotrwałym.²² Po zakończeniu długotrwałej RT operacja radykalna odraczana jest o 6-8 tygodni. Różnica między tymi schematami polega również na tym, że jednoczesna CTx jest kojarzona z długotrwałą RT, natomiast nie jest stosowana w trakcie napromieniania skróconego.

We wszystkich większych randomizowanych badaniach dotyczących leczenia neoadiuwantowego wykazano zmniejszenie częstości LR po nRT lub nCRT w porównaniu z obserwowanym po wyłącznej operacji lub operacji połączonej z adiuwantową RT (tab. 5). Cztery przełomowe badania przeprowadzono w Szwecji tuż po wprowadzeniu techniki TME, dlatego nie wymagano, aby włączani do nich chorzy przebyli tego typu operację.^{96-98,102} Wykorzystano schemat 5×5 (25 Gy), bez dodania CTx. We wszystkich 4 badaniach lepsze wyniki w zakresie OS obserwowano jedynie po wykluczeniu z analizy chorych w wieku powyżej 80 lat. W żadnym z badań nie wykazano korzystnego wpływu nRT na zmniejszenie częstości przerzutów odległych. Następnie okazało się, że samo wykorzystanie tech-

niki TME przekłada się na ograniczenie częstości LR w takim samym stopniu, jak nRT w badaniach szwedzkich. Podjęto zatem badanie Dutch Total Mesorectal Excision, w którym stwierdzono korzyści wynikające z nRT (schematem 5×5) również wtedy, gdy rutynowo całkowicie usuwano krezkę odbytnicy.⁹⁹ Projekt tego badania zakładał, że wszyscy uczestniczący w nim chirurdzy będą biegłe wykonywali tę operację. Częstość LR w grupie leczenia neoadiuwantowego była o połowę mniejsza niż w grupie wyłącznej operacji. Autorzy badania przeprowadzonego przez German Rectal Cancer Study Group porównywali wyniki stosowania długotrwałej CRT przed operacją z wynikami takiego samego leczenia po operacji u chorych na raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T3 lub T4.²² Wymagano przeprowadzenia TME w ramach resekcji. Nie wykazano wprawdzie poprawy przeżycia, ale w grupie leczenia neoadiuwantowego obserwowano znamienne zmniejszenie częstości LR oraz częstszą możliwość zachowania zwieraczy odbytu. Ostateczny plan zabiegu operacyjnego ustalano po zakończeniu leczenia neoadiuwantowego. Obie strategie (czyli krótkotrwała wyłączna RT lub długotrwała CRT) skutkowały zmniejszeniem odsetka LR również w przypadku prawidłowo wykonanego TME. Nie ustalono natomiast, który z tych schematów leczenia jest skuteczniejszy. Zagadnienie to próbowano wyjaśnić w badaniu przeprowadzonym w Polsce (Polish Trial), w którym porównano wyniki długotrwałej CRT i krótkotrwałej RT.¹⁰⁰ Nie stwierdzono różnic w częstości LR, natomiast w grupie długotrwałej CRT częściej obserwowano obniżenie stopnia zaawansowania nowotworu, choć kosztem bardziej nasilonej wczesnej chorobowości.

Dane przemawiające na korzyść odpowiedniego do stopnia zaawansowania leczenia neoadiuwantowego w porównaniu z adiuwantowym są na tyle przekonujące, że celowość uzupełniającej RT można rozpatrywać niemal wyłącznie w przypadku niewłaściwego ustalenia pierwotnego stopnia klinicznego zaawansowania raka (np. gdy guz cT2 okazuje się pT3) lub technicznego niepowodzenia bądź ograniczeń resekcji (np. jeśli nastąpiło uszkodzenie ściany usuwanego odcinka odbytnicy). Radioterapia wiąże się jednak z ryzykiem wczesnych i późnych działań niepożądanych, a także umieralności zależnej od leczenia. Czynniki wpływającymi na takie ryzyko są sekwencja napromieniania w stosunku do operacji oraz jednoczesne podawanie lub niepodawanie CTx. Wskaźniki umieralności zależnej od leczenia wahają się od 0 do 18%. Do najczęstszych wczesnych działań niepożądanych należą nudności, wymioty, biegunka, popromienne zapalenie jelita, senność/osłabienie, leukopenia oraz reakcje skórne u 2-40% chorych. Późne działania niepożądane to niedrożność jelit, przewlekłe biegunki, zwężenie w miejscu zespolenia odbytu-

TABELA 5

Najważniejsze badania oceniające leczenie neoadiuwantowe				
Badanie	Okres naboru uczestników	Liczba chorych	Wymagana TME	Ramiona leczenia
Uppsala ⁹⁶	1980-85	471	Nie	Neoadiuwantowa RT 25 Gy vs adiuwantowa RT 60 Gy
Sztokholm I ⁹⁷	1980-87	849	Nie	Neoadiuwantowa RT 25 Gy vs wyłącznie operacja
Sztokholm II ^{a,102}	1987-93	557	Nie	Neoadiuwantowa RT 25 Gy vs wyłącznie operacja
Swedish Rectal Cancer Trial ^{b,98}	1987-90	1168	Nie	Neoadiuwantowa RT 25 Gy vs wyłącznie operacja
Dutch TME Trial ⁹⁹	1995-99	1861	Tak	Neoadiuwantowa RT 25 Gy vs wyłącznie operacja
German Rectal Cancer Study Group ²²	1995-2002	823	Tak	Neoadiuwantowa CRT 5040 cGy wraz z adiuwantową CTx vs adiuwantowa CRT 5580 cGy
Polish Rectal Cancer Trial ¹⁰⁰	1999-2002	312	Tak	Neoadiuwantowa RT 25 Gy vs neoadiuwantowa CRT 5040 cGy
CR07 ^{c,101}	1998-2005	1350	Nie	Neoadiuwantowa RT 25 Gy vs wybiórcza adiuwantowa CRT 4500 cGy

cGy – centygray, CRT – radiochemioterapia, CTx – chemioterapia, Gy – gray, RT – radioterapia, TME – całkowite wycięcie krezki.

^a Dłuższy czas naboru uczestników, obserwacja co najmniej 2-letnia, wykluczono chorych w wieku powyżej 80 lat.

^b Obserwacja 5-letnia, wykluczono chorych w wieku powyżej 80 lat.

^c Po operacji zastosowano CRT, jeśli stwierdzono zajęcie okrężnego marginesu resekcji.

nicy, powikłania zakrzepowo-zatorowe, złamanie kości krzyżowej/szyjki kości udowej oraz utrudnione gojenie się rany. Opisywano również przypadki nowotworów wtórnych, a także zaburzenia czynności mięśni dna miednicy, niepłodność, wczesne wystąpienie menopauzy, zaburzenia sprawności seksualnej (zaburzenia wzwodu prącia, wytrysku nasienia, ból podczas stosunku płciowego i niewystępowanie orgazmu).¹⁰³

Badacze z German Rectal Cancer Study Group stwierdzili rzadsze występowanie wczesnej i późnej chorobowości po nCRT niż po aCRT.²² Dane dotyczące późnych działań niepożądanych zależnych od krótkotrwałych schematów RT są sprzeczne. Podczas długiej obserwacji autorzy badania przeprowadzonego w Szwecji obserwowali znaczące odsetki działań niepożądanych, w tym większe ryzyko konieczności ponownej hospitalizacji w ciągu pierwszego półroczu po zakończeniu napromieniania, głównie z powodu zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego. Po upływie pół roku niektóre z działań niepożądanych, np. niedrożność jelita cienkiego, nadal występowały częściej wśród chorych napromienianych, nawet jeśli częstość ponownych hospitalizacji uległa zmniejszeniu.¹⁰⁴ W badaniu holenderskim wśród chorych napromienianych nie były

konieczne ponowne hospitalizacje z powodu działań niepożądanych, jak również nie obserwowano nasilonych powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Stwierdzono natomiast częstsze występowanie nietrzymania stolca.¹⁰⁵

Rola CTx w schematach CRT

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu prowadzonym przez European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) porównywano wyniki stosowania długotrwałej CRT opartej na fluorouracylu (5-FU) z wynikami wyłącznej RT.¹⁰⁶ Podczas tego badania chorych przydzielano losowo również do grupy otrzymującej po operacji adiuwantową CTx opartą na 5-FU. Co ciekawe, wśród chorych, którzy nigdy nie otrzymywali CTx (neoadiuwantowej ani adiuwantowej), odsetki LR były większe. We wszystkich pozostałych grupach przeżycie wolne od LR było podobne. W porównaniu z wyłączną RT podawanie CTx w trakcie nRT korzystnie wpływało na obniżenie stopnia zaawansowania nowotworu.¹⁰⁷ W NSABP R-04, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, stwierdzono jednakową skuteczność 5-FU podawanego we

TABELA 6

Metody radioterapii			
Metoda	Wpływ na cechę T	Wpływ na cechę N	Działania niepożądane
Napromienianie wiązkami zewnętrznymi	Tak	Tak	Tak
Brachyterapia doodbytnicza	Tak	2 cm	Minimalne
Radioterapia kontaktowa	Tak	Nie	Nie
Radioterapia śródoperacyjna	Tak	Nie	Słabsze

wlewie kroplowym i kapecytabiny (doustnego leku konwertowanego w tkankach do 5-FU) w aspekcie odsetka uzyskiwanych całkowitych odpowiedzi patologicznych (pathological complete response, pCR), obniżania stopnia chirurgicznego zaawansowania nowotworu oraz zachowania zwieraczy odbytu.¹⁰⁸

Przegląd badań II i III fazy oceniających przydatność różnych schematów CRT u chorych na raka odbytnicy wykazał, że dodanie drugiego leku do schematów opartych na 5-FU skutkuje poprawą odsetka pCR. Spostrzeżenie to stało się bodźcem dla podjęcia badań oceniających następstwa stosowania schematów CRT uwzględniających dołączenie innych leków do schematów zawierających wyłącznie 5-FU. Dodanie oksaliplaty nie przelożyło się na poprawę odsetka odpowiedzi terapeutycznych w porównaniu do obserwowanego po standardowej CRT opartej na 5-FU.¹⁰⁹ Podczas badania ACCORD (Action Clinique Coordonnées en Cancérologie Digestive) 12 w grupie chorych otrzymujących oksaliplatinę łącznie z kapecytabiną stwierdzono znamienne nasilenie toksyczności, nie obserwując przy tym poprawy odsetka pCR (19 vs 14%, wartość *p* nieznamienne).¹¹⁰ Jeszcze bardziej zniechęcające były efekty kojarzenia cetuksymabu z CRT opartą na 5-FU. Łączna analiza dostępnych wyników badań wykazała, że odsetki pCR po leczeniu z użyciem cetuksymabu są mniejsze od 10% w porównaniu do 15-30% pCR obserwowanych po zastosowaniu standardowych schematów opartych na 5-FU.¹¹¹

Z racji niepowodzenia kojarzenia leków w ramach nCRT w aspekcie poprawy odsetków pCR, zaczęto analizować przydatność różnych schematów CTx podawanych przed planowaną operacją. W projekcie jednego z badań założono, że niedoszczętne zniszczenia mikroprzerzutów u chorych z kliniczną cechą N0 w trakcie leczenia indukcyjnego odpowiada za niepowodzenie całości postępowania terapeutycznego. Wdrożono więc schemat uwzględniający indukcyjne podawanie standardowej CTx (5-FU i oksaliplatinę) z następową, typową nCRT. Zastosowanie tej strategii skutkowało jednak wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, jak również zgonów zależnych od leczenia, co było przy-

czyną nieupowszechnienia metody i uzyskania jedynie ograniczonych danych na temat jej skuteczności.¹¹² W innym z badań oceniano wpływ innego schematu intensyfikacji CTx, zakładającego stosowanie leczenia w przerwie między zakończeniem standardowej nCRT a operacją radykalną (w tzw. okresie spoczynkowym). Uzyskano bardziej zachęcające wyniki. Obserwowano nieoczekiwanie duże odsetki CR sięgające 65% w porównaniu do ok. 30% osiąganych w historycznych grupach kontrolnych otrzymujących konwencjonalne schematy CRT.¹¹³ Ostatnio opublikowano wstępne wyniki leczenia neoadiuwantowego złożonego ze schematu FOLFOX (leukoworyna, 5-FU i oksaliplatinę) w połączeniu z bewacyzumabem, natomiast bez jakiegokolwiek RT. Odsetek pCR wyniósł 27%, a zatem był porównywalny z uzyskiwanym po podaniu standardowych schematów nCRT.¹¹⁴

Metody radioterapii

W tabeli 6 wymieniono stosowane metody radioterapii.

EBRT

Napromienianie wiązkami zewnętrznymi było pierwszą techniką RT wykorzystywaną zarówno adiuwantowo, jak i neoadiuwantowo. Napromienianie z założenia miało oddziaływać zarówno na pierwotne ognisko nowotworu, jak i na obszar całej krezki odbytnicy w celu eradykacji znajdujących się tam komórek nowotworowych. Na działanie promieniowania narażone były również skóra okolicy odbytu i przedział mięśni zwieraczy, co mogło skutkować występowaniem działań niepożądanych oraz zaburzeń czynnościowych w zakresie odbytu i odbytnicy. Później rozpoczęto wdrażanie radioterapii o modulowanej intensywności wiązki (intensity-modulated radiotherapy, IMRT), opartej o trójwymiarowe, konformalne planowanie i realizowanie napromieniania tak, by zminimalizować niekorzystne oddziaływanie na narządy sąsiednie, obserwowane typowo po konwencjonalnym EBRT.^{115,116} Metoda IMRT pozostaje w fazie badań klinicznych i nie

została jeszcze wprowadzona do rutynowej praktyki klinicznej.

Brachyterapia

Potencjalna przewaga brachyterapii o wysokiej mocy dawki (high-dose brachytherapy, HDBRT) wynika z możliwości bezpośredniego oddziaływania dużych dawek napromieniania na ognisko nowotworu w odbytnicy, przy minimalnej ekspozycji skóry i mięśni zwieraczy. Objętość napromieniania w przypadku HDBRT jest limitowana do obszaru 2 cm od guza pierwotnego, a zatem efekt terapeutyczny w zakresie LN, naczyń i dróg chłonnych znajdujących się w krezce odbytnicy jest ograniczony. Z doświadczeń pojedynczego ośrodka, w którym stosowano HDBRT w skojarzeniu z chirurgią uwzględniającą TME, wynika, że w grupie chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy częstość LR zmniejszyła się (6%), a odsetek pCR wyniósł 29%.¹² Jeśli przeprowadzone w przyszłości badania wykazą skuteczność tej metody porównywalną z EBRT lub IMRT, być może upowszechnienie jej stosowania przełoży się na ograniczenie powikłań powstałych w następstwie napromieniania całej miednicy.

Radioterapia kontaktowa (śródmowa)

Radioterapia kontaktowa, którą jako pierwsi opisali Papillon i wsp.,¹¹⁷ jest kolejną metodą napromieniania bezpośrednio na ścianę odbytnicy za pomocą specjalnego urządzenia wprowadzanego przez kanał sztywnego proktoskopu. Podobnie jak HDBRT, metoda ta cechuje się niewielką toksycznością, ale również co najwyżej minimalnym oddziaływaniem na kreskę odbytnicy. Proponowano wykorzystywanie tej techniki u chorych na raki odbytnicy we wczesnym stopniu zaawansowania leczonych wyłącznie miejscowym napromienianiem lub jako postępowanie poprzedzające wycięcie guza. Stosowaniu radioterapii kontaktowej nie towarzyszą istotne działania niepożądane, ale oddziaływanie na LN krezki odbytnicy jest minimalne.^{117,118}

Radioterapia śródoperacyjna

W trakcie operacji można podać pojedynczą dawkę napromieniania, zarówno w wiązkami zewnętrznymi, jak i HDBRT. Promieniowrażliwe struktury sąsiadujące z objętością napromienianą często można osłonić lub przesunąć, co pozwala na zwiększenie dokładności leczenia. Przydatność metody ograniczały koszty dodatkowego wyposażenia sali operacyjnej lub konieczność przewiezienia chorego na oddział radioterapii. Ostatnio dostępność radioterapii śródoperacyjnej uległa rozszerzeniu dzięki wprowadzeniu nowszych przenośnych aparatów niewymagających specjalnych pomieszczeń i wyposażonych w osłony. Są doniesienia sugerujące zmniejszenie częstości LR i poprawę OS po wdroże-

niu śródoperacyjnej radioterapii po uprzedniej nCRT zarówno u chorych z podejrzeniem mikroskopowo dodatniego marginesu (np. występowania nacieku w bocznych ścianach miednicy lub okolicy przedkrzyżowej), jak i u chorych z miejscowym nawrotem raka.¹¹⁹

Radioterapia stereotaktyczna

Radioterapia stereotaktyczna polega na precyzyjnej lokalizacji objętości tarczowej i precyzyjnym napromienianiu przy wykorzystaniu wielu wiązek wlotowych w kilku dawkach frakcyjnych. Metoda ta umożliwiła ograniczenie mechanicznego marginesu błędu i podawanie dużych dawek napromieniania. Nie wykorzystywano jej dotąd w ramach neoadiuwantowego leczenia chorych na raka odbytnicy, natomiast wyniki uzyskiwane w przypadku LR są zachęcające.¹²⁰

Podsumowanie

Alternatywne metody leczenia neoadiuwantowego polegają na wykorzystywaniu różnych schematów kojarzenia leków o działaniu systemowym z różnymi metodami napromieniania. Programy CRT oparte na 5-FU wydają się skutecznie obniżać stopień zaawansowania nowotworu i zwiększać częstość miejscowych wyleczeń. Krótkotrwała RT (nieskojarzona z CTx) pozwala na podobne zmniejszenie częstości LR, jak długotrwała CRT z użyciem 5-FU, przy czym powoduje mniej działań niepożądanych. Metodą umożliwiającą osiągnięcie bardzo korzystnych wyników w aspekcie miejscowego wyleczenia wydaje się HDBRT. Radioterapia kontaktowa może się okazać przydatna u chorych na raki we wczesnym stopniu zaawansowania obciążonych poważnymi schorzeniami współistniejącymi.

OCENA PO LECZENIU

Czy ocena po leczeniu jest ważna?

W miarę pogłębiania doświadczenia w stosowaniu nCRT poczyniono kilka ważnych spostrzeżeń. Niektóre nowotwory są początkowo nieruchome w stosunku do okolicznych struktur (głównie w następstwie naciekania miejscowego lub reakcji desmoplastycznej), po czym dzięki leczeniu ruchomość jest przywracana. Wydaje się, że w pewnych przypadkach dochodzi do regresji zarówno makroskopowej, jak i potwierdzonej histopatologicznie. Nawet jeśli po wstępnym leczeniu pozostaje widoczna blizna, w jej obrębie może nie być żywych komórek nowotworowych. W materiale tkanekowym uzyskanym po operacji radykalnej LN mogą być mniejsze i często nie zawierają przerzutów, nawet jeśli na podstawie wyjściowych wyników badań obrazowych były takie podejrzenia. W badaniach prospektywnych

trudno wykazać korzystny wpływ nCRT na zmniejszenie ryzyka przerzutów odległych lub poprawę OS, przy czym wyniki oceny podgrup chorych odpowiadających na leczenie są bardzo rozbieżne. Pojawia się jednak coraz więcej dowodów świadczących o tym, że odpowiedź na nCRT jest bardzo istotnym pojedynczym czynnikiem przepowiadającym ostateczny wynik leczenia przeciwnowotworowego.

Coraz częściej pojawia się pytanie, czy wybór dalszego postępowania po leczeniu neoadiuwantowym należy opierać na wyjściowej ocenie nowotworu, czy też powinno się ponownie określać stopień zaawansowania po CRT. Już samo zaprojektowanie badań oceniających dobór postępowania na podstawie wyniku ponownego określenia stopnia zaawansowania raka po CRT napotyka na przeszkody koncepcyjne i praktyczne. Idea ponownego klasyfikowania nie jest nowa, jednak dotąd postępowano tak zwykle po operacji samodzielnej lub z nCRT, a przed rozpoczęciem leczenia adiuwantowego rozważanego w wyjściowym planie terapeutycznym. Stopień zaawansowania raka określa się też w celu oceny całokształtu odpowiedzi terapeutycznej po leczeniu adiuwantowym. Ograniczenie zakresu leczenia jest nowym pomysłem, stosowanym jedynie u chorych, u których początkowo zaplanowano więcej działań lub wówczas, gdy lekarze uznają dalsze leczenie za bezzasadne. Zgodnie z nowym poglądem ponowne określenie stopnia zaawansowania nowotworu może ułatwić wyróżnienie guzów odmiennych biologicznie lub podjęcie decyzji o zmianie wstępnie zaplanowanego postępowania.

Trudności techniczne pojawiają się w trakcie ponownego określenia stopnia zaawansowania raka, zwłaszcza gdy celem jest zmiana ustalonego wcześniej sposobu postępowania. Wynikają one z wielu nieścisłości, takich samych, a niekiedy nawet większych od napotykanich podczas klinicznej klasyfikacji zaawansowania przed rozpoczęciem leczenia. Zagadnienie to zostanie omówione poniżej. Kliniczna ocena odpowiedzi całkowitej (clinical CR, cCR) bywa zawyżona lub zaniżona w porównaniu z pCR. Standaryzacja kryteriów oraz czasu ponownej oceny powinna być wstępnym wymogiem warunkującym poprawę dokładności w tym zakresie.

Charakterystyka odpowiedzi ze strony nowotworu

Problem terminologiczny

Nie opracowano dotąd mianownictwa dobrze opisującego coraz to nowe koncepcje dotyczące przebiegu nowotworu, w tym zwłaszcza odpowiedzi terapeutycznej. Takie określenia, jak obniżenie stopnia zaawansowania, regresja lub zmniejszenie wymiarów nowotworu często są stosowane zamiennie, niejednoznacznie lub nawet niewłaściwie. Cechy T, N i M służą klasyfikacji

nowotworu, wyróżniającej na podstawie czynników rokowniczych stopnie zaawansowania 0, I, II, III i IV. Krótko mówiąc, obniżenie stopnia zaawansowania powinno się odnosić do zmiany stopnia zaawansowania z wyższego na niższy (np. z III na II). Przesunięcie ku dołowi w klasyfikacji T, np. z T2 do T1, nie oznacza natomiast obniżenia stopnia zaawansowania raka odbytnicy, podobnie jak przesunięcie w zakresie cechy N z N2a do N1. W celu odróżnienia przesunąć w kategoriach cech T, N i M od zmiany stopnia zaawansowania nowotworu określa się je przesunięciem w dół w klasyfikacji lub obniżeniem w klasyfikacji. Regresja nowotworu opisywana za pomocą stopnia regresji nowotworu (tumor regression grade, TRG), oznacza określany przez patomorfologa stosunek przetrwałego guza nowotworowego do blizn powstałych po zastosowaniu CTx lub RT, nie informuje natomiast o zmianach wielkości guza ani o zmniejszeniu stopnia zaawansowania lub obniżeniu w klasyfikacji. Niefortunnie, określenie regresji nowotworu wykorzystuje się często w celu opisanego wszystkich form odpowiedzi na leczenie. Zdaniem autorów tego artykułu sformułowanie regresja powinno być używane jedynie w odniesieniu do TRG. Zmniejszenie masy nowotworu nie zawsze natomiast oznacza rzeczywistą regresję. Nie w pełni wyjaśniono proces zmniejszania się nowotworu oraz wyraźne ograniczenie marginesu guza obserwowanego przed rozpoczęciem leczenia. Niektórzy uważają, że przyczyną zmian stwierdzanych klinicznie i podczas badania histopatologicznego jest powstawanie blizn z tkanki włóknistej, inni natomiast sądzą, że odgrywają tu rolę inne procesy, np. złuszczenie się tkanek. System TNM nie uwzględnia również grupowania stopni zaawansowania w zależności od cCR lub pCR (yc- lub ypT0N0M0). Kilku autorów opisuje wprawdzie takie zjawisko jako stopień zaawansowania 0, ale w nomenklaturze TNM stopień 0 oznacza nowotwór *in situ* (TisN0M0).¹²¹ Autorzy proponują stosowanie określenia CR dla odpowiedzi całkowitej (yCR lub ycT0N0M0, jeśli przeprowadzono ocenę histopatologiczną).

Kiedy należy przeprowadzić ocenę po leczeniu?

Uznając zasadność ograniczenia co najmniej niektórych strategii postępowania (dążąc np. do zachowania zwieraczy odbytu) u chorych z odpowiedzią na CRT, należy określić, kiedy i jak należy przeprowadzać ocenę. Być może mimo histologicznych różnic między rakiem odbytu a rakiem odbytnicy są pewne podobieństwa dotyczące czasu trwania działania przeciwnowotworowego CRT i czasu, w jakim powinno się ocenić wynik leczenia. Kliniczną CR stwierdza się u 20% chorych na raka odbytu po 30 dniach od zakończenia CRT oraz u 80% chorych w ocenie po 60 dniach.¹²² Nie okreś-

lono optymalnego czasu trwania przerwy między CRT a operacją. Lyon R90-01 jest jedynym badaniem randomizowanym, w którym oceniano długość przerwy między zakończeniem leczenia neoadiuwantowego a resekcją (mniej niż 2 tygodnie *vs* 6-8 tygodni). Wykazano w nim wyraźniejsze obniżenie w klasyfikacji cech T i N u chorych, u których przerwa była dłuższa.¹²³ Również w badaniach retrospektywnych wykazano, że dłuższa przerwa przed operacją przekłada się na stwierdzenie większego odsetka pCR.^{124,125} Analiza przeprowadzona ostatnio w Cleveland Clinic ujawniła stopniowe narastanie odsetków pCR po 7 tygodniach od zakończenia CRT, po czym po upływie 12 tygodni wartość ta osiąga stały poziom.¹²⁴ Wynikałoby zatem, że przerwa powinna trwać co najmniej 8 tygodni, ale nie więcej niż 12 tygodni od zakończenia leczenia neoadiuwantowego. W tym czasie można stwierdzić maksymalne obniżenie stopnia zaawansowania, po czym podjąć ostateczną decyzję dotyczącą dalszej strategii postępowania, w tym zakresu operacji radykalnej. Spostrzeżenie, że po 8 tygodniach od zakończenia nCRT odsetek LN z przerzutami zmniejsza się z 12 do mniej niż 5%, również potwierdza znaczenie wydłużenia czasu przerwy przed leczeniem operacyjnym.^{79,126-130}

Dłuższa przerwa przed operacją może przynieść dodatkową korzyść. Analiza chorych operowanych w różnym czasie po zakończeniu leczenia neoadiuwantowego świadczy o tym, że odroczeniu operacji towarzyszyło zmniejszenie nasilenia powikłań okołoperacyjnych, natomiast nie wykazano pogorszenia onkologicznego wyniku leczenia.¹³¹ Po zastosowaniu krótkotrwałego schematu RT operację przeprowadza się zwykle po 1-7 dniach od zakończenia napromieniania, gdy obserwowany wpływ radioterapii na zmniejszenie masy nowotworu lub obniżenie w klasyfikacji T, N jest minimalny lub nie występuje wcale. W grupie chorych na nieresekcyjnego raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T4 wydłużenie przerwy między zakończeniem napromieniania a operacją również wydaje się korzystne. Jeśli przerwa ta trwała 6-8 tygodni, resekcja R0 (czyli bez przetrwałych ognisk nowotworu makroskopowych lub makroskopowych) była możliwa u 87% chorych, a zatem stosunkowo często.¹³²

Jak należy przeprowadzić ocenę po leczeniu?

Badanie

Najlepiej byłoby, gdyby ocenę po leczeniu przeprowadzał ten sam chirurg, który badał chorego przed rozpoczęciem leczenia. Celowe jest też posługiwanie się w tym celu takimi samymi metodami: badaniem palcem przez odbyt oraz wzornikowaniem (proktoskopia wzornikiem sztywnym lub giętkim). Za pomocą tych prostych i tanich badań można rozpoznać tak ważne

zmiany, jak przetrwałe owrzodzenie, zwężenie jelita lub guz w jego świetle. Nie przyjęto wprawdzie standaryzowanej definicji cCR, uważa się jednak, że brak wymienionych nieprawidłowości można uznać za całkowitą odpowiedź kliniczną, nawet jeśli utrzymują się zblednięcie błony śluzowej lub teleangiektazje.¹³³ Niestety, wyniki oceny materiału pobranego w trakcie endoskopowej biopsji są niemiernodajne, ponieważ rutynowo wycinki te pobiera się w odcinku jelita poniżej guza w celu określenia dalszego marginesu resekcji i ustalenia, czy jest możliwe zachowanie zwieraczy odbytu podczas operacji.¹³⁴

Badania laboratoryjne: antygen karcynoembrionalny

Z dostępnych danych wynika, że redukcja stężenia antygenu karcynoembrionalnego w porównaniu z jego stężeniem wyjściowym, przed zastosowaniem CRT, dobrze koreluje z odpowiedzią na leczenie. Wartości stężenia nigdy nie należy uznawać za jedyny wskaźnik odpowiedzi terapeutycznej, ale może być to dodatkowa metoda oceny.^{135,136}

Badania radiologiczne

Dokładność oceny cechy T za pomocą badań MR i ERUS znamiennie zmniejsza się po nCRT (często opisywano, że o 50%), natomiast przydatność metod w odróżnieniu korzystnej i złej odpowiedzi terapeutycznej jest większa. W przeprowadzonym niedawno badaniu wykazano, że za pomocą MR o wysokiej rozdzielczości można było z dokładnością przekraczającą 90% odróżnić przypadki, w których po leczeniu neoadiuwantowym rak był ograniczony do błony mięśniowej lub bardziej powierzchownych warstw ściany odbytnicy (ypT0-2N0), od guzów bardziej zaawansowanych.¹³⁷ Metoda ta nie pozwala jednak na wiarygodne różnicowanie ypT0, ypT1 i ypT2. Inną techniką MR, której wyniki w ponownej ocenie stopnia zaawansowania po CRT są zachęcające, jest dyfuzyjne badanie MR (diffusion-weighted MR, DWI), umożliwiające odróżnienie aktywnego nowotworu od obszarów zwłóknienia. Wstępne wyniki wskazują, że chociaż czułość DWI w rozpoznawaniu pCR nie jest optymalna (52-64%), jej swoistość przekracza 90%, jest zatem o 16-52% większa od swoistości standardowego MR (ryc. 7).¹³⁸

Analizowano przydatność PET-TK ocenie stopnia odpowiedzi na CRT. Jest to badanie czynnościowe, pozwalające na uwidocznienie obszarów zwiększonego metabolizmu glukozy w żywych ogniskach nowotworu. Aktywność metaboliczną wyraża się jako standardową wartość wychwytu (standard uptake value, SUV). We wczesnych badaniach porównujących dokładność określania stopnia zaawansowania po leczeniu przy użyciu PET-TK z innymi metodami diagnostycznymi określającymi pCR, dokładność PET-TK okazała się

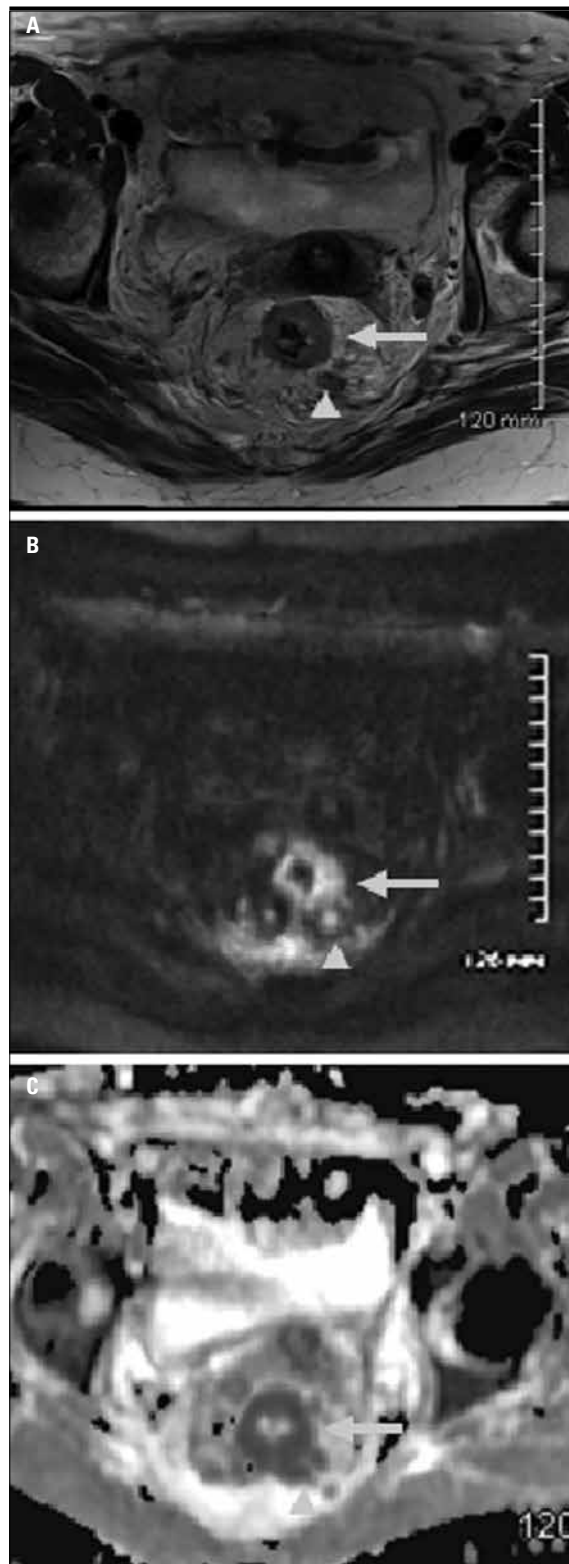
większa, gdy zamiast wartości bezwzględnych analizowano zmiany w SUV przed i po leczeniu (Δ SUV).¹³⁹⁻¹⁴² Zawyżenie stopnia odpowiedzi na leczenie jest rzadsze niż jej zaniżenie, zatem dokładność badania PET-TK wykonywanego po 6 tygodniach od zakończenia nCRT nie jest wystarczająco wiarygodna, by z dużą pewnością rozpoznać pCR. W badaniu przeprowadzonym w Danii z udziałem 30 chorych badanych za pomocą PET-TK uzyskano rozczarowujące wyniki w zakresie rozpoznawania pCR. Wśród przypadków uznanych za wykazujące całkowitą odpowiedź na podstawie obrazu PET-TK (brak nieprawidłowego wychwytu resztkowego) w mniej niż 50% stwierdzono ypT0.¹⁴³ W niedawno zakończonym prospektywnym badaniu za pomocą PET-TK oceniano odpowiedź terapeutyczną po 12 tygodniach od zakończenia CRT. Ogólna dokładność wykrywania odpowiedzi całkowitej wyniosła 85%.¹⁴⁴ Obserwowano jednak niewielką zależność między nieznacznym zmniejszeniem aktywności metabolicznej po CRT, redukcją aktywności po przeprowadzeniu pełnego leczenia a odpowiedzią patologiczną.¹⁴⁵

Jak wykorzystuje się wyniki oceny odpowiedzi po leczeniu?

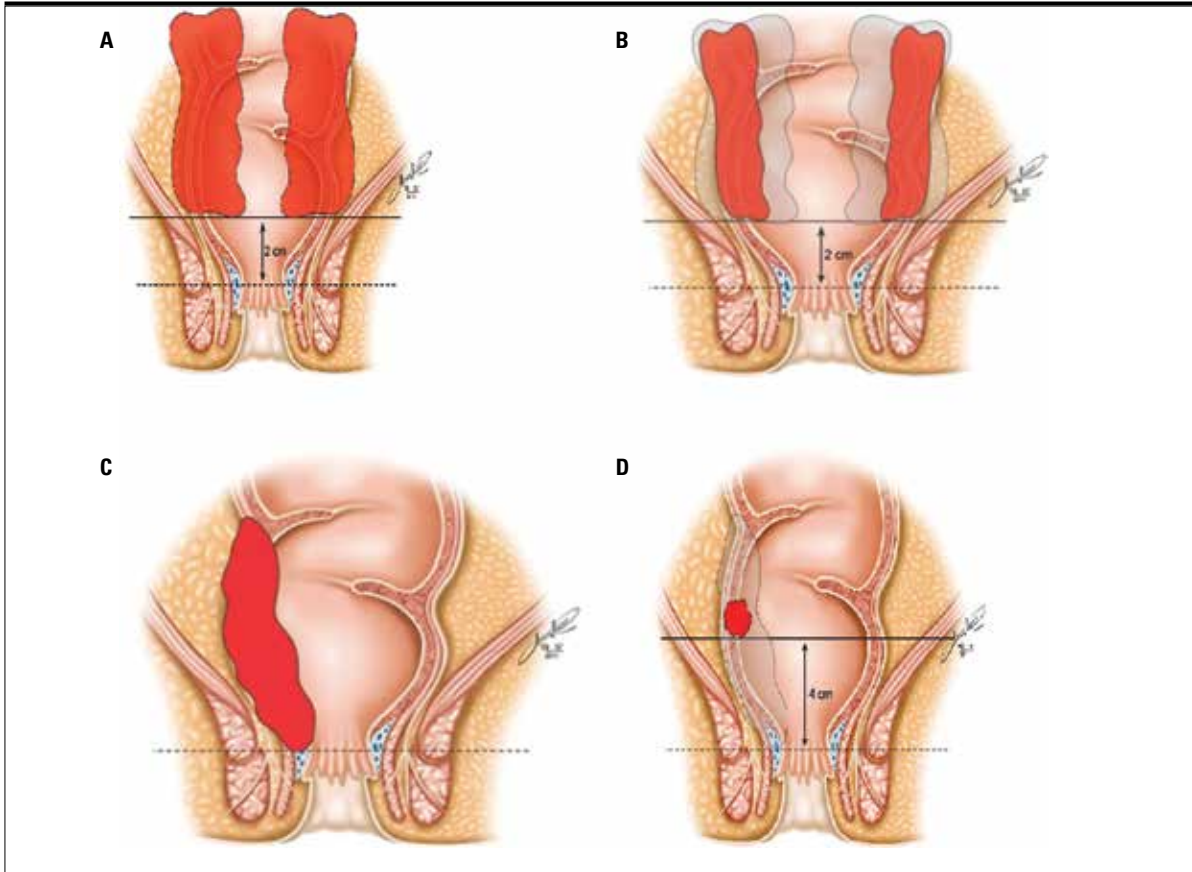
Jak już wspomniano, wynik oceny po leczeniu, świadczący o zmniejszeniu masy nowotworu oraz obniżeniu w klasyfikacji cech T i N, często pozwala na przeprowadzenie procedur zachowujących zwieracze odbytu, czego nie spodziewano się po wyjściowej ocenie klinicznej. Naturalnym następstwem mogłoby być leczenie chorych na raka zaawansowanego miejscowo i bez przerzutów do LN radiochemioterapią, a następnie FLTE. Nie przeprowadzono jednak badań oceniających, czy u chorych na raki cT3N0 można bezpiecznie zastosować takie postępowanie, jeśli stwierdzono obniżenie w klasyfikacji do ypT1 lub ypT0. Wkrótce zostaną opublikowane wyniki badania Z6041 przeprowadzonego przez ACOSOG. W tym badaniu

Obraz raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T3N2 przed leczeniem. (A) Obraz w prezentacji T2. Guz T3 sięga poza błonę mięśniową (strzałka) i nacieka przylegające węzły chłonne, cechujące się nieprawidłowym niejednorodnym sygnałem T2 (są powiększone i zaznaczone grotem strzałki). (B) Przekrój osiowy dyfuzyjnego badania MR z widocznym znacznym ograniczeniem dyfuzji na obszarze nowotworu. (C) Przekrój osiowy obrazu wyraźnego współczynnika dyfuzji (ADC). Takie obrazy są uzyskiwane przy użyciu dyfuzyjnego badania MR. Ukazują one zmniejszoną wartość ADC, co potwierdza rzeczywiste ograniczenie dyfuzji tych zmian, a nie rzucający się w oczy artefakt w prezentacji T2, który mógłby przemawiać raczej za płynem tkankowym niż za nowotworem.

RYCINA 7



RYCINA 8



Zmniejszenie masy nowotworu, obniżenie stopnia jego zaawansowania i zachowanie mięśni zwieraczy odbytu po neoadiuwantowej radiochemioterapii. (A) Rozległy guz w dolnej części odbytnicy sięga w kierunku dalszym wystarczająco, by uzyskać akceptowalny margines podłużny, ale wielkość nowotworu utrudnia uwolnienie odbytnicy i jej przecięcie w odcinku dalszym. (B) Ten sam nowotwór po neoadiuwantowej radiochemioterapii. Jego masa jest mniejsza i nie przekracza on wyjściowego marginesu dalszego. Kategoria T pozostaje ta sama (obszary włóknienia na obszarze otoczonym czarną linią). Zmniejszenie masy nowotworu pozwala jednak na uwolnienie odbytnicy i jej poprzeczne przecięcie pod kontrolą wzroku, dzięki czemu można zachować mięśnie zwieraczy odbytu. (C) Guz przed leczeniem nie jest zbyt rozległy, ale sięga pierścienia odbytowo-odbytniczego, co zagraża zachowaniu mięśni zwieraczy odbytu. (D) Regresja nowotworu do niewielkiego ogniska inwazyjnego raka (kolor czerwony), którego kategoria T może być taka sama, jak przed leczeniem. W obrębie czarnej linii widoczne obszary włóknienia. Linia przecięcia jelita (linia przerywana) przebiega obecnie w odległości 4 cm od inwazyjnej części nowotworu, ale bardzo blisko jego oryginalnego umiejscowienia (lub nawet przez nie).

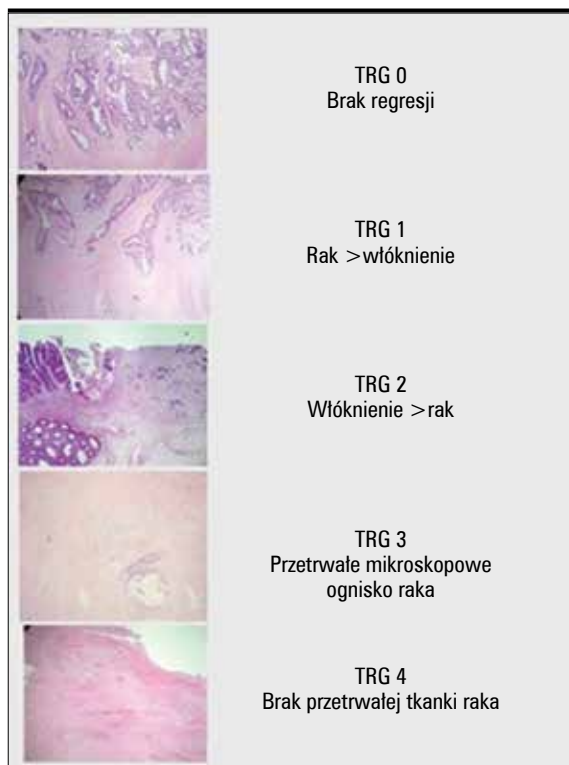
o pojedynczym ramieniu oceniano następstwa onkologiczne leczenia chorych na raka dalszej części odbytnicy w stopniu zaawansowania T2N0M0, u których zastosowano nCRT i FLTE. Uzyskane wyniki być może wyjaśnią to zagadnienie.¹⁴⁶ Spostrzeżenie, że całkowita odpowiedź miejscowa często koreluje z niewystępowaniem przerzutów w LN i może odzwierciedlać odpowiedź regionalną w zakresie krezki odbytnicy, stało się podstawą prowadzonych obecnie badań, oceniających mniej agresywne strategie leczenia chirurgicznego, nieuwzględniające TME.

Ocena zmian po leczeniu neoadiuwantowym

Akceptowalny margines resekcji

Przyjmowany dotąd podłużny margines resekcji wynoszący 2 cm (patrz część „Chirurgiczne leczenie raka odbytnicy”) u chorych wcześniej napromieniowanych można zmniejszyć do 1 cm (a niewykluczone, że jeszcze bardziej).¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ To niewielkie dostosowanie ocenianego makroskopowo marginesu może przełożyć się na zwiększenia odsetka przypadków zachowania zwieraczy odbytu. Najważniejsze znaczenie ma jednak regresja

RYCINA 9

Stopień regresji nowotworu (TRG).¹⁵¹

nowotworu pozwalająca na zmniejszenie podłużnego marginesu resekcji do 1 cm oraz CRM do 1 mm tak, że przebiegają one w pobliżu pierwotnego umiejscowienia nowotworu lub nawet w jego obrębie (ryc. 8). Sugeruje to możliwość zmniejszenia zakresu resekcji nawet wówczas, gdy przetwały nowotwór, choć mniejszy, należy do tej samej kategorii T jak przed rozpoczęciem leczenia.

Danych potwierdzających słusność decydowania o zakresie marginesu resekcji na podstawie oceny odpowiedzi po leczeniu neoadiuwantowym dostarczyło badanie German Rectal Cancer Study Group, w którym porównywano nCRT z aCRT u chorych na raki odbytnicy zaawansowane miejscowo.²² Poprzedzające rozpoczęcie leczenia zalecenia chirurgów odnotowano w dokumentacji, po czym porównano je z rodzajami zabiegów wykonanych po nCRT. U 40% spośród chorych zakwalifikowanych przed wdrożeniem leczenia neoadiuwantowego do APR ostatecznie przeprowadzono resekcję z zachowaniem zwieraczy odbytu. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 45 miesięcy, nie dostrzeżono niekorzystnego wpływu takiej decyzji na onkologiczny wynik leczenia. Zmiana planu leczenia była możliwa znamiennej częściej po zastosowaniu dłu-

gotrwałej nCRT i wykonaniu operacji po 6 tygodniach od jej zakończenia niż u chorych operowanych w krótkim czasie, wśród których resekcja z zachowaniem zwieraczy był możliwa w mniej niż 20% przypadków. Inny zespół badaczy ocenił częstość zachowania zwieraczy odbytu wśród chorych na bardzo nisko umiejscowionego raka odbytnicy, u których przed rozpoczęciem leczenia planowano wykonanie APR. U uczestników tego badania nowotwór cechował się niższym stopniem zaawansowania T (cT2N0) niż u chorych biorących udział w badaniu niemieckim. Również w tej grupie stwierdzono częstą możliwość zachowania zwieraczy odbytu: spośród chorych wstępnie zakwalifikowanych do APR zabieg ten wykonano ostatecznie u mniej niż 25%. U pozostałych 78% chorych wykonano operację z zachowaniem zwieraczy odbytu, co nie wpłynęło niekorzystnie na onkologiczny wynik leczenia.¹⁵⁰

Stopień regresji nowotworu

Poza zmniejszeniem masy guza i obniżeniem stopnia kwalifikacji, wśród zmian następujących po wstępnym leczeniu ocenia się względną objętość przetrwałych żywych komórek nowotworowych (ryc. 9).¹⁵¹ Przetrwale mikroskopowe ognisko raka T3 lepiej świadczy o lepszej odpowiedzi na leczenie niż rozpoznanie zmian o większych rozmiarach. Radiochemioterapia powoduje martwicę nowotworu, która następnie przechodzi w zmiany typu zapalnego, a w końcu w zwłóknienie. W celu ustalenia stopnia regresji patomorfolog musi określić ilościowy stosunek żywych komórek nowotworowych do obszarów zwłóknienia. Zaproponowano kilka klasyfikacji nieznacznie różniących się. Wszystkie jednak uwzględniają dwie przeciwstawne cechy: całkowite wyeliminowanie żywych komórek nowotworowych i zastąpienie ich ognisk tkanką włóknistą (tzn. pCR) we wszystkich polach widzenia oraz występowanie żywych komórek nowotworowych przy braku zmian włóknistych (niekorzystna odpowiedź).¹⁵² Między tymi skrajnymi zjawiskami we wszystkich systemach klasyfikacji występuje odrębna grupa tzw. niemal całkowitych odpowiedzi na leczenie, w której występują mikroskopowe ogniska przetrwałych komórek nowotworowych wraz ze znacznie nasilonymi zmianami włóknistymi. Obserwowana u tych chorych odpowiedź terapeutyczna rokuje znamiennej lepiej od niecałkowitej odpowiedzi patologicznej lub widocznego makroskopowo ogniska nowotworu. Każdy stopień odpowiedzi wyrażony za pomocą TRG, niezależnie od zastosowanego systemu klasyfikacji, wydaje się ponadto korelować z ryzykiem występowania przerzutów w LN i prawdopodobnie z onkologicznym wynikiem leczenia.¹⁵²⁻¹⁵⁵ Stopnia regresji nowotworu nie włączono dotąd do systemu klasyfikacji AJCC/UICC dla raka okrężnicy i odbytnicy, obecnie nie jest on zatem uwzględniany w konwencjo-

nalnym planowaniu postępowania zależnie od stopnia zaawansowania nowotworu.

Bezkomórkowe zbiorniki mucyny

Niemal powszechną cechą histologiczną obserwowaną po nCRT są zbiorniki mucyny, którym towarzyszą lub nie żywe komórki nowotworowe. Zbiorniki bezkomórkowe stwierdza się u niemal jednej trzeciej chorych z pCR. Uważa się, że są one pozostałością żywych komórek nowotworowych w zakresie odbytnicy lub LN, przy czym nowotwór pierwotny nie musi być typu śluzowego. W rzeczywistości wśród 100 ocenianych preparatów, w których stwierdzono pCR, odnaleziono 27 zbiorników mucyny, choć badanie wycinków pierwotnych ognisk nowotworu pobranych drogą biopsji przed leczeniem ujawniło zaledwie 3 raki wytwarzające mucynę.^{156,157} W tej grupie chorych zbiorniki mucyny występowały w przypadkach raka o wyższym stopniu zaawansowania podczas oceny wyjściowej, ale nie wpływało to niekorzystnie na OS ani DFS. Przeprowadzona w 2010 r. analiza chorych z pCR również nie wykazała, aby obecność zbiorników mucyny w marginesie resekcji lub węzłach chłonnych krezki odbytnicy zwiększała ryzyko powstania LR, tworzenia się przerzutów w narządach odległych ani skrócenia czasu przeżycia.¹⁵⁸ Retrospektywna analiza przeprowadzona w Cleveland Clinic ujawniła natomiast nieznamiennej statystycznie zależność między występowaniem bezkomórkowych zbiorników mucyny a częstszym rozpoznawaniem przerzutów w narządach odległych i skróceniem OS.¹⁵⁹ Obecnie zbiorniki mucyny nie są uznawane za przetrwały nowotwór, zgodnie z kryteriami AJCC/UICC przyjętymi podczas konferencji uzgodnieniowej College of American Pathologists w 1999 r. i włączonymi do protokołu opracowanego dla raka okrężnicy i odbytnicy.^{37,160}

Odpowiedź miejscowa jako czynnik przepowiadający odpowiedź w zakresie LN

Obecnie jedyną metodą określenia odpowiedzi miejscowej w zakresie odbytnicy oraz odpowiedzi zmian w LN na nCRT jest badanie histopatologiczne materiału uzyskanego w trakcie resekcji techniką TME. Nie ustalono bezpośredniej zależności między odpowiedzią miejscową a regionalną, ale kilka spostrzeżeń sugeruje istnienie tego typu korelacji. Na napromienianie reagują nawet LN bez przerzutów, bowiem po leczeniu zmniejsza się ich liczba i wielkość. Nie można wykluczyć ścisłej korelacji między kategorią T pierwotnego guza po leczeniu a ryzykiem utrzymywania się przerzutów w LN okolicy odbytnicy. Jeśli pierwotne ognisko nowotworu ulega całkowitej regresji (ypT0), a poprzedzająca operację przerwa w leczeniu trwała odpowiednio długo, częstość rozpoznawania przerzutów w LN zmniejsza się do blisko

5% (opisywany w innych badaniach zakres to 0-12%). Dla nowotworów w stopniu zaawansowania ypT2 ryzyko współistnienia przerzutów w węzłach chłonnych sięga około 20%. Zależność odpowiedzi utrzymuje się po zgrupowaniu kategorii ypT: ryzyko współistnienia przerzutów w LN jest mniejsze u chorych na raki ypT0-2 niż w przypadku raków ypT3-4.^{126-130,161}

Całkowita odpowiedź patologiczna

Jak już wspomniano, istnieje silna zależność między pCR (ypT0N0M0 lub TRG0) a wydłużeniem zmienionych czasu przeżycia.^{162,163} Nawet jeśli na prawdopodobieństwo uzyskania pCR wpływa wiele czynników, takich jak różnorodna charakterystyka chorych, wyjściowy stopień zaawansowania raka, radiologiczne metody oceny stopnia zaawansowania, technika badania histopatologicznego, technika RT oraz rodzaj leków cytotoksycznych, jest ona uznawana za najbardziej przydatny pierwszorzędowy punkt końcowy w wielu badaniach klinicznych.⁴⁹ Za pCR uznawano początkowo jedynie martwicę popromienną, ale – jak opisano wyżej – obserwuje się ją również po zastosowaniu wyłącznej CTx. Niezależnie od mechanizmu, pCR opisano u 5-42% chorych poddanych nCRT.¹⁰⁹

PLANOWANIE LECZENIA

Proces czteropoziomowy

Zasady leczenia oparte na dowodach naukowych oraz na stopniu zaawansowania danego raka odbytnicy określonym jedynie na podstawie oceny wyjściowej zawarto w wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (dostępnych na stronie internetowej¹⁶⁴). Są to praktyczne zalecenia, które każdy z lekarzy musi uwzględnić w planowaniu leczenia indywidualnego chorego na konkretny nowotwór. Na modyfikację standardowego planu leczenia wpływają wątpliwości natury medycznej, stan chorego oraz rodzaj nowotworu. Nie wszystkie czynniki dostatecznie dobrze udokumentowano we współczesnym piśmiennictwie. Na przykład standardowe leczenie chorych na raka w stopniu zaawansowania T1N0M0 może polegać zarówno na FTLE, jak i na radykalnej resekcji. Nawroty w obrębie miednicy dotyczą co najmniej 10% miejscowo wyciętych guzów w stopniu pT1, ale nie ma wystarczająco silnych dowodów, które pozwalałyby na wyróżnienie wśród nich przypadków większego lub mniejszego ryzyka. Rokowanie jest gorsze u chorych na raki o większej masie, z owrzodzeniem na powierzchni, źle zróżnicowane i naciekające warstwę podśluzówkową. Prawdopodobieństwo miejscowego nawrotu guza położonego w dalszej jednej trzeciej części odbytnicy

TABELA 7

Podstawa planowania leczenia modyfikowanego		
Rodzaj nowotworu	Umiejscowienie dużego ryzyka ^a (dalsza część odbytnicy lub chirurgiczny kanał odbytu)	Umiejscowienie małego ryzyka (środkowa lub górna część odbytnicy)
Nowotwór dużego ryzyka ^b T3, T4, każdy N+	Neoadiuwantowa CRT wraz z radykalnym wycięciem	Rozważenie neoadiuwantowej CRT wraz z radykalnym wycięciem
Nowotwór małego ryzyka T1, T2, N-	Radykalne wycięcie, FTLE dla guzów T1, ale należy rozważyć neoadiuwantową CRT	Radykalne wycięcie, FTLE dla guzów T1

CRT – radiochemioterapia, FTLE – miejscowe wycięcie z fragmentem ściany odbytnicy pełnej grubości.

^a W pobliżu mięśni dźwigaczy odbytu, niepewna możliwość zachowania zwieraczy odbytu.

^b Niekorzystne cechy, takie jak stopień złośliwości nowotworu, możliwość naciekania krezki odbytnicy lub zajęcie węzłów chłonnych.

jest większe od obserwowanego w przypadku zmian zlokalizowanych w środkowej lub górnej części okrężnicy. Niskie położenie pierwotnego ogniska wpływa też na możliwość zachowania mięśni zwieraczy odbytu. Wszyscy chorzy po operacji FTLE wykonywanej na poziomie pierścienia odbytowo-odbytniczego, po której nieoczekiwanie okazało się, że stopień zaawansowania raka to pT2, nie pT1, mogą wymagać APR, ponieważ w usuniętej części jelita musi się znaleźć blizna po poprzedniej operacji, choć radykalna resekcja z zachowaniem mięśni zwieraczy odbytu zapewnia utrzymanie ciągłości przewodu pokarmowego. W wytycznych leczenia NCCN nie uwzględniono stopnia zaawansowania nowotworu po leczeniu neoadiuwantowym i oparte są one jedynie na ocenie stopnia zaawansowania w chwili ustalenia rozpoznania.

Opracowanie i realizacja planu leczenia to proces złożony z 4 etapów, przeprowadzany w dwóch punktach czasowych, jeśli zastosowano nCRT: przed i po leczeniu. Tymi czterema etapami są:

1. Leczenie konwencjonalne: wybór standardowego postępowania oparty na stopniu zaawansowania nowotworu.
2. Leczenie modyfikowane: zmiany w zakresie konwencjonalnego planu postępowania zależne oceny cech charakterystycznych nowotworu, wskazujących na większe lub mniejsze ryzyko onkologiczne wśród raków o danym stopniu zaawansowania, z uwzględnieniem swoistych dla danego przypadku trudności chirurgicznych.
3. Leczenie ukierunkowane: zmiany oparte na ocenie czynników zależnych od chorego, wpływających na możliwość realizacji planu leczenia modyfikowanego.
4. Leczenie wdrożone: leczenie ostatecznie zastosowane danym przypadkiem.

Leczenie wdrożone może się różnić od zaplanowanego leczenia ukierunkowanego z wielu powodów. Plan leczenia ukierunkowanego mogą zakłócić pewne nieprzewidywalne zdarzenia, np. wypadek komunikacyjny w trakcie nCRT, czy też powikłania kardiologiczne CTx zastosowanej w pierwszej linii, problemy techniczne związane z chirurgią lub wystąpienie nieszczelności zespolenia przekładające się na opóźnienie leczenia adiuwantowego.

Leczenie modyfikowane

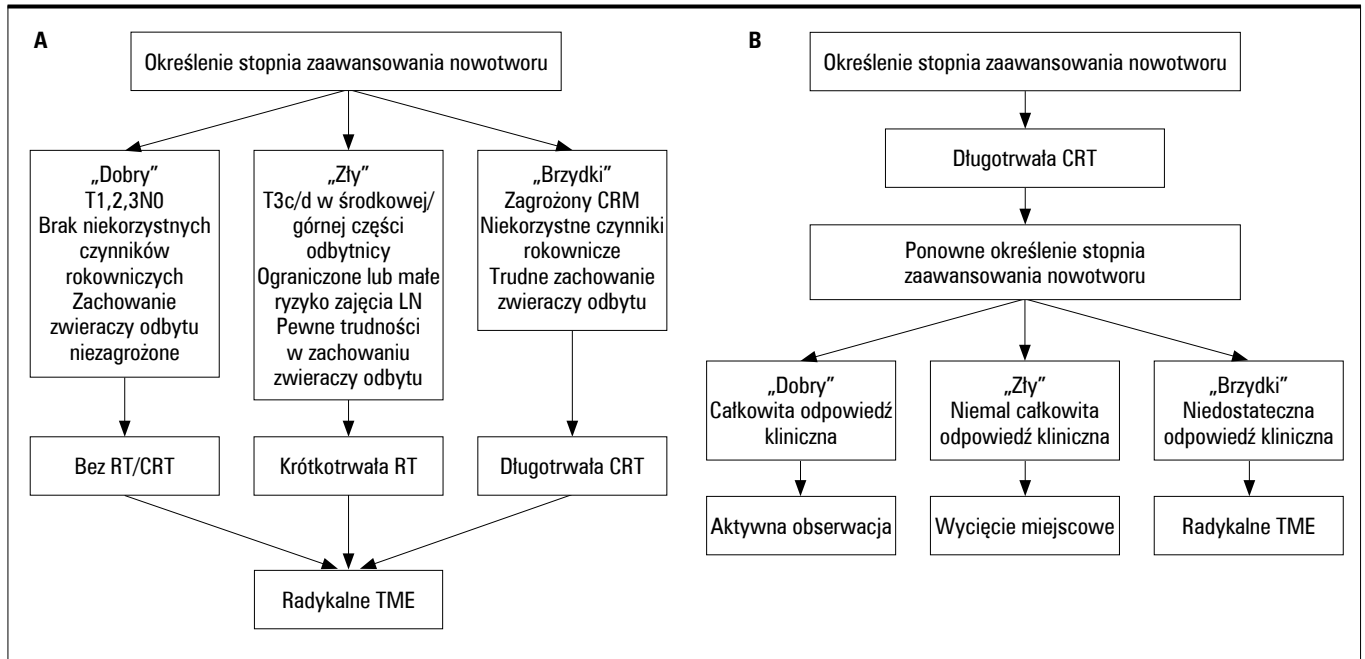
Schemat planu leczenia modyfikowanego

Zasugerowano opracowanie schematu integrującego cechy charakterystyczne nowotworu, nieuwzględnione w standardowym określeniu stopnia zaawansowania nowotworu TNM ani w wytycznych NCCN, które jednak mogą wpływać na modyfikację konwencjonalnego planu leczenia (tab. 7). Obecnie schemat ten znajduje zastosowanie głównie po wstępnej ocenie klinicznej, ułatwia bowiem wyłonienie chorych, którym leczenie neoadiuwantowe może przynieść korzyść. Uwzględniony jest także wybór metody operacyjnej. Nie jest wskazywany bezpośrednio program leczenia neoadiuwantowego, które należy podjąć, a ograniczeniem jest też niemożność włączenia ważnych informacji rokowniczych uzyskanych po ocenie odpowiedzi terapeutycznej na nCRT. Po zgromadzeniu wystarczająco wiarygodnych danych potwierdzających słuszność decydowania o postępowaniu adiuwantowym na podstawie oceny stopnia zaawansowania nowotworu po leczeniu, a nie przed leczeniem, schemat ten może znaleźć rutynowe zastosowanie.

„Dobry, zły i brzydki”

Wybór schematu leczenia neoadiuwantowego zależy w dużej mierze od doświadczenia danego ośrodka.

RYCINA 10



„Dobry, zły i brzydki”. (A) Wybór schematu leczenia neoadiuwantowego. (B) Wybór metody leczenia chirurgicznego. LN – węzły chłonne, CRM – okrężny (promieniowy) margines resekcji, RT – radioterapia, CRT – radiochemioterapia, TME – całkowite wycięcie krezki odbytnicy.

W badaniach i praktyce klinicznej w Europie dominuje krótkotrwała nRT, natomiast w Stanach Zjednoczonych najczęściej stosowane są długotrwałe schematy nCRT. Nie wyjaśniono ostatecznie, czy leczenie krótkotrwałe powoduje mniejszą chorobowość, a schematy długotrwałe skuteczniej redukują masę nowotworu. Opisany w Europie algorytm, nawiązujący do klasycznego filmu Clintona Eastwooda „Dobry, zły i brzydki”, zakłada dostępność obu schematów w arsenale metod stosowanych przez specjalistów w leczeniu chorych na raka odbytnicy. Decyzja o rozpoczęciu leczenia neoadiuwantowego i jego rodzaju powinna zależeć od tego, czy nowotwór jest „dobry, zły, czy brzydki” (ryc. 10A). Za „dobre” uznaje się raki w stopniu zaawansowania T1,2N0, bez niekorzystnych czynników rokowniczych w badaniach obrazowych i bez oczekiwanych trudności w zachowaniu mięśni zwieraczy odbytu podczas radykalnej resekcji. „Zły” jest nowotwór w stopniu zaawansowania cT3, z przerzutami w ograniczonej liczbie LN lub zajęciem węzłów niewielkiego ryzyka (np. niezajmującego MRF) i nieznacznie utrudniający zachowanie mięśni zwieraczy odbytu. Mianem „brzydkich” określa się raki o lokalizacji znacząco utrudniającej zachowanie mięśni zwieraczy odbytu obciążone dużym ryzykiem naciekania CRM lub cechujące się innymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, takimi jak przerzuty w LN lub zajęcie naczyń.¹⁶⁵ Algorytm ten proponowano w celu modyfikacji

wskazań do CRT i utrzymania priorytetowej roli radykalnej resekcji. Nie oceniono jego wiarygodności, przy czym odzwierciedla on jednak standardy obowiązujące obecnie w praktyce klinicznej, podkreśla też znaczenie ważnego pytania dotyczącego postępowania z chorymi na raka odbytnicy: czy większą korzyść przynosi chorym unikanie agresywnej resekcji chirurgicznej, czy unikanie agresywnych schematów leczenia neoadiuwantowego? Autorzy przedstawiają również alternatywny algorytm, przewidujący zmianę postępowania chirurgicznego na podstawie odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe. Podobnie jak pierwszy z algorytmów, również ten nie został oceniony w kolejnych badaniach, stwarza jednak podstawę do uwzględnienia w planach operacyjnych odpowiedzi na dotychczasowe leczenie i opiera się na aktualnym stopniu zaawansowania, co umożliwia rozważanie zabiegów mniej radykalnych, a u nadzwyczaj starannie dobranych chorych na raka odbytnicy nawet postępowanie zachowawcze (ryc. 10B).

Zachowanie mięśni zwieraczy odbytu

Zgromadzone dane potwierdzają słuszność odcroczenia ostatecznej decyzji o zachowaniu mięśni zwieraczy odbytu podczas radykalnej resekcji, a także wyboru techniki operacyjnej do czasu zakończenia leczenia neoadiuwantowego. U niektórych chorych można

wówczas zdecydować o zachowaniu mięśni zwieraczy odbytu, nawet jeśli guz jest zlokalizowany bardzo nisko w odbytnicy. W żadnym z randomizowanych badań nie wykazano jednak obiektywnie częstszego zachowania zwieraczy odbytu dzięki takiemu postępowaniu, co sugeruje dominującą rolę technicznych i chirurgicznych aspektów w stosunku do postępowania zachowawczego.¹⁶⁶ W rękach doświadczonego chirurga resekcja międzyzwieraczowa (opisywana również jako resekcja przezbrzuszną przezodbytowa) pozwala na uniknięcie definitywnej przetoki kałowej na okrężnicy w przypadkach, w których dolny margines guza sięga 1 cm powyżej linii zębatej (lub nawet niżej, jeśli poświęca się cały mięsień zwieracz wewnętrzny odbytu). Z uwagi na zmienność w pomiarach wysokości położenia nowotworu (patrz część „Warunki anatomiczne”) nie ustalono wspólnego stanowiska dotyczącego kryteriów wymaganych w celu zachowania zwieraczy odbytu.

Leczenie ukierunkowane

Po opracowaniu planu, uwzględniającego cechy danego nowotworu i zasady leczenia konwencjonalnego, należy dostosować go do indywidualnego chorego, biorąc pod uwagę charakteryzujące go czynniki. Jak podkreślono powyżej, w części „Wstępna ocena kliniczna”, na zmianę planu leczenia mogą wpłynąć takie czynniki, jak stan ogólny chorego, przebyte napromienianie miednicy, cukrzyca, wyniszczenie, nietrzymanie stolca, ograniczenie aktywności oraz sprawności. Wprowadzenia poważnych zmian wymaga też współistnienie chorób zapalnych jelit. Ustalając zalecenia, należy również uwzględnić zagadnienia społeczne, takie system wsparcia dostępny dla danego chorego, jego poglądy oraz styl życia.

Ostateczny plan postępowania: połączenie wszystkich elementów

Argument przemawiający za opracowywaniem planu leczenia przez zespół wielospecjalistyczny

Mnogość danych zgromadzonych po przeprowadzeniu wyjściowego badania przedmiotowego oraz badań określających stopień zaawansowania nowotworu, ustalenie znaczenia każdej informacji (zwłaszcza jeśli są one sprzeczne), a także różne doświadczenie wymagane w celu ich interpretacji komplikują plan. Z tego powodu uzasadnione jest przeanalizowanie danych przez zespół specjalistów w różnych dziedzinach i opracowanie dla każdego z chorych indywidualnego planu leczenia, uwzględniającego wszelkie uwarunkowania.³ Dostosowanie planu postępowania do poszczególnych chorych przedstawiono w formie opisów przypadków chorych w tabeli 8.

WYNIKI LECZENIA CHORYCH NA RAKA ODBYTNICY

Najważniejszymi punktami końcowymi w leczeniu chorych na raka odbytnicy są miejscowe wyleczenie oraz przeżycie. U chorych na raka odbytnicy i okrężnicy miejscowe wyleczenie odgrywa ważną rolę z dwóch powodów. Po pierwsze, częstość występowania LR raka odbytnicy była dawniej duża i bardzo zmienna w zależności od ośrodka. Po drugie, LR może niekorzystnie wpływać zarówno na przeżycie, jak też na jakość życia chorych. Nawroty często są nieresekcyjne, trudne do leczenia i wywołują dokuczliwe objawy.¹⁶⁷

Nawrót miejscowy

Jednym z pierwszych czynników, które wpłynęły na zmniejszenie częstości LR, była technika chirurgiczna. Po przeprowadzeniu pierwszego badania szwedzkiego oceniającego nRT wprowadzono technikę TME, co podważyło opisywane wcześniej korzystne znaczenie nRT. Pojawiło się pytanie, czy nie jest tak, że nRT odgrywa rolę jedynie w przypadku mniej skutecznych technik leczenia chirurgicznego, natomiast niezależna skuteczność metody jest ograniczona.¹⁶⁸ W Szwecji wprowadzenie techniki TME w 1994 r. spowodowało zwiększenie liczby miejscowych wyleczeń po 5 latach w porównaniu z obserwacjami w grupach uczestników badań Sztokholm I i II, u których nie usuwano krezki odbytnicy.⁴⁵ Analiza przeprowadzona w Holandii, oceniająca LR raka odbytnicy przed wprowadzeniem, w trakcie wprowadzania i po rozpowszechnieniu techniki TME wykazała stopniowe zmniejszanie się częstości występowania nawrotów.¹⁶⁹ Również w Norwegii w programie analizującym wpływ szkolenia grupy chirurgów w technice TME i centralizację leczenia chirurgicznego chorych na raka odbytnicy stwierdzono znaczące zredukowanie liczby LR.⁴⁴ Przez wiele lat uważano, że technika TME znacząco ogranicza konieczność stosowania jakiegokolwiek leczenia dodatkowego.¹⁷⁰ Podsumowanie wyników operacji TME skojarzonej z nRT przedstawiono w badaniach Dutch Rectal Cancer TME i German Rectal Cancer Study Group. W obu poprzedzenie resekcji TME leczeniem neoadiuwantowym zmniejszyło częstość LR o około 50%.^{22,171} We wszystkich prowadzonych badaniach uczestniczyli chorzy na raka, którego stopień zaawansowania ustalony na podstawie badań obrazowych wynosił cT3-4 lub N+. Do późniejszego badania CR07 włączono chorych na raka w stopniu zaawansowania od I do III i również wykazano korzystny wpływ nRT na miejscowe wyleczenie. Natomiast w grupie złożonej wyłącznie z chorych na raka odbytnicy w I stopniu zaawansowania, u których zastosowano nRT, poprawa miejscowych wyleczeń nie była znamienna statystycznie.¹⁰¹ Dostępne dane wyraźnie potwierdzają, że nRT

lub nCRT dodatkowo zmniejszają częstość występowania LR, nawet u chorych poddanych TME z powodu raka w ustalonym radiologicznie II lub III stopniu zaawansowania.

Pewne czynniki niekorzystnie wpływają na częstość LR, nawet u chorych poddanych właściwie wykonanej operacji TME i leczeniu neoadiuwantowemu. Niezależnym i prawdopodobnie najważniejszym czynnikiem ryzyka LR jest dodatni CRM.^{46,172} Zjawisko takie często jest wykorzystywane jako surogat markera LR, nawet jeśli pewną rolę odgrywają również inne czynniki patomorfologiczne.¹⁷³ Rozważanym czynnikiem ryzyka dodatniego CRM i pojawienia się LR jest też operacja typu APR. Analiza wyników badania Dutch Rectal Cancer TME wykazała zwiększone ryzyko zajęcia CRM i powstania LR u chorych operowanych tą metodą, nawet jeśli rak był we wczesnym stopniu zaawansowania (T2), niezależnie od zastosowania RT przed operacją.¹⁷⁴ (Patrz omówienie modyfikacji techniki chirurgicznej zmierzającej do rozwiązania problemu dodatniego CRM w części „Chirurgiczne leczenie raka odbytnicy”).

Przeżycie całkowite

Modyfikacje miejscowego leczenia chorych na raka odbytnicy znacznie bardziej wpłynęły na częstość LR niż na OS. Poprawę wskaźników OS obserwowano jedynie w badaniach oceniających przydatność nRT przeprowadzonych w Szwecji, z których wykluczono chorych w wieku powyżej 80 lat,¹⁷⁵ a także w badaniu Dutch Rectal Cancer TME po dłuższym okresie obserwacji.¹⁷¹ Ostateczny stopień zaawansowania patologicznego, nawet wśród chorych poddanych nCRT, u których stopień zaawansowania obniżył się bardziej lub mniej, jest pojedynczym czynnikiem pozwalającym znakomicie przewidywać czas przeżycia i w rzeczywistości nie zależy od wyjściowego klinicznego (radiologicznego) stopnia zaawansowania.¹⁷⁶ Co ciekawe, analiza podgrup uczestników badania EORTC wykazała poprawę zmiennych przeżycia po zastosowaniu aCRT, obserwowaną głównie wśród chorych, u których po nCRT nastąpiło obniżenie w klasyfikacji stopnia zaawansowania (ypT0-2). Innymi słowy wydaje się, że chorzy odpowiadający na nCRT odnoszą większą korzyść z adiuwantowej systemowej CTx niż chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie neoadiuwantowe.¹⁷⁷ Spostrzeżenie to zmienia przyjęty dotąd logiczny pogląd, zgodnie z którym chorzy obciążeni większym ryzykiem (cechujący się gorszymi czynnikami ryzyka i bardziej zagrożeni nawrotem) prawdopodobnie odnoszą większą korzyść z leczenia adiuwantowego niż chorzy z grupy mniejszego ryzyka. Być może leczenie oferowano dotychczas niewłaściwej grupie chorych.

Częstość występowania nawrotów w narządach odległych nie zmniejsza się w tym samym stopniu, co częstość LR, i chorzy na raka odbytnicy nadal umierają z powodu przerzutów odległych. Zaproponowano więc, że OS mogłoby ulec poprawie dzięki wczesnemu włączeniu CTx przed podaniem standardowej nCRT. Badania skuteczności takiego postępowania są jednak ograniczone przez działania niepożądane leczenia i zależną od niego umieralność.¹¹²

Wyniki miejscowego wycięcia nowotworu

W badaniu przeprowadzonym w 2000 r. na uniwersytecie Minnesota stwierdzono częstsze występowanie LR i gorsze przeżycie chorych na raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T1 lub T2 i bez przerzutów w LN poddanych FTLE w porównaniu z obserwowanymi wśród chorych poddanych radykalnej resekcji. Podczas obserwacji trwającej średnio 4,4 roku LR po FTLE wystąpiły u 18% chorych na raka w stopniu zaawansowania T1 i 47% chorych na raka w stopniu T2 w porównaniu do odpowiednio 0 i 6% chorych po radykalnej resekcji, obserwowanych przez 4,8 roku. Wskaźniki OS wyniosły w omawianych grupach odpowiednio 69 i 82%.¹⁷⁸ Ostatnio opublikowano wyniki badania 8984 przeprowadzonego przez Cancer and Leukemia Group B (CALGB), jedyne dotąd prospektywne badania oceniające przydatność FTLE u chorych na raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T1 lub T2. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 7 lat, odsetki LR wyniosły odpowiednio 8 i 18%.¹⁷⁹ Zaproponowano, że miejscowe wycięcie raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T1 metodą TEM mogłoby zmniejszyć częstość LR w porównaniu z obserwowaną po konwencjonalnym wycięciu zmiany z dostępu przez odbytnicę.^{86,1180,181} Tymczasem w badaniu przeprowadzonym na uniwersytecie Minnesota częstość miejscowych nawrotów po TEM wynosiła nadal 10% wśród chorych na raka w stopniu T1 i 23% na raka w stopniu T2.¹⁸¹ Autorzy innego badania, oceniający skuteczność TEM u 88 chorych na raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T1, uzyskali nawet gorsze wyniki, ponieważ odsetek LR w operowanej przez nich grupie wyniósł 20%. U większości chorych z nawrotem obserwowano też pogorszenie przeżycia, nawet pomimo stosowania zabiegów ratujących.¹⁸²

Na podstawie niewielu dotąd analiz retrospektywnych zasugerowano, że dodanie aCRT może poprawić wyniki miejscowego wycięcia raka odbytnicy z dostępu przez odbytnicę, zwłaszcza u chorych na nowotwór w stopniu zaawansowania T1.¹⁸³ W grupie chorych na raka w stopniu zaawansowania cT3 po zastosowaniu nCRT obserwowano wystąpienie LR zaledwie w 6% przypadków, a odsetek OS wyniósł aż 86%.¹⁸⁴ W niewielkim badaniu prospektywnym chorych na raka odbytnicy

TABELA 8

Wstępna ocena kliniczna: czynniki zależne od chorego		
Wstępna ocena kliniczna	Chora 1	Chory 2
Obraz kliniczny	73-letnia kobieta z guzkiem odbytnicy wielkości 1 cm, którego biopsję wykonał gastroenterolog; potwierdzono rozpoznanie średnio zróżnicowanego raka gruczołowego	54-letni mężczyzna z guzem w dolnej części odbytnicy, którego biopsję wykonał gastroenterolog; potwierdzono rozpoznanie raka gruczołowego
Cechy nowotworu	Guz z owrzodzeniem, wielkości 1 cm (<25% obwodu odbytnicy), na wysokości środkowej zastawki odbytnicy, w dolnej części ściany przedniej, 8 cm od brzegu odbytu (5 cm od pierścienia odbytowo-odbytniczego)	Guz z owrzodzeniem, zajmuje 75% obwodu jelita, jego wymiar podłużny to 4 cm, jest związany ze ścianą przednią, margines dalszy w odległości 6 cm od brzegu odbytu (1 cm nad pierścieniem odbytowo-odbytnicznym), podejrzenie zajęcia węzłów chłonnych w powięzi krezki odbytnicy
Czynniki zależne od chorego		
Choroby współistniejące	Nie	Cukrzyca, umiarkowana otyłość
Trzymanie stolca	Dobre	Dobre
W wywiadzie napromienianie miednicy, choroby zapalne jelit, resekcja jelita grubego	Nie	Nie
W wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym nowotwór jelita grubego albo inny nowotwór	Nie	Nie
Poglądy, styl życia	Ogrodniczka i wolontariuszka	
Stopień zaawansowania nowotworu	cT1N0M0 w ERUS oraz TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy: stopień I	cT3N1M0 w MR miednicy oraz TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy: stopień IIIB
Leczenie konwencjonalne	FLTE lub LAR	Neoadiuwantowa CRT, potem APR
Leczenie modyfikowane	FTLE lub LAR; lepiej zastosować LAR, jeśli występują czynniki ryzyka (złe zróżnicowanie, nacieki naczyń chłonnych lub osłonek nerwowych, SM3)	Neoadiuwantowa CRT, potem ISR wykonywana przez doświadczonego chirurga lub APR
Leczenie ukierunkowane	FTLE lub LAR	Neoadiuwantowa CRT, potem ISR lub APR
Podstawa planu leczenia	Guz małego ryzyka, położony korzystnie	Guz dużego ryzyka, położony niekorzystnie
Schemat neoadiuwantowej CRT	Żaden ze schematów z wytycznych NCCN (ale wyłączone zastosowanie FTLE kontrowersyjne, bo zajęcie LN u 10-20% chorych)	EBRT i jednocześnie 5-FU („zły” nowotwór – można rozważyć krótkotrwałą RT z jednoczesną chemioterapią)
Ocena po leczeniu: odpowiedź na leczenie neoadiuwantowe	Nie stosowano nCRT	Odpowiedź niecałkowita, ale guz nie jest już związany ze ścianą przednią

Chory 3	Chora 4	Chory 5
80-letni mężczyzna zgłosił się do trzeciego lekarza po opinię dotyczącą postępowania z mało zaawansowanym rakiem pierścienia odbytowo-odbytniczego, którego rozpoznanie potwierdzono po wykonaniu biopsji. Wątpliwości budziło podejrzenie zajęcia LN w wykonanym wcześniej ERUS	43-letnia kobieta z rakiem gruczołowym esicy, którego rozpoznanie potwierdzono po wykonaniu biopsji. Prosiła o opinię drugiego lekarza, ponieważ zalecono jej natychmiastowe usunięcie esicy	61-letni chory, u którego od 4 miesięcy okresowo występował ból w obrębie miednicy, ponadto zmiana charakteru wypróżnień oraz krwawienia. W izbie przyjęć stwierdzono gorączkę 38,3°C, nieznaczną tkliwość brzucha, WBC 15 mm ³ oraz gaz i ropowicę w przestrzeni zaodbytniczej
Guz wielkości 1 cm z owrzodzeniem, na wysokości pierścienia odbytowo-odbytniczego, na ścianie tylnej, twarde, ale ruchomy	Guz z owrzodzeniem, zajmuje 40% obwodu jelita, jego wymiar podłużny to 3 cm, znajduje się na tylnej ścianie na wysokości górnej zastawki odbytnicy, nie jest wyczuwalny podczas badania palcem przez odbyt	Guz na ścianie tylnej, z perforacją w części górnej, przebiega okrężnie, jest wyczuwalny opuszką palca. Nie wykonywano badania endoskopowego
POChP, ale bez konieczności stosowania O ₂ w domu	Nie	Nie
Niekiedy wydalanie gazów, nietrzymanie stolca i brudzenie bielizny	Dobre	Dobre
Przed 4 lata brachyterapia z powodu raka gruczołu krokowego	Nie	Nie
Nie	Dodatni wynik testu w kierunku HNPCC	Nie
Nie zgadza się na wytworzenie definitywnej przetoki kałowej	Instruktorka ćwiczeń pilates, matka dwójki nastolatków	Silny, atletycznie zbudowany
cT1N1M0 w MR 3-T miednicy oraz TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy: stopień IIIA	cT2N0M0 w ERUS oraz TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy: stopień I	cT4bN1M0 w TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy: stopień IIIC
APR	LAR	LAR lub APR
APR	LAR	Przetoka kałowa na poprzecznicę, antybiotyki, potem CRT. Należy unikać drenażu przezskórnego. LAR po leczeniu neoadiuwantowym
CRT, ponowna ocena w celu ustalenia możliwości wykonania FTLE	Całkowita proktokolektomia z dostępu brzuszego, wytworzenie krętniczego zbiornika J. Należy rozważyć usunięcie macicy i obustronne usunięcie przydatków z dostępu brzuszego	Jak wyżej
Guz dużego ryzyka, położony niekorzystnie	Guz małego ryzyka, położony korzystnie, ale okoliczności wymagają modyfikacji postępowania	Guz dużego ryzyka, położenie korzystne, ale okoliczności wymagają modyfikacji postępowania
EBRT i jednocześnie 5-FU (rozważenie IMRT, rozważenie radioterapii kontaktowej)	Nie	EBRT i jednocześnie 5-FU, eskalacja dawki na okolicę przedkrzyżową (rozważenie IMRT, rozważenie IORT)
6 tygodni po zakończeniu leczenia neoadiuwantowego niewielkie stwardnienie w miejscu, w którym był guz. Po 12 tygodniach bez cech stwardnienia lub blizny	Nie stosowano nCRT	Niecałkowita odpowiedź na leczenie. W trakcie obserwacji w TK nie uwidoczniło przetrwiałej jamy ropnia, na ścianie tylnej śródścienny guz/blizna, nie uwidoczniło zajęcia LN poza miednicą ani przerzutów w wątrobie lub płucach. W kolonoskopii nie stwierdzono dodatkowych zmian

TABELA 8 (ciąg dalszy)

Czynniki zależne od chorego		
Zalecane leczenie	FTLE lub LAR	ISR
Aktualne leczenie	FTLE z TEM	ISR
Stopień zaawansowania patologicznego	pT1cN0cM0	ypT3(ogniskowo)pN0(0/13)cM0 (TRG 1)
Obserwacja	Proktoskopia aparatem giętkim lub sztywnym wykonywana w ambulatorium oraz oznaczenie stężenia CEA co 3 miesiące przez 3 lata, potem co 6 miesięcy przez 2 lata, a następnie corocznie. Kolonoskopia po roku i 3 latach od operacji. TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, LFT i CBC co roku. Dodatkowe badania, jeśli pojawią się dolegliwości lub objawy nawrotu	Badanie w ambulatorium i oznaczenie stężenia CEA co 3 miesiące przez 3 lata, potem co 6 miesięcy przez 2 lata, następnie corocznie. Kolonoskopia po roku od operacji, potem co 3 lata. TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, LFT i CBC co roku. Dodatkowe badania, jeśli pojawią się dolegliwości lub objawy nawrotu

APR – brzuszno-kroczone wycięcie odbytnicy, CBC – pełna morfologia krwi, CEA – antygen karcynoembrionalny, CRT – radiochemioterapia, 5-FU – fluorouracyl, FTLE – miejscowe wycięcie guza z fragmentem ściany odbytnicy pełnej grubości, HNPCC – dziedziczny rak śródoperacyjna, ISR – resekcja międzywierzczowa, LAR – niska resekcja przednia, LFT – testy czynnościowe wątroby, LN – węzeł chłonny, obturacyjna choroba płuc, RT – radioterapia, SM3 – poziom 3 warstwy podśluzówkowej, TEM – endoskopowa mikrochirurgia przez odbyt,

w stopniu cT2N0M0 z korzystnymi czynnikami rokowniczymi poddano nCRT, po czym przydzielono losowo do grupy laparoskopowej radykalnej resekcji lub do grupy TEM. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 84 miesiące, LR wystąpił u 5,7% chorych poddanych TEM w porównaniu do 2,8% po radykalnej resekcji. Aktualizowany wskaźnik przeżycia wyniósł w obu grupach 94%.¹⁸⁵ Wkrótce staną się dostępne dane z badania Z6041 prowadzonego przez ACOSOG, prospektywnie oceniającego FTLE w przypadku raka odbytnicy cT2N0M0 po wstępnej nCRT, które prawdopodobnie wyjaśnią omawiane zagadnienie.

Jeśli FTLE okazuje się metodą nieskuteczną, konieczne jest wykonanie ratującej resekcji radykalnej. Miejscowy nawrót może być wówczas mniejszym problemem. Wątpliwości budzi natomiast ratujące wycięcie miejscowego nawrotu u chorych poddanych wcześniej FTLE. Weiser i wsp. podali, że 55% chorych wymagało w ratującej rozległej resekcji, a ich aktualizowany odsetek przeżycia wyniósł 53%, co jest niekorzystnym wynikiem w porównaniu do przeżycia spodziewanego wyjściowo w grupie chorych na raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T1 lub T2.¹⁸⁶

NOWE ODKRYCIA, DALsze KIERUNKI

Zachowawcze postępowanie u chorych na raka odbytnicy: obserwować i czekać

U chorych, u których po nCRT uzyskano pCR, w trakcie operacji usuwano tkanki wolne od komórek nowotworowych. Zdaniem niektórych autorów tacy chorzy mogą nie wymagać leczenia chirurgicznego, bo czy jest uzasadnione wykonywanie TME i narażanie na powikłania tej operacji tylko po to, by potwierdzić pCR? Habr-Gama i wsp. od wielu lat opowiadają się za postępowaniem zachowawczym, znanym jako taktyka obserwować i czekać.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ Nawet jeśli taka strategia przynosiła dobre wyniki odległe, w innych ośrodkach jest wykorzystywana rzadko i budzi wiele kontrowersji. Są to głównie obawy przed niewłaściwą oceną klinicznego stopnia zaawansowania nowotworu po leczeniu neoadiuwantowym oraz niepewność w aspekcie potencjalnych korzyści odnoszonych dzięki resekcji, nawet jeśli osiągnięto pCR.^{188,190,191}

Kliniczne określenie CR jest bardziej wątpliwe niż określenie patomorfologiczne z powodu ograniczeń badań obrazowych, zwłaszcza u chorych po CRT. Nie przyjęto wspólnego stanowiska w sprawie czasu, w jakim

Po 6 tygodniach ocena, następnie APR	Całkowita proktokolektomia z dostępu brzuszno, wytworzenie zbiornika krętniczego J	LAR
Obserwacja	Całkowita proktokolektomia z dostępu brzuszno, wytworzenie krętniczego zbiornika J	LAR
NA	pT2pN1(1/17)cM0	ypT2pN0(0/14)cM0
Proktoskopia giętym lub sztywnym aparatem i DRE w warunkach ambulatorium co 6 tygodni w 1 roku, potem co 3 miesiące przez 2 lata, potem co pół roku przez 2 lata, potem raz w roku. Oznaczenie stężenia CEA co 3 miesiące przez 3 lata, potem co 6 miesięcy przez 2 lata, potem raz w roku. Kolonoskopia po roku i 3 latach od operacji. TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, LFT i CBC co roku. Dodatkowe badania, jeśli pojawią się objawy	Zalecana adiuwantowa CRT. Ryzyko nieprawidłowej czynności zbiornika kału. Badanie w ambulatorium i oznaczenie stężenia CEA co 3 miesiące przez 3 lata, potem co 6 miesięcy przez 2 lata, potem raz w roku. Proktoskopia w poszukiwaniu przetrwałego ogniska nowotworu w linii zespolenia co 6 miesięcy. TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, LFT i CBC co roku. Dodatkowe badania, jeśli pojawią się objawy. Ponadto konieczna obserwacja w kierunku innych nowotworów złośliwych występujących w przebiegu HNPCC	Badanie w ambulatorium i oznaczenie stężenia CEA co 3 miesiące przez 3 lata, potem co 6 miesięcy przez 2 lata, potem raz w roku. Kolonoskopia po roku i 3 latach od operacji. TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, LFT i CBC co roku. Dodatkowe badania, jeśli pojawią się objawy

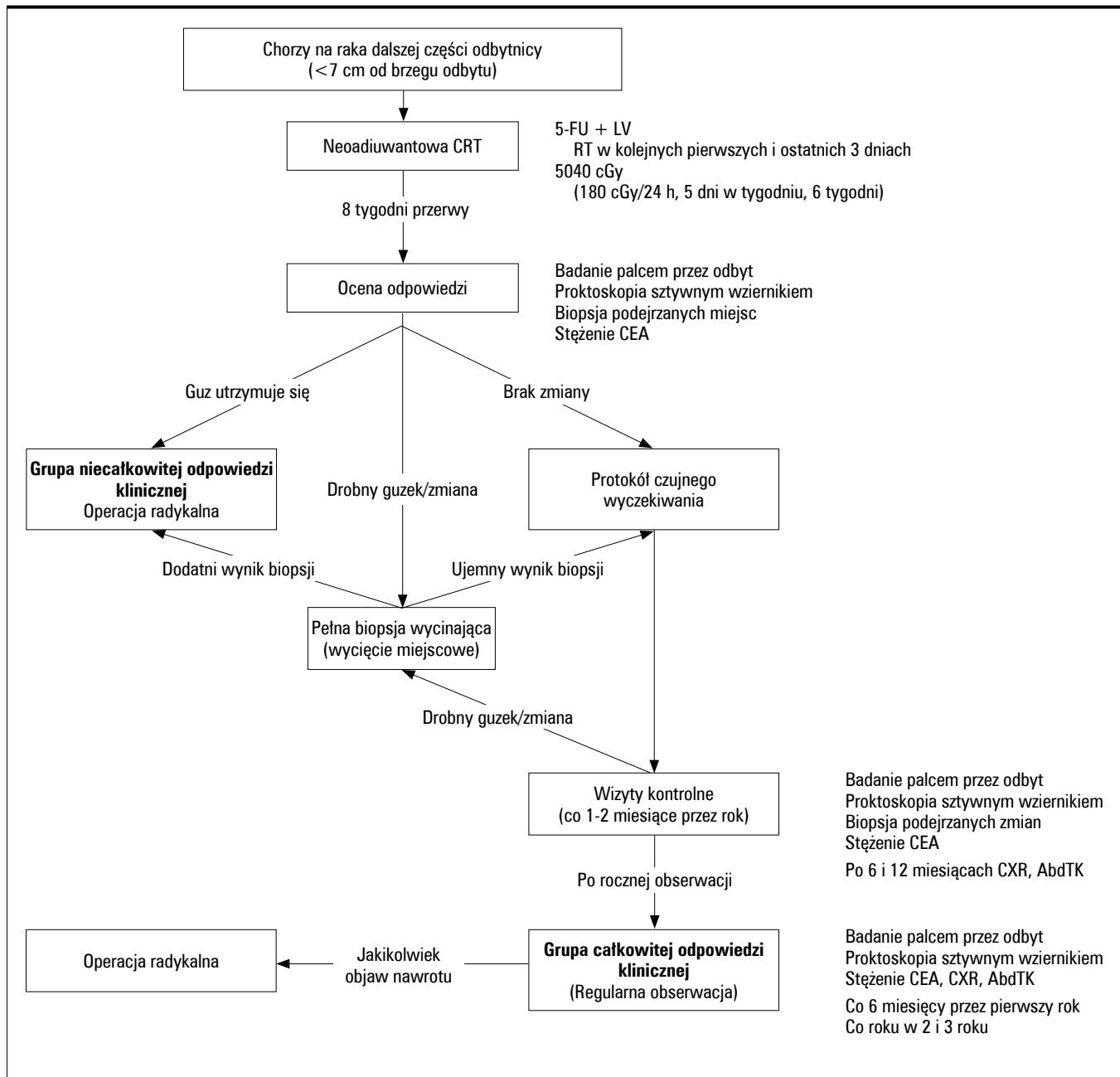
DRE – badanie palcem przez odbyt, EBRT – napromienianie wiązkami zewnętrznymi, ERUS – ultrasonografia doodbytnicza, jelita grubego niezwiązany z polipowatością, IMRT – radioterapia z modulowaną intensywnością wiązki, IORT – radioterapia MR – rezonans magnetyczny, NA – nie dotyczy, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, O₂ – tlen, POChP – przewlekła TK – tomografia komputerowa, TRG – stopień regresji nowotworu, WBC – liczba krwinek białych.

należy oceniać odpowiedź (patrz część „Kiedy należy przeprowadzić ocenę po leczeniu”), nie ustalono też, czy czynnikami branymi pod uwagę powinny być kryteria badania przedmiotowego. Habr-Gama i wsp. sugerują, że ocena pCR po przerwie krótszej niż 8 tygodni może powodować wykrywanie przetrwałych ognisk nowotworu u chorych, u których osiągnięcie pCR wymaga dłuższej przerwy pomiędzy nCRT a radykalną resekcją.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ Zatem niedokładność w klinicznym rozpoznawaniu CR (polegająca zwykle na zanizaniu wykrywania pCR) jest na ogół następstwem zbyt krótkiego (6 tygodni) okresu oczekiwania. Niezależnie od tego, kliniczna ocena odpowiedzi terapeutycznej jest złożona i wymaga ustalenia jednolitych kryteriów oraz umiejętności.¹³³ Z pewnością jest to wyzwanie edukacyjne. Jeśli ocenę przeprowadzają zespoły chirurgów o odmiennym doświadczeniu, opartym na różnej liczbie leczonych chorych, a nie ustalono standardów rozpoznawania CR, wnioski mogą być bardzo różnorodne.¹⁹⁰ Stopień, w jakim dokładna ocena zależy od wyszkolenia i doświadczenia, może ograniczyć wykorzystywanie postępowania zachowawczego, nawet jeśli rozstrzygnięte będą inne zagadnienia.

Strategia obserwować i czekać jest przeciwieństwem natychmiastowej resekcji. Można ją stosować jedynie

u starannie dobranych chorych i wymaga ona niezwykle dokładnej obserwacji przez chirurgów doświadczonych w ocenie chorób jelita grubego. Przez pierwszy rok po zakończeniu nCRT chorzy powinni podlegać ocenie co 4-6 tygodni na podstawie wyników badania palcem przez odbyt oraz wziernikowania (ryc. 11).¹⁹² W celu wyłonienia chorych, u których można się spodziewać odpowiedzi całkowitej, sformułowano ściśle kryteria, ale ostateczne uznanie cCR może nastąpić dopiero po pełnych 12 miesiącach obserwacji po nCRT. W sytuacjach niepewnych należy wykonać raczej biopsję wycinającą niż endoskopową. Uważa się, że stwierdzenie aktywnego nowotworu w ciągu pierwszych 12 miesięcy (czyli niespełnienie kryteriów cCR) lub nawrót po 12 miesiącach wymagają wykonania operacji ratującej. Retrospektywna analiza chorych, których nie poddano natychmiastowej operacji, ponieważ początkowo rozpoznano u nich cCR, po czym wymagali oni odroczonej (ratującej) resekcji, nie wykazała pogorszenia onkologicznych wyników leczenia w porównaniu z uzyskiwanymi u chorych operowanych od razu.¹⁹² Po pierwszych 12 miesiącach obserwacji ognisko LR można było usunąć podczas operacji ratującej u wszystkich chorych. Nie stwierdzono korzyści w zakresie prze-

RYCINA 11



Algorytm aktywnej obserwacji. CRT – radiochemioterapia, 5-FU – fluorouracyl, LV – leukoworyna, RT – radioterapia, cGy – centygraje, CEA – antygen karcynoembrionalny, ERUS – ultrasonografia doodbytnicza, AbdTK – tomografia komputerowa jamy brzusznej, PET-TK – pozytonowa tomografia emisyjna-tomografia komputerowa, MR – rezonans magnetyczny, CXR – radiologiczne zdjęcie klatki piersiowej. Przedrukowano za zgodą z Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1181-1188.¹⁹²

życia całkowitego, przeżycia wolnego od nowotworu ani przeżycia swoistego dla raka odbytnicy między chorymi, u których wykonano natychmiastową radykalną resekcję, ponieważ nie spełniali oni kryteriów cCR, a w rzeczywistości stwierdzono ypCR, a chorymi spełniającymi kryteria cCR, których nie operowano przez 12 miesięcy lub dłużej.¹⁸⁹ Dane te są zachęcające, nie przeprowadzono jednak randomizowanych badań z grupą kontrolną, potwierdzających słuszność tych spostrzeżeń. Strategia ta ponadto wyraźnie faworyzuje nCRT w stosunku do radykalnej resekcji, nawet u chorych na tzw. „dobry” nowotwór. Doniesienia te są intrygujące i coraz bardziej skłaniają do podjęcia wielośrodkowych badań. Obecnie co najmniej jedno jest prowadzone w Wielkiej Brytanii.

Przewidywanie odpowiedzi terapeutycznej: badania genetyczne

Można mieć wielkie nadzieje, że badania molekularne usprawnią przewidywanie odpowiedzi na nCRT chorych na raka odbytnicy. W kilku badaniach próbowano określić sygnatury ekspresji genów na platformach mikromacierzy pozwalające na przewidywanie dobrej lub niekorzystnej odpowiedzi na CRT. Niestety, w badaniach tych przyjęto różne definicje korzystnej odpowiedzi, m.in. pCR, niemal całkowitą odpowiedź patologiczną lub nawet obniżenie klasyfikacji w kategorii T. Ponadto, we wszystkich badaniach oceniano odpowiedź terapeutyczną po stosunkowo krótkim czasie, czyli w 4-6 tygodni po zakończeniu CRT.¹⁹³⁻¹⁹⁵ Ponieważ wyniki badań retrospektywnych sugerowały, że dłuższa przerwa może zwiększyć częstość uzyskiwania całkowitych regresji, zbyt wczesna ocena mogła wpłynąć na wyniki omawianych badań. Ponadto w każdym z badań wykorzystano całkowicie odmienne sygnatury genów mających przewidywać przeżycie. Być może nowsze protokoły, uwzględniające analizy szybszego sekwencjonowania ekspresji genów, dostarczą dodatkowych informacji molekularnych i genetycznych ułatwiających przewidywanie odpowiedzi na CRT.

PODSUMOWANIE

Skojarzone leczenie chorych na raka odbytnicy zmniejszyło częstość występowania LR i zwiększyło szanse na zachowanie mięśni zwieraczy odbytu. Odpowiedź na leczenie neoadiuvantowe dostarcza ponadto informacji o przebiegu nowotworu, które zmieniają strategię postępowania konwencjonalnego i podstawy

zrozumienia raków odbytnicy. Złożoność czynników odpowiadających za przebieg nowotworu oraz zakres metod leczenia wymagają współpracy wielu specjalistów w planowaniu i wdrażaniu postępowania oraz analizie wyników. Zagadnień tych przybywa u chorych z przerzutami. Właściwe ustalenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy, zarówno wyjściowo, jak i w odpowiedzi na leczenie, opiera się na badaniach obrazowych, wśród których coraz większą rolę odgrywają MR i prawdopodobnie PET-TK. Niedokładne ustalanie stopnia zaawansowania raka nadal stwarza problem, a obawy o nieprawidłowości w klinicznym rozpoznawaniu pCR są główną przeszkodą w stosowaniu alternatywnych strategii leczenia. Planowanie postępowania terapeutycznego jest procesem złożonym, wymagającym uwzględnienia standardów opartych na dowodach naukowych w celu dostosowania leczenia do stopnia zaawansowania, a także czynników zależnych od nowotworu i od chorego, wymienionych w aktualnych kryteriach oceny stopnia zaawansowania według AJCC/UICC. Coraz częściej ten dynamiczny proces uwzględnia zmniejszenie masy nowotworu i obniżenie w kategorii stopnia zaawansowania, co wpływa na ostateczne decyzje dotyczące operacji. Wydaje się, że dłuższa przerwa przed ponowną oceną, najprawdopodobniej trwająca 8-12 tygodni po zakończeniu nCRT, pozwala na częstsze rozpoznawanie pCR (ypT0N0M0) oraz częstsze zachowanie mięśni zwieraczy odbytu. Ograniczenia wynikające ze stosowania zasady jedna miara do wszystkich sytuacji mogą jednak utrudniać zdefiniowanie długości odstępu czasowego między leczeniem neoadiuvantowym a operacją. Należy określić, jak zakres zastosowanego leczenia neoadiuvantowego modyfikuje przebieg nowotworu. Udowodniono, że stopień patologicznego zaawansowania nowotworu po nCRT może dokładnie określić rokowanie u chorych na raka we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego. Podejmowane są próby wykorzystujące technologie biologii molekularnej, zmierzające do wyłonienia czynników związanych z nowotworem, które pozwoliłyby przewidzieć odpowiedź na nCRT, a dzięki temu uniknąć kosztów i powikłań leczenia. Najważniejszym celem badań nad rakiem odbytnicy jest ustalenie indywidualnych planów leczenia poszczególnych chorych, które byłyby minimalnie inwazyjne i pozwalały na zachowanie czynności jelita.

©Copyright 2012 American Cancer Society. This translation of the article from „CA: A Cancer Journal of Clinicians” 2012; 62: 173-202 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

PIŚMIENICTWO

1. Eger SA. Early diagnosis in colon and rectal cancer. *CA Cancer J Clin* 1965;15:275-277.
2. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D; Royal Marsden Hospital, Colorectal Cancer Network. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer* 2006;94:351-357.
3. Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. Preoperative tumour staging with multidisciplinary team assessment improves the outcome in locally advanced primary rectal cancer. *Colorectal Dis* 2011;13:1361-1369.
4. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al; National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-596.
5. Mohiuddin M, Regine WF, Marks G. Prognostic significance of tumor fixation of rectal carcinoma. Implications for adjuvant radiation therapy. *Cancer* 1996;78:717-722.
6. Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG, Petrie BA. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? *Am J Surg* 2008;196:904-908; discussion 908.
7. Chambers WM, Khan U, Gagliano A, Smith RD, Sheffield J, Nicholls RJ. Tumour morphology as a predictor of outcome after local excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:457-459.
8. Leong AF, Seow-Choen F, Tang CL. Diminutive cancers of the colon and rectum: comparison between flat and polypoid cancers. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:151-153.
9. Rao VS, Ahmad N, Al-Mukhtar A, Stojkovic S, Moore PJ, Ahmad SM. Comparison of rigid vs flexible sigmoidoscopy in detection of significant anorectal lesions. *Colorectal Dis* 2005;7:61-64.
10. Kim SH, Milsom JW, Church JM, et al. Perioperative tumor localization for laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 1997;11:1013-1016.
11. Feingold DL, Addona T, Forde KA, et al. Safety and reliability of tattooing colorectal neoplasms prior to laparoscopic resection. *J Gastrointest Surg* 2004;8:543-546.
12. Vuong T, Devic S, Podgorsak E. High dose rate endorectal brachytherapy as a neoadjuvant treatment for patients with resectable rectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:701-705.
13. Ohdaira T, Konishi F, Nagai H, et al. Intraoperative localization of colorectal tumors in the early stages using a marking clip detector system. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1353-1355.
14. Ohdaira T, Nagai H, Shibusawa H. Intraoperative localization of early-stage gastrointestinal tumors using a marking clip detector system. *Surg Technol Int* 2005;14:79-83.
15. American Cancer Society. How is Colorectal Cancer Staged. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-staged>. Accessed February 12, 2012.
16. Schaffzin DM, Wong WD. Endorectal ultrasound in the preoperative evaluation of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004;4:124-132.
17. Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999;211:215-222.
18. Taylor FG, Swift RI, Blomqvist L, Brown G. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1827-1835.
19. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003;227:371-377.
20. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 2004;52:78-83.
21. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357:497-504.
22. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
23. Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:9-20.
24. Kim JC, Kim HC, Yu CS, et al. Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. *Am J Surg* 2006;192:89-97.
25. Muthusamy VR, Chang KJ. Optimal methods for staging rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 pt 2):6877-6884.
26. Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1520-1525.
27. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008;26:368-373.
28. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-364.
29. Quirke P, Steele R, Monson J, et al; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373:821-828.
30. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-999.
31. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006;333:779.
32. Maizlin ZV, Brown JA, So G, et al. Can CT replace MRI in preoperative assessment of the circumferential resection margin in rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2010;53:308-314.
33. Vliegen R, Dresen R, Beets G, et al. The accuracy of multi-detector row CT for the assessment of tumor invasion of the mesorectal fascia in primary rectal cancer. *Abdom Imaging* 2008;33:604-610.
34. Smith NJ, Shihab O, Arnaut A, Swift RI, Brown G. MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1517-1522.
35. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 2008;95:229-236.
36. Sizer BF, Arulampalam T, Austin R, Lacey N, Menzies D, Motson R. MRI in predicting curative resection of rectal cancer: defining a „window of opportunity” for laparoscopic surgery. *BMJ* 2006;333:808-809.
37. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria. Reston, VA: American College of Radiology; 2007. Available at: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonRadiationOncologyRectalAnalWorkGroup/ResectableRectalCancerUpdateinProgressDoc4.aspx. Accessed February 12, 2012.
38. Davey K, Heriot AG, Mackay J, et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography on the staging and management of primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:997-1003.
39. Vriens D, de Geus-Oei LF, van der Graaf WT, Oyen WJ. Tailoring therapy in colorectal cancer by PET-CT. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:224-244.
40. Brown G, Davies S, Williams GT, et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J Cancer* 2004;91:23-29.
41. Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908). *CA Cancer J Clin* 1971;21:361-364.
42. Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 1983;70:150-154.
43. Heald RJ, Ryall R. Recurrent cancer after restorative resection of the rectum. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:826-827.
44. Wibe A, Eriksen MT, Syse A, Myrvold HE, Soreide O; Norwegian Rectal Cancer Group. Total mesorectal excision for rectal cancer—what can be achieved by a national audit? *Colorectal Dis* 2003;5:471-477.
45. Martling A, Holm T, Rutqvist LE, et al. Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Surg* 2005;92:225-229.
46. Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707-711.
47. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-457.
48. de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:781-785.
49. Glynn-Jones R, Anyamene N. Just how useful an endpoint is complete pathological response after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:319-320.
50. Ng IO, Luk IS, Yuen ST, et al. Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas. A multivariate analysis of clinicopathologic features. *Cancer* 1993;71:1972-1976.

51. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2007;57:168-185.
52. Sayfan J, Averbuch F, Koltun L, Benyamin N. Effect of rectal stump washout on the presence of free malignant cells in the rectum during anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1710-1712.
53. Tsunoda A, Shibusawa M, Kamiyama G, Takata M, Choh H, Kusano M. Iodine absorption after intraoperative bowel irrigation with povidone-iodine. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1127-1132.
54. Shihab OC, Brown G, Daniels IR, Heald RJ, Quirke P, Moran BJ. Patients with low rectal cancer treated by abdominoperineal excision have worse tumors and higher involved margin rates compared with patients treated by anterior resection. *Dis Colon Rectum* 2010;53:53-56.
55. Stelzner S, Holm T, Moran BJ, et al. Deep pelvic anatomy revisited for a description of crucial steps in extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54:947-957.
56. West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3517-3522.
57. Butler CE, Gundeslioglu AO, Rodriguez-Bigas MA. Outcomes of immediate vertical rectus abdominis myocutaneous flap reconstruction for irradiated abdominoperineal resection defects. *J Am Coll Surg* 2008;206:694-703.
58. Lefevre JH, Parc Y, Kerneis S, et al. Abdomino-perineal resection for anal cancer: impact of a vertical rectus abdominis myocutaneous flap on survival, recurrence, morbidity, and wound healing. *Ann Surg* 2009;250:707-711.
59. Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, Teleky B, Wunderlich M. Intersphincteric resection for low rectal tumours. *Br J Surg* 1994;81:1376-1378.
60. Schiessel R, Novi G, Holzer B, et al. Technique and long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1858-1865; discussion 1865-1857.
61. Lee WY, Takahashi T, Pappas T, Mantyh CR, Ludwig KA. Surgical autonomic denervation results in altered colonic motility: an explanation for low anterior resection syndrome? *Surgery* 2008;143:778-783.
62. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg* 2007;246:481-488; discussion 488-490.
63. Ulrich AB, Seiler CM, Z'graggen K, Loffler T, Weitz J, Buchler MW. Early results from a randomized clinical trial of colon J pouch *versus* transverse coloplasty pouch after low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2008;95:1257-1263.
64. Brown CJ, Fenech DS, McLeod RS. Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006040.
65. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simert G, Sjodahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007;246:207-214.
66. Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannoneo F, Abraha I. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5):CD006878.
67. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-2059.
68. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al; MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional *versus* laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1718-1726.
69. Lacy AM, Delgado S, Castells A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted *versus* open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008;248:1-7.
70. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, et al. Survival after laparoscopic surgery *versus* open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:44-52.
71. Park JJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Multidimensional analysis of the learning curve for laparoscopic colorectal surgery: lessons from 1,000 cases of laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2009;23:839-846.
72. Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. Evaluation of the learning curve in laparoscopic colorectal surgery: comparison of right-sided and left-sided resections. *Ann Surg* 2005;242:83-91.
73. Schlachta CM, Mamazza J, Seshadri PA, Cadeddu M, Gregoire R, Poulin EC. Defining a learning curve for laparoscopic colorectal resections. *Dis Colon Rectum* 2001;44:217-222.
74. Dincler S, Koller MT, Steurer J, Bachmann LM, Christen D, Buchmann P. Multidimensional analysis of learning curves in laparoscopic sigmoid resection: eight-year results. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1371-1378; discussion 1378-1379.
75. Park JJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Multidimensional analysis of the learning curve for laparoscopic resection in rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2009;13:275-281.
76. Anderson C, Uman G, Pigazzi A. Oncologic outcomes of laparoscopic surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1135-1142.
77. Hellan M, Anderson C, Ellenhorn JD, Paz B, Pigazzi A. Short-term outcomes after robotic-assisted total mesorectal excision for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3168-3173.
78. deSouza AL, Prasad LM, Marcic SJ, et al. Total mesorectal excision for rectal cancer: the potential advantage of robotic assistance. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1611-1617.
79. Baik SH, Kwon HY, Kim JS, et al. Robotic *versus* laparoscopic low anterior resection of rectal cancer: short-term outcome of a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1480-1487.
80. Choi DJ, Kim SH, Lee PJ, Kim J, Woo SU. Single-stage totally robotic dissection for rectal cancer surgery: technique and short-term outcome in 50 consecutive patients. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1824-1830.
81. Pigazzi A, Luca F, Patri A, et al. Multicentric study on robotic tumor-specific mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1614-1620.
82. American College of Surgeons Oncology Group. ACOSOG Z6051. Available at: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=601816&version=patient&protocol=searchid=5787787>. Accessed February 12, 2012.
83. National Institute for Health Research. Robotic Versus Laparoscopic Resection for Rectal Cancer Available at: <http://www.eme.ac.uk/projectfiles/085201info.pdf>. Accessed February 12, 2012.
84. Nastro P, Beral D, Hartley J, Monson JR. Local excision of rectal cancer: review of literature. *Dig Surg* 2005;22:6-15.
85. Buess G, Hutterer F, Theiss J, Bobel M, Isselhard W, Pichlmaier H. A system for a transanal endoscopic rectum operation [in German]. *Chirurg* 1984;55:677-680.
86. Moore JS, Cataldo PA, Osler T, Hyman NH. Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1026-1030; discussion 1030-1031.
87. Mahmoud N, Madoff R, Rothenberger D, Finne C. Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Reduces the Incidence of Positive Margins Compared With Transanal Excision for Rectal Tumors. Paper presented at: American Society of Colorectal Surgeons Annual Meeting; June 2-7, 2001; San Diego, CA.
88. Buess G, Kipfmüller K, Ibald R, et al. Clinical results of transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc* 1988;2:245-250.
89. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-715.
90. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507.
91. Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol* 1988;13:245-252.
92. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-29.
93. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-396.
94. Mohiuddin M, Kramer S. Adjuvant radiotherapy-preoperative, postoperative, or both: a proposal for a new approach. *Cancer Clin Trials* 1978;1:93-97.
95. Rullier A, Laurent C, Capdepon M, et al. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival. *Am J Surg Pathol* 2008;32:45-50.
96. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990;211:187-195.
97. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer* 1995;75:2269-2275.
98. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-987.

99. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
100. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215-1223.
101. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy *versus* selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811-820.
102. Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermarck B; Stockholm Colorectal Cancer Study Group. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 2001;92:896-902.
103. Ooi BS, Tjandra JJ, Green MD. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: an overview. *Dis Colon Rectum* 1999;42:403-418.
104. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B; Swedish Rectal Cancer Trial Group. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:8697-8705.
105. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6199-6206.
106. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123.
107. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620-5627.
108. Roh M, Yothers G, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol* 2011;29.
109. Sanghera P, Wong DW, McConkey CC, Geh JI, Hartley A. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:176-186.
110. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodig 2. *J Clin Oncol* 2010;28:1638-1644.
111. Weiss C, Arnold D, Dellas K, et al. Preoperative radiotherapy of advanced rectal cancer with capecitabine and oxaliplatin with or without cetuximab: a pooled analysis of three prospective phase III trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:472-478.
112. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:668-674.
113. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, Sao Juliao GP, Gama-Rodrigues J. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1927-1934.
114. Schrag D, Weiser MR, Goodman M, et al. Neoadjuvant FOLFOX-bev, without radiation, for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl):263s. Abstract 3511.
115. Meyer J, Czito B, Yin FF, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensity-modulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:348-356.
116. Marijnen CA, Glimelius B. The role of radiotherapy in rectal cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:943-952.
117. Papillon J, Montbarbon JF, Gerard JP. Interstitial curietherapy with iridium 192 applied to small cancers of the rectum (author's transl) [in French]. *J Radiol Electrol Med Nucl* 1975;56:439-442.
118. Gerard JP, Chapet O, Ortholan C, Benezery K, Barbet N, Romestaing P. French experience with contact X-ray endocavitary radiation for early rectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:661-673.
119. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:971-977.
120. Kim MS, Choi C, Yoo S, et al. Stereotactic body radiation therapy in patients with pelvic recurrence from rectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:695-700.
121. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2009.
122. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Turet E, et al. Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1259-1273.
123. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396.
124. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 2009;4:582-589.
125. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2661-2667.
126. Mignaneli ED, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Lavery IC, Dietz DW. Downstaging after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: is there more (tumor) than meets the eye? *Dis Colon Rectum* 2010;53:251-256.
127. Pucciarelli S, Capirci C, Emanuele U, et al. Relationship between pathologic T-stage and nodal metastasis after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:111-116.
128. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al; Polish Colorectal Study Group. Prediction of mesorectal nodal metastases after chemoradiation for rectal cancer: results of a randomised trial: implication for subsequent local excision. *Radiother Oncol* 2005;76:234-240.
129. Kim DW, Kim DY, Kim TH, et al. Is T classification still correlated with lymph node status after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer? *Cancer* 2006;106:1694-1700.
130. Zmora O, Dasilva GM, Gurland B, et al. Does rectal wall tumor eradication with preoperative chemoradiation permit a change in the operative strategy? *Dis Colon Rectum* 2004;47:1607-1612.
131. Kerr SF, Norton S, Glynne-Jones R. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis. *Br J Surg* 2008;95:1534-1540.
132. Radu C, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer—a retrospective study. *Radiother Oncol* 2008;87:343-349.
133. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1692-1698.
134. Perez RO. Role of biopsies in patients with residual rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation after downsizing colon can they rule out persisting disease. *Colorectal Dis* 2011. In press.
135. Jang NY, Kang SB, Kim DW, et al. The role of carcinoembryonic antigen after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54:245-252.
136. Perez RO, Sao Juliao GP, Habr-Gama A, et al. The role of carcinoembryonic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1137-1143.
137. Engelen SM, Beets-Tan RG, Lahaye MJ, et al. MRI after chemoradiotherapy of rectal cancer: a useful tool to select patients for local excision. *Dis Colon Rectum* 2010;53:979-986.
138. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2224-2231.
139. Mak D, Joon DL, Chao M, et al. The use of PET in assessing tumor response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010;97:205-211.
140. Calvo FA, Domper M, Matute R, et al. 18FFDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:528-535.
141. Guillem JG, Puig-La Calle J Jr, Akhurst T, et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000;43:18-24.
142. Capirci C, Rubello D, Pasini F, et al. The role of dual-time combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in the staging and restaging workup of locally advanced rectal cancer, treated with preoperative chemoradiation therapy and radical surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1461-1469.
143. Kristiansen C, Loft A, Berthelsen AK, et al. PET/CT and histopathologic response to preoperative chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:21-25.

144. Perez RO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, et al. Accuracy of PET/CT and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression following neoadjuvant chemoradiation. Long-term results of a prospective trial (NCT00254683). *Cancer* 2011; DOI:10.1002/cncr.26644 Epub ahead of print.
145. Rosenberg R, Herrmann K, Gertler R, et al. The predictive value of metabolic response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer measured by PET/CT. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:191-200.
146. Ota DM, Nelson H; ACOSOG Group Co-Chairs. Local excision of rectal cancer revisited: ACOSOG protocol Z6041. *Ann Surg Oncol* 2007;14:271.
147. Rutkowski A, Bujko K, Nowacki M, Chmielik E, Nasierowska-Guttmejer A, Wojnar A; Polish Colorectal Study Group. Distal bowel surgical margin shorter than 1 cm after preoperative radiation for rectal cancer: is it safe? *Ann Surg Oncol* 2008;15:3124-3131.
148. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:80-85.
149. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, et al. A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: implications for sphincter preservation. *Ann Surg* 2007;245:88-93.
150. Rengan R, Paty P, Wong WD, et al. Distal cT2N0 rectal cancer: is there an alternative to abdominoperineal resection? *J Clin Oncol* 2005;23:4905-4912.
151. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:19-23.
152. Bateman AC, Jaynes E, Bateman AR. Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy-how should the changes be assessed? *Histopathology* 2009;54:713-721.
153. Berho M, Oviedo M, Stone E, et al. The correlation between tumour regression grade and lymph node status after chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009;11:254-258.
154. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:752-760.
155. Bujko K, Kolodziejczyk M, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Tumour regression grading in patients with residual rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Radiother Oncol* 2010;95:298-302.
156. Perez RO, Bresciani BH, Bresciani C, et al. Mucinous colorectal adenocarcinoma: influence of mucin expression (Muc1, 2 and 5) on clinico-pathological features and prognosis. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:757-765.
157. Shia J, Guillem JG, Moore HG, et al. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long-term outcome. *Am J Surg Pathol* 2004;28:215-223.
158. Smith KD, Tan D, Das P, et al. Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation. *Ann Surg* 2010;251:261-264.
159. de Campos-Lobato LF, Dietz DW, Stocchi L, et al. Clinical implications of acellular mucin pools in resected rectal cancer with pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiation. *Colorectal Dis* 2012;14:62-67.
160. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. *Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1016-1025.
161. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg* 2005;9:90-99; discussion 99-101.
162. Capirci C, Valentini V, Cionini L, et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:99-107.
163. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11:835-844.
164. National Comprehensive Cancer Network. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed February 12, 2012.
165. Blomqvist L, Glimelius B. The 'good', the 'bad', and the 'ugly' rectal cancers. *Acta Oncol* 2008;47:5-8.
166. Gerard JP, Rostom Y, Gal J, et al. Can we increase the chance of sphincter saving surgery in rectal cancer with neoadjuvant treatments: lessons from a systematic review of recent randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81:21-28.
167. Bouchard P, Efron J. Management of recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1343-1356.
168. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1311-1320.
169. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ; Cooperative Investigators of the Dutch Colo-Rectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg* 2002;89:1142-1149.
170. Simunovic M, Sexton R, Rempel E, Moran BJ, Heald RJ. Optimal preoperative assessment and surgery for rectal cancer may greatly limit the need for radiotherapy. *Br J Surg* 2003;90:999-1003.
171. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575-582.
172. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312.
173. Dresen RC, Peters EE, Rutten HJ, et al. Local recurrence in rectal cancer can be predicted by histopathological factors. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1071-1077.
174. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P; Dutch Colorectal Cancer Group; Pathology Review Committee. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005;23:9257-9264.
175. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23:5644-5650.
176. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer* 2008;113:57-64.
177. Collette L, Bosset JF, den Dulck M, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-4386.
178. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000;43:1064-1071; discussion 1071-1074.
179. Greenberg JA, Shibata D, Herndon JE 2nd, Steele GD Jr, Mayer R, Bleday R. Local excision of distal rectal cancer: an update of cancer and leukemia group B 8984. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1185-1191; discussion 1191-1194.
180. Floyd ND, Saclarides TJ. Transanal endoscopic microsurgical resection of pT1 rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2006;49:164-168.
181. Christoforidis D, Cho HM, Dixon MR, Mellgren AF, Madoff RD, Finne CO. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. *Ann Surg* 2009;249:776-782.
182. Doornebosch PG, Ferenschild FT, de Wilt JH, Dawson I, Tetteroo GW, de Graaf EJ. Treatment of recurrence after transanal endoscopic microsurgery (TEM) for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1234-1239.
183. Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum* 2001;44:1345-1361.
184. Bonnen M, Crane C, Vauthey JN, et al. Long-term results using local excision after preoperative chemoradiation among selected T3 rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1098-1105.
185. Lezoche G, Baldarelli M, Guerrieri M, et al. A prospective randomized study with a 5-year minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy. *Surg Endosc* 2008;22:352-358.
186. Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1169-1175.
187. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1087-1096.
188. Habr-Gama A, Perez RO. Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Br J Surg* 2009;96:125-127.
189. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-717; discussion 717-718.

190. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002;194:131-135; discussion 135-136.
 191. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a „wait and see” policy justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51:10-19; discussion 19-20.

192. Habr-Gama A, Perez RO, Proscuschim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1181-1188.

193. Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ, et al. Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1826-1838.

194. Rimkus C, Friederichs J, Boulesteix AL, et al. Microarray-based prediction of tumor response to neoadjuvant radiochemotherapy of patients with locally advanced rectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:53-61.

195. Kim IJ, Lim SB, Kang HC, et al. Microarray gene expression profiling for predicting complete response to preoperative chemoradiotherapy in patients with advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1342-1353.

KOMENTARZ



*Prof. dr hab. n. med.
 Krzysztof Bujko
 Zakład Teleradioterapii
 Centrum Onkologii – Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie,
 Warszawa*

Artykuł przedstawia koncepcje wskazujące, jak dostosować metody leczenia chorych na raka odbytnicy do indywidualnej charakterystyki i potrzeb chorego oraz do indywidualnej biologii guza. Opracowanie wpisuje się zatem w ogólną koncepcję medycyny spersonalizowanej.

Zgodnie z zapowiedzią w tytule, artykuł przedstawia zmieniające się koncepcje leczenia chorych na raka odbytnicy. Słuszność części z nich dostatecznie udowodniono i weszły one w skład współczesnych zaleceń oraz rozdziałów podręczników. Niektóre koncepcje są poparte dowodami klinicznymi, nie należą jednak do jedynych i bezspornych sposobów leczenia, stanowią natomiast jedną z propozycji rutynowego postępowania alternatywnego. Z kolei inne idee nie są poparte dostatecznymi dowodami klinicznymi i nie należą do ustalonego postępowania rutynowego. Sądzę, że czytelnik artykułu Kosinski i wsp. może mieć trudności z ustaleniem, do której z przedstawionych wyżej kategorii należą poszczególne z omówionych koncepcji. Dlatego celem niniejszego komentarza jest wskazanie siły dowodowej faktów klinicznych, na których opierają się poszczególne idee.

Nowe rutynowe sposoby postępowania

Zasadniczą poprawę wyników leczenia, a mianowicie zmniejszenie odsetka nawrotów miejscowych o połowę, zapewniło wprowadzenie techniki chirurgicznej całkowitego wycięcia mezorektum. Nie ma żadnych wątpliwości, że leczenie chorych na raka odbytnicy powinno się odbywać w ośrodkach wyspecjalizowanych w przeprowadzaniu takich operacji. Zapewnia to częstszą niż dawniej możliwość zachowania zwieraczy odbytu podczas zabiegu. Ostatnio

obowiązuje wykorzystywanie opisanego w tekście artykułu udoskonalonego wariantu amputacji brzuszno-kroczonej – resekcji zewnątrzdwigaczowej, dawniej zwanej cylindryczną. Należy nadmienić, że ten typ amputacji był przed wielu laty opisany przez Profesora Koszarowskiego i jest od dawna praktykowany w Polsce pod nazwą amputacji brzuszno-krzyżowej. Profesor Bębenek z Wrocławia przedstawił wyniki operacyjnego leczenia tą metodą uzyskane w największej opublikowanej dotąd grupie chorych.¹ Do innych nowych, ale już rutynowo stosowanych technik chirurgicznych, należy zaliczyć TEM (transanal endoscopic microsurgery), czyli miejscową resekcję wczesnych nowotworów rektoskopem operacyjnym. Ten typ zabiegu zastąpił stosowane uprzednio wycięcie miejscowe za pomocą rozszerzadła Parksa.

Zasadnicza ewolucja nastąpiła w wykorzystywaniu radioterapii. Wcześniej polecane napromienianie pooperacyjne zostało zastąpione przez napromienianie poprzedzające operację. Jest ono skuteczniejsze i obciążone mniejszym odsetkiem powikłań, zarówno wczesnych jak i późnych.

Na podkreślenie zasługuje wartość spotkań zespołów wielodyscyplinarnych, złożonych głównie z chirurgów, radio-terapeutów i radiologów. W niektórych krajach spotkania te są obowiązkowym elementem postępowania. Udowodniono, że wyniki leczenia chorych omawianych na tych spotkaniach poprawiają się, ponieważ postępowanie jest optymalnie dostosowane do indywidualnej charakterystyki chorego. Potwierdza to konieczność leczenia chorych na raka odbytnicy w dużych ośrodkach zapewniających specjalistyczne leczenie skojarzone.

Zagadnienia będące przedmiotem kontrowersji

Duże wątpliwości budzą wskazania do napromieniania przed operacją. Badania oceniające jego przydatność wykazały, że – niezależnie od skuteczności leczenia chirurgicznego – napromienianie poprzedzające operację zmniejsza odsetek nawrotów o około połowę. Ilustruje to poniższy przykład. Przed erą całkowitego wycięcia mezorektum napromienianie przedoperacyjne zmniejszało odsetek nawrotów o około 12% (z około 24 do 12%). Dzięki zastosowaniu techniki

całkowitego wycięcia mezorektum odsetek nawrotów miejscowych zmniejszył się o około 6% (z około 12 do 6%). Co więcej, o ile dawniej napromienianie przed operacją poprawiało przeżycie, późniejsze badania z doбором losowym chorych dowiodły, że przeżycia chorych napromienianych przed operacją są podobne do obserwowanych u chorych wyłącznie operowanych. Nawet jeżeli przeżycie nie poprawia się, zmniejszenie odsetka nawrotów miejscowych jest niewątpliwie cenne, ponieważ pojawienie się wznowy miejscowej powoduje cierpienie chorego i pogarsza jakość jego życia. Powstaje jednak zasadne pytanie, czy dla korzyści odnoszonych zaledwie przez około 6% chorych warto narażać na powikłania popromienne wszystkich pozostałych chorych. Powikłania te mogą niekorzystnie wpływać na jakość życia. Na przykład przebyte napromienianie nasila objawy zespołu resekcyjnej przedniej, czyli nietrzymanie stolca, parcia nagłego i częste oddawanie stolca. Z przedstawionych powodów wskazania do napromienienia przed operacją są ograniczane, a opinie o jego przydatności są różne. Niektórzy autorzy uważają, że napromienianie przedoperacyjne jest wskazane jedynie u chorych, u których guz dochodzi do powięzi mezorektum lub przekracza ją. Inni rozszerzają wskazania na chorych, u których guz nacieka mezorektum na głębokość powyżej 5 mm. Jeszcze inni uważają, że napromienianie jest wskazane u wszystkich chorych z objawami naciekania mezorektum, czyli chorych na raka w stopniu zaawansowania klinicznego T3. Kosiński i wsp. postulują także napromienianie przed operacją chorych na raka w stopniu zaawansowania klinicznego T2 położonego blisko zwieraczy odbytu.

Leczenie eksperymentalne

Autorzy omawianego artykułu przedstawili koncepcję dostosowania leczenia chorych z nisko umiejscowionym guzem do stopnia odpowiedzi raka na napromienianie poprzedzające operację. Celem takiego postępowania jest zachowanie zwieraczy odbytu. Ta bardzo atrakcyjna teoretycznie koncepcja nie jest jednak dostatecznie poparta dowodami klinicznymi. Nie można zatem polecić jej rutynowego zastosowania. Autorzy omawiają trzy możliwości postępowania u chorych pierwotnie kwalifikujących się do wykonania brzuszno-krzyżowej amputacji odbytnicy, u których rak dobrze odpowiedział na napromienianie.

Pierwsza z możliwości polega na wykonaniu resekcji przedniej. Należy jednak podkreślić, że żadne badanie z losowym doбором chorych nie wykazało częstszego wykonywania resekcji przedniej po napromienianiu. Trzeba też dodać, że makroskopowa ocena regresji guza po radioterapii nie zawsze odzwierciedla wynik oceny mikroskopowej. Mimo zmniejszenia się guza, a nawet jego całkowitej klinicznej re-

gresji, na obszarze tkanek zajętych przez zmianę pierwotną mogą występować mikroskopowe ogniska raka.² Zdarza się też sytuacja odwrotna: rozpoznawany klinicznie pierwotny guz może składać się wyłącznie z resztkowej tkanki włóknistej. Koncepcję autorów omawianego artykułu poparły wyniki przeprowadzonej ostatnio metaanalizy wskazujące, że u chorych napromienianych przed operacją pozostawienie marginesu dystalnego zdrowego jelita długości <1 cm (dotychczas zalecana minimalna długość tego marginesu to 1 cm) nie zwiększa ryzyka wystąpienia nawrotu miejscowego.³ Należy jednak podkreślić, że metaanaliza dotyczyła wyników leczenia przeprowadzonego w wyspecjalizowanych ośrodkach. W tym miejscu warto przytoczyć rekomendację stowarzyszenia chirurgów Wielkiej Brytanii i Irlandii, zalecającą kierowanie chorych do ośrodków specjalistycznych, jeśli wybór między resekcją przednią a amputacją budzi wątpliwości.

Druga z omawianych możliwości uniknięcia amputacji polega na miejscowym wycięciu guza, który dobrze odpowiedział na napromienianie. Wyniki niedawno zakończonego polskiego badania wieloośrodkowego sugerują jednak większy odsetek nawrotów miejscowych po zastosowaniu tej metody w porównaniu z obserwowanym po tradycyjnej operacji z dostępu brzuszno-krzyżowego.⁴ Należy przy tym zaznaczyć, że wykorzystanie tej metody warto rozważyć u chorych w wieku powyżej 75 lat. Holenderskie badanie populacyjne wykazało, że wśród chorych w tym wieku śmiertelność w ciągu 4-6 miesięcy po operacji z dostępu brzuszno-krzyżowego jest aż o 12% większa w porównaniu z obserwowaną wśród chorych młodszych.⁵ Dążenie do zmniejszenia powikłań leczenia chirurgicznego w grupie chorych w podeszłym wieku jest zatem uzasadnione, nawet jeśli ryzyko nawrotu nowotworu jest nieznacznie większe. Osiągnięcie tego celu umożliwia przeprowadzenie mniej obciążającej operacji, jaką jest miejscowe wycięcie zmiany.

Trzecią możliwością jest odstąpienie od operacji u chorych, u których po radioterapii stwierdzono całkowitą regresję nowotworu, i poddanie ich starannej obserwacji. Leczenie chirurgiczne podejmuje się wyłącznie u chorych z nawrotem miejscowym. Metodę tę zaproponowała Habr-Gama z Brazylii, która w omawianym artykule przedstawiła jej zachęcające wyniki. Ostatnio podobnie korzystne rezultaty takiego postępowania potwierdzili autorzy z Holandii, którzy w ciągu dwóch lat obserwacji odnotowali w tej grupie chorych zaledwie 5% nawrotów miejscowych.⁶ Natomiast inni autorzy stwierdzali znacznie częstsze, sięgające nawet 80% nawroty miejscowe raka odbytnicy wśród chorych starannie obserwowanych.⁷ Decyzja o rutynowym wprowadzeniu tej metody postępowania wymaga jej dalszej oceny w badaniach klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Bębenek M, Tupikowski W, Cisarz K i wsp. Preoperative treatment does not improve the therapeutic results of abdominosacral amputation of the rectum. *World J Surg* 2012;36:1686-1692.
2. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I, et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:6617-6623.
3. Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, et al. Is the 1-cm Rule of Distal Bowel Resection Margin in Rectal Cancer Based on Clinical Evidence? A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2012;19:801-808.
4. Bujko K, Richter P, Kołodziejczyk M, et al. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders. *Radiother Oncol* 2009;92:195-201.
5. Rutten H, den Dulk M, Lemmens V, et al. Survival of elderly rectal cancer patients not improved: analysis of population based data on the impact of TME surgery. *Eur J Cancer* 2007;3:2295-2300.
6. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4633-4640.
7. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 2012;99:897-909.