

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Radosław Pach

**WPLYW PRZEDOPERACYJNEJ RADIOTERAPII NA
POWSTANIE WZNOWY MIEJSCOWEJ I SYSTEMOWEJ
W RESEKCYJNYM RAKU ODBYTNICY**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

I Katedra Chirurgii Ogólnej
i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Kulig

Promotor:
dr hab. n. med. Piotr Richter

KRAKÓW 2008

Podziękowania

Składam podziękowania dla:

- **Prof. Jana Kuliga, Kierownika I Katedry Chirurgii UJ CM w Krakowie, który inspirował do pracy naukowej i umożliwił powstanie dysertacji doktorskiej**
- **Prof. Wojciecha Nowaka i Doc. Piotra Richtera, opiekunów pracy, za życzliwe uwagi w trakcie prowadzenia badań i pisanie rozprawy**
- **Doc. Teresy Kowalskiej i Dr Joanny Pszon za zaangażowanie w opiekę nad chorymi w trakcie leczenia neoadjuwancyjnego w Centrum Onkologii w Krakowie**

I.	WSTĘP	4
	Anatomia chirurgiczna odbytnicy	4
	Epidemiologia raka odbytnicy.....	9
	Klasyfikacja raka odbytnicy	13
	Diagnostyka przedoperacyjna raka odbytnicy	18
	Zasady leczenia raka odbytnicy	25
	Leczenie chirurgiczne raka odbytnicy.....	25
	Technika TME	31
	Ocena jakości leczenia chirurgicznego	34
	Radioterapia raka odbytnicy.....	36
	Chemioterapia pooperacyjna raka odbytnicy	45
II.	ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	47
III.	MATERIAŁ KLINICZNY I METODY BADAŃ	49
	Materiał kliniczny	49
	Metody badań - leczenie chirurgiczne.....	54
	Metody badań – radioterapia przedoperacyjna	57
	Metody badań – pooperacyjne badania kontrolne.....	59
	Analiza statystyczna	60
IV.	WYNIKI	62
V.	OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	84
VI.	WNIOSKI	122
VII.	STRESZCZENIE	124
VIII.	PIŚMIENNICTWO.....	136
IX.	SPIS RYCIN	150
X.	SPIS TABEL	151
XI.	ATLAS.....	153

I WSTĘP

Anatomia chirurgiczna odbytnicy

Pierwszy opis anatomii odbytnicy i miednicy mniejszej został opublikowany przez Vesaliusa w roku 1543. Przewód pokarmowy zaczyna się tworzyć w trakcie rozwoju embrionalnego w 4 tygodniu ciąży. Pierwotne jelito zbudowane jest z endodermy i dzieli się na 3 odcinki: jelito głowowe, środkowe i ogonowe. Z jelita środkowego powstaje jelito cienkie, okrężnica wstępująca i część bliższa poprzecznicy, które są ukrwione przez tętnicę kręzkową górną. Z jelita ogonowego powstaje dalsza część poprzecznicy, okrężnica zstępująca, odbytnica i bliższa część kanału odbytu, które zaopatruje w krew tętnica kręzkowa dolna. Dalsza część kanału odbytu powstaje z ektodermy i otrzymuje ukrwienie z tętnicy sromowej wewnętrznej. Linia zębata oddziela część kanału odbytu powstałą z endodermy, od części powstałej z ektodermy.

Jelito grube rozciąga się od zastawki krętniczo – kątniczej do odbytu. Można je podzielić anatomicznie i czynnościowo na okrężnicę, odbytnicę i kanał odbytu. Ściana okrężnicy i odbytnicy zbudowana jest z pięciu warstw: błona śluzowa, błona podśluzowa, mięśniówka okrężna, mięśniówka podłużna i surowicówka. Bliższa 1/3 część odbytnicy jest pokryta surowicówką od przodu i boków, dalsze 2/3 odbytnicy nie posiada surowicówki.

W klasycznym ujęciu anatomicznym odbytnica rozpoczyna się na wysokości trzonu kręgu S3, a kończy się na poziomie linii zębatej. Granicą między esicą i odbytnicą jest miejsce, w którym kończy się krezka esicy, a taśmy okrężnicy przechodzą w warstwę mięśniową podłużną odbytnicy. Przepona miednicy dzieli odbytnicę na 2 części: bańkę odbytnicy (część miedniczna odbytnicy) i kanał odbytu (część odbytowa odbytnicy) [147]. W płaszczyźnie strzałkowej odbytnica ma dwie krzywizny: krzyżową i krocową; w płaszczyźnie czołowej występują zwykle 3-4 wygięcia. Odbytnica ma przeważnie długość 12 do 15 cm i można ją podzielić na 3 części: dolną – do 6 cm od brzegu odbytu, środkową 7-11 cm i górną 12-15 cm od brzegu odbytu. Do światła bańki odbytnicy wpuklają się 3 fałdy poprzeczne, zwane okrężnymi zastawkami Houstona, największy z nich jest fałd środkowy (fałd poprzeczny Kohlrauscha). Na poziomie fałdu środkowego odbytnicy otrzewna pokrywająca przednią ścianę odbytnicy przechodzi na tylne sklepienie pochwy (u kobiet) lub pęcherz moczowy (u mężczyzn). Od tyłu powięź przedkrzyżowa oddziela odbytnicę od przedkrzyżowego splotu żylnego i nerwów miednicznych. Na wysokości kręgu S4 powięź krzyżowo - odbytnicza (powięź Waldeyera) biegnie ku przodowi i w dół, gdzie łączy się

z powięzią właściwą połączenia odbytniczo-odbytowego [114]. Od przodu granicę między odbytnicą i narządami moczowo-płciowymi stanowi przegroda moczowo-płciowa (zwana u mężczyzn powięzią odbytniczo-pęcherzową, a u kobiet powięzią odbytniczo-pochwową). U mężczyzn do przodu od powięzi odbytniczo-pęcherzowej (zwanej powięzią Denonvilliersa) znajduje się prostata, pęcherzyki nasienne i pęcherz moczowy; u kobiet do przodu od powięzi odbytniczo-pochwowej znajduje się pochwa, a sama powięź przechodzi w środek ścięgny krocza [99]. Mianownictwo anatomiczne i fizjologiczne dotyczące odbytnicy i odbytu zostało ujednolicone w roku 1999 w trakcie spotkania przedstawicieli towarzystw koloproktologicznych z USA, Wielkiej Brytanii, Irlandii i Australii. Przyjęty konsensus opublikowano w roku 2001 [100].

Z punktu widzenia chirurgicznego górna granica odbytnicy znajduje się na wysokości wzgórka łonowego (*promontorium*), natomiast granica dolna na wysokości pierścienia mięśniowego odbytowo-odbytniczego. W anatomii chirurgicznej odbytnicy wyróżnia się także strukturę zwaną mezorektum – jest to tkanka łączna i tłuszczowa otaczająca odbytnicę, ograniczona od zewnątrz przez powięź mezorektum (blaszkę trzewną powięzi miednicy), od góry przez otrzewną, a od dołu kończy się na poziomie dna miednicy na mięśniu dźwigaczu odbytu. Mezorektum w rozwoju zarodkowym stanowi kreskę pierwotnego jelita tylnego. Zawiera gałęzie zstępujące tętnicy odbytniczej górnej, naczynia żyłne, węzły chłonne i naczynia limfatyczne. Od powięzi miednicy (blaszki ściennej powięzi miednicy) mezorektum oddzielone jest ubogonaczyniową warstwą tkanki łącznej, którą można preparować w trakcie operacji. Do mezorektum dochodzą tzw. więzadła boczne odbytnicy – są to obszary zagęszczonej tkanki łącznej, nie zawierają struktur naczyniowych i nie są widoczne w tomografii komputerowej ani w badaniu NMR. Mezorektum zwęża się stożkowato w kierunku połączenia odbytniczo-odbytowego, a płaszczyzna preparowania przechodzi w obrębie pętli mięśnia łonowo-odbytniczego w przestrzeń międzyzwieraczą.

Pierścień odbytowo-odbytniczy to określenie wprowadzone przez Miligana i Morgana dotyczące czynnościowego pierścienia mięśniowego (górny brzeg mięśnia zwieracza wewnętrznego odbytu i mięsień łonowo-odbytniczy), który otacza miejsce przejścia odbytnicy w kanał odbytu [33].

Kanał odbytu ma długość 2 – 4 cm, zaczyna się kilka centymetrów powyżej linii zębatej i kończy się na poziomie brzegu odbytu (brzeg odbytu to miejsce przejścia pergaminowej anodermy kanału odbytu w pomarszczoną, pigmentowaną skórę właściwą z przydatkami otaczającą odbyt). Linia zębata (kresa grzebieniasta) stanowi granicę między nabłonkiem walcowatym odbytnicy i nabłonkiem wielowarstwowym płaskim. Długość

kanалу odbytu od linii zębatej do brzegu odbytu waha się od 1 do 4 cm i wykazuje znamienne różnice w zależności od płci (jest nieco dłuższy u kobiet) – dlatego też ocena odległości na jakiej zlokalizowany jest guz w stosunku do anatomicznych punktów odniesienia cechuje się dużą zmiennością. Linia zębata jest otoczona przez podłużne fałdy błony śluzowej zwane kolumnami (słupami) Morgagniego (w liczbie 6-10), ich dolne końce łączą się ze sobą za pomocą zastawek odbytowych. Zastawki te stanowią ograniczenia zatok odbytowych. Poniżej strefy słupów odbytowych w kanale odbytu znajduje się strefa splotu odbytniczego (ma wysokość około 1 cm) oraz strefa skórna (miejsce przejścia błony śluzowej w skórę). W dalszej części odbytnicy pogrubiała mięśniówka gładka tworzy wewnętrzny zwieracz odbytu, który jest otoczony przez zwieracz zewnętrzny (mięsień poprzecznie prążkowany, w którym wyróżniamy część podskórną, część powierzchowną i część głęboką). Na styku obu zwieraczy pod błoną śluzową dolnej części kanału odbytu tworzy się wyczuwalna palpacyjnie linia międzyszwieraczowa Hiltona (rowek międzyszwieraczowy). Poniżej rowka międzyszwieraczowego znajduje się jeszcze zwieracz zewnętrzny odbytu, który u przytomnego pacjenta sięga do brzegu odbytu. Odległość guza nowotworowego od punktu anatomicznego oznaczona u przytomnego pacjenta leżącego na lewym boku (np. w trakcie kolonoskopii) może być inna niż stwierdzona u pacjenta znieczulonego, ułożonego w pozycji litotomijnej. Ściana odbytnicy nie posiada taśm, przyczepków sieciowych, wcięć półksiężycowatych i wypukleń ponieważ warstwa mięśniówki podłużnej jest w niej równomiernie rozłożona.

Tętnica odbytnicza górna jest końcową gałęzią tętnicy kręzkowej dolnej i zaopatruje górną część odbytnicy. Tętnice odbytnicze środkowe odchodzą od tętnic biodrowych wewnętrznych i zaopatrują środkową część odbytnicy. Tętnice odbytnicze dolne są odgałęzieniami tętnic sromowych wewnętrznych. Dodatkowo gałęzie trzewne zaopatrujące odbytnicę może oddawać tętnica krzyżowa pośrodkowa. Pomiędzy wszystkimi tętnicami zaopatrującymi odbytnicę istnieje wiele połączeń. Żyła odbytnicza górna uchodzi do żyły kręzkowej dolnej, żyły odbytnicze środkowe do żył biodrowych wewnętrznych, a żyły odbytnicze dolne do żył sromowych wewnętrznych. Podśluzówkowy (wewnętrzny) splot żylny odbytniczy zawiera naczynia uchodzące do każdej z trzech żył odprowadzających krew z odbytnicy. Zewnętrzny splot żylny odbytniczy znajduje się na zewnątrz od błony mięśniowej i łączy się ze splotem wewnętrznym naczyniami przeszywającymi. Naczynia układu chłonnego biegną równolegle do tętnic i żył. Chłonka z górnej i środkowej części odbytnicy odpływa do węzłów kręzkowych dolnych, z dolnej części odbytnicy do węzłów kręzkowych dolnych i biodrowych wewnętrznych. Z odcinka kanału odbytu położonego

poniżej linii zębatej chłonka dodatkowo odpływa do węzłów chłonnych pachwinowych powierzchownych.

Odbyt i odbytnicę unerwiają zarówno włókna układu współczulnego jak i przywspółczulnego. Włókna współczulne odchodzące od segmentów L1-L3 rdzenia kręgowego tworzą splot przedaortalny (splot podbrzuszny górny). Włókna biegnące z tego splotu tworzą następnie splot podbrzuszny dolny. Włókna przywspółczulne odchodzą od segmentów S2-S4 (*nervi errigentes*) i tworzą splot miedniczny [152]. Zwieracz wewnętrzny odbytu unerwiony jest przez włókna współczulne i przywspółczulne, które wspólnie hamują skurcz zwieracza. Zwieracz zewnętrzny odbytu jest unerwiony przez gałąź odbytniczą dolną od nerwu sromowego wewnętrznego. Unerwienie czuciowe kanału odbytu (obecne poniżej linii zębatej) pochodzi od gałęzi dolnej odbytniczej nerwu sromowego wewnętrznego.

Jelito grube odgrywa istotną rolę w procesie wchłaniania wody – około 90% wody zawartej w soku jelitowym jest absorbowane w jelicie grubym (1 – 2 litrów na dobę). W jelicie grubym odbywa się również aktywne wchłanianie sodu (Na/K ATP-aza, maksymalnie 400 mEq/dobę). Woda transportowana jest biernie dzięki wytworzonemu gradientowi osmotycznemu. Dzięki procesowi absorpcji ze stolcem traconych jest tylko 100-150 ml wody na dobę. Istotne znaczenie dla odżywiania komórek błony śluzowej mają krotkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (octan, bursztynian, propionian), które powstają na skutek fermentacji spożytych węglowodanów przy udziale jelitowej flory bakteryjnej. Głównym składnikiem flory bakteryjnej jelita grubego są bakterie beztlenowe (głównie *Bacteroides*); spośród bakterii tlenowych w największej ilości występuje *Escherichia coli*. Bakterie jelitowe biorą udział w metabolizmie bilirubiny, cholesterolu, estrogenów, są niezbędne do wytwarzania witaminy K, a także hamują rozwój patologicznej flory bakteryjnej (takiej jak np. *Clostridium difficile*).

Mechanizm umożliwiający utrzymanie stolca wymaga odpowiedniej podatności ścian odbytnicy, unerwienia zwieraczy i dna miednicy oraz właściwej czynności mięśni zwieracza wewnętrznego i zewnętrznego. W spoczynku mięsień łonowo-odbytniczy otacza dalszą część odbytnicy wytwarzając ostry kąt między częściami odbytnicy. Dzięki temu siły wewnątrzbrzuszne działają na całe dno miednicy. Napięcie zwieracza wewnętrznego jest niezależne od woli i tworzy tzw. ciśnienie spoczynkowe w odbycie. Dodatkowe ciśnienie w odbycie wytwarza zależny od woli mięsień zwieracz zewnętrzny. W utrzymaniu stolca znaczenie mają również sploty żyłakowe, które mechanicznie zamykają kanał odbytu.

Nietrzymanie stolca może zatem być skutkiem zmniejszenia podatności ścian odbytnicy, uszkodzenia zwieraczy lub uszkodzenia nerwów.

W badaniu manometrycznym wyróżnia się trzy typy motoryki odbytnicy: skurcze typu I (niska amplituda, krótki czas trwania, częstość 10/min.), skurcze typu II (wyższa amplituda, dłuższy czas trwania, częstość 2/min.) i skurcze typu III (niska amplituda, nakładają się na skurcze typu I i II). Skurcze typu I i II stanowią 90% prawidłowej motoryki i odpowiadają ruchom robaczkowym jelita. W badaniu elektromiograficznym wyróżnia się z kolei dwa typy motoryki: rytmiczne wolne fale (odpowiadają aktywności spoczynkowej, w odbytnicy ok. 20/min.) i ostre załamki (występują zwykle ok. 2 godzin po posiłku, ich częstość spada w czasie snu).

Odbytnica charakteryzuje się dużą elastycznością ściany, co umożliwia utrzymanie niskiego ciśnienia podczas wypełniania stolcem. Bariere dla przechodzącej treści stanowi podwyższone ciśnienie w zagięciu esiczo-odbytniczym (zwieracz O'Beirne'a). W dolnej części kanału odbytu istnieje wyższe ciśnienie niż w części górnej – mechanizm ten umożliwia utrzymanie płynnego stolca i gazów. Głównym elementem umożliwiającym trzymanie stolca są zwieracze. Odpowiadają one za wytworzenie ciśnienia spoczynkowego w kanale odbytu, które wynosi 40-80 mmHg. Zwieracz wewnętrzny odpowiada w 50% za utrzymanie wysokiego ciśnienia – pozostaje on w stanie skurczu tonicznego, a rozluźnia się na skutek rozciągnięcia odbytnicy. Zwieracz zewnętrzny odpowiada w 30% za utrzymanie ciśnienia w kanale odbytu, jest on aktywny także podczas snu, a jego napięcie zwiększa się w pozycji stojącej, przy wzroście ciśnienia wewnątrzbrzusznego, podczas kaszlu i kichania oraz w początkowym okresie rozciągania odbytnicy. Rozciągnięcie ściany odbytnicy powoduje rozluźnienie zwieracza wewnętrznego i spadek ciśnienia w kanale odbytu, napięcie zwieracza zwiększa się ponownie po minucie od oddanie gazów lub stolca. Natomiast w czasie rozkurczu zwieracza wewnętrznego kurczy się zwieracz zewnętrzny – ten odruch odbytowo-odbytniczy zanika gdy objętość stolca w odbytnicy przekracza 400 ml. Podczas świadomego parcia na stolec zwiększa się ciśnienie wewnątrzbrzuszne i obniża się przepona miednicy, prowadzi to do wzrostu ciśnienia wewnątrz odbytnicy i umożliwia defekację [33].

Epidemiologia raka odbytnicy

Rak jelita grubego wraz z rakiem żołądka należą do najczęstszych nowotworów przewodu pokarmowego. W roku 2002 na świecie odnotowano około 900000 nowych zachorowań na raka jelita grubego. Większość z nich stwierdzono w krajach wysoko rozwiniętych. Rak jelita grubego zajmuje drugie miejsce pod względem częstości zachorowań na nowotwory złośliwe zarówno w grupie mężczyzn (po raku płuca) jak i w grupie kobiet (po raku sutka). Globalny współczynnik zachorowalności był w roku 2002 wyższy dla mężczyzn (20,1) niż dla kobiet (14,6). Ze względu na niejednorodną strukturę zachorowalności i różnicę w wykrywalności pomiędzy poszczególnymi krajami współczynniki umieralności wykazują także znaczne różnice. W ujęciu całościowym rak jelita grubego stanowi drugą przyczynę zgonów nowotworowych u obu płci. W Europie rak jelita grubego jest trzecim co do częstości rakiem u obu płci, po raku prostaty i raku piersi. W roku 2006 w krajach Unii Europejskiej stwierdzono 163100 nowych zachorowań u mężczyzn i 134100 u kobiet, co daje 13% wszystkich zachorowań na raka [171]. Około 30% raków jelita grubego zlokalizowanych jest w odbytnicy, co przekłada się w Unii Europejskiej na 49000 nowych zachorowań rocznie na raka odbytnicy u mężczyzn i 40000 u kobiet [171]. W Stanach Zjednoczonych w roku 2004 stwierdzono 40570 nowych zachorowań na raka odbytnicy [165]. Najwyższe współczynniki zapadalności na raka odbytnicy spośród krajów europejskich notowane są w Czechach i na Węgrzech, podczas gdy najniższą zapadalność notuje się w Szwecji i Finlandii. Całkowite przeżycie chorych z rakiem jelita grubego było analizowane w badaniu *EUROCORE*, obejmującym chorych, u których rozpoznano raka jelita grubego w okresie 1995-1999 i prowadzono obserwację do grudnia 2003 roku. Stwierdzono, że najniższe względne przeżycia obserwowane są w Polsce (38,8%) i w Czechach (43,2%), a najwyższe w Szwajcarii (59,7%). Rokowanie w raku odbytnicy było podobne jak w raku okrężnicy, a nawet lepsze w krajach, w których raka odbytnicy leczy się wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach (Szwecja, Norwegia) [47,171]. W Tabelach 1 i 2 przedstawiono współczynniki zachorowalności i umieralności na raka jelita grubego (okrężnica + odbytnica) w wybranych krajach świata.

Tabela 1. Zachorowalność (współczynniki standaryzowane) na raka jelita grubego dla mężczyzn i kobiet w wybranych krajach świata w roku 2002 [39].

Kraj	Standaryzowany współczynnik zachorowalności	
	Mężczyźni	Kobiety
Czechy	58,5	32,0
Węgry	56,6	33,7
Słowacja	54,5	27,4
Japonia	49,3	26,5
Australia	47,4	35,9
Niemcy	45,5	33,1
Stany Zjednoczone	44,6	33,1
Austria	42,1	27,8
Wielka Brytania	39,2	36,5
Polska	31,9	23,5
Tajlandia	10,7	7,1
Turcja	9,1	8,5
Nigeria	5,8	3,9
Kongo	1,0	3,1

Tabela 2. Umieralność (współczynniki standaryzowane) na raka jelita grubego dla mężczyzn i kobiet w wybranych krajach świata w roku 2002 [39].

Kraj	Standaryzowany współczynnik umieralności	
	Mężczyźni	Kobiety
Czechy	34,0	18,0
Węgry	35,6	21,2
Słowacja	33,2	16,0
Japonia	17,3	11,1
Australia	18,7	13,3
Niemcy	19,9	15,7
Stany Zjednoczone	15,5	11,6
Austria	20,1	13,9
Wielka Brytania	17,5	12,4
Polska	18,2	11,4
Tajlandia	6,7	4,5
Turcja	5,8	5,4
Nigeria	5,4	3,7
Kongo	0,9	2,9

Polska należy do krajów o średniej zachorowalności i umieralności na raka jelita grubego. Standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności dla raka okrężnicy i odbytnicy w Polsce w latach 1993 i 2003 przedstawiono w Tabelach 3 i 4.

Tabela 3. Zachorowalność na raka okrężnicy i odbytnicy w Polsce w latach 1993 i 2003 [180] (współczynniki standaryzowane):

Płeć	Okrężnica		Odbytница	
	1993	2003	1993	2003
Mężczyźni	11,1	15,4	10,7	11,3
Kobiety	8,2	10,1	6,8	5,9

Tabela 4. Umieralność na raka okrężnicy i odbytnicy w Polsce w latach 1993 i 2003 [180] (współczynniki standaryzowane):

Płeć	Okrężnica		Odbytница	
	1993	2003	1993	2003
Mężczyźni	7,5	11,7	8,3	5,0
Kobiety	5,4	7,3	5,3	2,6

W analizowanym dziesięcioleciu zwraca uwagę wzrost współczynników zachorowalności na raka jelita grubego u obu płci, zwiększenie umieralności z powodu raka okrężnicy i zmniejszenie współczynników umieralności z powodu raka odbytnicy (z 8,3 do 5,0 /100000/rok u mężczyzn i z 5,3 do 2,6 /100000/rok u kobiet). W roku 2003 w Polsce zarejestrowano 2790 nowych zachorowań na raka odbytnicy u mężczyzn i 2061 u kobiet. Pod względem zapadalności na nowotwory złośliwe w Polsce w roku 2003 rak odbytnicy był na 7 miejscu u mężczyzn i 8 miejscu u kobiet w zestawieniu obejmującym łącznie 42 nowotwory. W tym samym roku z powodu raka odbytnicy zmarło 1256 mężczyzn i 1011 kobiet. Rak odbytnicy był w roku 2003 jedenastą przyczyną umieralności z powodu nowotworów złośliwych w Polsce u obu płci. W naszym kraju wskaźnik śmiertelności z powodu raka jelita grubego dla obu płci wynosi 0,83, co oznacza, że mniej niż 20% chorych na raka jelita grubego jest trwale wyleczonych, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych i krajach Europy Zachodniej odsetek wyleczeń sięga 60% [118].

Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały dotychczas poznane. Szacuje się, że rak sporadyczny stanowi 65% - 85% przypadków. Rak dziedziczny stanowi około 10% - 30% przypadków, dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (HNPCC – ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*) jest przyczyną 1% - 5% zachorowań, a polipowatość rodzinna (FAP – ang. *familial adenomatous polyposis*) odpowiada za mniej niż 0,5% przypadków tego nowotworu [59]. Pewne znaczenie w patogenezie raka jelita grubego mogą mieć czynniki dietetyczne – powstawaniu raka sprzyja dieta bogata w mięso i tłuszcze zwierzęce, produkty wysoko przetworzone, niewielka ilość błonnika w pożywieniu, palenie tytoniu. Pozostałe zidentyfikowane czynniki ryzyka obejmują: obecność polipów gruczolakowych w jelicie grubym, choroby zapalne jelita grubego (ryzyko raka zwiększa się około 20-krotnie po 10 latach u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, mniejsze ryzyko rozwoju raka stwierdza się w chorobie Leśniowskiego – Crohna), wiek (szczyt zachorowań przypada na 8 dekadę życia, ryzyko zachorowania stwierdza się po 50 roku życia).

Klasyfikacja raka odbytnicy

Określenie stopnia zaawansowania raka jest głównym czynnikiem prognostycznym, a także umożliwia podjęcie decyzji o sposobie leczenia chirurgicznego, doborze leczenia skojarzonego i daje możliwość porównywania wyników leczenia między różnymi ośrodkami. Wprowadzona przez Duke'a w roku 1932 trzystopniowa klasyfikacja, stała się podstawą do wprowadzenia następnych: Aster-Coller w roku 1954 [3] i jej modyfikacji dokonanej przez Turnbulla w roku 1967 (wprowadził stopień D) oraz klasyfikacji TNM. Aktualnie obowiązuje 6 edycja klasyfikacji TNM wydana przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC) w roku 2002, która jest identyczna z klasyfikacją AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) [58].

Klasyfikacja Duke'a w modyfikacji Astlera-Collera i Turnbulla:

A - guz ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej

B1 - guz naciekający błonę śluzową, podśluzową oraz mięśniówkę właściwą ściany jelita (lecz jej nie przekraczający)

B2 - guz przechodzący poza mięśniówkę właściwą ściany jelita, naciekający okoliczne tkanki i/lub narządy

C1 - zmiana jak w B1 z obecnymi przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych tj. węzłów na poziomie guza

C2 - zmiana jak w B2 z obecnymi przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych tj. węzłów na poziomie guza

D - obecność przerzutów do węzłów chłonnych stacji głównych, lub do odległych narządów

Klasyfikacja stopnia zaawansowania TNM według UICC/AJCC (2002) [154]:

T. Guz pierwotny

Tx – nie można ocenić guza pierwotnego

T0 - brak guza pierwotnego (nie stwierdza się komórek raka)

Tis – guz śródśluzówkowy (naciek nie przekracza warstwy mięśniowej śluzówki)

T1 - guz nacieka błonę śluzową i błonę podśluzową

T2 - guz ograniczony do ściany jelita, nacieka błonę śluzową, podśluzową oraz warstwę mięśniową ściany jelita

T3 – guz obejmuje całą grubość ściany jelita, nacieka błonę surowiczą lub niepokryte otrzewną tkanki okołodbytnicze

T4 - nowotwór nacieka tkanki otaczające lub okoliczne narządy lub perforuje do otrzewnej

N. Węzły chłonne

Nx – nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych

N0 - węzły chłonne lokalne niezajęte (minimum 12 węzłów chłonnych w preparacie)

N1 - zajęcie jednego do trzech węzłów chłonnych lokalnych

N2 - zajęcie czterech lub więcej węzłów chłonnych lokalnych

Ognisko tkanki raka stwierdzone w okolicy granicy nacieku ściany jelita większe od 3 mm traktowane jest jako przerzut do lokalnego węzła chłonnego (nawet przy histopatologicznym braku potwierdzenia struktur węzła w obrębie ogniska); ognisko tkanki raka mniejsze, lub równe 3 mm traktowane jest jako naciek raka poza granice anatomiczne jelita – tj. jako cechę T3.

M. Przerzuty odległe

M0 - przerzutów nie stwierdza się

M1 – istnieją przerzuty odległe (przerzuty w odległym narządzie, wysiew na otrzewną)

W oparciu o przedstawione klasyfikacje zaawansowania utworzono stopnie kliniczno-patologicznego zaawansowania, w oparciu o które chorzy kwalifikowani są do odpowiednich grup terapeutycznych.

Stopnie zaawansowania klinicznego raka odbytnicy [58]:

UICC/AJCC (2002)	T	N	M	ASTLER-COLLER / TURNBULL
0	Tis	N0	M0	
I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	B1
IIA	T3	N0	M0	B2
IIB	T4	N0	M0	B3
IIIA	T1	N1	M0	C1
	T2	N1	M0	
IIIB	T3	N1	M0	C2
	T4	N1	M0	C3
IIIC	T1	N2	M0	C1
	T2	N2	M0	
	T3	N2	M0	C2
	T4	N2	M0	C3
IV	każde T	każde N	M1	D

W związku ze zdecydowaną przewagą zmian dobrze zróżnicowanych (G1-G2) o typie raka gruczołowego (90-95% guzów) uważa się, że stopień zaawansowania jest podstawowym czynnikiem rokowniczym w raku jelita grubego.

Tym niemniej typ histologiczny nowotworu i stopień jego zróżnicowania ma znaczenie u niewielkiej grupy chorych. Celem ujednolicenia kryteriów typu histologicznego raka i jego stopnia zróżnicowania przyjęto klasyfikację WHO [62,167]:

Klasyfikacja typu histologicznego:

1. Rak gruczołowy (*adenocarcinoma*)
2. Rak gruczołowy śluzowotwórczy/ rak galaretowaty (*adenocarcinoma mucinosum/ carcinoma gelatinosum*)
3. Rak śluzowokomórowy/ sygnetowatokomórkowy (*carcinoma mucocellulare/ signet-ring cell carcinoma*)
4. Rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*)
5. Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (*carcinoma adenoplanoepitheliale*)
6. Rak drobnokomórkowy/ owsianokomórkowy (*carcinoma microcellulae/oat cell carcinoma*)
7. Rak rdzeniasty (*carcinoma medullare*)
8. Rak niezróżnicowany (*carcinoma nondifferentiatum*)

Klasyfikacja zróżnicowania histologicznego:

G1 - rak wysoko zróżnicowany (główna masa komórek guza jest podobna do komórek nabłonka gruczołowego, z niską zdolnością do podziału - ułożonych w regularne cewy gruczołowe)

G2 - rak pośrednio zróżnicowany

G3 - rak nisko zróżnicowany (komórki są słabo zróżnicowane, z dużą dyskariozą, wysokim indeksem mitotycznym, ułożone w nieregularne cewy gruczołowe lub brak cew gruczołowych)

Około 50% raków jelita grubego zaliczanych jest do grupy zmian o pośrednim stopniu zróżnicowania, raki wysoko i nisko zróżnicowane szacowane są w piśmiennictwie na 30% i 20 % przypadków. Wyższy stopień zróżnicowania tkanki raka koreluje z lepszymi 5-letnimi przeżyciami (w raku dobrze zróżnicowanym - około 67%, w pośrednio zróżnicowanym - 56%, w nisko zróżnicowanym poniżej 30%). Niektóre typy histologiczne raka (np. rak drobnokomórkowy, śluzotwórczy i sygnetowatokomórkowy) związane są z gorszym rokowaniem. Z kolei rzadki typ histologiczny jakim jest rak rdzeniasty (*carcinoma medullare*, występuje częściej u kobiet, głównie w okrężnicy wstępującej) ma lepsze rokowanie niż rak

niezróżnicowany i rak o różnicowaniu neuroendokrynnym [177]. Rak rdzeniasty został dodany do klasyfikacji WHO w roku 2000 i występuje częściej u chorych z zespołem Lyncha [167].

W odniesieniu do nowotworów przewodu pokarmowego leczonych operacyjnie stosuje się klasyfikację radykalności zabiegu zaproponowaną po raz pierwszy przez Hermanka [69]. Podział ten wyróżnia trzy grupy chorych w oparciu o tzw. cechę R (ang. *residual tumour* – pozostawiony nowotwór):

Resekcja R0 – zmiana nowotworowa została wycięta w całości

Resekcja R1 – mikroskopowo stwierdzono pozostawienie tkanki nowotworowej

Resekcja R2 – makroskopowo stwierdzono pozostawienie tkanki nowotworowej

Klasyfikacja Hermanka opiera się na ocenie klinicznej i histopatologicznej, obejmuje ocenę miejscowej radykalności zabiegu przez chirurga i ocenę obecności przerzutów odległych, a także histopatologiczną ocenę marginesów preparatu operacyjnego i badanie cytologiczne biopsji z przerzutów odległych. Celem dokładniejszej oceny radykalności zabiegu można posłużyć się dodatkowo takimi metodami jak: badanie cytologiczne płynu z jamy otrzewnej (celem wykrycia niewidocznych przerzutów do otrzewnej), biopsja szpiku (celem wykrycia mikroprzerzutów do szpiku kostnego), cytometria przepływowa lub metoda PCR (celem wykrycia minimalnej resztkowej choroby).

Porównując wyniki leczenia chorych między różnymi ośrodkami należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia tzw. efektu Willa Rogersa (*Will Rogers Phenomenon*), który polega na tym, iż stopień zaawansowania klinicznego (cTNM), histopatologicznego (pTNM), a także cecha R zależą od tego jak precyzyjnych metod użyto do ich określenia. Określony za pomocą konwencjonalnych metod diagnostycznych pierwszy stopień zaawansowania nowotworu, może w przypadku zastosowania bardziej wyszukanych metod okazać się w rzeczywistości drugim stopniem zaawansowania. Dlatego też bardzo istotne jest opisywanie procedur diagnostycznych, które były wykonywane w celu określenia klinicznego stopnia zaawansowania nowotworu.

Diagnostyka przedoperacyjna raka odbytnicy

Procedury diagnostyczne wykonywane przed zabiegiem operacyjnym u pacjenta z rakiem odbytnicy mają na celu dokładne określenie zaawansowania miejscowego nowotworu oraz ocenę obecności przerzutów odległych. Po ustaleniu stopnia zaawansowania klinicznego raka odbytnicy następuje kwalifikacja do leczenia.

Do badań wykonywanych u chorych z nowotworem odbytnicy zaliczamy:

1) Badania umożliwiające określenie lokalizacji nowotworu i pobranie wycinków do badania histopatologicznego:

a) Anoskopia.

Badanie służy do oceny zmian zlokalizowanych w obrębie kanału odbytu. Stosowane anoskopy mają długość do 8 cm.

b) Rektoskopia.

Sztywny rektoskop umożliwia ocenę całej odbytnicy. Instrumenty stosowane do badania mają długość do 25 cm i różnią się szerokością światła. W trakcie rektoskopii możliwe jest pobranie wycinków ze zmiany w odbytnicy, usunięcie niektórych polipów, a także elektrokoagulacja.

c) Sigmoidoskopia i kolonoskopia.

Giętki sigmoidoskop ma długość 60 cm i umożliwia ocenę jelita grubego do poziomu zstępnicy. Kolonoskopy mają długość 100 – 160 cm i umożliwiają ocenę całego jelita grubego oraz końcowego odcinka jelita krętego. W trakcie kolonoskopii możliwe jest wykorzystanie takich narzędzi jak: kleszczyki biopsyjne, pętla diatermiczna, koagulacja, a także płukanie i odsysanie treści ze światła jelita. Ryzyko poważnych powikłań (krwawienie, perforacja) po kolonoskopii jest niewielkie i wynosi 0,2 – 0,3%. U chorych z rakiem odbytnicy należy wykonać badanie endoskopowe całego jelita grubego ze względu na możliwość występowania synchronicznego nowotworu (5% pacjentów).

2) Badania służące do oceny stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu:

a) Badanie USG jamy brzusznej.

Ultrasonograficzne badanie jamy brzusznej umożliwia rozpoznanie przerzutów raka do wątroby, śledziony, węzłów chłonnych i ocenę resekcyjności zmian przerzutowych. Badanie to pozwala także wykryć inne patologie w zakresie narządów wewnątrzbrzusznych, w tym wymagające równoczesowego leczenia operacyjnego wraz z resekcją odbytnicy. W polskim badaniu synchroniczne przerzuty do wątroby stwierdzono w 18,4% przypadków raka jelita grubego. U 7,8% chorych wykonano jednoczesowe wycięcie jelita grubego z guzem i resekcję miększu wątroby z przerzutem. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka powikłań okołoperacyjnych, w tym śmiertelności, u chorych, u których zabieg poszerzono o resekcję fragmentu wątroby [95].

b) Zdjęcie RTG klatki piersiowej.

Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej wykonywano u wszystkich chorych celem wykluczenia obecności przerzutów odległych do płuc i oceny pacjenta przed kwalifikacją do znieczulenia ogólnego. W pracy angielskich autorów opublikowanej roku 2007 stwierdzono przerzuty do płuc u 17,9 % chorych z rakiem odbytnicy, większy odsetek przerzutów stwierdzono u chorych z bardziej zaawansowanym miejscowo nowotworem (cecha T). Autorzy wspomnianej pracy sugerują rutynowe wykonywanie tomografii komputerowej u chorych z rakiem odbytnicy celem bardziej precyzyjnego określenia zaawansowania raka przed kwalifikacją do leczenia skojarzonego [88].

c) Tomografia komputerowa (KT).

Badanie jest użyteczne przy ustalaniu stopnia zaawansowania klinicznego raka jelita grubego ze względu na wysoką czułość w rozpoznawaniu przerzutów do wątroby. Jego wartość w ocenie zmiany zlokalizowanej w ścianie jelita jest ograniczona. Badaniem, w którym wykorzystuje się spiralną tomografię komputerową i trójwymiarową rekonstrukcję obrazu jest wirtualna kolonoskopia – dokładność tej metody jest zbliżona do dokładności kolonoskopii w rozpoznawaniu zmian o średnicy powyżej 1 cm. Mała wydolność tomografii

komputerowej w ocenie zaawansowania raka odbytnicy wynika z faktu, iż w obrazie KT ściana odbytnicy jest widoczna jako pojedyncza homogenna warstwa bez możliwości uwidocznienia jej warstwowej budowy. Dobrze widoczny jest natomiast naciek nowotworu na sąsiednie narządy. Trafność tomografii komputerowej oceniana jest na 70-80% w ocenie miejscowego zaawansowania raka odbytnicy i jedynie na 35-55% w rozpoznawaniu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych [121].

d) Magnetyczny rezonans jądrowy (NMR/MRI).

Głównym zastosowaniem tego badania w nowotworach jelita grubego jest ocena zmian zlokalizowanych w miednicy. NMR ma większą czułość niż TK w rozpoznawaniu naciekania struktur kostnych i ścian miednicy. Magnetyczny rezonans jądrowy odznacza się większą trafnością diagnostyczną w ocenie miejscowego i regionalnego zaawansowania raka odbytnicy. Wydolność NMR w ocenie głębokości naciekania raka odbytnicy jest oceniana na 70-80%. Trafność zbliżoną do uzyskiwanej w badaniu ERUS uzyskuje się przy zastosowaniu cewki wenątrzdobytniczej (EMRI – ang. *endorectal magnetic resonance imaging*) [121]. N. Smith i G. Brown podkreślają skuteczność badania NMR w ocenie głębokości naciekania ściany odbytnicy, możliwości uzyskania ujemnego marginesu radialnego (CRM – ang. *circumferential resection margin*) i naciekania naczyń zlokalizowanych poza ścianą odbytnicy (EMVI – ang. *extramural vascular invasion*). Wspomniani autorzy proponują kwalifikację chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi (guz T1-T3, N0, ujemny CRM i brak EMVI) do leczenia chirurgicznego (TME) bez uprzedniej radioterapii [153].

e) Pozytronowa tomografia emisyjna (PET).

Metabolizm fluorodeosyglukozy (FDG) związany jest z emisją pozytronu, który następnie ulega anihilacji z elektronem. W wyniku tej reakcji powstają dwa kwanty promieniowania elektromagnetycznego rejestrowane przez detektory. Badanie PET może być uzupełnieniem tomografii komputerowej w ocenie zaawansowania raka jelita grubego, a przede wszystkim umożliwia odróżnienie nawrotu raka od zmian powstałych na skutek zabiegu operacyjnego czy przebytej radioterapii (np. zwłóknienia tkanek w obrębie miednicy mniejszej). Połączenie badania PET z tomografią komputerową w diagnostyce

przedoperacyjnej umożliwia dokładniejsze określenie stopnia zaawansowania guza i określenie adekwatnego obszaru napromieniania [5].

f) Endorektalna ultrasonografia (ERUS).

Endorektalna ultrasonografia (ERUS) jest stosowana do określenia głębokości nacieku ściany odbytnicy przez nowotwór oraz obecności powiększonych węzłów chłonnych, a tym samym do określenia klinicznego zaawansowania nowotworu (cecha T i N) przed zabiegiem operacyjnym. Poprzez ocenę integralności tkanki podskórnej ERUS umożliwia różnicowanie polipów i guzów inwazyjnych. Możliwe jest także odróżnienie guzów obejmujących powierzchowne warstwy ściany odbytnicy (T1-T2) od guzów naciekających tkanki okołodbytnicze i sąsiednie narządy (T3-T4). Dokładność endorektalnej ultrasonografii w ocenie głębokości naciekania ściany odbytnicy szacuje się na 81 – 94% [45,78,102,121]. Endosonografia umożliwia także uwidocznienie powiększonych węzłów chłonnych okołodbytniczych, dokładność metody w rozpoznaniu przerzutowych węzłów chłonnych szacuje się na 58 – 83 %. Innym zastosowaniem ERUS jest wczesne wykrywanie wznowy miejscowej u chorych po przedniej resekcji odbytnicy. S. Roman i wsp. wykazali, że określona w badaniu ERUS cecha uT może być traktowana jako czynnik rokowniczy w odniesieniu do całkowitego przeżycia u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii [143].

Do badania USG kanału odbytu i odbytnicy wykorzystuje się głowice: sektorowo – sektorowe (posiadają one dwie sektorowe sondy, z których jedna położona na szczycie głowicy wytwarza obrazy w płaszczyźnie strzałkowej, a druga zlokalizowana poniżej wytwarza obrazy w płaszczyźnie podłużnej), sektorowo – liniowe (sonda sektorowa wytwarza obraz w płaszczyźnie strzałkowej, a sonda liniowa tworzy obraz w płaszczyźnie podłużnej), głowice typu *end-fire* (głowica sektorowa wysyłająca wiązkę ultradźwięków bezpośrednio z zakończenia głowicy, zmiana płaszczyzny obrazowania ze strzałkowej na podłużną odbywa się poprzez zmianę kąta nachylenia głowicy, tego typu głowice stosuje się głównie do badań gruczołu krokowego) i głowice mechaniczne wirujące (pozwalają na uzyskanie przekrojów poprzecznych odbytnicy obejmujących cały jej obwód). Wszystkie głowice stosowane w badaniu ERUS emitują fale ultradźwiękowe o częstotliwościach w zakresie 5 – 10 MHz. Zwykle do badań wykorzystywana jest częstotliwość 7 MHz ponieważ umożliwia ona ocenę tkanek w odległości do 4 cm od ściany odbytnicy zapewniając jednocześnie wysoką rozdzielczość obrazu (rzędu 1 mm i poniżej). Wyższa częstotliwość ultradźwięków zapewnia

większą rozdzielczość obrazu, jednak przy mniejszej penetracji ultradźwięków. Osoba badana powinna leżeć na lewym boku z kolanami podciągniętymi do brzucha. Głowicę wprowadza się na odległość 8 – 10 cm (odległość oceniana jest na podstawie skali centymetrowej znajdującej się na trzpieniu sondy). W czasie badania głowicę należy utrzymywać w centralnej części światła odbytnicy, dzięki czemu unika się artefaktów o charakterze rewerberacji (spowodowanych przez pęcherzyki powietrza obecne w świetle odbytnicy). Lokalizację zmian określa się według zasad tarczy zegarowej, gdzie godzina 12 odpowiada ścianie przedniej odbytnicy, a godzina 6 ścianie tylnej (odwrotnie niż podczas badania proktologicznego w pozycji kolankowo – łokciowej). Określenie położenia głowicy w stosunku do ścian kanału odbytu umożliwia uwidocznienie pętli mięśnia łonowo – odbytniczego, która znajduje się od strony kości krzyżowej i jest otwarta ku przodowi. W bańce odbytnicy pozycję głowicy można ustalić na podstawie położenia prostaty u mężczyzn i przegrody odbytniczo – pochwowej u kobiet. Głowicę należy obrócić w taki sposób aby u góry monitora USG znajdował się obraz przedniej ściany odbytnicy.

W trakcie endorektalnego badania USG ocenia się kanał odbytu i bańkę odbytnicy. W zakresie kanału odbytu można uwidocznić następujące warstwy: pośluzówkową, zwieracz wewnętrzny odbytu, przestrzeń międzyszwieraczową i zwieracz zewnętrzny odbytu. Prawidłowa grubość ściany bańki odbytnicy wynosi 2-3 mm, a w jej obrębie można wyróżnić pięć linii granicznych:

- wewnętrzna hiperechogeniczna – odpowiada odbiciom fali ultradźwiękowej na granicy balon wodny/błona śluzowa
- wewnętrzna hipoechogeniczna – odpowiada błonie śluzowej
- środkowa hiperechogeniczna – odpowiada granicy między błoną śluzową i błoną mięśniową właściwą
- zewnętrzna hipoechogeniczna – odpowiada błonie mięśniowej właściwej
- zewnętrzna hiperechogeniczna – odpowiada granicy między błoną mięśniową właściwą, a tkanką tłuszczową okołodbytniczą.

Poprzez uwidocznienie poszczególnym warstw ściany odbytnicy w badaniu ERUS możliwe jest określenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy według klasyfikacji analogicznej do stopniowania patologicznego (pTN według Międzynarodowej Unii na Rzecz Walki z Rakiem - UICC) – ultrasonograficzną skalę miejscowego zaawansowania raka odbytnicy wprowadził Hildebrandt w 1985 roku, skala ta z pewnymi modyfikacjami jest nadal stosowana [117,121]:

uT1 – guz ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej

uT2 – guz nacieka warstwę mięśniową

uT3 – guz przekracza warstwę mięśniową i nacieka tkankę tłuszczową okołoodbytniczą

uT4 – guz nacieka narządy sąsiadujące

uN0 – nie stwierdza się powiększonych okołoodbytniczych węzłów chłonnych

uN1 – powiększone węzły chłonne okołoodbytnicze

Czułość badania ERUS w ocenie miejscowego zaawansowania guza odbytnicy wynosi 96%, a dokładność 91%. Dla tomografii komputerowej wartości te wynoszą odpowiednio 74% i 68% [96,97]. Pomyłki diagnostyczne w badaniu ERUS dotyczą głównie nowotworów w stopniu zaawansowania T1 i T2. Zawyżanie oceny ultrasonograficznej (zdarzające się w 8-17% badań) wynika z współistnienia zmian o charakterze zapalnym powodujących pogrubienie błony śluzowej, podśluzowej i mięśniówki właściwej – w takich przypadkach granica między błoną śluzową i hipoechogeniczną mięśniówką właściwą jest zatarta i trudna do oceny. Przyczyną zaniżania oceny ultrasonograficznej stopnia zaawansowania raka jest mikroinwazja raka (niewidoczna w ERUS). Zaniżanie stopnia zaawansowania zdarza się rzadziej i dotyczy około 2-6% badań.

Czułość endorektalnej ultrasonografii w uwidacznianiu powiększonych okołoodbytniczych węzłów chłonnych wynosi około 83% i jest większa niż czułość tomografii komputerowej wynosząca około 57% [96]. ERUS nie pozwala jednak na różnicowanie węzłów chłonnych z przerzutami nowotworu od węzłów chłonnych zmienionych odczynowo lub niewielkiej wznowy miejscowej. Zwykle węzły o średnicy przekraczającej 5 mm i niskiej echogeniczności odpowiadają procesowi nowotworowemu; węzły odczynowe mają wyższą echogeniczność i mniejszą średnicę.

Obraz wznowy w ścianie odbytnicy w badaniu ERUS jest identyczny jak guza pierwotnego. Wznowa w badaniu ERUS może być rozpoznana wcześniej niż w badaniu klinicznym, gdyż badanie to pozwala uwidocznić zmiany o średnicy już od 3 mm. Zawsze konieczne jest histopatologiczne potwierdzenie wznowy.

Wysoka czułość endorektalnej ultrasonografii spowodowała, że badanie to wykorzystuje się w kwalifikacji chorych do miejscowego wycięcia zmiany z odbytnicy, a także do przedoperacyjnej radioterapii [102]. Ocena odpowiedzi na radioterapię jest trudniejsza ze względu na występowanie zmian popromiennych (zwłóknienia, hiperechogeniczne w obrazie ultrasonograficznym). W większości opublikowanych badań porównujących badanie ERUS z rektoskopią, tomografią komputerową i tomografią rezonansu magnetycznego wykazano, że endorektalną ultrasonografią jest najdokładniejszą

metodą określającą stopień zaawansowania raka odbytnicy przed zabiegiem operacyjnym. Wykorzystanie w diagnostyce trójwymiarowego badania ultrasonograficznego wewnątrzodbytniczego (3D ERUS) pozwala na jeszcze dokładniejsze określenie lokalizacji zmiany, głębokości nacieku ściany odbytnicy oraz nacieku tkanek i narządów sąsiednich [85]. Najdokładniejsza rekonstrukcja obrazu w trzech wymiarach jest możliwa przy zastosowaniu mechanicznej głowicy wirującej, która daje możliwość uzyskania obrazu w płaszczyźnie podłużnej w zakresie 100 stopni, a w płaszczyźnie poprzecznej w zakresie 360 stopni. Czułość 3D ERUS w ocenie miejscowego zaawansowania raka odbytnicy oceniana jest na 87%, przy swoistości 96% i dokładności diagnostycznej 91%. Czułość 3D ERUS w rozpoznawaniu przerzutów do węzłów chłonnych wynosi 72%, swoistość 100% i dokładność diagnostyczna 85% [84].

3) Badania oceniające czynność zwieraczy odbytu:

a) Manometria odbytu i odbytnicy.

Jest to badanie polegające na wprowadzeniu do odbytu i odbytnicy wielokanałowego cewnika, który umożliwia pomiar ciśnienia. Ciśnienie spoczynkowe w kanale odbytu odzwierciedla funkcję zwieracza wewnętrznego odbytu (prawidłowe wartości 40 do 80 mmHg), ciśnienie w czasie defekacji odzwierciedla funkcję zwieracza zewnętrznego (prawidłowo powinno być wyższe o 40-80 mmHg od ciśnienia spoczynkowego). U pacjentów kwalifikowanych do zabiegów oszczędzających zwieracze wynik manometrii powinien być prawidłowy. Po niskiej przedniej resekcji odbytnicy, a także po radioterapii stwierdza się upośledzenie funkcji zwieraczy odbytu przejawiające się zwiększoną częstotliwością oddawania stolca i nietrzymaniem stolca – objawy te są szczególnie nasilone gdy kanał odbytu był włączony do pola napromieniania. Ciśnienia spoczynkowe i w trakcie defekacji są niższe od prawidłowych u chorych poddanych napromienianiu [134].

Markery nowotworowe.

Podwyższone stężenie antygenu karcynoembrionalnego (CEA) stwierdza się u 60 – 90 % chorych z rakiem jelita grubego. CEA nie znajduje jednak zastosowania w badaniach przesiewowych, nie ma znaczenia prognostycznego, jest oznaczany w trakcie badań kontrolnych po leczeniu radykalnym celem wczesnego wykrycia wznowy raka. Inne

proponowane markery biochemiczne (dekarboksylaza ornityny, urokinaza) nie są rutynowo stosowane ze względu na niewielką czułość i swoistość w wykrywaniu zmian nowotworowych.

Badania genetyczne.

Sporadyczny rak jelita grubego występuje u 65-85% chorych. Rak występujący rodzinnie stwierdza się u 10-30% chorych (układ zachorowań w rodzinie nie odpowiada znanym dziedzicznym zespołom predyspozycji). Natomiast znane mutacje genowe są przyczyną jedynie 3% zachorowań na raka jelita grubego: dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (HNPCC, *hereditary non-poliposis colorectal cancer*, zespół Lyncha) jest przyczyną 1-5% zachorowań, a zespół gruczolakowej polipowatości rodzinnej (FAP) odpowiada za 0,5% zachorowań [59]. W przypadku zespołu Lyncha stwierdza się mutacje w zakresie genów naprawy: MLH1, MSH2, MSH6 – ryzyko zachorowania na raka u nosiciela mutacji wynosi 70%. W zespole FAP mutacja dotyczy genu APC (*adenomatous polyposis coli*) – ryzyko zachorowania na raka u nosiciela mutacji wynosi 100%.

Zasady leczenia raka odbytnicy

Leczenie chirurgiczne raka odbytnicy

Leczenie chirurgiczne pozostaje nadal najważniejszym elementem skojarzonego leczenia raka odbytnicy [165]. Pierwsze zabiegi resekcji odbytnicy z dostępu kroczonego wykonywano w pierwszej połowie XVIII wieku (Morgagni, Faget - 1739) i w wieku XIX (Lisfranc – 1826). Pierwszym chorym, u którego w czasach nowożytnych przeprowadzono udokumentowaną i zakończoną powodzeniem operację wycięcia dolnej części odbytnicy był Joseph Poulain. Zabieg ten, z dostępu przezodbytniczego, wykonał w 1826 roku francuski chirurg Jacques Lisfranc [184]. Od drugiej połowy XIX wieku wykonywano wycięcie odbytnicy z dostępu przezkrzyżowego (Kocher – 1876, Kraske – 1885) [98]. Brzuszo – kroczoowa amputacja odbytnicy po raz pierwszy została wykonana przez Czernego w roku 1884. Zabieg ten zyskał uznanie od czasu doniesienia Milesa z 1908 roku – proponował on w pierwszym etapie wyłonienie przetoki obarczającej, a po 2 tygodniach usunięcie kikuta odbytnicy w etapie kroczowym. Jednocześnie wycięcie odbytnicy z dostępu brzuszno-

i kroczonego po raz pierwszy wykonano w roku 1938 (Lloyd-Davies) [98]. W roku 1923 francuski chirurg Henri Hartmann przedstawił sposób wycięcia odbytnicy wraz z guzem z dostępu wyłącznie brzuszego, z jednoczesnym zamknięciem na głucho kikuta dalszego odcinka odbytnicy i tym samym z zachowaniem zwieraczy odbytu. Zabieg taki był uprzednio wykonany przez Hartmanna u dwóch chorych z rakiem odbytnicy operowanych z powodu niedrożności mechanicznej [184]. W latach 40-tych XX wieku Dixon po raz pierwszy wykonał resekcję odbytnicy z dostępu brzuszego z zachowaniem zwieraczy i zespoleniem okrężniczo-odbytniczym (tzw. przednią resekcję odbytnicy).

Leczenie chirurgiczne raka odbytnicy obejmuje obecnie następujące rodzaje zabiegów:

1) Endoskopowe wycięcie gruczolaka z rakiem.

W przypadku stwierdzenia raka w polipie ograniczonego do błony śluzowej (carcinoma in situ) wystarczającym leczeniem jest endoskopowa polipektomia – wynika to z faktu, iż naczynia chłonne w jelicie grubym zlokalizowane w błonie podśluzowej nie przechodzą przez warstwę mięśniową błony śluzowej, wobec tego rak ograniczony do śluzówki nie ma możliwości przerzutowania do węzłów chłonnych [19].

W przypadku stwierdzenia raka inwazyjnego w polipie polipektomia jest wystarczającym leczeniem gdy: rak jest dobrze lub średnio zróżnicowany (G1/G2), nie nacieka naczyń żylnych i limfatycznych, linia cięcia jest wolna od nacieku oraz polip został doszczętnie usunięty (ocena lekarza wykonującego badanie endoskopowe) – w takiej sytuacji należy wykonać kontrolną kolonoskopię po 3 miesiącach. Gdy nie są spełnione powyższe warunki należy wykonać poza polipektomią resekcję jelita, ze względu na duże ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych i pozostawienia komórek nowotworowych w łożu po usuniętym polipie.

2) Miejscowe przezodbytnicze wycięcie w rozwierakach Parksa.

Metoda ta stosowana jest dla raków odbytnicy o zaawansowaniu Tis i T1 tzn. gdy nacieki nowotworu obejmuje błonę śluzową i podśluzową oraz zlokalizowanych głównie w zakresie 1/3 dolnej odbytnicy (do 6 cm od brzegu odbytu). Metodę tę można stosować przede wszystkim w przypadku zmian polipowatych, naciekających do 1/3 obwodu ściany odbytnicy, o stopniu zróżnicowania histologicznego G1 lub G2 i nie naciekających

zwieraczy odbytu. Prawdopodobieństwo zajęcia węzłów chłonnych w takich nowotworach waha się od 0% do 12% przypadków, przed kwalifikacją do miejscowego wycięcia wykonuje się badanie ERUS celem wykluczenia obecności podejrzanych węzłów chłonnych w tkankach okołodbytniczych. Zmianę wycina się z pełną grubością ściany odbytnicy i marginesem 1 cm zdrowych tkanek. Ubytek ściany jest zwykle zamykany za pomocą szwów. Przeżycia 5-letnie po miejscowym przezodbytniczym wycięciu raka wahają się od 65% do 100%, a odsetek wznów miejscowych od 0% do 40% [19].

3) Przezodbytnicza endoskopowa mikrochirurgia (TEM – *transanal endoscopic microsurgery*).

Zabiegi w technice TEM umożliwiają wycięcie pełnej grubości ściany odbytnicy z okołodbytniczą tkanką tłuszczową i marginesem zdrowych tkanek. Zabiegi wykonuje się z wykorzystaniem rektoskopów operacyjnych z torem wizyjnym i ramieniem stabilizującym instrument, przy wykorzystaniu wyselekcjonowanych narzędzi i pompy tłocząco-ssącej. Do radykalnych resekcji technice TEM kwalifikuje się raki odbytnicy o średnicy do 4 cm, zaawansowaniu T1-T2 i stopniu zróżnicowania G1 lub G2. W przypadku takich zmian przerzuty w węzłach chłonnych stwierdza się w 0% do 15%, nawroty miejscowe po wycięciu radykalnym raka o zaawansowaniu T1 wynoszą 4-13%. Przed zabiegiem konieczne jest wykonanie badania ERUS celem oceny głębokości penetracji ściany przez nowotwór i wykrycia podejrzanych węzłów chłonnych. W technice TEM możliwe jest usunięcie zmian zlokalizowanych w zakresie tylnej ściany odbytnicy do 18 cm od brzegu odbytu, w zakresie ściany przedniej do 12 cm, a w zakresie ścian bocznych do 14 cm.

4) Przednia resekcja odbytnicy i brzuszno-kroczoowa amputacja odbytnicy.

Obecnie w leczeniu raka odbytnicy wykonuje się dwa podstawowe rodzaje zabiegów: dla zmian zlokalizowanych w środkowej i górnej części odbytnicy – przednią resekcję odbytnicy (resekcja odbytnicy z zespoleniem kikuta esicy i kikuta odbytnicy koniec do końca), dla zmian zlokalizowanych w dolnej części odbytnicy – brzuszno-kroczoową amputację odbytnicy (wycięcie odbytnicy z odbytem i częścią okrężnicy esowatej i wytworzenie odbytu sztucznego z pozostałej części esicy) [74]. Standardem

postępowania jest również całkowite wycięcie mezorektum (TME) – technika opisana w następnym rozdziale niniejszej pracy. Obowiązuje także podwiązanie tętnicy kręzkowej dolnej w miejscu jej odejścia od aorty oraz usunięcie węzłów chłonnych zlokalizowanych wzdłuż tętnic biodrowych wspólnych i tętnicy kręzkowej dolnej. Usunięcie wszystkich w/wym. stacji węzłów chłonnych jest istotne, gdyż dowiedziono, iż u 5% chorych można stwierdzić komórki nowotworowe w węzłach stacji N2 i N3, przy ich braku w stacji N1 (*skip metastases*). U około 4% chorych stwierdza się tzw. przerzuty opadowe – obecność komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych poniżej guza, gdy naczynia powyżej guza są zamknięte przez uciskający je nowotwór. Poszerzone wycięcie układu chłonnego obejmuje tkanki i węzły chłonne z tętnic biodrowych, zasłonowych i okołoaortalne [63,66,113]. W pracy opublikowanej w roku 1999 stwierdzono, że poszerzone wycięcie węzłów chłonnych (D3) ma wpływ na poprawę odległych wyników leczenia raka odbytnicy (5-letnie przeżycia i odsetek wznów miejscowych) [63]. Konieczność wycięcia guza wraz z marginesem zdrowych tkanek związana jest z możliwością śródściennego, podśluzówkowego rozprzestrzeniania się raka. Przeprowadzone badania nie wykazały obecności komórek raka odbytnicy o wysokim lub pośrednim stopniu zróżnicowania (G1,G2) w odległości większej niż 10-12 mm od nacieku nowotworowego w błonie śluzowej [135,178]. Aktualnie obowiązuje w raku odbytnicy zlokalizowanym w odległości < 8 cm od brzegu odbytu uzyskanie marginesu dalszego przynajmniej 1 cm w przypadku nowotworów wysoko - i pośrednio - zróżnicowanych oraz powyżej 2 cm w przypadku nowotworów o niskim stopniu zróżnicowania [34,123,145]. Zgodnie z wytycznymi leczenia raka odbytnicy wydanymi przez Polską Unię Onkologii w roku 2003 optymalny margines dalszy powinien być ≥ 2 cm, a margines bliższy ≥ 5 cm. Dopuszczalny margines dalszy przy zabiegach oszczędzających zwieracze wynosi 1 cm, a w przypadku raka o niskim stopniu zróżnicowania (G3) oba marginesy powinny wynosić minimum 5 cm [119]. W roku 2005 podczas *16th Annual International Colorectal Disease Symposium* w Cleveland Clinic na Florydzie Steven D. Wexner przedstawił wyniki badań, którymi objęto grupę 556 chorych po przedniej niskiej resekcji odbytnicy z marginesem dalszym 2 i 3 cm – nie stwierdzono różnic w przeżyciach odległych i odsetku wznów miejscowych pomiędzy chorymi różniącymi się długością marginesu dalszego. Ponadto w badaniu histopatologicznym preparatów operacyjnych po brzuszno-kroczonej amputacji odbytnicy w 76% przypadków nie stwierdzono naciekania marginesu dalszego, a naciekanie śródścienne na długości > 1 cm stwierdzono jedynie u 10% chorych. W polskim badaniu oceniano

obecność komórek nowotworowych poniżej dolnego brzegu guza u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii 25 Gy lub chemioradioterapii 50,4 Gy + 5Fu – nie stwierdzono różnic w zakresie długości nacieku ściany odbytnicy poniżej guza, a naciek na długości ponad 10 mm stwierdzono jedynie u 4% chorych po chemioterapii 25 Gy i u żadnego chorego po chemioradioterapii [23]. Dla spełnienia warunku radykalności onkologicznej konieczne jest także uzyskanie wolnego marginesu bocznego (radialnego, ang. CRM – *circumferential resection margin*). Duże różnice w odsetku nawrotów miejscowych zarówno między ośrodkami jak i między poszczególnymi chirurgami mogą być wynikiem niedostatecznego wycięcia marginesu bocznego [1]. Odsetek wznów miejscowych po resekcji przedniej waha się od 4% do 15%, po amputacji brzuszno-kroczonej jest wyższy i wynosi około 30%. Po przedniej resekcji odbytnicy obserwuje się nieszczelność zespolenia w 3-11% przypadków gdy zespolenie jest na poziomie środkowej lub górnej części odbytnicy i nawet do 20% przypadków nieszczelności gdy zespolenie jest na poziomie dolnej części odbytnicy; natomiast zwężenia zespolenia stwierdza się u 5-20% chorych. Odsetki nieszczelności i zwężeń zespolień są podobne niezależnie od tego czy zespolenie wykonywane jest ręcznie, czy też z użyciem staplera okrężnego. W randomizowanym badaniu klinicznym, którego wyniki opublikowano w 2007 roku [111], wykazano, że wykonywanie odbarczającej ileostomii pętłowej w przypadku przedniej niskiej resekcji odbytnicy zmniejsza odsetek nieszczelności zespolenia z 28% do 10,3%.

Podstawowe zasady resekcji odbytnicy są następujące:

- podwiązanie naczyń kręzkowych dolnych przy odejściu od aorty
- wycięcie całego nowotworu z odpowiednim marginesem bliższym, dalszym i bocznym (radialnym)
- usunięcie krezki wraz z naczyniami i węzłami chłonnymi
- dokładna śródoperacyjna ocena zaawansowania nowotworu
- ograniczenie czynnościowych i psychologicznych następstw zabiegu (stomia, zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego, impotencja).

5) Laparoskopowa resekcja odbytnicy.

Uznany sposób leczenia raka jelita grubego i odbytnicy jest technika laparoskopowa, która umożliwia wykonanie wycięcia jelita i węzłów chłonnych w takim samym zakresie jak technika klasyczna, przy zastosowaniu specjalnych narzędzi, toru

wizyjnego i insuflatora. Na podstawie analizy wielu badań klinicznych (w tym badań wieloośrodkowych z randomizacją) wykazano brak różnic w wynikach leczenia raka jelita grubego techniką laparoskopową i techniką otwartą. Zaawansowany wiek, otyłość czy przebyte operacje brzuszne nie stanowią obecnie bezwzględnych przeciwwskazań do laparoskopii. Po zabiegach laparoskopowych stwierdza się mniejsze nasilenie dolegliwości bólowych, wcześniejszy powrót funkcji przewodu pokarmowego i krótszy czas hospitalizacji. Ryzyko wszczepów nowotworowych w kanale trokarów jest mniejsze niż 1%. Przeżycie chorych po zabiegach laparoskopowych jest co najmniej równe przeżyciu po zabiegach otwartych. W obliczu powyższych faktów operacje laparoskopowe jelita grubego uzyskały jednoznaczną rekomendację Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Endoskopowej (EAES) [174]. W prospektywnym badaniu klinicznym z randomizacją, którego wyniki opublikowano w roku 2004 wykazano, iż zakres przedniej resekcji odbytnicy nie różni się w przypadku zabiegów laparoskopowych i otwartych. Nie stwierdzono ponadto różnicy w zakresie czasu zabiegu, podaży środków przeciwbólowych i śmiertelności pomiędzy oboma zabiegami. W przypadku zabiegu laparoskopowego stwierdzono znacznie mniejszą śródoperacyjną utratę krwi, szybszy powrót funkcji jelita i krótszy czas hospitalizacji [185]. W kolejnym badaniu opublikowanym w 2005 roku wykazano, że doszczętność całkowitego wycięcia mezorektum (TME) jest co najmniej taka sama w zabiegu laparoskopowym jak w trakcie operacji otwartej, a laparoskopowe wycięcie mezorektum jest technicznie możliwe i bezpieczne [14]. Pozytywne wyniki leczenia chorych z rakiem odbytnicy metodą laparoskopową przedstawiono również w pracach opublikowanych w roku 2007 [7,173].

6) Inne zabiegi.

Rzadko wykonywane jest wycięcie odbytnicy z dostępu przezguzicznego (operacja Kraskego; dostęp poprzez przecięcie dolnego brzegu mięśnia pośladkowego wielkiego, więzadła krzyżowo-kolcowego i więzadła krzyżowo-guzicznego; umożliwia wycięcie nowotworów z dolnej i środkowej części odbytnicy) lub przezzwieraczowego (operacja York-Mason; cięcie skośne po stronie lewej w połowie długości kości krzyżowej, kończące się przy brzegu odbytnicy w linii pośrodkowej; umożliwia wycięcie zmian zlokalizowanych w środkowej części odbytnicy). Nowym sposobem leczenia raka odbytnicy jest wycięcie odbytnicy z wykorzystaniem robotów (system DaVinci) –

opublikowano dane potwierdzające możliwość całkowitego wycięcia mezorektum z wykorzystaniem 4-ramiennego robota.

Odległe wyniki leczenia raka odbytnicy są nieco gorsze niż raka okrężnicy i wynoszą w zależności od stopnia zaawansowania według UICC (odsetek 5-letnich przeżyć): I – 70%, II – 55%, III – 41%, IV – 9% [155]. Ogółem odsetek 5-letnich przeżyć w raku jelita grubego w krajach zachodnich wynosi 50%-60%, podczas gdy w Polsce wartość ta wynosi około 30% [Nowacki 118]. W pracy opublikowanej w 2000 roku podano 3-letnie przeżycia dla pacjentów, u których zdiagnozowano raka jelita grubego w latach 1985-1989 w 11 miastach europejskich (badanie *EUROCARE*) – odsetek przeżyć 3-letnich w Krakowie (25%) był dwukrotnie niższy niż w miastach Europy Zachodniej (ponad 50%) [47].

Technika TME

Technika całkowitego wycięcia mezorektum (TME – *total mesorectal excision*) została opisana po raz pierwszy przez R. J. Healda w roku 1982 [64]. W pracy opublikowanej w 1993 roku na łamach czasopisma *Lancet* przedstawiono odległe wyniki leczenia chorych z rakiem odbytnicy z zastosowaniem techniki TME, bez leczenia uzupełniającego, w średnim okresie obserwacji wynoszącym 7,7 roku [101]. Wycięcie mezorektum wykonywano poprzez preparowanie w beznaczyniowej przestrzeni pomiędzy mezorektum i ścianami miednicy, ku tyłowi do poziomu splotów podbrzusnych dolnych, od przodu preparat zawierał nienaruszoną powięź Denonvilliersa i załamek otrzewnej. Analizie poddano grupę 135 chorych, u których wykonano zabieg radykalny w ocenie chirurgicznej (u 126 chorych resekcję przednią, u 9 chorych amputację brzuszno-kroczoową; zaawansowanie nowotworu B i C według Dukesa). W grupie tej wznówę miejscową stwierdzono u 5 % chorych, odsetek wznów miejscowych i systemowych łącznie wyniósł 22% w 5 letnim okresie obserwacji. Autorzy cytowanej pracy sugerują, iż zmniejszenie odsetka wznów miejscowych raka odbytnicy można osiągnąć poprzez właściwą technikę chirurgiczną, bez konieczności leczenia skojarzonego.

Dokładny opis techniki całkowitego wycięcia mezorektum znajduje się w pracach R.J. Healda z 1982 roku, W.E. Enkera z 1995 i 1997 roku [35,36] oraz P.T. Phanga z 2004 roku [130]. Podstawą techniki TME jest wycięcie odbytnicy z guzem i otaczającą tkanką tłuszczową wraz z okołodbytniczymi węzłami chłonnymi. Szczególne znaczenie ma

zachowanie integralności otoczki powięziowej preparatu i uzyskanie ujemnych marginesów radialnych. W bloku powinno się wyciąć również węzły chłonne z tętnicy odbytniczej górnej i tętnicy kręzkowej dolnej. Margines bliższy nie powinien być mniejszy niż 5 cm, a margines dalszy powinien wynosić co najmniej 1 cm. W trakcie preparowania należy oszczędzić nerwy podbrzuszne, nerwy prostujące i gałęzie płciowo – moczowe splotu podbrzusznego dolnego. Zabieg można podzielić na kilka etapów:

1. Preparowanie przestrzeni zaotrzewnowej po stronie lewej po nacięciu otrzewnej na poziomie białej linii Toldt. Mobilizacja esicy, lewej połowy okrężnicy i połączenia esiczo-odbytniczego. W trakcie mobilizacji kręzki zachowuje się naczynia jądrowe/jajnikowe i moczowód. Pozostawia się nie naruszone nerwy przedaortalne i splot podbrzuszny górny leżący do przodu od dalszej części aorty i między naczyniami biodrowymi wspólnymi. Powieź pokrywająca naczynia odbytnicze górne i kręzkowe dolne jest wycinana w bloku z mezorektum.
2. Nacięcie otrzewnej po stronie prawej w stosunku do naczyń kręzkowych dolnych i odbytniczych górnych. Naczynia kręzkowe przecina się tuż poniżej odejścia tętnicy okrężniczej lewej (czyli na poziomie tętnicy odbytniczej górnej) jeśli dalsza część esicy ma zostać wykorzystana do zespolenia lub powyżej tętnicy okrężniczej lewej jeśli do zespolenia będzie wykorzystany bliższy odcinek esicy lub okrężnica zstępująca. Naczynia brzeżne są preparowane i przecinane na poziomie bliższego marginesu resekcji. Następnie wykonuje się przecięcie jelita staplerem linearnym lub między dwoma klemami. Aktualnie w literaturze brak danych opartych na zasadach EBM przemawiających za wysokim (przy odejściu od aorty, po raz pierwszy zaproponowanym przez Moynihana w 1908 roku) lub niskim (poniżej odejścia tętnicy okrężniczej lewej, po raz pierwszy zaproponowanym przez Milesa w 1908 roku) podwiązaniem naczyń kręzkowych. Wysokie podwiązanie wiąże się z wycięciem tzw. węzłów chłonnych szczytu, w których przerzuty raka odbytnicy stwierdza się w 0,3 – 8,6% chorych. Przy wysokim podwiązaniu tętnicy kręzkowej bliższy odcinek jelita wykorzystywany do zespolenia otrzymuje ukrwienie jedynie od tętnicy okrężniczej środkowej i tętnicy brzeżnej (Drummonda), co powinno wystarczyć do utrzymania żywotności jelita, jednak u pacjentów ze zmianami miażdżycowymi perfuzja ta może być niewystarczająca.
3. Preparowanie górnej części mezorektum rozpoczyna się od identyfikacji nerwów podbrzuszych, kontynuuje się następnie preparowanie aż do poziomu dna miednicy. Płaszczyzna preparowania powinna przebiegać pomiędzy blaszką trzewną otaczającą

mezorektum i blaszką ścienną powięzi miednicy. Nerwy podbrzusze przylegają do powięzi trzewnej mezorektum i mogą zostać uszkodzone gdy nie zachowa się ostrożności. Powieź miedniczna pokrywająca naczynia przedkrzyżowe oraz naczynia biodrowe wewnętrzne i mięśnie gruszkowate powinna pozostać nienaruszona. Nerwy prostujące są również przykryte przez powieź miedniczną i zbyt szerokie preparowanie może spowodować ich uszkodzenie.

4. Preparowanie bocznej i przedniej części mezorektum: nacięcie załamka otrzewnej, wycięcie powięzi Denovilliersa, koagulowanie szypuł bocznych zawierających naczynia biegnące do mezorektum ze splotów żylnych (w przypadku większych naczyń może być konieczne ich podwiązanie).
5. Preparowanie dalszej części mezorektum i połączenia odbytowo-odbytniczego. Od tyłu należy wypreparować tkanki do powięzi Waldeyera, od przodu preparuje się w płaszczyźnie za gruczołem krokowym lub pochwą tak by nie uszkodzić torebki prostaty ani tylnej ściany pochwy. Należy unikać długiej koagulacji aby nie uszkodzić gałązek nerwów biegnących do prostaty i cewki moczowej. Wykonuje się nacięcie powięzi Waldeyera co umożliwi odsłonięcie odcinka odbytnicy poniżej dolnego brzegu mezorektum i pętli mięśnia łonowo-odbytniczego. W przypadku guza zlokalizowanego w środkowej części odbytnicy dalszy margines resekcji pokrywa się z dolnym brzegiem mezorektum, co pozwala na osiągnięcie 2 cm marginesu dalszego. W przypadku guza w dalszej części odbytnicy preparuje się poniżej dolnego brzegu mezorektum celem osiągnięcia 1 cm marginesu poniżej guza (niekiedy konieczne bywa preparowanie w przestrzeni międzyzwieraczowej). W przypadku guza naciekającego zwieracze nie powinno nacinać się powięzi Waldeyera, wykonuje się natomiast brzuszno-kroczową amputację odbytnicy z wycięciem w bloku mięśnia łonowo-odbytniczego z pokrywającą go powięzią ścienną miednicy, zwieraczem zewnętrznym i skórą okolicy odbytu (TME + brzuszno-kroczoowa amputacja). Względny przeciwwskazaniem do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego jest także nietrzymanie stolca w wywiadzie oraz niewystarczające napięcie zwieraczy w badaniu *per rectum* lub oznaczone w badaniu manometrycznym.

Trudności związane z techniką TME dotyczą głównie zachowania autonomicznych nerwów miednicznych oraz zachowania nieuszkodzonej otoczki powięziowej mezorektum. Poza tym niskie zespolenia (okrężniczo-odbytnicze lub okrężniczo-odbytowe) są trudne do wykonania i powikłane są nieszczelnością w 15-20% przypadków (nieszczelność zespo-

powyżej załamka otrzewnej zdarza się w 5-10% przypadków). Dlatego też postuluje się rutynowe wytwarzanie ileostomii lub kolostomii obarczającej w przypadku niskich zespożeń. Kolejnym problemem jest utrata funkcji odbytnicy jako rezerwuaru stolca – prowadzi to do zwiększonej częstotliwości oddawania stolca, trudności w opóźnieniu defekacji z możliwym nietrzymaniem stolca. Wykonanie zbiornika z jelita grubego (*J-pouch*), w porównaniu z zespoleniem koniec do końca, poprawia podatność i zwiększa pojemność *neorectum*. Stwierdzono, że korzyści czynnościowe wynikające z wykonania zbiornika są widoczne tylko w okresie pierwszych 6 miesięcy po operacji. Po dwóch latach nie obserwuje się różnic w funkcjonowaniu chorych po przedniej niskiej resekcji odbytnicy, u których wykonano proste zespolenie koniec do końca lub zbiornik jelitowy [34]

Nadal kontrowersyjne jest wykonywanie całkowitego wycięcia mezorektum w przypadku nowotworów zlokalizowanych w górnej części odbytnicy, gdyż nie stwierdzono występowania przerzutów w tkankach mezorektum zlokalizowanych dalej niż 4 cm poniżej dolnej granicy guza [70]. Zatem w przypadku lokalizacji raka w górnej części odbytnicy wystarczające jest częściowe wycięcie mezorektum z 4 cm marginesem dalszym (częściowe wycięcie mezorektum, PME – ang. *partial mesorectal excision*). W niektórych ośrodkach wycinanie całej długości mezorektum zaleca się tylko w przypadku wykonywania zespożeń okrężniczo-odbytowych, w pozostałych zabiegach pozostawia się taki sam margines dalszy jelita jak margines mezorektum (zasada opracowana przez Victora Fazio tzw. *western type of mesorectal excision*) [93].

Ocena jakości leczenia chirurgicznego

Ocena jakości leczenia jest istotnym elementem współczesnych systemów opieki zdrowotnej. Procesy leczenia są obecnie optymalizowane, standaryzowane i oceniane celem zapewnienia leczenia opartego na aktualnych i wiarygodnych doniesieniach naukowych (EBM – ang. *evidence based medicine*). Chirurg odgrywa kluczową rolę w zapobieganiu wznowie miejscowej raka odbytnicy [68]. Pośrednimi parametrami pozwalającymi określić jakość leczenia chirurgicznego raka odbytnicy są: śmiertelność okołoperacyjna, odsetek powikłań, odsetek wznów miejscowych i 5-letnie przeżycie. Wartość tych parametrów jest ograniczona, gdyż ich określenie wymaga zwykle długiej obserwacji chorego po zabiegu operacyjnym. Bardziej istotna dla chirurga jest bezpośrednia ocena jakości zabiegu oparta na analizie preparatu operacyjnego. Zgodnie z wytycznymi ESMO (ang. *European Society for*

Medical Oncology) z roku 2007 badanie histopatologiczne preparatu operacyjnego w przypadku raka odbytnicy powinno zawsze obejmować ocenę marginesu bliższego, dalszego i radialnego oraz ocenę regionalnych węzłów chłonnych (co najmniej 12 węzłów chłonnych powinno zostać usuniętych razem z preparatem i ocenionych histopatologicznie) [37,38]. Aktualnie metodą z wyboru w leczeniu raka odbytnicy jest technika całkowitego wycięcia mezorektum (TME – ang. *total mesorectal excision*). Preparat operacyjny zawiera odbytnicę z guzem oraz otaczającą tkankę tłuszczową. Celem oceny jakości techniki TME można posłużyć się oceną całego preparatu operacyjnego oraz przekrojów poprzecznych na wysokości guza. W badaniu grupy holenderskiej (*Dutch Colorectal Cancer Group*) wyróżniono trzy stopnie wycięcia mezorektum na podstawie makroskopowej oceny preparatu operacyjnego [116]:

- I) całkowite – nie uszkodzone mezorektum z gładką powierzchnią, bez ubytków głębszych niż 5 mm, bez stożkowatego zwężenia preparatu w kierunku dalszego marginesu, na przekrojach poprzecznych zachowany regularny margines radialny
- II) prawie całkowite - nieregularna powierzchnia mezorektum, pośrednie zwężenie preparatu w kierunku marginesu dalszego, bez ubytków sięgających do mięśniówki właściwej
- III) niepełne – ubytki mezorektum sięgają do poziomu mięśniówki właściwej, lub bardzo nieregularny margines radialny preparatu.

W przytoczonej powyżej pracy obejmującej 180 chorych leczonych operacyjnie bez poprzedzającej radioterapii całkowite wycięcie mezorektum uzyskano u 56,6% chorych, prawie całkowite u 19,4% chorych i niepełne wycięcie u 23,9% chorych. Nie stwierdzono różnic w rokowaniu w grupach z całkowitym i prawie całkowitym wycięciem mezorektum. Natomiast w grupie chorych z niepełnym wycięciem mezorektum i ujemnym marginesem radialnym stwierdzono większy odsetek wznów (miejscowych i systemowych łącznie, odpowiednio 28,6% wobec 14,9%) i mniejszy odsetek 5-letnich przeżyć (76,9% wobec 90,5%) w porównaniu z grupą chorych z ujemnym marginesem radialnym i całkowitym lub prawie całkowitym wycięciem mezorektum. W przypadku guzów o niewielkim zaawansowaniu (stopień I według UICC) dodatni margines radialny jest głównie wynikiem nieprawidłowej techniki chirurgicznej. W przypadku zaawansowanych guzów dodatnie marginesy mogą być wynikiem nie tylko niepełnego wycięcia mezorektum ale również charakterystyki guza. W cytowanej powyżej pracy wykazano ponadto, że pomimo stosowania

przez chirurgów zasad TME występują istotne klinicznie różnice w jakości wykonywanej procedury. Pożądaną jakość zabiegu udaje się osiągnąć w około 70% przypadków [116].

Radioterapia raka odbytnicy

Radioterapia w nowotworach odbytnicy i odbytu jest stosowana jako uzupełnienie leczenia operacyjnego, leczenie paliatywne zaawansowanych guzów lub jako jedna z metod leczenia radykalnego. W co najmniej dwóch badaniach klinicznych z randomizacją wykazano, że napromienianie przedoperacyjne wykazuje lepszą skuteczność oraz mniejszy odsetek wczesnych i odległych powikłań w stosunku do radioterapii pooperacyjnej [44,148]. W radioterapii wykorzystuje się fotony (promieniowanie gamma i promienie X) oraz cząsteczki obdarzone ładunkiem elektrycznym (głównie elektrony). Promienie gamma stosowane są w brachyterapii, natomiast w teleradioterapii (ang. EBRT – *external beam radiotherapy*) wykorzystuje się promienie X. Energia promieniowania stosowanego w terapii waha się od 50 kV do 25 MV. Interakcja fotonów z materią odbywa się poprzez: zjawisko fotoelektryczne (foton jest całkowicie absorbowany przez elektron warstwy wewnętrznej a następnie następuje emisja fotoelektronu), efekt Comptona (foton zderza się z elektronem znajdującym się na zewnętrznej orbicie) i tworzenie par elektron-pozyton (przy dużych energiach następuje interakcja fotonu z jądrem atomowym). Przy wartościach energii stosowanych w leczeniu głównym obserwowanym zjawiskiem jest efekt Comptona. Jednostką pochłoniętej energii promieniowania w układzie SI jest 1 Grey (Gy) odpowiadający absorpcji 1 Joula energii na 1 kilogram masy. Dystrybucja promieniowania w organizmie zależy od warunków anatomicznych, gęstości tkanek, energii promieniowania i konfiguracji portali. Ze względu na złożoną geometrię guza zwykle stosuje się planowanie leczenia w trzech wymiarach (*3D planning*). Pierwszym etapem planowania leczenia jest symulacja, która obejmuje wybór pól napromieniania, ustawienie pacjenta i przygotowanie elementów umożliwiających unieruchomienie pacjenta. Kolejnym etapem jest określenie granic obszaru napromieniania – planowanie 3D rozpoczyna się od wykonania tomografii komputerowej pacjenta unieruchomionego w pozycji terapeutycznej. Określane są trzy parametry: całkowita objętość guza (GTV – *gross tumor volume*) – na podstawie rzeczywistych wymiarów zmiany w badaniach obrazowych, kliniczna objętość docelowa (CTV – *clinical target volume*) – obejmuje dodatkowo obszary miejscowego rozprzestrzeniania się guza oraz planowana objętość docelowa (PTV – *planned target volume*), która uwzględnia ruch narządu

i zmienność ustawienia pacjenta. Planowanie leczenia odbywa się za pomocą interaktywnych programów komputerowych umożliwiających nałożenie obrazu dystrybucji dawki na obraz tomografii komputerowej. Uwzględniana jest energia promieniowania, liczba portali, kąty promieniowania, a także obecność urządzeń modyfikujących drogę promieni (kliny, kompensatory). Ocena ilościowa odbywa się na podstawie analizy histogramów przedstawiających objętość i powierzchnię napromienianą jako funkcję dawki. W pierwszym dniu leczenia wykonywane są zdjęcia portalowe, które porównuje się ze zdjęciami wykonanymi w trakcie symulacji celem ew. modyfikacji ułożenia pacjenta.

Promieniowanie jest losowo deponowane w zakresie komórek organizmu. Istotne dla zniszczenia komórki nowotworowej jest uszkodzenie kwasu dezoksyrybonukleinowego oraz uszkodzenie błony jądrowej. Uszkodzenia w zakresie obu nici łańcucha DNA najczęściej prowadzą do śmierci komórek. Promieniowanie elektromagnetyczne powoduje jonizację pośrednio poprzez wolne rodniki powstające wskutek jonizacji wody wewnątrzkomórkowej. Większość komórek nie manifestuje morfologicznych cech uszkodzenia po napromienianiu, efekt radioterapii przejawia się w utracie zdolności do podziałów – uszkodzona komórka może być zdolna zwykle do 1-2 podziałów. Efekt ten ma znaczenie kliniczne w przypadku wolno rosnących guzów (np. raka prostaty), w których żywe komórki mogą być stwierdzone histologicznie nawet wiele miesięcy po zakończeniu radioterapii, choć komórki te straciły zdolność do dalszych podziałów. Komórki, które nie uległy letalnemu uszkodzeniu mogą podlegać procesom naprawczym, które mają miejsce w okresie pomiędzy kolejnymi dawkami frakcyjnymi promieniowania. Początkowe zmniejszenie populacji komórek przeżywających związane jest z działaniem promieniowania na wrażliwe fazy cyklu komórkowego (M i G2). Zwiększenie frakcji komórek przeżywających odbywa się poprzez synchronizację komórek i ich wejście w odporne na działanie promieniowania fazy cyklu (S i G1). Innym czynnikiem decydującym o odpowiedzi na radioterapię jest utlenowanie komórek – hipoksja obniża wrażliwość na promieniowanie elektromagnetyczne, a niedotlenione komórki wymagają 2-3 razy większej dawki promieniowania do ich zniszczenia. Utlenowanie komórek nowotworu zmniejsza się wraz ze wzrostem ich odległości od najbliższego naczynia kapilarnego. Wrażliwość komórek na radioterapię mogą też zwiększać niektóre chemioterapeutyki: 5-fluorouracyl, cisplatyna (hamuje procesy naprawcze), doksorubicyna (zwiększa stężenie tlenu w komórce przez ograniczenie jego zużycia w mitochondriach), mitomycyna C (toksyczna szczególnie w stosunku do niedotlenionych komórek) czy paklitaksel (synchronizuje komórki w fazach G2 i M). Na początku XX wieku stwierdzono, że radioterapia w dawkach podzielonych (frakcjonowanych) jest lepiej tolerowana przy

zachowaniu skuteczności leczenia [140]. Frakcjonacja umożliwia naprawę i repopulację prawidłowych komórek organizmu oraz zwiększenie ilości komórek nowotworowych ulegających zniszczeniu (poprzez reoksygenację komórek nowotworowych i przejście komórek do promieniowrażliwych faz cyklu). W konwencjonalnym leczeniu stosuje się dawki 1,8 do 2 Gy przez 5 dni w tygodniu przy całkowitym czasie leczenia wynoszącym 3 – 7 tygodni. W przypadku szybko dzielących się komórek nowotworu (np. guzy mózgu, raki głowy i szyi) stosuje się hiperfrakcjonację – wyższą dawkę całkowitą podzieloną na 50 – 60 frakcji. Hipofrakcjonacja polega na stosowaniu wyższych niż standardowe dawek dziennych (4-6 Gy) podawanych w odstępach kilkudniowych – takie schematy stosowane są głównie w leczeniu paliatywnym. Liczba przeżywających komórek nowotworowych po radioterapii jest proporcjonalna do wyjściowej liczby komórek guza, biologicznej charakterystyki komórek klonogennych i odsetka zniszczonych komórek jaki osiągany jest przy danej dawce promieniowania. W przypadku radiowrażliwych nowotworów uzyskuje się wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie, przy niskim odsetku działań ubocznych.

Aktualnie radioterapia jest stosowana łącznie z leczeniem chirurgicznym i/lub chemioterapią w leczeniu nowotworów (leczenie skojarzone). Przedoperacyjna radioterapia stosowana jest w przypadku dużych guzów będących na granicy resekcyjności np. raka odbytnicy i mięsaków. Pooperacyjna radioterapia jest stosowana w przypadku nowotworów centralnego systemu nerwowego, głowy i szyi, przewodu pokarmowego, piersi, narządów rodnych. Wskazania do pooperacyjnego napromieniania obejmują: zbyt małe lub dodatnie marginesy wycięcia guza, zajęcie węzłów chłonnych, pozostawienie tkanki nowotworowej. Śródoperacyjna radioterapia polega na podaniu pojedynczej, dużej dawki radioterapii (elektrony lub fotony) w trakcie zabiegu operacyjnego. Zaletą tej techniki jest możliwość usunięcia zdrowych tkanek (np. jelita cienkiego, naczyń) z pola napromieniowanego, wadą brak możliwości frakcjonacji dawki. Chemioterapia, w zależności od schematu leczenia, może być podawana przed, w trakcie lub po cyklu radioterapii – jej celem jest eliminacja mikroprzerzutów i komórek nowotworowych w zakresie miejsca operowanego. Chemioterapia może działać na inne subpopulacje komórek nowotworowych niż promieniowanie, powoduje zmniejszenie repopulacji komórek guza, a także hamuje wewnątrzkomórkowe mechanizmy naprawcze przyczyniając się do zwiększenia skuteczności leczenia. Radioterapia powoduje wczesne i późne objawy uboczne. Do wczesnych skutków ubocznych można zaliczyć: zaczerwienienie i stany zapalne skóry, utratę owłosienia w okolicy napromienianej, zapalenie błon śluzowych, śluzowe lub krwiste wypróżnienia, niedrożność przewodu pokarmowego, perforację jelit, bolesne parcia na stolec, bolesne

oddawanie moczu, utratę czynności rozrodczych i hormonalnych jajników, leukopenię i trombocytopenię. Nasilenie wczesnych skutków ubocznych zależy od dawki promieniowania i objętości napromienianego obszaru. Późne skutki uboczne radioterapii (występujące w okresie miesięcy lub lat od zakończenia leczenia) to: przebarwienia i stwardnienie skóry, przewlekłe upośledzenie funkcji jelit (uczucie pełności, wzdęcia, skłonność do biegunek etc.), zmniejszenie pojemności pęcherza moczowego, zwężenie moczowodu, bezpłodność, powstanie przetok między odbytnicą, pęcherzem moczowym i pochwą, utrudnione gojenie się ran w miejscu napromienianym, powstanie wtórnych nowotworów w miejscu napromienianym.

Radioterapia u chorych z rozpoznaniem raka odbytnicy jest stosowana jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego lub metoda leczenia paliatywnego (gdy guz jest miejscowo nieresekcyjny i występują dolegliwości bólowe lub krwawienie z guza). Jak wspomniano powyżej większą skuteczność i mniejszy odsetek powikłań obserwuje się w przypadku przedoperacyjnej radioterapii. Na świecie stosowane są głównie dwa modele leczenia przedoperacyjnego. W modelu europejskim stosuje się napromienianie wysoką dawką frakcyjną (5Gy) w ciągu 5 dni i leczenie chirurgiczne w ciągu 0-7 dni od zakończenia radioterapii. W modelu amerykańskim stosowana jest przedoperacyjna radiochemioterapia (dawka frakcyjna 1,8 – 2 Gy podawana w ciągu 5-5,5 tygodnia zwykle jednocześnie z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym) i leczenie chirurgiczne po 4-6 tygodniach [41]. W obu modelach leczenia uzyskuje się zbliżone odsetki przeżyć odległych, wznów miejscowych i zabiegów oszczędzających zwieracze. Pooperacyjna radioterapia w raku jelita grubego stosowana jest nadal przy obecności niekorzystnych czynników rokowniczych takich jak: naciekanie okołojelitowej tkanki tłuszczowej, zajęcie węzłów chłonnych, zatory nowotworowe w naczyniach krwionośnych i chłonnych, niski stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu (G3), przedziurawienie ściany jelita przez nowotwór lub przez chirurga w trakcie zabiegu. Napromienianie pooperacyjne umożliwia zmniejszenie o około 30% liczby wznów miejscowych [118]. Odpowiedź na radioterapię zależy między innymi od typu histologicznego nowotworu – mniejszy odsetek odpowiedzi na radiochemioterapię przedoperacyjną obserwowano u chorych ze śluzowym typem raka [150].

Porównanie przedoperacyjnej i pooperacyjnej radioterapii w leczeniu raka odbytnicy przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Porównanie przedoperacyjnej i pooperacyjnej radioterapii w leczeniu chorych z rakiem odbytnicy.

PRZEDOPERACYJNA RADIOTERAPIA	POOPERACYJNA RADIOTERAPIA
- zmniejszenie odsetka wznów miejscowych (w zespoleniu/węzłowej/miedniczej) - działanie na komórki nowotworowe w węzłach chłonnych - mniejsza ilość zrostów pomiędzy pętlami jelita cienkiego i uszkodzeń popromiennych jelita cienkiego - zmniejszenie wielkości guza (<i>downsizing</i>) i zwiększenie odsetka guzów resekcyjnych - obniżenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy (<i>downstaging</i>)	- zmniejszenie odsetka wznów miejscowych - działanie na pozostawioną w trakcie zabiegu tkankę nowotworową (<i>residual tumor</i>) - identyfikacja obszarów o dużym ryzyku wznowy - uszkodzenie popromienne jelita cienkiego, zrosty między pętlami jelita cienkiego

Kryteria regresji guza po radioterapii w ocenie histopatologicznej zaproponowane przez O. Dworaka w roku 1997 są następujące:

D0 – brak regresji

D1 – dominuje masa guza ze zwłóknieniem i uszkodzeniem naczyń

D2 – dominuje zwłóknienie z nielicznymi komórkami nowotworowymi lub grupami komórek

D3 – pojedyncze, trudne do uwidocznienia pod mikroskopem komórki nowotworowe w tkance włóknistej z lub bez substancji śluzowej

D4 – brak komórek nowotworowych, widoczna jedynie tkanka włóknista (całkowita odpowiedź, całkowita regresja).

Odpowiedź nowotworu na radioterapię zależy od biologicznych właściwości guza, z których najważniejsze są cztery czynniki (tzw. „4R w radioterapii”):

- 1) Reparacja – zdolność komórek nowotworowych do naprawy szkód wywołanych radioterapią
- 2) Redystrybucja – niejednorodność komórek pod względem fazy cyklu komórkowego
- 3) Repopulacja – rozplem komórek zachodzący także w czasie radioterapii
- 4) Reoksygenacja – poprawa utlenowania komórek nowotworowych.

Zgodnie z prawem Bergonie-Tribondeau sformułowanym w 1906 roku wrażliwość komórek na działanie promieniowania jest wprost proporcjonalna do ich aktywności podziałowej i odwrotnie proporcjonalna do stopnia ich zróżnicowania. Wynika stąd, że niezróżnicowane i często dzielące się komórki są najbardziej promieniowrażliwe.

W praktyce klinicznej nie istnieją pewne metody pozwalające przewidzieć odpowiedź nowotworu na radioterapię. Wykazano, że wydłużenie interwału czasowego pomiędzy przedoperacyjną radioterapią i leczeniem chirurgicznym raka odbytnicy powoduje istotne statystycznie zmniejszenie objętości guza [43]. W innej pracy wykazano, że mikroprzerzuty raka odbytnicy w zakresie miednicy mogą podlegać intensywnemu wzrostowi w trakcie radioterapii przedoperacyjnej i czasu upływającego do leczenia operacyjnego, przyczyniając się do zwiększenia odsetka wznów miejscowych [160]. Czas podwojenia dla subklinicznych klonów komórek raka odbytnicy jest krótki (szacowany na 3-4 dni), zatem aby uzyskać zmniejszenie odsetka wznów miejscowych na stałym poziomie przy wydłużaniu czasu trwania radioterapii, należy zwiększać dawkę promieniowania o około 0,5 Gy/dzień. Niskie dawki promieniowania są nieefektywne gdy wydłużany jest czas trwania radioterapii – dla stałej całkowitej dawki promieniowania lepsze wyniki leczenia zostaną uzyskane przy krótkim czasie trwania leczenia. Strome krzywe obrazujące zależność pomiędzy dawką i odpowiedzią na radioterapię sugerują, że wyższe dawki pozwalają osiągnąć lepsze odległe wyniki leczenia, co wiąże się jednak z większą cytotoksycznością radioterapii w odniesieniu do prawidłowych komórek. Odpowiedź na leczenie określoną dawką promieniowania zależy zarówno od dawki frakcyjnej jak i całkowitego czasu leczenia (tzn. czasie od pierwszej dawki radioterapii do leczenia operacyjnego). Poprawę wyników odległych leczenia można uzyskać poprzez stosowanie wyższych dawek radioterapii w krótszym czasie, przy akceptowalnym poziomie toksyczności dla zdrowych tkanek [160]. Wydłużenie czasu pomiędzy radioterapią i leczeniem chirurgicznym może stanowić zagrożenie związane z rozwojem subklinicznych

ognisk raka, a w konsekwencji powstawaniem przerzutów odległych. Głównym powodem stosowania dłuższego interwału czasowego między radioterapią i leczeniem operacyjnym jest potencjalna możliwość uzyskania takiego zmniejszenia wielkości guza, które pozwoli na zwiększenie odsetka zabiegów oszczędzających zwieracze. Niemniej jednak Francois i inn. w pracy opublikowanej w 1999 roku [43] wykazali tendencję do wydłużenia całkowitego przeżycia u chorych z krótkim interwałem czasowym między radioterapią i leczeniem operacyjnym (zależność ta nie była istotna statystycznie).

W pracy opublikowanej w 2007 roku [46] oceniano aktywność proliferacyjną raka odbytnicy przed i po przedoperacyjnej radioterapii stosując tzw. indeks bromodeoksyurydyny (BrdUrdLI). Umożliwiło to wyróżnienie nowotworów szybko i wolno proliferujących (z wyższym i niższym odsetkiem komórek oznaczonych bromodeoksyurydyną) w okresie przed rozpoczęciem radioterapii. Z kolei po radioterapii wyróżniono nowotwory radiowrażliwe (redukcja indeksu bromodeoksyurydyny o ponad 50 %) i te z mniej zaznaczoną odpowiedzią na radioterapię. Nie wykazano zależności pomiędzy wartością indeksu bromodeoksyurydyny przed leczeniem a odpowiedzią kliniczną i histopatologiczną na radioterapię. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie wartości BrdUrdLI po radioterapii (z 8,5% do 4,1%) niezależnie od interwału czasowego między radioterapią i leczeniem operacyjnym. Stwierdzono również większy odsetek letalnego uszkodzenia komórek raka w odpowiedzi na radioterapię w przypadku szybko proliferujących guzów.

Berger oceniając wpływ przedoperacyjnej radioterapii na raka odbytnicy wykazał brak wartości prognostycznej takich czynników jak: wiek, płeć, zaawansowanie nowotworu i stopień zróżnicowania histologicznego na wystąpienie całkowitej odpowiedzi na przedoperacyjną radioterapię [6].

Do oceny wpływu biologicznej charakterystyki guza na odpowiedź na radioterapię stosuje się powszechnie tzw. model liniowo-kwadratowy (ang. LQ - *linear quadratic model*). Poniższe równanie opisuje kształt krzywej obrazującej odpowiedź na radioterapię w zależności od dawki dla tych komórek raka odbytnicy, które pozostają w miednicy poza marginesami chirurgicznego wycięcia:

$$S = e^{(-\alpha D - \beta G D^2 + \gamma T)}$$

S – frakcja komórek przeżywających po radioterapii

e – podstawa logarytmów naturalnych (e=2,71...)

D – dawka całkowita promieniowania

G – czynnik przedłużenia dawki (związany z naprawą subletalnych uszkodzeń komórek)

T – czas radioterapii

γ – efektywny wskaźnik repopulacji guza

α , β – współczynniki charakteryzujące wewnętrzną radiowrażliwość guza, szacowane na podstawie danych empirycznych

Efektywny wskaźnik repopulacji guza obliczany jest według wzoru:

$$\gamma = \frac{\ln(2)}{T_d}$$

T_d – efektywny czas podwojenia dla klonu komórek

Prawdopodobieństwo zniszczenia guza (ang. TCP – *tumor control probability*) określane jest według następującego wzoru:

$$TCP = e^{-KS}$$

e – podstawa logarytmów naturalnych ($e=2,71\dots$)

K – początkowa liczba klonów komórek w zakresie guza

S – frakcja komórek przeżywających po radioterapii

Przez wiele lat uważano, iż dla większości nowotworów występujących u ludzi stosunek parametrów α/β jest wysoki i wynosi nieco ponad 10. W pracy opublikowanej w 2007 roku [161] Suwiński stwierdził, że wartość tego wskaźnika dla raka odbytnicy może być niższa (ok. 5 Gy), a w konsekwencji dodatkowa dawka promieniowania wystarczająca do kompensacji efektu repopulacji komórek dla raka odbytnicy może wynosić nawet 0,15 Gy/dzień, a nie jak uważano dotychczas 0,5 Gy/dzień. Pozwalałoby to uzyskać dobre wyniki leczenia przy wydłużeniu czasu trwania radioterapii bez konieczności znacznego zwiększania dawki promieniowania. Powyższy wniosek wysnuto jednak w oparciu o badanie retrospektywne, bez randomizacji, zatem jego potwierdzenie wymaga dalszych analiz.

W roku 2008 wydane zostały amerykańskie wytyczne dotyczące leczenia raka odbytnicy (*National Comprehensive Cancer Network*), które zawierają również zalecenia dotyczące stosowania radioterapii w leczeniu tego nowotworu [139]. Rekomendacje zawarte w powyższym opracowaniu są następujące:

- pole napromieniania powinno obejmować guz z marginesem 2-5 cm tkanek, węzły chłonne przedkrzyżowe i biodrowe wewnętrzne; węzły biodrowe zewnętrzne powinny być napromieniane w przypadku guzów o zaawansowaniu T4, a węzły pachwinowe w przypadku naciekania dalszej części kanału odbytu
- należy stosować technikę wielopolową (3- lub 4- polową)
- zalecaną dawką promieniowania jest 45-50 Gy w 25-28 frakcjach na cały obszar miednicy, dodatkowo przedoperacyjnie można stosować dawkę 5,4 Gy w 3 frakcjach na guza z 2 cm marginesem tkanek; dawka podana na jelito cienkie nie powinna przekraczać 45 Gy
- radioterapia śródoperacyjna (IORT – ang. *intraoperative radiotherapy*) powinna być stosowana w przypadku dodatnich marginesów resekcji, szczególnie u pacjentów z rakiem w stopniu zaawansowania T4 i z nawrotem raka
- w przypadku raków nieresekcyjnych uzasadnione jest stosowanie dawek promieniowania powyżej 54 Gy
- równocześnie z radioterapią powinno się podawać chemioterapię (5Fu) w postaci ciągłego wlewu lub bolusa.

Dla schematów radioterapii raka odbytnicy, w których napromienianiem objęty jest cały obszar miednicy, ustalono, że progowa skuteczna dawka całkowita to 40 Gy w ciągu 4 tygodni przy dawce frakcyjnej 2 Gy i 15 Gy w ciągu 3 dni przy dawce frakcyjnej 5 Gy [28]. Najczęściej stosowane schematy leczenia to 25 Gy w pięciu frakcjach po 5 Gy w ciągu 5 dni i 45 Gy w ciągu 5 tygodni, z dawką frakcyjną 1,8 Gy. Niektórzy autorzy zalecają radioterapię 5x5 Gy jedynie w przypadku mniej zaawansowanych guzów (T2-3, N0-1) sugerując większą skuteczność radioterapii 50 Gy/5 tygodni w przypadku nowotworów w stopniu zaawansowania T4 lub N2 w odniesieniu do regresji guza i możliwości zachowania zwieracza [90].

Według polskich wytycznych [41] do uzupełniającej radioterapii (przedoperacyjnej lub pooperacyjnej) kwalifikowani powinni być chorzy:

- z rakiem odbytnicy zlokalizowanym poniżej załamka otrzewnej, w odległości do 10 cm od zwieracza odbytu
- z naciekiem tkanki tłuszczowej około odbytniczej
- z przerzutami do węzłów chłonnych
- z przewidywanym lub stwierdzonym radialnym marginesem wycięcia < 2 mm
- z nieradykalnym wycięciem guza w ocenie makroskopowej lub mikroskopowej.

Chemioterapia pooperacyjna raka odbytnicy

W leczeniu systemowym raka jelita grubego i odbytnicy stosuje się leki o działaniu cytotoksycznym oraz przeciwciała monoklonalne, które wykazują działanie cytostatyczne. Do leków o działaniu cytotoksycznym zaliczamy: 5-fluorouracyl (hamuje syntezę tymidynową przez co zaburza syntezę kwasów nukleinowych, działa w fazie S cyklu komórkowego; 5-fluorouracyl został po raz pierwszy zsyntetyzowany w 1957 roku i jest prekursorem cytotoksycznych metabolitów: FUTP, FdUMP i FdUTP), kapecytabinę (prekursor 5-fluorouracylu, stosowany doustnie), irynotekan (pochodna kamptocetyny, inhibitor topoizomerazy I, hamuje replikację DNA, metabolitem irynotekanu jest 7-etylo-10-hydroksy-kamptocetyna, która jest 1000 razy silniejszym inhibitorem topoizomerazy I) i oksaliplatynę (pochodna platyny III generacji, związek kompleksowy platyny z 1,2-diaminocykloheksanem i grupą szczawianową, hamuje syntezę DNA). Przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu raka jelita grubego to: cetuksymab (przeciwciało skierowane przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu EGFR) i bewacyzumab (przeciwciało skierowane przeciw receptorowi czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego VEGFR). Wskazaniem do zastosowania chemioterapii pooperacyjnej jest obecność niekorzystnych czynników rokowniczych takich jak: naciekanie tkanki tłuszczowej okołojelitowej, nacieki sąsiednich narządów, przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, niski stopień zróżnicowania histologicznego.

W Polsce chemioterapię pooperacyjną stosuje się w II i III stopniu zaawansowania raka odbytnicy według UICC, a standardem leczenia jest podawanie kwasu folinowego (zwiększa efekt cytotoksycznego działania 5-fluorouracylu poprzez stabilizację jego połączenia z syntetazą tymidylanową – biochemiczna modulacja działania leku) i 5-fluorouracylu. Stosowane są dwa schematy leczenia pooperacyjnego: schemat *Mayo Clinic* (kwas folinowy 20 mg/m² iv w bolusie, a następnie 5-fluorouracyl 425 mg/m² iv w bolusie w dniach 1-5, co 28 dni, łącznie 6 cykli leczenia) lub schemat *Roswell Park* (kwas folinowy 500 mg/m² w 2 –godzinnym wlewie iv, 5-fluorouracyl 500 mg/m² w 1-godzinnym wlewie iv, co 7 dni, przez 6 tygodni). W dwóch badaniach nad optymalnym schematem chemioterapii opartej na 5-fluorouracylu (SWOG z 1995 roku i EORTC z 2003 roku) nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w zakresie odsetka odpowiedzi na chemioterapię i całkowitego przeżycia pomiędzy różnymi schematami leczenia. Wykazano jedynie wydłużenie czasu do progresji nowotworu w grupie leczonej fluorouracylem we wlewie 24-godzinnym. Absorpcja doustnych form pochodnych fluoropirymidynowych

uzależniona jest od aktywności dehydrogenazy dipirymidynowej w błonie śluzowej jelit. Spośród stosowanych leków doustnych (eniluracyl+fluorouracyl, tegafur+uracyl, kapecytabina) jedynie kapecytabina pozwala uzyskać podobny czas całkowitego przeżycia i czas przeżycia do progresji jak 5-fluorouracyl. Obecnie nadal prowadzone są badania nad zastosowaniem nowych leków (doustne fluoropirymidyny, irynotekan, oksaliplatyna) w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego – dotyczy to zarówno stosowania w/wym. leków w monoterapii, jak i schematów wielolekowych z udziałem 3 lub 4 leków. Wybór najlepszego leku w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym w ramach chemioterapii pierwszego rzutu w zaawansowanym raku jelita grubego nadal jest przedmiotem dyskusji.

Wartość irynotekanu i oksaliplatyny jest porównywalna pod względem odsetka odpowiedzi na leczenie i czasu przeżycia [23]. Coraz większe uznanie zyskuje koncepcja sekwencyjnego stosowania różnych schematów chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego. Chemioterapia pooperacyjna jest rekomendowana w III stopniu zaawansowania raka jelita grubego. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO – ang. *American Society of Clinical Oncology*) nie zaleca rutynowego stosowania chemioterapii w II stopniu zaawansowania według UICC/AJCC, rekomendując leczenie systemowe jedynie u chorych guzem w stopniu zaawansowania T4, w przypadku perforacji guza i przy wycięciu <13 węzłów chłonnych [22]. W badaniu opublikowanym w 2007 roku stwierdzono, że pacjenci z rakiem odbytnicy w stopniu T3-T4, po przedoperacyjnej radioterapii lub radiochemioterapii, u których wykonano zabieg radykalny nie odnoszą dodatkowych korzyści z pooperacyjnej chemioterapii – nie stwierdzono wydłużenia czasu wolnego od choroby (DFS ang. *disease free survival*) i czasu całkowitego przeżycia (OS – ang. *overall survival*) [25].

W leczeniu paliatywnym raka jelita grubego stosuje się poza 5-fluorouracylem pozostałe leki cytotoksyczne wymienione powyżej, a także przeciwciała monoklonalne. Paliatywnej chemioterapii nie powinno się stosować w sposób ciągły aż do progresji nowotworu, uzasadnione jest przerwanie leczenia w chwili uzyskania odpowiedzi i wznowienie leczenia w momencie wystąpienia progresji. Nie wykazano by ciągłe stosowanie paliatywnej chemioterapii aż do progresji miało wpływ na wydłużenie całkowitego przeżycia chorych. Wykazano natomiast, iż paliatywne leczenie systemowe ma istotną przewagę nad najlepszym leczeniem objawowym i wydłuża medianę przeżycia.

II ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Rak odbytnicy jest piątym co do częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn i siódmym u kobiet. W okresie 1993-2003 w Polsce zaobserwowano wzrost zapadalności na raka odbytnicy oraz nieznaczne zmniejszenie umieralności u obu płci. Ogółem obserwuje się stały wzrost współczynnika umieralności na nowotwory złośliwe u dorosłych. Wyniki leczenia raka odbytnicy są nadal niekorzystne i zostały w niewielkim stopniu poprawione na przestrzeni ostatnich dekad. Poprzez zastosowanie leczenia skojarzonego i poprawę jakości leczenia chirurgicznego uzyskano jednak zmniejszenie odsetka wznowy miejscowej, która jest najczęstszą formą nawrotu raka odbytnicy.

Zasadniczymi elementami leczenia skojarzonego raka odbytnicy są: leczenie chirurgiczne, radioterapia (przedoperacyjna lub pooperacyjna) oraz chemioterapia. Rola chirurgii w leczeniu raka odbytnicy jest nadal pierwszoplanowa, doszczętność wycięcia guza i okołodbytniczej tkanki tłuszczowej oraz liczba usuniętych węzłów chłonnych mają istotny wpływ na rokowanie. W literaturze światowej brak jednoznacznej oceny wartości przedoperacyjnej radioterapii u chorych z rakiem odbytnicy. Po raz pierwszy korzystny wpływ napromieniania na przeżycia odległe wykazano w roku 1997 (*Swedish Rectal Cancer Trial*), wykazano również zmniejszenie odsetka wznów miejscowych o 50 % u chorych operowanych po przebyciu przedoperacyjnej radioterapii. Inni autorzy negują wartość napromieniania przedoperacyjnego podkreślając znaczenie jedynie odpowiedniej techniki chirurgicznej dla poprawy odległych wyników leczenia [64,65]. Brak również jednoznacznej oceny, który model radioterapii jest optymalny. Niemniej jednak w polskim badaniu, którego wyniki zostały opublikowane w 2006 roku, wykazano, iż przedoperacyjna radiochemioterapia 50,4 Gy+5-Fluorouracyl+Leukoworyna nie poprawia odległych wyników leczenia raka odbytnicy (przeżycia 4-letnie i odsetek wznów miejscowych) w porównaniu z przedoperacyjną radioterapią 25 Gy. Nie stwierdzono również różnic w odsetku operacji oszczędzających zwieracze i liczbie powikłań pomiędzy wymienionymi modelami leczenia przedoperacyjnego (*Polish Trial*) [16,17,18]. W świetle wyników powyższego badania uzasadnione jest stosowanie u chorych z rakiem odbytnicy przedoperacyjnej radioterapii 5x5 Gy bez chemioterapii przedoperacyjnej. Zatem schemat leczenia skojarzonego u chorych analizowanych w niniejszej rozprawie pozwala oczekiwać poprawy wyników leczenia raka odbytnicy, bez narażania pacjentów na możliwe powikłania związane ze stosowaniem cytostatyków w okresie przedoperacyjnym.

Obecnie standardem w leczeniu operacyjnym raka odbytnicy jest technika całkowitego wycięcia mezorektum (TME) - polega ona na wycięciu tkanki tłuszczowej otaczającej odbytnicę (mezorektum) poprzez preparowanie w beznaczyniowej przestrzeni między blaszką trzewną i ścienną powięzi miednicy. Dzięki zastosowaniu techniki TME można uzyskać większą radykalność miejscową co w konsekwencji przekłada się na niższy odsetek wznów miejscowych. Niektórzy autorzy podają, iż odsetek nawrotów miejscowych po leczeniu operacyjnym z zastosowaniem samej techniki TME jest podobny jak po radioterapii przedoperacyjnej. W związku z tym stosowanie dodatkowo radioterapii nie zmieni znacząco wyników leczenia, narażając jednocześnie chorych na powikłania radioterapii i zwiększając koszty leczenia. Opracowanie najbardziej skutecznego modelu skojarzonego leczenia chorych z rakiem odbytnicy będzie możliwe po opublikowaniu wyników prowadzonych aktualnie randomizowanych badań klinicznych.

Odpowiedzią na opisany problem badawczy jest niniejsza praca, której głównym celem jest ocena wpływu przedoperacyjnej wysokofrakcjonowanej radioterapii (5x5 Gy) na częstość powstawania wznowy miejscowej i systemowej po resekcji radykalnej (R0) raka odbytnicy z wykorzystaniem techniki TME.

Ponadto oceniono:

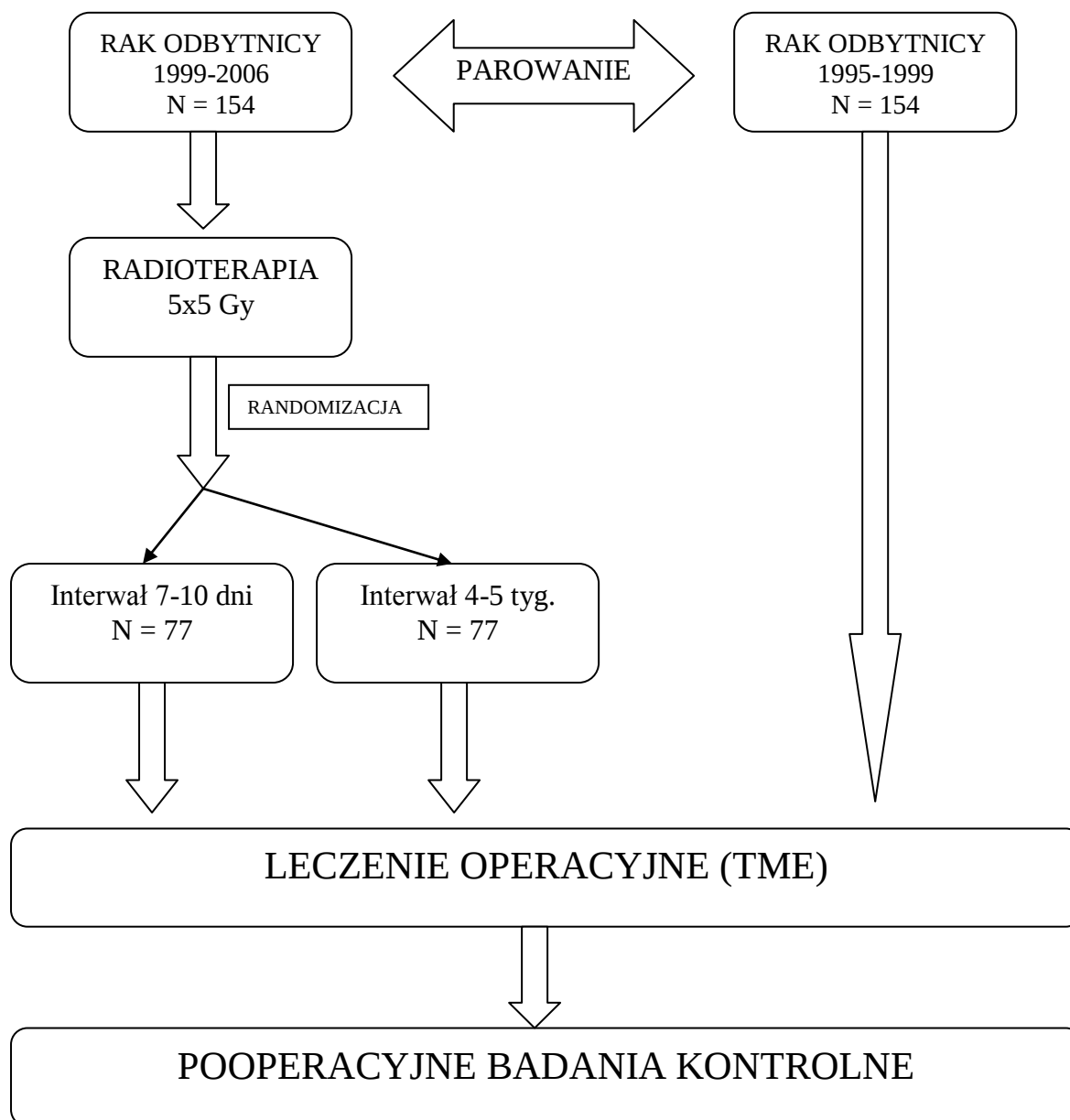
- 1) wpływ radioterapii przedoperacyjnej na przeżycia w średnim okresie obserwacji wynoszącym 3 lata
- 2) wpływ interwału czasowego między zakończeniem radioterapii a leczeniem operacyjnym na zmniejszenie wymiarów guza, stopnia zaawansowania nowotworu i częstość nawrotów raka
- 3) wpływ radioterapii przedoperacyjnej na odsetek operacji oszczędzających zwieracze i odsetek operacji radykalnych (R0)

Ustalenie skuteczności przedoperacyjnej radioterapii i optymalnego interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym może mieć znaczący wpływ na strategię leczenia skojarzonego, a w konsekwencji stworzy szansę na poprawę wyników leczenia chorych z rakiem odbytnicy.

III MATERIAŁ KLINICZNY I METODY BADAŃ

Materiał kliniczny

Analizie poddano 308 chorych z resekcyjnym rakiem środkowej lub dolnej części odbytnicy (do 12 cm od brzegu odbytu) leczonych operacyjnie w I Katedrze Chirurgii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie w latach 1995–2006. Wyróżniono dwa okresy badawcze tj. 1995-1999 i 1999-2006 różniące się między sobą modelem zastosowanego leczenia. Chorzy w latach 1995-1999 leczeni byli wyłącznie chirurgicznie, w latach 1999-2006 stosowano leczenie neoadjuwancyjne tj. przedoperacyjną radioterapię. Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli prowadzeni według jednolitego protokołu badawczego. Protokół ten obejmował zasady postępowania diagnostyczno–terapeutycznego, zasady tworzenia bazy danych i systemu kodowania informacji o pacjencie. Kryterium włączenia do protokołu badawczego było rozpoznanie resekcyjnego, potwierdzonego histopatologicznie raka odbytnicy zlokalizowanego w środkowej lub dolnej części odbytnicy (do 12 cm od brzegu odbytu). Schemat badania będącego przedmiotem niniejszej rozprawy przedstawiono na Ryc. 1.



Ryc. 1. Schemat badania klinicznego będącego przedmiotem rozprawy doktorskiej.

Grupę badaną stanowiło 154 chorych z rakiem odbytnicy operowanych w latach 1999-2006 w I Katedrze Chirurgii UJ CM. Chorzy w tej grupie byli poddani przedoperacyjnej radioterapii 5x5Gy i losowo przydzieleni (na podstawie list randomizacyjnych wygenerowanych komputerowo) do jednej z podgrup w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym: jedna podgrupa obejmowała 77 chorych leczonych operacyjnie w okresie 7 – 10 dni od zakończenia radioterapii, druga podgrupa obejmowała 77 chorych leczonych operacyjnie w okresie 4 – 5 tygodni od zakończenia radioterapii.

Grupę kontrolną stanowiło 154 chorych z rakiem odbytnicy operowanych w latach 1995 – 1999 w I Katedrze Chirurgii UJ CM, bez uprzedniej radioterapii przedoperacyjnej - grupa ta została dobrana na zasadzie parowania z grupą badaną pod względem wieku, płci oraz stopnia zaawansowania raka odbytnicy. Stopień klinicznego zaawansowania nowotworu u chorych kwalifikowanych do radioterapii ustalano na podstawie badań wykonywanych przed napromienianiem. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie płci, wieku, zaawansowania nowotworu, lokalizacji guza, dalszego i bocznego marginesu resekcji, liczby usuniętych węzłów chłonnych i liczby chorych, którzy otrzymali pooperacyjną chemioterapię; charakterystykę porównawczą badanych grup przedstawiono w Tabeli 6. W przypadku zabiegów miejscowego wycięcia raka odbytnicy w preparacie operacyjnym nie było węzłów chłonnych – odsetek takich zabiegów w obu analizowanych grupach nie przekraczał 5%.

Tabela 6. Charakterystyka porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej.

N=308	PRZEDOPERACYJNA RADIOTERAPIA 25 GY + CHIRUGIA	CHIRURGIA	P
Liczba chorych	154	154	-
Wiek (rozstęp)	61,2 ±11 lat (26-92)	63,3 ±10 lat (36-88)	0,09
Kobiety	66 (42,9%)	67 (43,5%)	0,91
Mężczyźni	88 (57,1%)	87 (56,5%)	
Zaawansowanie raka odbytnicy według UICC			
I	23 (14,9%)	22 (14,3%)	0,87
II	89 (57,8%)	73 (47,4%)	0,068
III	42 (27,3%)	59 (38,3%)	0,052
Lokalizacja guza (odległość od brzegu odbytu)			
< 6 cm	65 (42,2%)	62 (40,3%)	0,73
7-12 cm	89 (57,8%)	92 (59,7%)	
Średnie marginesy resekcji (cm)			
Bliższy	15,26 ± 6,81	19,02 ± 16,57	0,022
Dalszy	4,25 ± 2,13	4,93 ± 2,25	0,388
Boczny	1,17 ± 1,17	0,77 ± 1,1	0,15
Liczba usuniętych węzłów chłonnych			
Mediana (rozstęp)	16 (0-79)	16 (0-68)	0,82
Chemioterapia pooperacyjna			
Bez chemioterapii	50 (32,5%)	55 (35,7%)	0,548
Chemioterapia	104 (67,5%)	99 (64,3%)	

Porównanie podgrup w grupie chorych leczonych z zastosowaniem radioterapii przedoperacyjnej w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Charakterystyka porównawcza chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii w zależności od interwału czasowego.

N=154	PRZEDOPERACYJNA RADIOTERAPIA 25 GY + CHIRURGIA		P
	Interwał 7-10 dni	Interwał 4-5 tygodni	
Liczba chorych	N=77	N=77	-
Wiek	61,2±11 lat (30-92)	61,6±11 lat (26-83)	0,87
Kobiety	28 (36,4%)	38 (49,4%)	0,10
Mężczyźni	49 (63,6%)	39 (50,6%)	
Zaawansowanie raka odbytnicy według UICC			
I	9 (11,7%)	14 (18,2%)	0,26
II	45 (58,4%)	44 (57,1%)	0,87
III	23 (29,9%)	19 (24,7%)	0,47
Lokalizacja guza (odległość od brzegu odbytu)			
< 6 cm	28 (36,4%)	37 (48,1%)	0,14
7-12 cm	49 (63,6%)	40 (51,9%)	
Średnie marginesy resekcji (cm)			
Bliższy	15,83 ± 7,27	14,67 ± 6,30	0,303
Dalszy	4,30 ± 1,89	4,20 ± 2,36	0,778
Boczny	1,11 ± 1,1	1,27 ± 1,13	0,618
Liczba usuniętych węzłów chłonnych			
Mediana (rozstęp)	16 (1-79)	15 (0-57)	0,204
Chemioterapia pooperacyjna			
Bez chemioterapii	24 (31,2%)	26 (33,8%)	0,731
Chemioterapia	53 (68,8%)	51 (66,2%)	

Celem potwierdzenia nowotworu i określenia klinicznego stopnia zaawansowania przed kwalifikacją do leczenia u chorych przeprowadzano następujące badania diagnostyczne (Tabela 8).

Tabela 8. Diagnostyka przedoperacyjna u chorych z rakiem odbytnicy.

BADANIE	1. Rektoskopia z pobraniem wycinka z guza do badania histopatologicznego.
	2. Kolonoskopia – w przypadku braku możliwości wykonania badania przed zabiegiem kolonoskopię wykonywano śródoperacyjnie lub w okresie 3 miesięcy po zabiegu.
	3. Endorektalna ultrasonografia (ERUS) – ocena głębokości nacieku ściany odbytnicy, naciekania zwieraczy, obecności powiększonych węzłów chłonnych.
	4. Manometria anorektalna – ocena funkcji zwieraczy.
	5. USG jamy brzusznej.
	6. RTG klatki piersiowej.

Na podstawie badania histopatologicznego u badanych chorych stwierdzono następujące typy histologiczne raka odbytnicy zgodnie z podziałem Światowej Organizacji Zdrowia (WHO):

Tabela 9. Typy histologiczne raka odbytnicy w badanym materiale określone na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego.

TYP HISTOLOGICZNY	RADIOTERAPIA PRZEDOPERACYJNA + CHIRURGIA		CHIRURGIA
	Interwał 7-10 dni	Interwał 4-5 tygodni	
Brak nowotworu w badaniu hist. pat.	0	9 (11,7%)	0
Adenocarcinoma	64 (83,1%)	60 (77,9%)	131 (85,2%)
Adenocarcinoma mucinosum	13 (16,9%)	7 (9,1%)	21 (13,6%)
Adenocarcinoma mucocellulare	0	1 (1,3%)	1 (0,6%)
Carcinoma microcellulare	0	0	1 (0,6%)

Stopień zróżnicowania histologicznego określono zgodnie z klasyfikacją Brodersa, wyniki przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Stopień zróżnicowania histologicznego raka odbytnicy w analizowanych grupach chorych określony na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego.

STOPIEŃ ZRÓŻNICOWANIA RAKA	RADIOTERAPIA PRZEDOPERACYJNA + CHIRURGIA		CHIRURGIA
	Interwał 7-10 dni	Interwał 4-5 tygodni	
BRAK NOWOTWORU (G0)	0	9 (11,7%)	0
WYSOKO ZRÓŻNICOWANY (G1)	24 (31,2%)	28 (36,3%)	126 (81,8%)
ŚREDNIO ZRÓŻNICOWANY (G2)	47 (61,0%)	34 (44,2%)	26 (16,9%)
NISKO ZRÓŻNICOWANY (G3)	4 (5,2%)	0	2 (1,3%)
NIE OKREŚLONY (Gx)	2 (2,6%)	6 (7,8%)	0

Metody badań – leczenie chirurgiczne

Technice chirurgicznego wycięcia towarzyszyła zasada wyboru zabiegu zachowującego funkcje zwieraczy odbytu (przednia resekcja odbytnicy, miejscowe wycięcie raka) oraz uniknięcia stomii w powłokach brzusznych, o ile istniały możliwości techniczne przy jednoczesnym zachowaniu radykalności onkologicznej. Zespoleń wykonywano ręcznie lub z użyciem szwu mechanicznego (stapler okrężny, po raz pierwszy zastosowany w roku 1992). Zabieg Hartmanna, polegający na wycięciu raka odbytnicy z pozostawieniem zagłobionego kikuta odbytnicy i wytworzeniu stomii w powłokach brzusznych, był wykonywany u chorych, u których pierwotne zespolenie okrężniczo-odbytnicze byłoby związane ze zwiększonym ryzykiem okołoperacyjnym powikłań występujących przy pierwotnym zespoleniu (chorzy wyniszczeni, z niedrożnością jelit, perforacją w obrębie guza) lub gdy zabieg był nieradykalny (resekcja R2).

Leczenie operacyjne raka odbytnicy było w założeniu leczeniem radykalnym (resekcja R0 według Hermanka) i obejmowało wycięcie odbytnicy wraz z całkowitym wycięciem mezorektum (technika TME) oraz układem chłonnym. Operacji radykalnej towarzyszy spełnienie kryteriów radykalności onkologicznej tj. uzyskanie adekwatnego marginesu dalszego (od 2 do 5 cm), bliższego (> 10 cm) i marginesu bocznego bez obecności komórek nowotworowych potwierdzonych badaniem histopatologicznym. Obowiązywało uzyskanie

marginesu dalszego minimum 2 cm w przypadku nowotworów wysoko- i pośrednio-zróżnicowanych oraz minimum 5 cm w przypadku nowotworów o niskim stopniu zróżnicowania. W przypadkach miejscowego naciekania struktur lub narządów miednicy za radykalne uznawano wycięcie en-block naciekanych struktur z odpowiednimi marginesami. W przypadkach nieradykalnego wycięcia określonego w badaniu mikroskopowym, pomimo braku makroskopowego nacieku, wycięcie określano jako nieradykalne mikroskopowo tj. R1. W przypadku pozostawienia nacieku nowotworowego wycięcie określano jako paliatywne tj. R2. W każdym przypadku zasadą chirurgicznego leczenia było wycięcie pierwotnej masy guza.

Układ chłonny podlegający wycięciu obejmował wycięcie węzłów chłonnych poziomu D1 (węzły mezorektum), poziomu D2 (wzdłuż tętnicy kręzkowej dolnej i odbytniczej górnej) oraz poziomu D3 (całkowite wycięcie układu chłonnego pozaotrzewnowego wzdłuż aorty i żyły głównej dolnej, naczyń biodrowych wspólnych do poziomu dolnego brzegu trzustki i dolnej ściany dwunastnicy) zgodnie z klasyfikacją japońską (*Japanese General Rules for Clinical and Pathologic Studies on Cancer of the Colon, Rectum, and Anus*) [80]. W I Katedrze Chirurgii UJ Collegium Medicum w okresie 1995-2006 poza zasadą usunięcia *en-block* w przypadku nacieku narządów sąsiadujących (pęcherz moczowy, jelito cienkie, narząd rodny, otrzewna ścienna) obowiązywała zasada radykalnego wycięcia węzłów chłonnych do poziomu D3 włącznie.

Zabiegi operacyjne u chorych poddanych badaniu były wykonywane przez ten sam zespół chirurgów przeszkolonych w zakresie stosowania techniki TME i techniki wycięcia układu chłonnego. Po resekcji odbytnicy chorzy byli kwalifikowani do chemioterapii uzupełniającej w zależności od wyniku badania histopatologicznego preparatu operacyjnego. Zabiegi operacyjne wykonane w analizowanych grupach chorych przedstawiono Tabeli 11.

Tabela 11. Zabiegi operacyjne wykonane w analizowanych grupach chorych z rakiem odbytnicy.

ZABIEG	RADIOTERAPIA PRZEDOPERACYJNA 25 GY + CHIRURGIA		CHIRURGIA
	Interwał 7-10 dni	Interwał 4-5 tygodni	
Przednia resekcja odbytnicy	40 (51,9%)	40 (51,9%)	91 (59,1%)
Brzuszo-kroczoowa amputacja odbytnicy	31 (20,1%)	25 (16,2%)	47 (30,5%)
Zabieg Hartmanna	5 (6,5%)	8 (10,4%)	9 (5,8%)
Miejscowe wycięcie w rozwierakach Parksa	0	0	2 (1,3%)
Miejscowe wycięcie w technice TEM	0	4 (5,2%)	1 (0,6%)
Polipektomia endoskopowa	0	0	1 (0,6%)
Inne (proktokolektomia, hemikolektomia+przednia resekcja)	1 (1,3%)	0	3 (1,9%)

Radykalność przeprowadzonych zabiegów resekcyjnych w poszczególnych grupach chorych przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12. Radykalność wykonanych zabiegów resekcyjnych w analizowanych grupach chorych z rakiem odbytnicy.

RADYKALNOŚĆ (CECHA R WG. HERMANKA)	RADIOTERAPIA PRZEDOPERACYJNA + CHIRURGIA		CHIRURGIA
	Interwał 7-10 dni	Interwał 4-5 tygodni	
R0	65 (84,4%)	71 (92,2%)	137 (89,0%)
R1	7 (9,1%)	2 (2,6%)	10 (6,5%)
R2	5 (6,5%)	4 (5,2%)	7 (4,5%)

Badania histopatologiczne preparatu operacyjnego były wykonywane przez jednego patologa. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego preparatu operacyjnego, stanu ogólnego pacjenta (ocenianego na podstawie Indeksu Karnofskiego oraz skali ECOG), chorób współistniejących i wyników badań krwi (parametry układu krwiotwórczego, wydolności nerek i wątroby) chorych kwalifikowano do uzupełniającej chemioterapii. Chemioterapia była stosowana w stopniu zaawansowania II – IV według UICC. U chorych stosowano dwa modele chemioterapii:

- 1) 5-Fluorouracyl+Kwas folinowy w schemacie *Roswell Park* lub *Mayo Clinic* – stosowane od 1995 roku
- 2) Irynotekan+5-Fluorouracyl+Kwas folinowy: irynotekan w dawce 100 mg/m² podawany w roztworze 0,9% NaCl w ciągu 90 minut jeden raz w tygodniu przez okres 3 miesięcy (12 podań); kwas folinowy w dawce 20 mg/m², a następnie 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m² podawany w roztworze soli fizjologicznej w ciągu 90 minut – dawki 1 raz w tygodniu przez 12 miesięcy – ten schemat leczenia stosowano od 1997 roku.

Metody badań – radioterapia przedoperacyjna

Chorzy zakwalifikowani do przedoperacyjnej radioterapii byli napromieniani w Klinice i Zakładzie Teleradioterapii Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie. Radioterapię rozpoczynano w okresie 7 dni od kwalifikacji pacjenta do leczenia przedoperacyjnego. Wszyscy chorzy otrzymali łączną dawkę promieniowania 25 Gy w pięciu dawkach frakcyjnych po 5 Gy podawanych w ciągu 5 dni. Napromienianie przeprowadzano w ułożeniu na brzuchu. Przed rozpoczęciem etapu planowania leczenia wprowadzano znacznik z ołowiu w kształcie litery T do kanału odbytu i na okolicę szpary odbytu w celu uwidocznienia dolnego zarysu guza oraz górnego brzegu zwieracza odbytu, a planowanie leczenia odbywało się w oparciu o przekroje z tomografii komputerowej. Pęcherz moczowy był wypełniony w celu przesunięcia jelita cienkiego ku górze i ku przodowi. Poprawność ułożenia chorego sprawdzana była przy pomocy centratorów bocznych.

Kliniczny obszar napromieniania (CTV) obejmował guz pierwotny, węzły chłonne mezorektum, krezki odbytnicy (w jej części wewnątrztrzewnowej), węzły przedkrzyżowe, biodrowe wspólne i wewnętrzne oraz zasłonowe. Granice pól napromieniania były jednakowe u wszystkich chorych poddanych radioterapii i były wyznaczane przy pomocy anatomicznych punktów kostnych.

Do napromieniania wykorzystywano wiązkę fotonów z przyspieszacza liniowego o energii 6 MV lub 18 MV (energię 18 MV stosowano u otyłych pacjentów). Radioterapię przeprowadzano przy pomocy aparatów terapeutycznych Clinac 600 i Clinac 2300 firmy *Varian Medical Systems* pracujący w warunkach pełnej linii terapeutycznej Varian, nadzorowanej przez komputerowy system kontroli leczenia promieniami. Wykorzystana była technika trzech pól: jedno tylne i dwa boczne. W przypadku chorych po implantacji

endoprotezy stawu biodrowego stosowano technikę czteropolową, a napromienianie przeprowadzano w ułożeniu na plecach. Wykorzystywano trójwymiarowy system planowania leczenia (*3D-planning*). W celu uzyskania równomiernego rozkładu dawki w obszarze napromienianym stosowano kliny przy polach bocznych oraz różne wagi poszczególnych wiązek promieniowania. Dawka obliczana była w punkcie przecięcia wiązek (izocentrum) zgodnie z wytycznymi ICRU 50 (*Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy*, 1993) i ICRU 62 (*Supplement to ICRU Report 50*, 1999) – *International Commission on Radiation Units and Measurements*. Niejednorodność rozkładu dawki w obszarze napromienianym wahała się w granicach od -5% do +5%.

Stosowano następujące granice pól napromieniania:

- 1) Pole tylne:
 - a) Granica górna -1,5 cm powyżej promontorium
 - b) Granica dolna - 3 cm poniżej dolnego brzegu guza
 - c) Granice boczne - 1,5 cm do boku od wchodu miednicy
- 2) Pola boczne
 - a) Granica tylna -1,5 cm do tyłu od zewnętrznego brzegu kości krzyżowej
 - b) Granica przednia – tylny brzeg spojenia łonowego
 - c) Granice górna i dolna - takie same jak w przypadku pola tylnego.

Po radioterapii i następnym zabiegu operacyjnym zaawansowanie nowotworu określano na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego (ypTNM). Celem oceny odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne porównywano stopień zaawansowania nowotworu po zabiegu ze stopniem zaawansowania klinicznego, który został określony przed kwalifikacją do przedoperacyjnej radioterapii. Odpowiedź na radioterapię była oceniana następująco:

- 1) Obniżenie stopnia zaawansowania nowotworu (*downstaging*) – obniżenie stopnia zaawansowania raka według UICC co najmniej o jeden stopień w stosunku do wyjściowego zaawansowania nowotworu przed radioterapią (oceniane na podstawie cechy T i N)
- 2) Zmniejszenie wielkości guza (*downsizing*) – zmniejszenie wymiarów guza (oceniane na podstawie cechy T).

- 3) Brak odpowiedzi – stopień zaawansowania i wymiary guza takie same jak przed radioterapią (oceniane na podstawie cechy T i N)
- 4) Zwiększenie stopnia zaawansowania (*upstaging*) - zwiększenie zaawansowania raka według UICC co najmniej o jeden stopień w stosunku do wyjściowego zaawansowania nowotworu przed radioterapią
- 5) Zwiększenie wielkości guza (*upsizing*) - zwiększenie wymiarów guza (cecha T).

Metody badań – pooperacyjne badania kontrolne

W ramach protokołu badawczego u pacjentów po wycięciu raka odbytnicy wykonywano pooperacyjne badania kontrolne celem oceny odległych wyników leczenia oraz wczesnego wykrycia wznowy nowotworu. Badania kontrolne były wykonywane przez okres 5 lat od zabiegu operacyjnego i obejmowały procedury wymienione w Tabeli 13.

Tabela 13. Pooperacyjne badania kontrolne u chorych po wycięciu raka odbytnicy.

BADANIE	1. Badanie kliniczne co 3 miesiące.
	2. USG jamy brzusznej co 6 miesięcy, biopsja cienkoigłowa zmian podejrzanych o przerzuty.
	3. Kolonoskopia co 12 miesięcy.
	4. RTG klatki piersiowej co 12 miesięcy.
	5. Rektoskopia z pobraniem wycinków i ERUS opcjonalnie co 12 miesięcy.
	6. Tomografia komputerowa jamy brzusznej i/lub miednicy w przypadku podejrzenia nawrotu.

W przypadku rozpoznania wznowy nowotworu pacjenci byli konsultowani pod kątem możliwości leczenia operacyjnego i leczenia systemowego, a przy obecności przeciwwskazań do wdrożenia powyższych metod stosowano najlepsze dostępne leczenie objawowe. Chorych, u których wznowa w badaniach obrazowych była resekcyjna, kwalifikowano do zabiegu operacyjnego – typ zabiegu zależał od rodzaju wznowy i jej lokalizacji. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego preparatu operacyjnego ustalano wskazania do uzupełniającej chemioterapii.

Podział nawrotów raka odbytnicy przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14. Rodzaje nawrotów raka odbytnicy [94].

RODZAJ NAWROTU	DEFINICJA
Wznowa w zespoleniu	Zmiana położona w odległości do 2 cm od zespoleń.
Wznowa miejscowa	Zmiana tylko w łożu guza lub w łożu guza oraz w przyległych tkankach, zespoleniu, ranie pooperacyjnej, miejscu po drenie, kroczu, regionalnych węzłach chłonnych.
Wznowa regionalna	Naczynia chłonne, węzły chłonne zewnątrzotrzewnowe, również z zajęciem przyległych tkanek, rany operacyjnej, miejsca po drenie.
Wznowa systemowa	Przerzuty do narządów odległych od miejsca guza pierwotnego, w tym do narządów poza jamą brzuszną.
Rozsiew otrzewnowy	Wieloogniskowe przerzuty do otrzewnej, w tym surowicówki narządów położonych wewnątrzotrzewnowo.

W niniejszej pracy do wznów miejscowych zaliczono również wznowę w zespoleniu i wznowę regionalną, natomiast rozsiew wewnątrzotrzewnowy włączono do grupy wznowy systemowej.

Analiza statystyczna

Celem przedstawienia ogólnej charakterystyki badanej grupy chorych obliczono parametry statystyczne określone w ramach statystyki opisowej zbiorowości, które następnie zobrazowano w postaci tabel i wykresów. Dokonano także zbadania rozkładów analizowanych zmiennych celem wyboru właściwych testów statystycznych do dalszych analiz. Dla zmiennych ilościowych (mierzalnych) wyznaczano średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe i rozstęp. Dla zmiennych jakościowych (niemierzalnych) określano częstość występowania (%). Ponieważ analizowane zmienne nie mają rozkładu normalnego w analizie statystycznej posługiwano się testami nieparametrycznymi, nie wymagającymi założeń dotyczących rozkładu analizowanych zmiennych.

Dla porównywania zmiennych ilościowych w dwóch grupach niezależnych stosowano test U Manna-Whitneya. Zmienne jakościowe w badanych grupach porównywano testem niezależności χ^2 z uwzględnieniem poprawki Yatesa lub dokładnego testu Fishera w zależności od liczebności badanych grup. Przeprowadzono także regresję logistyczną celem

ustalenia, które z analizowanych zmiennych niezależnych miały największy wpływ na powstanie wznowy raka odbytnicy.

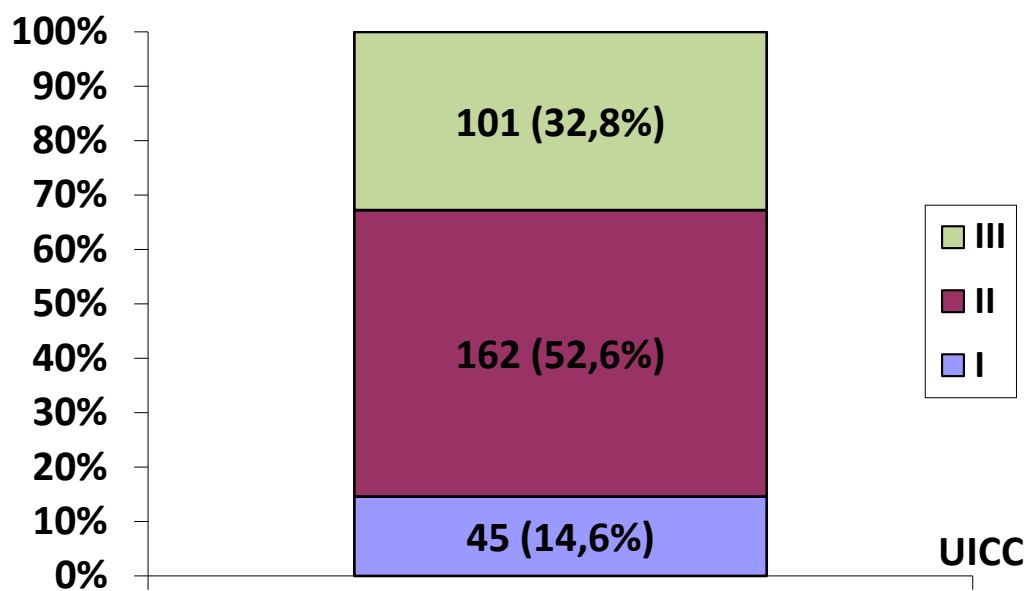
Analiza przeżycia w 3-letnim okresie obserwacji została przeprowadzona z wykorzystaniem metody Kaplana – Meiera, a istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami była oceniana testem log-rank (test logarytmiczny rang, stosowany gdy zwracamy uwagę na końcową część krzywej przeżycia) oraz testem Wilcoxona w uogólnieniu Gehana. Analiza Kaplana-Meiera ma istotną przewagę nad porównywaniem tablic trwania życia, gdyż wyliczone estymatory nie zależą od szerokości przedziałów czasu przeżycia.

Za statystycznie istotne przyjmowano wartości $p \leq 0,05$.

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą polskiej wersji programu STATISTICA 8.0 w ramach licencji udzielonej Uniwersytetowi Jagiellońskiemu i Collegium Medicum przez firmę StatSoft Polska.

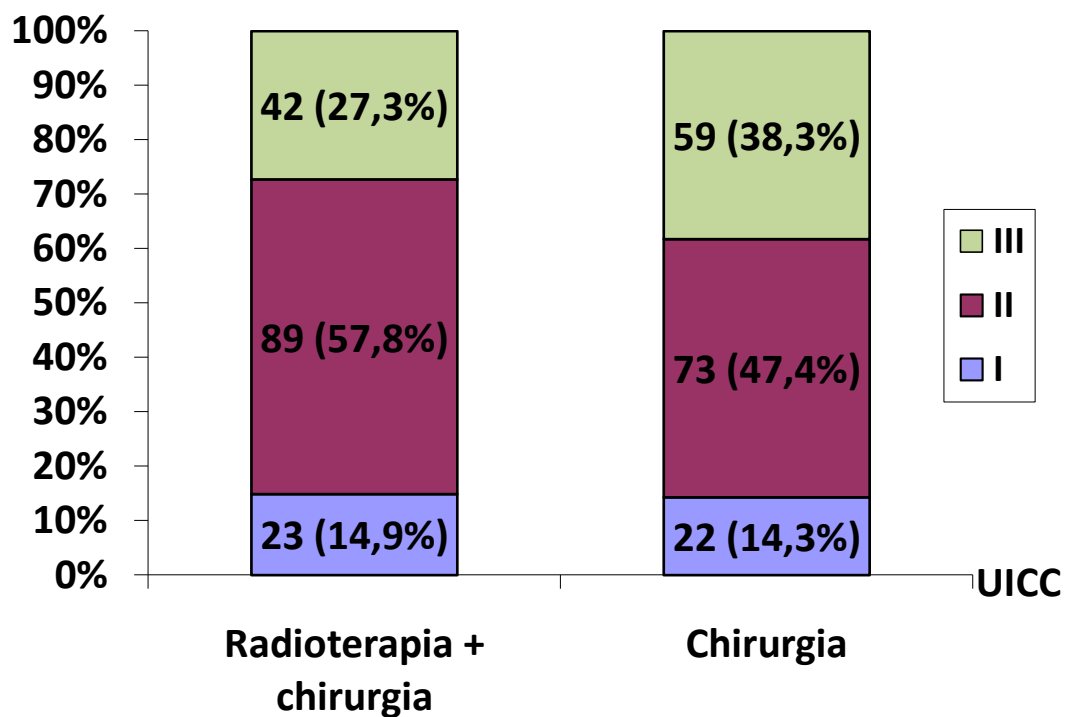
IV WYNIKI

Analizie poddano 308 chorych z rakiem odbytnicy operowanych w latach 1995 – 2006 w I Katedrze Chirurgii UJ Collegium Medicum. Zaawansowanie nowotworu w momencie kwalifikacji do zabiegu operacyjnego przedstawiono na poniższym wykresie (Ryc. 2)



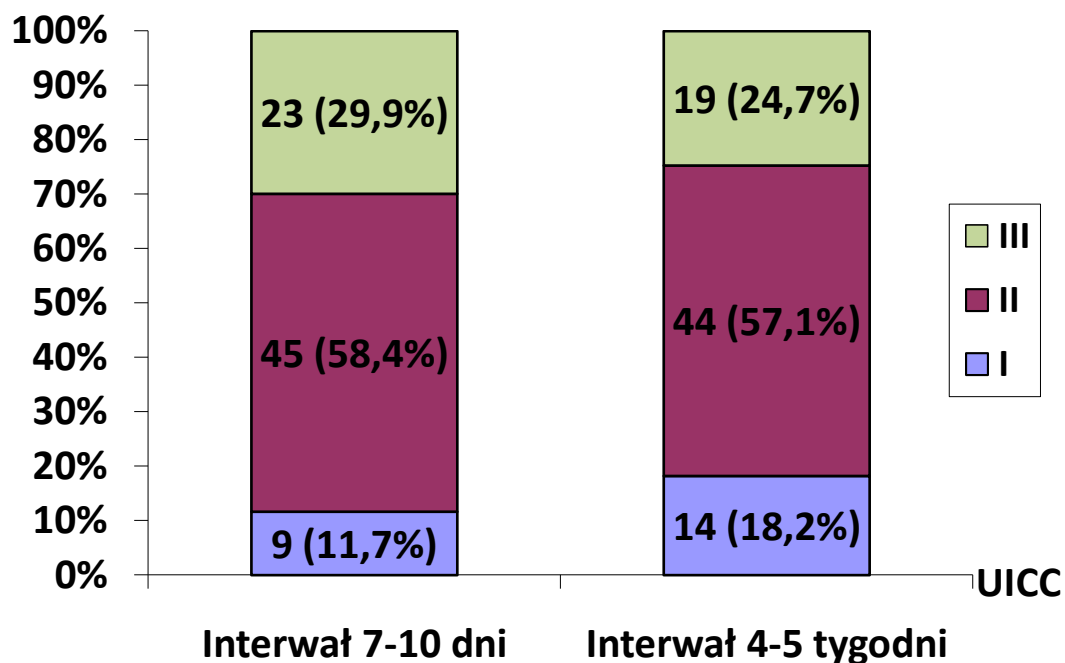
Ryc. 2. Stopień zaawansowania raka odbytnicy u wszystkich chorych włączonych do protokołu badawczego.

Porównanie klinicznego zaawansowania raka odbytnicy u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i chorych leczonych operacyjnie bez uprzedniej radioterapii przedstawiono na poniższym wykresie (Ryc. 3).



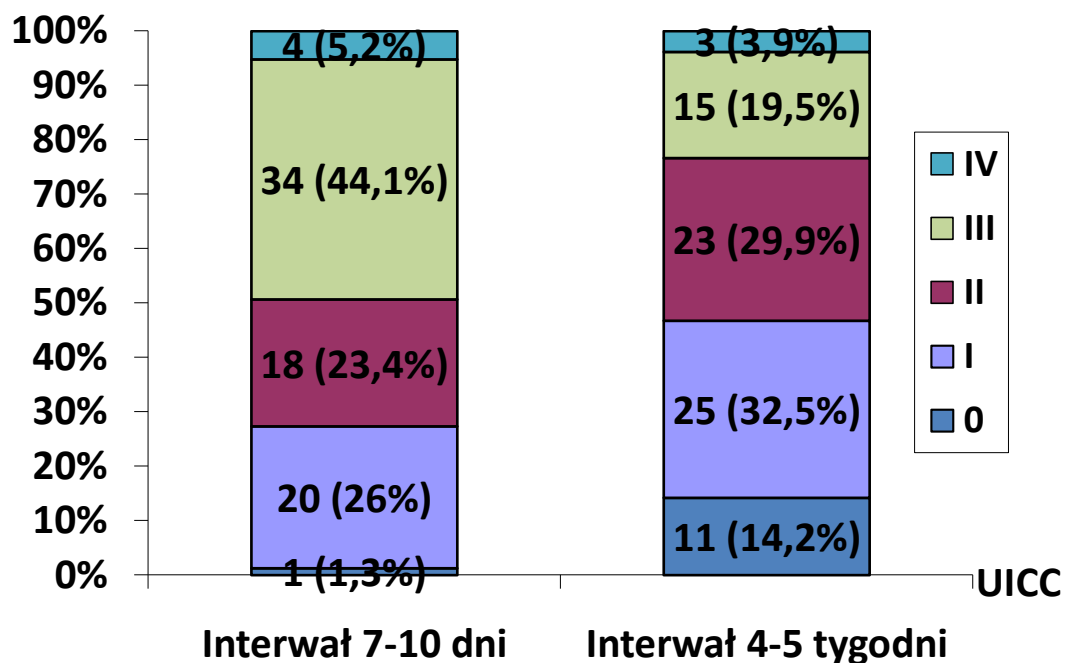
Ryc. 3. Stopień zaawansowania klinicznego raka odbytnicy u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i w grupie kontrolnej.

Porównanie klinicznego zaawansowania raka odbytnicy u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym przedstawiono na poniższym wykresie (Ryc. 4). Kliniczny stopień zaawansowania raka został określony na podstawie badań wymienionych w Tabeli 8 wykonanych przed rozpoczęciem radioterapii.



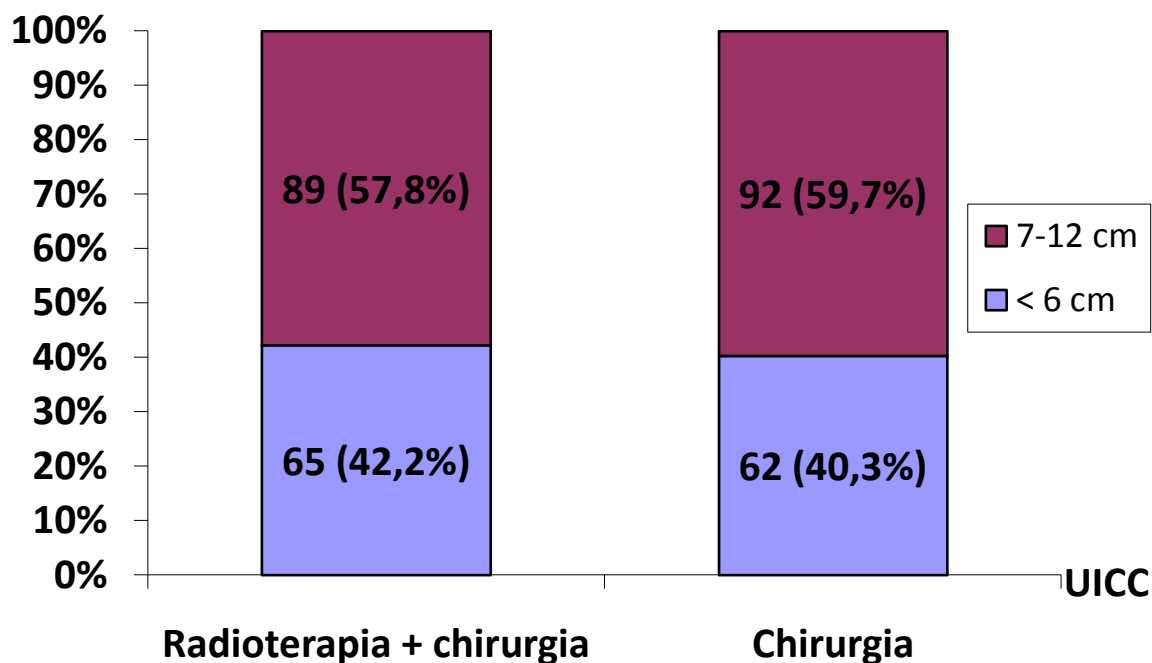
Ryc. 4. Stopień zaawansowania klinicznego raka odbytnicy u chorych zakwalifikowanych do przedoperacyjnej radioterapii.

Porównanie stopnia zaawansowania raka odbytnicy w momencie zabiegu operacyjnego u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii przedstawiono na poniższym wykresie (Ryc. 5). Stopień zaawansowania został określony zgodnie z wytycznymi UICC na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego.



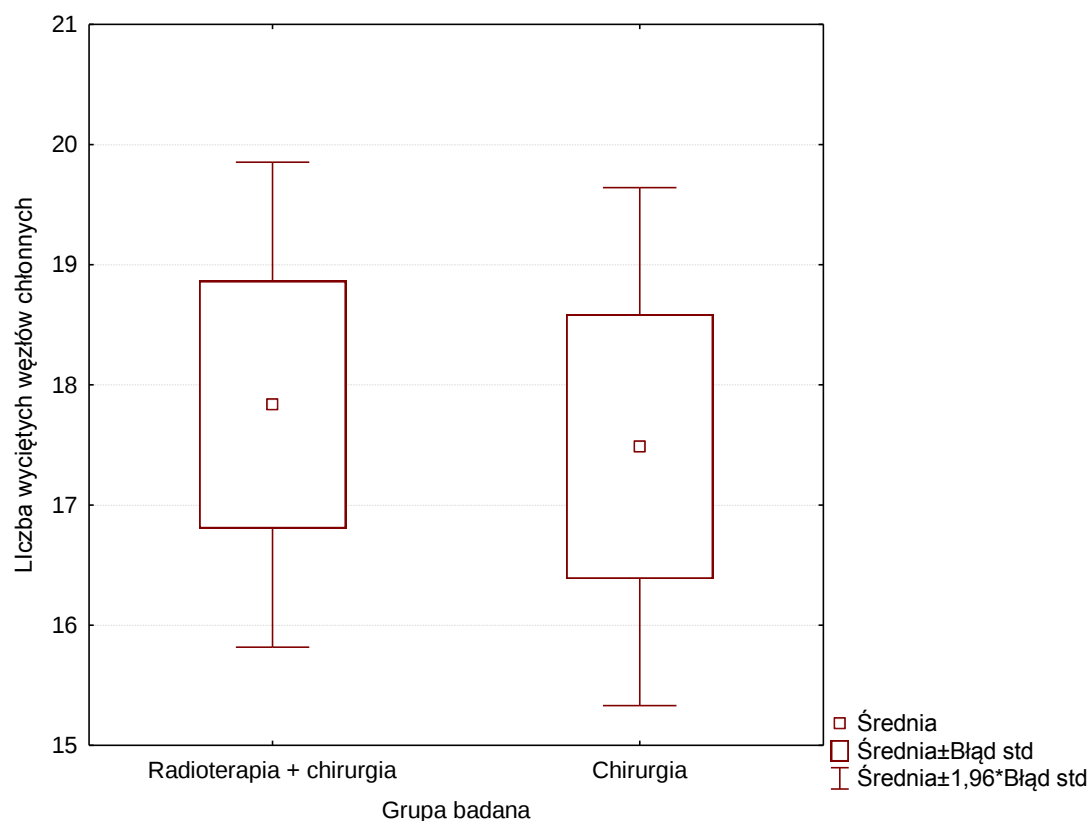
Ryc. 5. Stopień zaawansowania raka odbytnicy u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii określony na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego (ypTNM).

W analizowanych grupach chorych rak zlokalizowany był w środkowej (7-12 cm od brzegu odbytu) lub dolnej części odbytnicy (do 6 cm od brzegu odbytu). Porównanie lokalizacji nowotworu w obu analizowanych grupach przedstawiono poniżej (Ryc. 6).



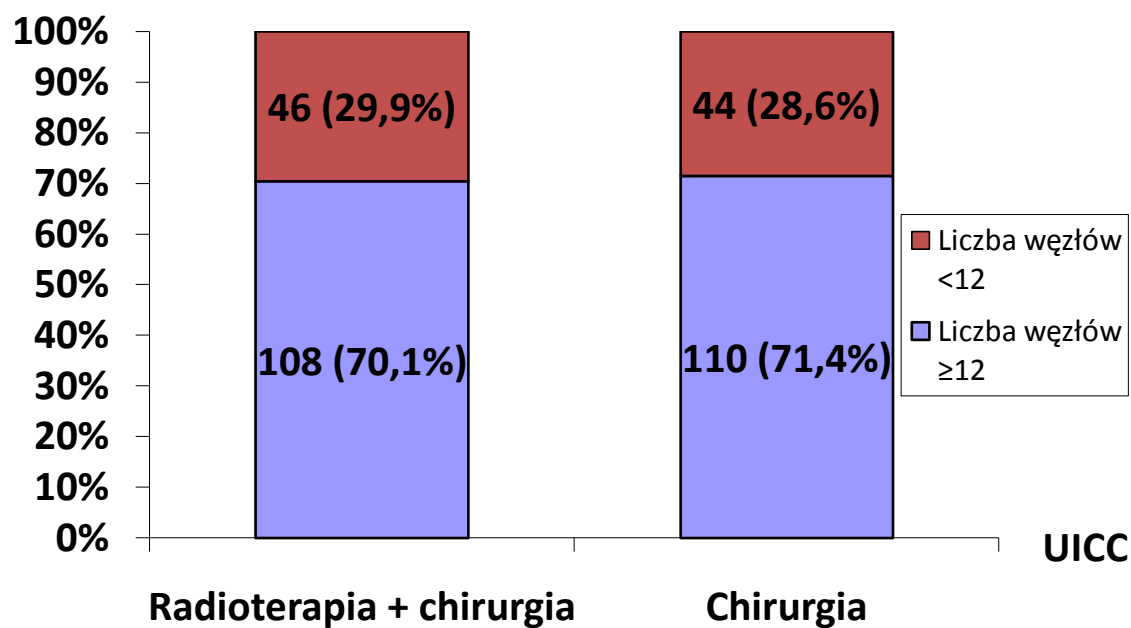
Ryc. 6. Lokalizacja raka odbytnicy w porównywanych grupach chorych (odsetek chorych w zależności od odległości guza od brzegu odbytu).

Jakość wykonanego zabiegu resekcyjnego oceniano na podstawie liczby usuniętych węzłów chłonnych. Zgodnie z wytycznymi ESMO (*European Society for Medical Oncology*) z roku 2007 co najmniej 12 węzłów chłonnych powinno zostać usuniętych razem z preparatem i ocenionych histopatologicznie. Średnią liczbę węzłów chłonnych wyciętych podczas zabiegu operacyjnego w badanych grupach przedstawiono na poniższym wykresie (Rys. 7). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w liczbie węzłów chłonnych wyciętych w obu grupach chorych.



Ryc. 7. Średnia liczba wyciętych węzłów chłonnych w badanych grupach chorych.

Odsetek chorych, u których liczba wyciętych węzłów chłonnych była większa lub równa 12 przedstawiono na wykresie (Ryc. 8).



Ryc. 8. Porównanie badanych grup w zależności od liczby wyciętych węzłów chłonnych.

Odsetek zabiegów wykonanych zgodnie z wytycznymi ESMO (liczba usuniętych węzłów chłonnych ≥ 12) w obu badanych grupach wynosił powyżej 70%. Podobny odsetek zabiegów z poprawnie wykonanym całkowitym wycięciem mezorektum ocenianym na podstawie makroskopowej oceny preparatu operacyjnego jest podawany w literaturze [116] co wskazuje, że jakość leczenia chirurgicznego chorych poddanych analizie w niniejszej pracy jest zbliżona do jakości leczenia w innych ośrodkach.

Celem uzyskania porównywalnych wyników w obu grupach uwzględniono wznowy, które zostały rozpoznane w okresie do 3 lat od zabiegu operacyjnego. Liczbę nawrotów nowotworu stwierdzonych w trakcie 3-letniej obserwacji w grupie badanej i grupie kontrolnej przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15. Nawroty raka odbytnicy w badanych grupach w 3-letnim okresie obserwacji.

	RADIOTERAPIA + CHIRURGIA N=154	CHIRURGIA N=154	P
Liczba zabiegów R0	N=136 (88,4%)	N=137 (89%)	0,858
RODZAJ WZNOWY:			
Miejscowa	6 (4,4%)	17 (12,4%)	0,017
Systemowa	10 (7,4%)	14 (10,2%)	0,403
Miejscowa+Systemowa	2 (1,5%)	6 (4,4%)	0,154
Ogółem	18 (13,2%)	37 (27%)	0,005

Częstość występowania wznowy miejscowej i wznowy ogółem była większa w grupie chorych bez radioterapii przedoperacyjnej. Nie stwierdzono istotnie większej częstości wznów systemowych ani jednoczesnej wznowy miejscowej i systemowej w grupie chorych leczonych operacyjnie bez przedoperacyjnej radioterapii. W 3-letnim okresie obserwacji zastosowanie radioterapii przedoperacyjnej 5x5 Gy wiązało się ze statystycznie znamionym zmniejszeniem odsetka nawrotów miejscowych i wszystkich nawrotów raka odbytnicy.

Obliczono również odsetki wznów w grupie chorych, u których stwierdzono odpowiedź na radioterapię w postaci zmniejszenia stopnia zaawansowania nowotworu (*downstaging*). Uzyskane wyniki porównano z grupą kontrolą, którą stanowili chorzy operowani bez uprzedniej radioterapii. Wyniki analiz przedstawiono w Tabeli 16.

Tabela 16. Nawroty raka odbytnicy w grupie chorych poddanych radioterapii przedoperacyjnej 25 Gy/5 dni, u których stwierdzono obniżenie stopnia zaawansowania nowotworu i w grupie kontrolnej w 3-letnim okresie obserwacji.

	RADIOTERAPIA + CHIRURGIA N=154	CHIRURGIA N=154	p
Liczba zabiegów R0	N=136 (88,4%)	N=137 (89%)	0,858
Obniżenie stopnia zaawansowania raka	N=44 (28,6%)	N=0	-----
Obniżenie stopnia zaawansowania raka + zabieg R0	N=41 (26,6%)		
RODZAJ WZNOWY:			
Miejscowa	1 (2,4%)	17 (12,4%)	0,049
Systemowa	0	14 (10,2%)	0,022
Miejscowa+Systemowa	0	6 (4,4%)	0,202
Ogółem	1 (2,4%)	37 (27%)	0,0002

Częstość występowania wznowy miejscowej, wznowy systemowej i wznowy ogółem była, w sposób istotny statystycznie, mniejsza w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii 25 Gy/5 dni, u których stwierdzono odpowiedź na radioterapię w postaci zmniejszenia stopnia zaawansowania raka w porównaniu z grupą kontrolną chorych leczonych operacyjnie bez uprzedniego napromieniania. Znamiennej statystycznie różnicy w częstości nawrotów nie stwierdzono jedynie w odniesieniu do jednoczesnych wznów miejscowych i systemowych.

Liczbę nawrotów nowotworu stwierdzonych w trakcie 3-letniej obserwacji w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i zabiegiem operacyjnym przedstawiono w Tabeli 17.

Tabela 17. Nawroty raka odbytnicy u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii 25 Gy / 5 dni w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym.

	INTERWAŁ 7-10 DNI N=77	INTERWAŁ 4-5 TYGODNI N=77	P
Liczba zabiegów R0	N=65 (84,4%)	N=71 (92,2%)	0,132
RODZAJ WZNOWY:			
Miejscowa	1 (1,5%)	5 (7%)	0,119
Systemowa	8 (12,3%)	2 (2,8%)	0,035
Miejscowa+Systemowa	0	2 (2,8%)	0,271
Ogółem	9 (13,8%)	9 (12,7%)	0,520

Częstość występowania wznowy systemowej raka odbytnicy była większa w podgrupie chorych z krótkim interwałem czasowym (7-10 dni) między zakończeniem radioterapii i zabiegiem operacyjnym. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności w przypadku wznowy miejscowej, jednoczesnej wznowy miejscowej i systemowej oraz wznowy ogółem między dwiema podgrupami chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii.

W Tabeli 18 przedstawiono charakterystykę porównawczą chorych, u których stwierdzono wznowę raka odbytnicy w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata od zabiegu operacyjnego. Uwzględniono stopień zaawansowania nowotworu w momencie zabiegu operacyjnego, typ histologiczny nowotworu, stopień zróżnicowania histologicznego, odległość guza od brzegu odbytu, liczbę usuniętych węzłów chłonnych, rodzaj chemioterapii pooperacyjnej.

Tabela 18. Liczba wznów raka odbytnicy w badanych grupach w średnim okresie obserwacji wynoszącym 3 lata w zależności od stopnia zaawansowania raka, zróżnicowania i typu histologicznego, odległości od brzegu odbytu, liczby usuniętych węzłów chłonnych, chemioterapii pooperacyjnej i rodzaju zabiegu operacyjnego.

	RADIOTERAPIA + CHIRURGIA	CHIRURGIA	P (YATES)
	N=18	N=37	
Stopień zaawansowania nowotworu według UICC/AJCC (pTNM)			
I	0	3 (8,1%)	0,568
II	7 (38,9%)	15 (40,5%)	0,860
III	10 (55,6%)	19 (51,4%)	0,996
IV	1 (5,6%)	0	0,710
Stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu			
G1	6 (33,3%)	30 (81,1%)	0,001
G2	11 (61,1%)	6 (16,2%)	0,002
G3	1 (5,6%)	1 (2,7%)	0,813
Typ histologiczny nowotworu			
Adenocarcinoma	15 (83,3%)	35 (94,6%)	0,388
Adenoca mucinosum	3 (16,7%)	2 (5,4%)	
Odległość od brzegu odbytu			
≤6 cm	7 (38,9%)	17 (45,9%)	0,837
>6 cm	11 (61,1%)	20 (54,1%)	
Liczba usuniętych węzłów chłonnych			
<12	1 (5,6%)	18 (48,6%)	0,004
≥12	17 (94,4%)	19 (51,4%)	
Chemioterapia pooperacyjna			
Bez chemioterapii	1 (5,6%)	12 (32,4%)	0,062
Chemioterapia	17 (94,4%)	25 (67,6%)	
Rodzaje zabiegów operacyjnych			
Przednia resekcja odbytnicy	9 (50%)	22 (59,5%)	0,895
Brzuszo-kroczoowa amputacja odbytnicy	6 (33,3%)	13 (35,1%)	0,507
Zabieg Hartmanna	3 (16,7%)	0	0,055
Miejscowe wycięcie zmiany	0	1 (2,7%)	0,710
Proktokolektomia	0	1 (2,7%)	0,710

Nie wykazano różnic w liczbie wznów raka pomiędzy badanymi grupami (chorzy poddani przedoperacyjnej radioterapii 25 Gy w porównaniu z grupą kontrolną) w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, typu histologicznego raka, odległości od brzegu odbytu, zastosowania pooperacyjnej chemioterapii i rodzaju zabiegu operacyjnego. Niezależnie od liczby usuniętych węzłów chłonnych wznowa częściej występowała w grupie kontrolnej tj. grupie chorych leczonych chirurgicznie bez przedoperacyjnej radioterapii. W przypadku nowotworów o niskim stopniu zróżnicowania (G1) wznowę częściej obserwowano w grupie chorych operowanych bez uprzedniej radioterapii. Wznowy w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii stwierdzano najczęściej przy pośrednim stopniu zróżnicowania raka (G2).

Celem oceny dynamiki powstawania wznowy raka odbytnicy określono liczbę nawrotów w poszczególnych latach po zabiegu operacyjnym. Wyniki przedstawiono w Tabeli 19.

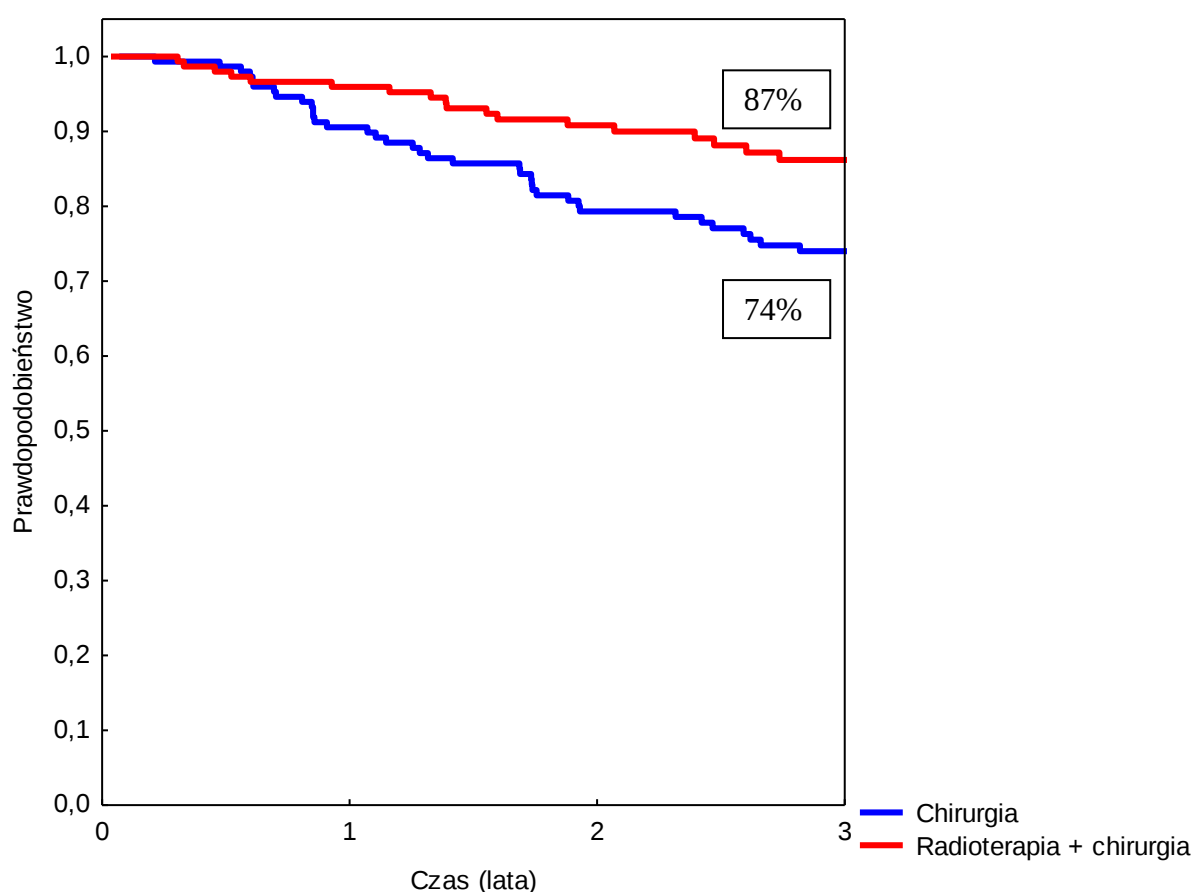
Tabela 19. Liczba wznów miejscowych, systemowych i wznów ogółem stwierdzanych w badanych grupach chorych w poszczególnych latach obserwacji. Jednoczesne wznowy miejscowe i systemowe wliczono do wznów ogółem. Szarym tłem zaznaczono wznowy będące przedmiotem analizy w niniejszej pracy.

ROK OBSERWACJI	RADIOTERAPIA			KONTROLA		
	<i>Typ wznowy</i>			<i>Typ wznowy</i>		
	Miejscowa	Systemowa	Ogółem	Miejscowa	Systemowa	Ogółem
1	1	4	6	5	7	14
2	2	4	7	8	5	16
3	3	2	5	4	2	7
4	0	0	0	6	2	8
5	0	3	3	1	1	2
6	0	0	0	1	2	3
7	0	0	0	0	0	0
8	0	1	1	1	0	1
9	-	-	0	0	0	0
10	-	-	0	1	0	1
OGÓŁEM	6	14	22	27	19	52

Większość wznów w obu grupach stwierdzono w okresie pierwszych trzech lat od zabiegu operacyjnego. Nie stwierdzono wznów miejscowych u chorych poddanych

radioterapii w okresie ponad 3 lat od zabiegu operacyjnego – jednak średni czas obserwacji w tej grupie chorych wynosił tylko 3,4 roku (maksymalny czas obserwacji 8,2 roku). Wznowa systemowa raka odbytnicy była stwierdzana również po 5 i po 8 latach od zabiegu operacyjnego u pacjentów po przedoperacyjnej radioterapii.

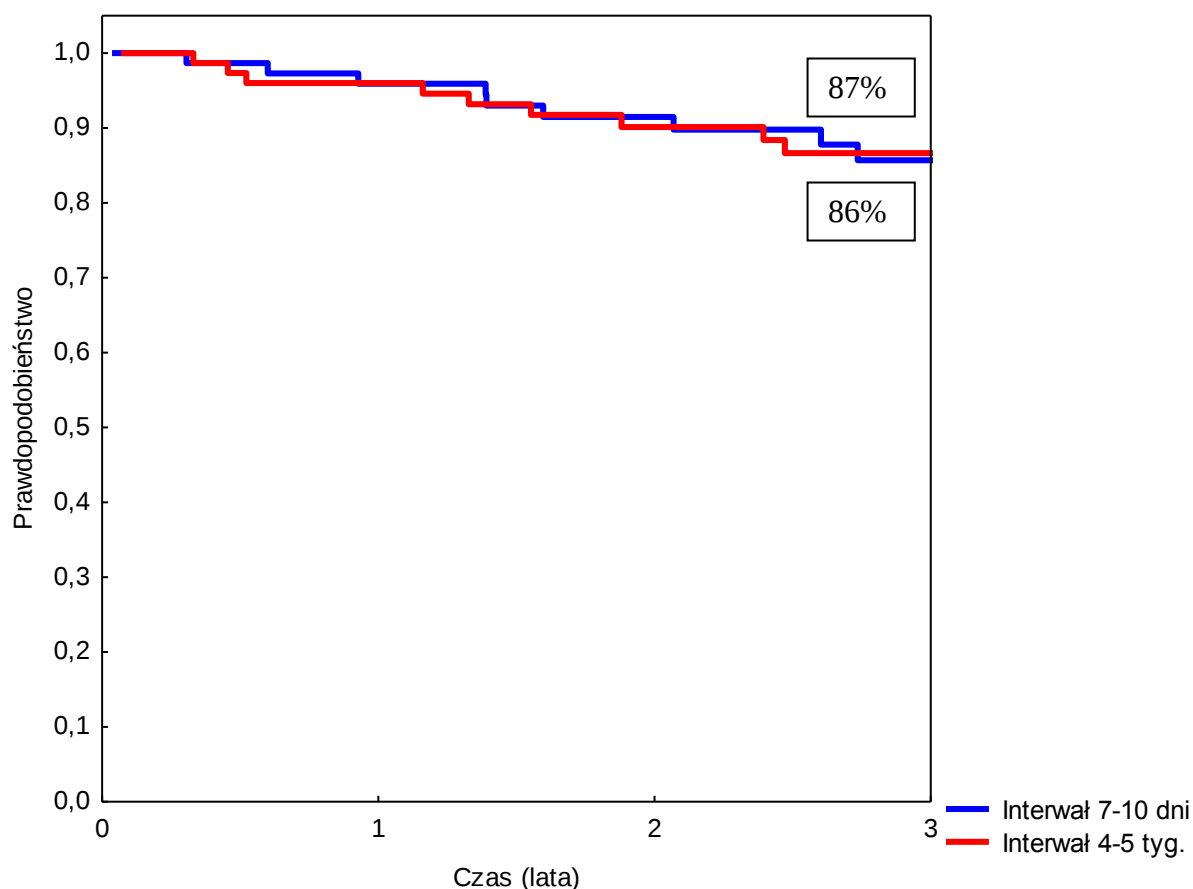
Celem określenia wpływu radioterapii przedoperacyjnej na czas wolny od wznowy w 3-letnim okresie obserwacji wykreślono krzywe Kaplana-Meiera i porównano je za pomocą testów log-rank oraz testu Wilcoxona w uogólnieniu Gehana. Wyniki analizy przedstawiono na Ryc. 9.



Ryc. 9. Czas wolny od wznowy w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i w grupie kontrolnej.

Czas wolny od wznowy był dłuższy w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii niż w grupie kontrolnej w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata. Statystycznie istotną różnicę stwierdzono w obu zastosowanych testach: w teście log-rank $p=0,008$ i w teście Wilcoxona w uogólnieniu Gehana $p=0,004$.

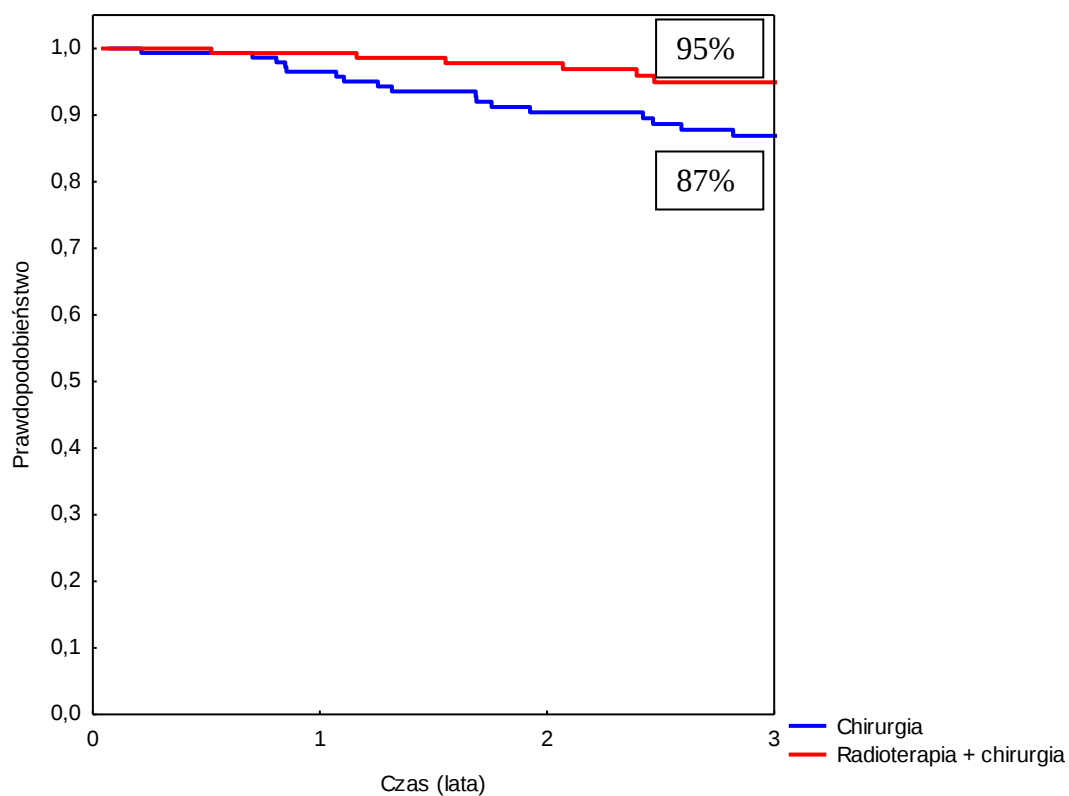
Celem określenia wpływu interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem chirurgicznym na czas wolny od wznowy w 3-letnim okresie obserwacji wykreślono krzywe Kaplana-Meiera i porównano je za pomocą testów log-rank oraz testu Wilcoxona w uogólnieniu Gehana. Wyniki analizy przedstawiono na Ryc. 10.



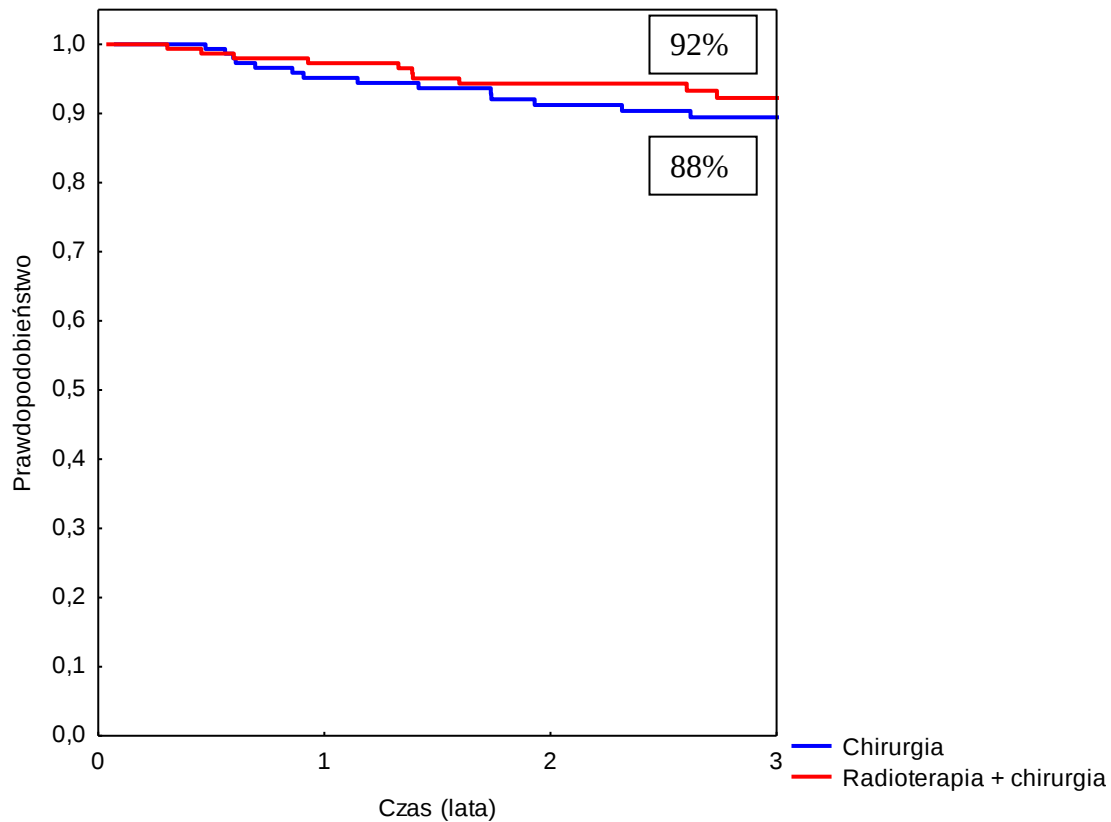
Ryc. 10. Czas wolny od wznowy w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie czasu wolnego od wznowy w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i operowanych po 7-10 dniach lub po 4-5 tygodniach. Uzyskano wartości statystyk: log rank $p=0,969$ oraz testu Wilcoxona w uogólnieniu Gehana $p = 0,996$.

Celem określenia wpływu radioterapii przedoperacyjnej na czas wolny od wznowy miejscowej i wznowy systemowej w 3-letnim okresie obserwacji wykreślono krzywe czasu wolnego od wznowy miejscowej i systemowej oraz porównano je za pomocą testów log-rank oraz testu Wilcoxona w uogólnieniu Gehana. Wyniki analizy przedstawiono na Ryc. 11 i Ryc. 12.



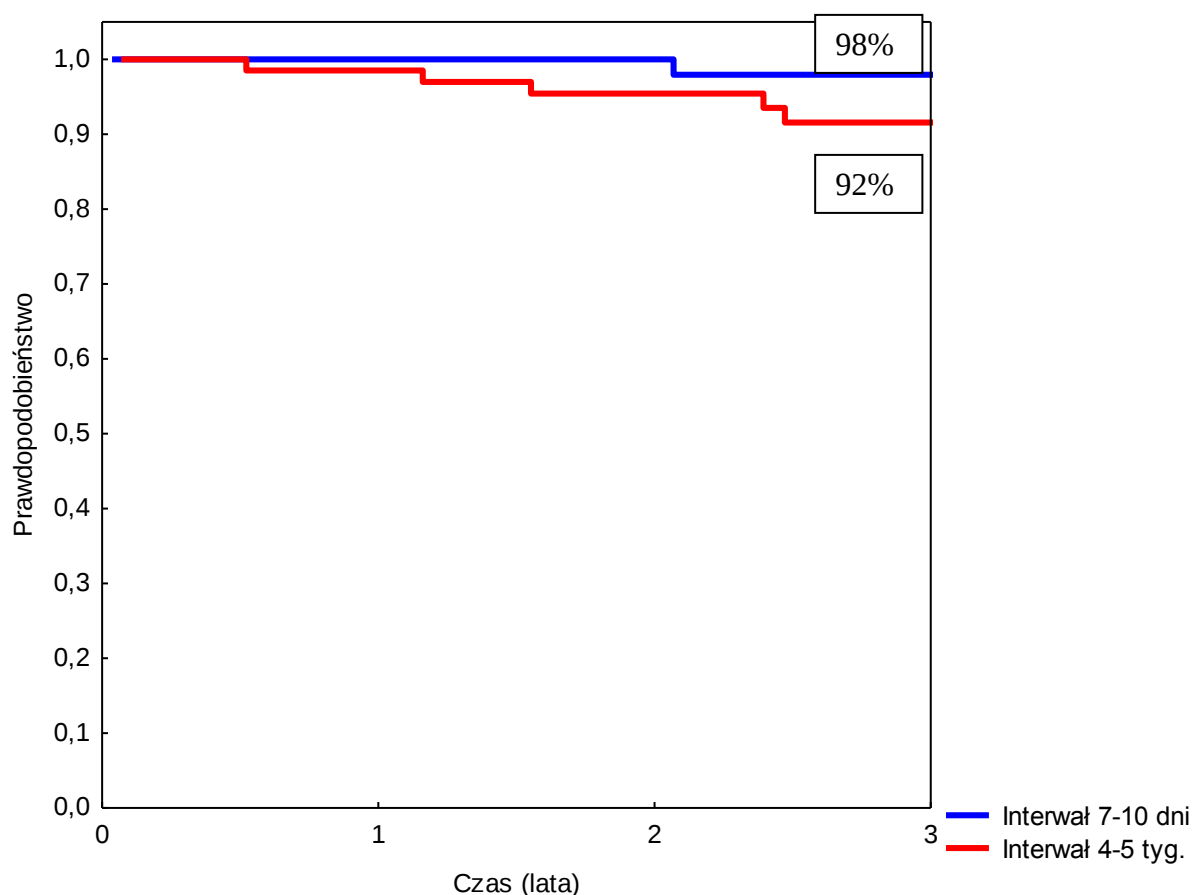
Ryc. 11. Czas wolny od wznowy miejscowej w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i w grupie kontrolnej.



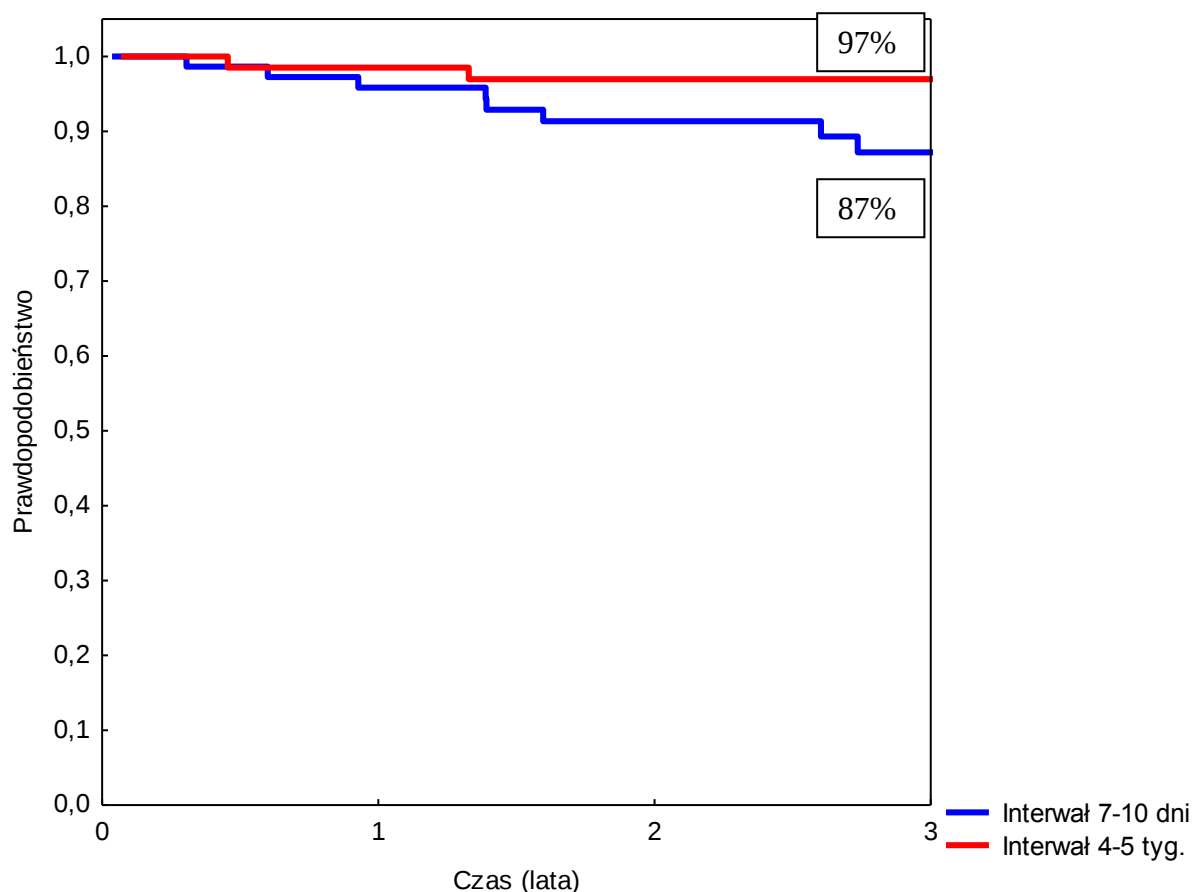
Ryc. 12. Czas wolny od wznowy systemowej w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i w grupie kontrolnej.

Czas wolny od wznowy miejscowej był dłuższy w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii niż w grupie kontrolnej w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata (w teście log-rank $p=0,0025$ oraz w teście Wilcoxona w uogólnieniu Gehana $p=0,0028$). Czas wolny od wznowy systemowej był również dłuższy w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii, nie stwierdzono jednak zależności istotnej statystycznie (w teście log-rank $p=0,259$ oraz w teście Wilcoxona w uogólnieniu Gehana $p=0,298$).

Celem określenia wpływu interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem chirurgicznym na czas wolny od wznowy miejscowej i systemowej w 3 letnim okresie obserwacji wykreślono krzywe czasu wolnego od wznowy miejscowej i wznowy systemowej, a następnie porównano je za pomocą testów log-rank oraz testu Wilcoxona w uogólnieniu Gehana. Wyniki analizy przedstawiono na Ryc. 13 i Ryc. 14.



Ryc. 13. Czas wolny od wznowy miejscowej w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym.



Ryc. 14. Czas wolny od wznowy systemowej w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie czasu wolnego od wznowy miejscowej w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i operowanych po 7-10 dniach lub po 4-5 tygodniach (log rank $p=0,126$ oraz w teście Wilcoxona w uogólnieniu Gehana $p = 0,11$). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie czasu wolnego od wznowy systemowej w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i operowanych po 7-10 dniach lub po 4-5 tygodniach (log rank $p=0,117$ oraz w teście Wilcoxona w uogólnieniu Gehana $p = 0,283$).

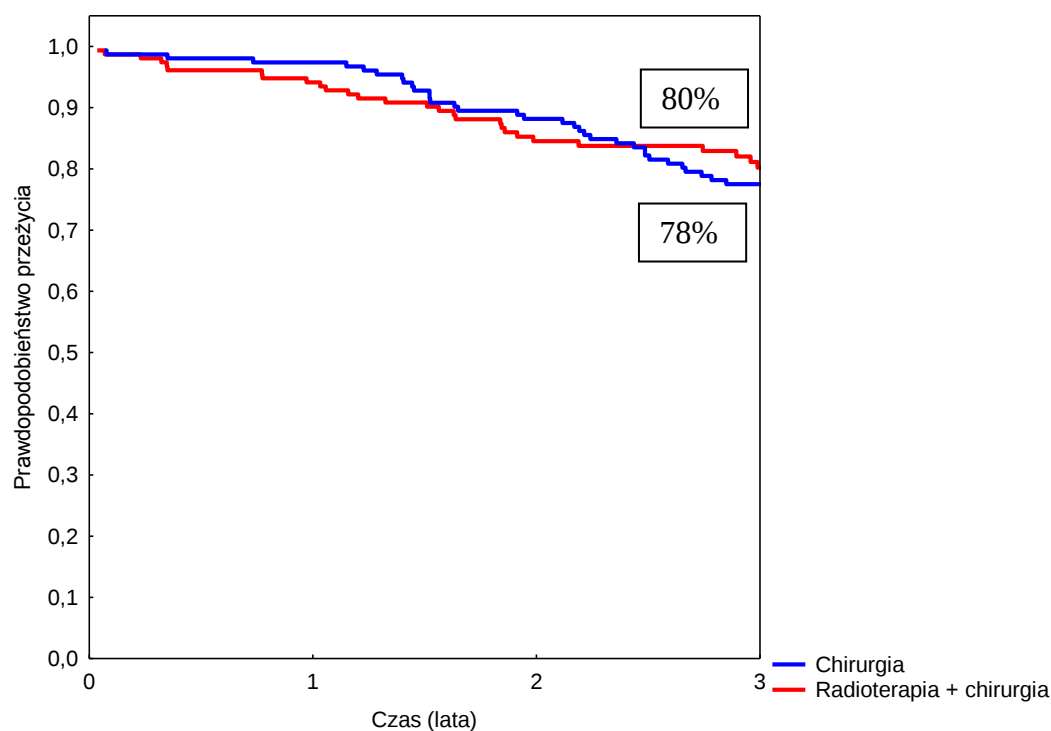
Po rozpoznaniu wznowy pacjenci kwalifikowani byli do dalszego leczenia w oparciu o ocenę stanu ogólnego i zaawansowanie procesu nowotworowego. Gdy było to możliwe wykonywano zabieg operacyjny celem wycięcia ogniska nowotworu lub zapobiegania niedrożności jelit. Chorych z obecnością przeciwwskazań do leczenia operacyjnego kwalifikowano do chemioterapii, termoablacji lub krioterapii zmian przerzutowych.

Pacjentów leczonych operacyjnie bez uprzedniej radioterapii kwalifikowano do pooperacyjnego napromieniania w przypadku rozpoznania wznowy miejscowej. Chorych, których stan ogólny nie pozwalał na włączenie jednego z wyżej wymienionych sposobów leczenia wznowy, objęto leczeniem objawowym. U części chorych po rozpoznaniu wznowy stosowano leczenie skojarzone (chirurgia, ablacja przerzutów, chemioterapia) dobierane indywidualnie dla konkretnego pacjenta. Leczenie chorych, poddanych analizie w niniejszej pracy, po rozpoznaniu wznowy podsumowano w Tabeli 20.

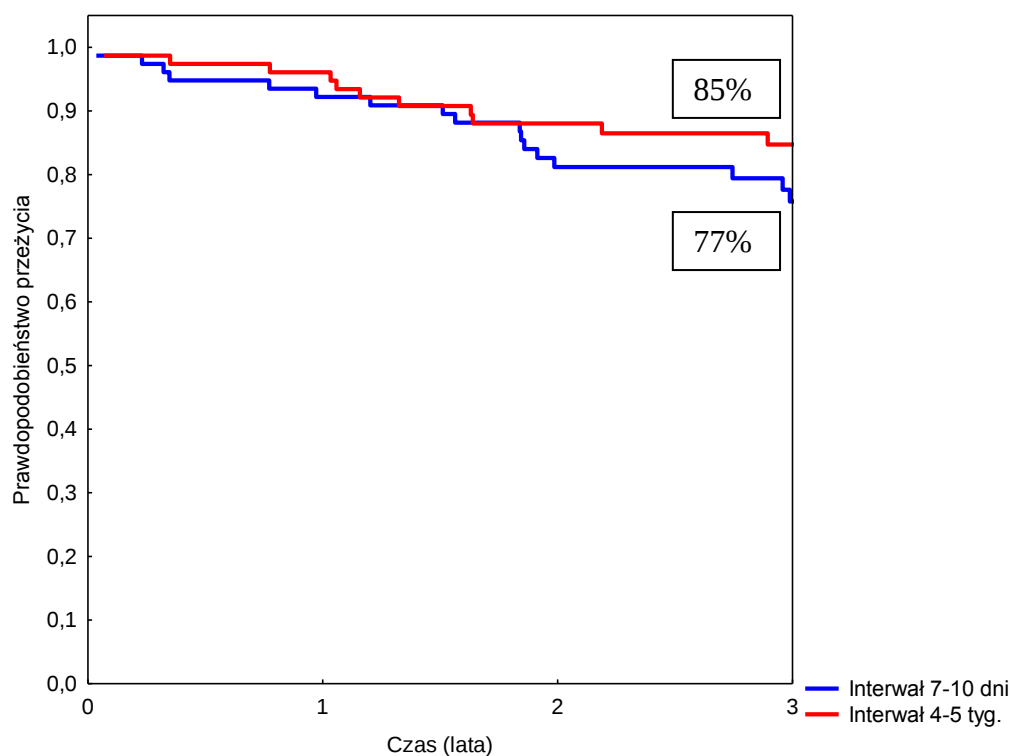
Tabela 20. Leczenie chorych po rozpoznaniu wznowy raka odbytnicy w obu analizowanych grupach.

LECZENIE	LICZBA CHORYCH	
	RADIOTERAPIA + CHIRURGIA N = 18	CHIRURGIA N = 37
Operacyjne	3 (16,7%) 1 x brzuszno-kroczoowa amputacja, 1 x wycięcie macicy z przydatkami, 1 x wycięcie płata wątroby	13 (35,1%) 3 x brzuszno-kroczoowa amputacja, 2 x wycięcie przerzutu z wątroby, 3 x zabieg Hartmanna, 2 x wycięcie przerzutu z płuca, 2 x wycięcie guzka z rany kroczoowej, 1 x wycięcie kręgow L5/S1
Chemioterapia	6 (33,3%) 2 x irynotekan, 1 x oksaliplatyna, 3 x 5Fu	11 (29,7%) 5 x 5Fu, 4 x irynotekan, 1x kapecytabina, 1 x ELF
Radioterapia	0	8 (21,6%)
Termoablacja	3 (16,7%)	0
Krioablacja	0	1 (2,7%)
Objawowe	6 (33,3%)	4 (10,8%)

Zgodnie z założeniami niniejszej pracy porównano również całkowite przeżycie w analizowanych grupach w 3-letnim okresie obserwacji. Krzywe przeżycia przedstawiono na Ryc. 15 i Ryc. 16.



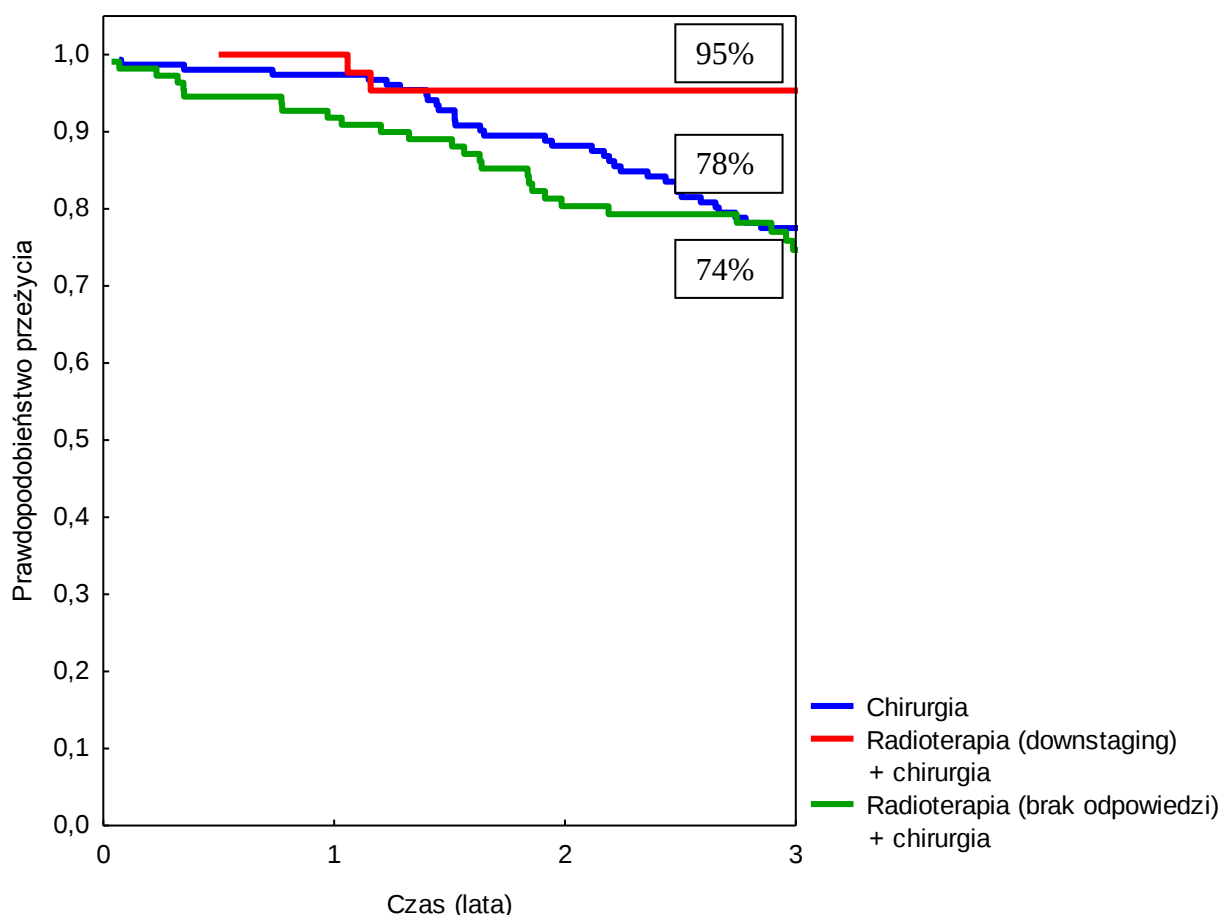
Ryc. 15. Krzywe całkowitego przeżycia w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i w grupie kontrolnej.



Ryc. 16. Krzywe całkowitego przeżycia w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i operowanych w czasie 7-10 dni lub 4-5 tygodni od zakończenia radioterapii.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w czasie całkowitego przeżycia w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i w grupie kontrolnej (log-rank $p=0,847$; test Wilcoxona w uogólnieniu Gehana $p=0,905$). Nie stwierdzono również znamiennej statystycznie różnicy w czasie całkowitego przeżycia chorych w zależności od interwału czasowego między radioterapią i zabiegiem operacyjnym (log-rank $p=0,379$; test Wilcoxona w uogólnieniu Gehana $p=0,364$).

Dokonano również porównania krzywych przeżycia chorych, u których stwierdzono odpowiedź na radioterapię w postaci obniżenia stopnia zaawansowania raka (*downstaging*) z chorymi, u których nie stwierdzono odpowiedzi na radioterapię w postaci obniżenia stopnia zaawansowania raka i z chorymi leczonymi chirurgicznie bez uprzedniej radioterapii. Wyniki przedstawiono na Ryc. 17.



Ryc. 17. Krzywe całkowitego przeżycia w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii, u których stwierdzono obniżenie stopnia zaawansowania raka, w grupie chorych bez odpowiedzi na radioterapię i w grupie kontrolnej.

Stwierdzono statystycznie istotne wydłużenie całkowitego przeżycia w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii, u których stwierdzono obniżenie stopnia zaawansowania raka po napromienianiu w porównaniu z grupą kontrolną chorych operowanych bez uprzedniej radioterapii i grupą chorych bez odpowiedzi na radioterapię (odsetki przeżyć 3-letnich odpowiednio 95%, 78% i 74%; $p=0,036$).

Dodatkowym celem niniejszej pracy było określenie wpływu interwału czasowego między zakończeniem radioterapii a leczeniem operacyjnym na zmniejszenie wymiarów i stopnia zaawansowania raka, odsetek zabiegów oszczędzających zwieracze i odsetek zabiegów radykalnych (R0 według klasyfikacji Hermanka). Wyniki przeprowadzonych analiz przedstawiono w Tabeli 21.

Tabela 21. Porównanie odpowiedzi na radioterapię przedoperacyjną 25 Gy, liczby zabiegów oszczędzających zwieracze i radykalności zabiegów w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem chirurgicznym.

RADIOTERAPIA 25 GY/ 5 DNI	INTERWAŁ 7-10 DNI	INTERWAŁ 4-5 TYGODNI	P
Liczba chorych	N=77	N=77	
Obniżenie stopnia zaawansowania raka (<i>downstaging</i>)	10 (13%)	34 (44,2%)	0,0001
Zmniejszenie wymiarów guza (<i>downsizing</i>)	21 (27,3%)	39 (50,6%)	0,003
Całkowita odpowiedź	0	8 (10,4%)	0,003
Liczba (odsetek) zabiegów oszczędzających zwieracze	41 (53,2%)	44 (57,1%)	0,627
Radykalność zabiegu według Hermanka			
R0	65 (84,4%)	71 (92,2%)	0,132
R1	7 (9,1%)	2 (2,6%)	0,086
R2	5 (6,5%)	4 (5,2%)	0,731

Stwierdzono większy odsetek zmniejszenia wielkości guza (*downsizing*) i stopnia zaawansowania raka odbytnicy (*downstaging*) u chorych po przedoperacyjnej radioterapii, którzy byli operowani po 4-5 tygodniach od zakończenia radioterapii. Całkowitą odpowiedź

na leczenie przedoperacyjne (definiowaną jako brak komórek raka w preparacie operacyjnym) stwierdzono jedynie u chorych z dłuższym interwałem czasowym między radioterapią i leczeniem operacyjnym. Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią na napromienianie wynosił w tej grupie 10,4%. Interwał czasowy między radioterapią i leczeniem operacyjnym nie miał jednoznacznego wpływu na odsetek zabiegów oszczędzających zwieracze ani na odsetek zabiegów radykalnych (R0).

Oceniono również wpływ radioterapii przedoperacyjnej (niezależnie od interwału czasowego między radioterapią i zabiegiem) na odsetek zabiegów oszczędzających zwieracze i odsetek zabiegów radykalnych. Wyniki przedstawiono w Tabeli 22.

Tabela 22. Porównanie liczby zabiegów oszczędzających zwieracze i radykalności zabiegów w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i w grupie kontrolnej.

	RADIOTERAPIA + CHIRURGIA N=154	CHIRURGIA N=154	P
Liczba (odsetek) zabiegów oszczędzających zwieracze	85 (55,2%)	98 (63,6%)	0,131
Radykalność zabiegu według Hermanka			
R0	136 (88,4%)	137 (89,0%)	0,858
R1	9 (5,8%)	10 (6,5%)	0,813
R2	9 (5,8%)	7 (4,5%)	0,608

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie wpływu przedoperacyjnej radioterapii na odsetek zabiegów oszczędzających zwieracze i odsetek zabiegów radykalnych (R0).

Analizując dane wszystkich 308 chorych włączonych do badania wykorzystano model regresji logistycznej celem ustalenia, które z badanych parametrów miały największy wpływ na powstanie wznowy raka odbytnicy. W analizie uwzględniono takie czynniki jak: zaawansowanie nowotworu, zastosowanie radioterapii przedoperacyjnej, liczba usuniętych węzłów chłonnych, margines dalszy, zastosowanie chemioterapii pooperacyjnej. Uzyskane wyniki przedstawiono w Tabeli 23.

Tabela 23. Model regresji logistycznej. Dopasowanie modelu $p=0,00009$. Wpływ wybranych czynników na powstawanie wznowy raka odbytnicy.

OZNACZANY CZYNNIK	B	P	RYZYO (ILODZ SZANS)	95% PRZEDZIAŁ UFNOŚCI
Radioterapia	-0,96	0,003	0,38	(0,2-0,72)
Obniżenie stopnia zaawansowania raka (<i>downstaging</i>)	-2,3	0,027	0,10	(0,013-0,76)
Zaawansowanie raka według UICC	0,63	0,004	1,88	(1,2-2,87)
Liczba węzłów chłonnych	0,47	0,27	1,59	(0,7-3,68)
Margines dalszy	0,04	0,93	1,04	(0,4-2,44)
Chemioterapia	0,33	0,42	1,38	(0,6-3,05)

Z powyższej analizy wynika, że znamienny wpływ na powstawanie wznowy raka odbytnicy miały trzy czynniki: radioterapia przedoperacyjna, obniżenie stopnia zaawansowania raka po radioterapii i zaawansowanie nowotworu ocenione na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego. Zastosowanie radioterapii przedoperacyjnej 5x5 Gy zmniejszało około trzykrotnie ryzyko wznowy raka. U chorych, u których stwierdzono odpowiedź na radioterapię w postaci obniżenia stopnia zaawansowania raka (*downstaging*) ryzyko wznowy było dziesięciokrotnie mniejsze. Natomiast zwiększenie stopnia zaawansowania nowotworu o jeden w skali UICC/AJCC powodowało około dwukrotny wzrost ryzyka wznowy raka. W badanej grupie chorych nie stwierdzono wpływu liczby usuniętych węzłów chłonnych, długości marginesu dalszego i chemioterapii pooperacyjnej na powstawanie wznowy raka. Może to wynikać z jednakowych standardów leczenia chirurgicznego w obu grupach, podobnych długości marginesów dalszych i dużej liczby usuwanych węzłów chłonnych (mediana usuniętych węzłów u analizowanych chorych wynosiła 16).

V OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Rak odbytnicy należy do częstych nowotworów przewodu pokarmowego. Polska zaliczana jest do krajów o średnim współczynniku zachorowalności i umieralności na raka odbytnicy i okrężnicy. W okresie od roku 1993 do roku 2003, zwraca uwagę wzrost współczynników zachorowalności na raka jelita grubego u obu płci, zwiększenie umieralności z powodu raka okrężnicy i zmniejszenie współczynników umieralności z powodu raka odbytnicy. W roku 2003 w Polsce zarejestrowano 2790 nowych zachorowań na raka odbytnicy u mężczyzn i 2061 u kobiet. W tym samym roku z powodu raka odbytnicy zmarło 1256 mężczyzn i 1011 kobiet. Przeżycia 5-letnie dla raka odbytnicy Polsce wynoszą około 30% co jest wartością dwukrotnie mniejszą niż uzyskiwana w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Do miejscowego nawrotu raka odbytnicy, po zabiegu w zamyśle radykalnym, dochodzi znamienne częściej przy lokalizacji nowotworu w środkowej lub dolnej części odbytnicy [1,136]. Izolowana wznova w linii zespolenia występuje rzadko (10% wznów miejscowych), w większości przypadków nawrotu stwierdza się wznowę węzłową w postaci nacieku nowotworowego poza ścianą jelita. Nawrót miejscowy raka odbytnicy najczęściej stwierdzany jest w ciągu pierwszych dwóch lat od leczenia operacyjnego. Największe znaczenie w powstawaniu wznowy miejscowej przypisuje się pozostawieniu ognisk nowotworu w tkankach otaczających odbytnicę (mezorektum). Do czynników sprzyjających powstawaniu nawrotu raka zalicza się: wyższy stopień zaawansowania nowotworu, zbyt małą liczbę usuniętych węzłów chłonnych (<10), wystąpienie perforacji jelita lub niedrożności, podwyższone stężenie antygenu karcinoembrionalnego (CEA) w okresie przedoperacyjnym [92]. Konieczne jest wyjaśnienie w badaniach prospektywnych znaczenia takich czynników jak: stopień zróżnicowania histologicznego raka, naciekanie naczyń limfatycznych, niestabilność mikrostaelitarna [92]. Obecność komórek nowotworu w liniach cięcia (dodatnie marginesy) i odległość guza od brzegu odbytu również wpływają na całkowite przeżycie i odsetek nawrotów raka [129].

Leczenie raka odbytnicy zostało w istotny sposób zmodyfikowane w okresie ostatnich kilkunastu lat [92,109]. Udoskonalenie techniki leczenia chirurgicznego, wprowadzenie radioterapii i leczenia systemowego doprowadziło do poprawy odległych wyników leczenia w krajach Europy Zachodniej. W badaniu holenderskim porównano sposoby leczenia chorych z rakiem odbytnicy w latach 1980-1989 i 1995-2000. Stwierdzono zmniejszenie odsetka chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie z 62% do 42%, zwiększenie odsetka chorych

leczonych z zastosowaniem radioterapii z 26% do 40%, zwiększenie odsetka chorych poddanych radioterapii przedoperacyjnej z 1% do 35% i zmniejszenie odsetka chorych poddanych radioterapii pooperacyjnej z 25% do 4% [109]. Leczenie chirurgiczne nadal pozostaje podstawową metodą leczenia raka odbytnicy. Zarówno standard leczenia jak i indywidualną technikę operacyjną można traktować jako równorzędne czynniki prognostyczne oraz jedną z przyczyn różnic między ośrodkami w uzyskiwanych wynikach leczenia [68,141]. Specjalistyczny trening znamienne wpływa na jakość wykonywanych procedur chirurgicznych. Odsetki wznów miejscowych w podobnych grupach chorych mogą wahać się od 5% do 15% w zależności od operującego chirurga [165]. Uzyskanie szerokich marginesów wycięcia w przypadku raka odbytnicy jest trudne ze względu na anatomiczną budowę miednicy i związane z tym trudności w preparowaniu tkanek tej okolicy. Wyniki odległe leczenia raka odbytnicy zależą także, jak wspomniano powyżej, od przyjętych zasad techniki chirurgicznej. Heald i Ryall wykonując całkowite wycięcie mezorektum uzyskali zadowalający odsetek wznów miejscowych nie przekraczający 4% w ciągu 5 lat bez leczenia skojarzonego [65]. Wymienieni autorzy podkreślają, że przyczyną większego odsetka wznów może być niepełne wycięcie tkanek otaczających odbytnicę związane z tendencją do stożkowatego przecinania tej części mezorektum, która położona jest głęboko w miednicy mniejszej (tzw. efekt stożka – ang. *cone effect*) – powoduje to pozostawienie tkanek mogących zawierać komórki nowotworowe. Simunovic i wsp. sugerują, że radioterapia nie jest konieczna, jeśli naciek raka nie obejmuje blaszki trzewnej powięzi miednicy, która otacza mezorektum – odsetek wznów miejscowych po zabiegu TME w ciągu 2,5 roku obserwacji wynosi wówczas jedynie 2,6%. Częstość wznowy miejscowej jest większa w przypadku naciekania przez nowotwór blaszki trzewnej powięzi miednicy i wynosi nawet u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii 17,1% [151]. Wyniki innych chirurgów, pomimo zastosowania analogicznej techniki, odbiegają od wyników uzyskanych przez Healda – odsetek wznów miejscowych po leczeniu wyłącznie chirurgicznym waha się od 8 do 57% [29,141,112]. W holenderskim badaniu porównywano wyniki leczenia chorych przed wprowadzeniem techniki TME (1988-1991) i po wprowadzeniu tej techniki do praktyki klinicznej (1998-2000). Na podstawie danych o 1869 pacjentach stwierdzono zmniejszenie odsetka wznów miejscowych z 20% do 11% i zaobserwowano trend do wydłużenia całkowitego przeżycia [175].

Na odległe wyniki leczenia wpływa również zakres wycięcia węzłów chłonnych. Y. Moriya i wsp. podkreślają, że wycięcie węzłów chłonnych bocznych odbytnicy (węzły zasłonowe i węzły środkowe odbytnicy) oraz wysokie podwiązanie naczyń kręzkowych

dolnych (przy odejściu od aorty) jest istotne dla poprawy wyników odległych leczenia. Spośród 448 chorych poddanych radykalnemu zabiegowi operacyjnemu, wznowę w pięcioletnim okresie obserwacji stwierdzono u 121 osób (27%), w tym u 22 chorych (9,4%) wznowę miejscową. Dla nowotworów w stopniu zaawansowania C według Dukesa odsetek wznów miejscowych ogółem wyniósł 16%, podczas gdy w przypadku stwierdzenia przerzutów do węzłów bocznych aż 27% [113]. K. Havenga, W.E. Enker i Y. Moriya porównali wyniki leczenia chorych z rakiem odbytnicy w kilku ośrodkach, w tym chorych leczonych metodą konwencjonalną i zgodnie ze standaryzowanymi technikami chirurgicznymi (TME lub wycięcie węzłów chłonnych do stacji D3). Stwierdzono, że odsetek wznów miejscowych (4-9% wobec 32-35%) i przeżycia 5-letnie (62-75% wobec 42-44%) były lepsze u chorych operowanych zgodnie z zasadami jednej ze standaryzowanych metod leczenia (technika TME lub wycięcie węzłów chłonnych do stacji D3 włącznie) [63].

Wznowa miejscowa jest głównym powodem niepowodzenia leczenia u pacjentów z rakiem odbytnicy. Około 60%-80% wznów miejscowych i systemowych stwierdza się w ciągu 2 lat od leczenia operacyjnego [172], natomiast 95% wznów występuje w okresie 5 lat od zabiegu. W badaniu będącym przedmiotem rozprawy 74% obserwowanych wznów stwierdzono w okresie pierwszych trzech lat obserwacji (Tabela 19). Do czynników ryzyka wznowy miejscowej zalicza się między innymi: zaawansowanie nowotworu (cecha pT i pN), lokalizację guza w odbytnicy i doświadczenie chirurga. Częstość wznów jest większa gdy nowotwór penetruje przez ścianę odbytnicy do przylegającej tkanki tłuszczowej a także gdy węzły chłonne zawierają komórki nowotworowe. Guzy zlokalizowane w górnej części odbytnicy i w zagięciu esiczo-odbytniczym są łatwiej dostępne w trakcie zabiegu operacyjnego dzięki czemu można je wyciąć z szerokimi marginesami przylegających tkanek.

Większość wznów miejscowych raka odbytnicy stwierdza się w przestrzeni przedkrzyżowej, w zakresie bocznych ścian miednicy i w obrębie zespolenia. Wprowadzenie techniki TME pozwoliło uzyskać poprawę wyników leczenia oraz zmniejszenie liczby brzuszno-kroczych amputacji u chorych z zachowaną funkcją zwieraczy i odpowiednią odległością guza od brzegu odbytu [132]. Konwencjonalne leczenie chirurgiczne polegało na preparowaniu „na tępo” w zakresie tkanki tłuszczowej otaczającej odbytnicę czego skutkiem było pozostawienie tkanki nowotworowej w zakresie mezorektum i w konsekwencji wysoki odsetek wznów miejscowych sięgający 15%-45% [82]. Preparowanie w przestrzeni beznaczyniowej między blaszką ścienną i trzewną powięzi miednicy (TME) umożliwiło usunięcie mezorektum wraz z mikroprzerzutami raka odbytnicy co pozwoliło uzyskać niski odsetek wznów miejscowych (3,7%) w okresie pięcioletnim [65]. W badaniu holenderskim

z randomizacją (*Dutch Colorectal Cancer Group*) stwierdzono w ciągu 2 lat wznowę miejscową jedynie u 8,2% chorych z resekcyjnym rakiem odbytnicy i marginesami wolnymi od nacieku nowotworu w ocenie makroskopowej. W badaniu tym szczególną wagę przykładano do jakości wykonywanych procedur, a pięć pierwszych zabiegów w każdym ośrodku było wykonywanych pod nadzorem doświadczonego chirurga. Pomimo implementacji nowej techniki chirurgicznej odsetek wznów miejscowych pozostawał nadal wysoki w przypadku bardziej zaawansowanych nowotworów – w stopniu III osiągał 15%-20% [138].

Kolejnym krokiem na drodze do poprawy wyników leczenia chorych z rakiem odbytnicy było wprowadzenie radioterapii jako jednego z elementów leczenia skojarzonego [131]. Celem ustalenia optymalnego modelu radioterapii porównywano napromienianie przedoperacyjne i pooperacyjne, schematy leczenia o różnym czasie trwania, a także leczenie z uzupełniającą chemioterapią [27]. Grupa badaczy (*Colorectal Cancer Collaborative Group*) opublikowała w roku 2001 meta-analizę na podstawie 22 badań klinicznych z randomizacją dotyczących leczenia 8507 pacjentów z resekcyjnym rakiem odbytnicy. Analizą objęto 14 badań (6350 pacjentów), w których stosowano przedoperacyjną radioterapię i 8 badań (2157 pacjentów), w których stosowano napromienianie pooperacyjne. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie odsetka wznów miejscowych u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii w ciągu 10 lat obserwacji (16,7% wobec 25,8%). Pooperacyjna radioterapia powodowała zmniejszenie częstości wznowy miejscowej w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym (15,3% wobec 22,9%, $p < 0,00001$). Wykazano także zmniejszenie śmiertelności związanej z chorobą nowotworową w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii, nie stwierdzając jednak różnic między grupami w zakresie całkowitego przeżycia [26,27].

Meta-analiza, której wyniki opublikowano w 2000 roku, dotyczyła chorych z resekcyjnym rakiem odbytnicy leczonych z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii. Podsumowano w niej wyniki 14 badań klinicznych z udziałem 6426 pacjentów w 5-letnim okresie obserwacji. Wykazano, że przedoperacyjna radioterapia wpływa na zmniejszenie śmiertelności ogółem (iloraz szans 0,84; 95% przedział ufności 0,72-0,98; $p = 0,03$) i śmiertelności związanej z chorobą nowotworową (iloraz szans 0,71; 95% przedział ufności 0,61-0,82; $p < 0,001$) oraz zmniejszenie odsetka wznów miejscowych (iloraz szans 0,49; 95% przedział ufności 0,38-0,62; $p < 0,001$) w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym. Nie stwierdzono natomiast różnic w częstości wznów systemowych pomiędzy analizowanymi grupami ($p = 0,54$) [20].

Podsumowując powyższe wyniki należy podkreślić, że radioterapia zarówno przedoperacyjna jak i pooperacyjna powoduje zmniejszenie odsetka wznów miejscowych u chorych z rakiem odbytnicy. Ponadto przedoperacyjne napromienianie powinno wpływać na zwiększenie odsetka przeżyć odległych i przeżyć bez wznowy [131].

Radioterapia powoduje dalsze zmniejszenie odsetka wznów miejscowych u chorych operowanych zgodnie z techniką całkowitego wycięcia mezorektum. W roku 2001 opublikowano wyniki holenderskiego badania z randomizacją (*Dutch Colorectal Cancer Study Group*) z udziałem 1861 pacjentów losowo przydzielonych do jednej z dwóch grup: leczonych z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii 5x5Gy z następowym leczeniem chirurgicznym zgodnie z techniką TME lub leczonych wyłącznie chirurgicznie zgodnie z techniką TME [82,127]. Chorzy zakwalifikowani do pierwszej grupy byli leczeni operacyjnie średnio po 21 dniach od randomizacji, chorzy z drugiej grupy średnio po 14 dniach od randomizacji. W okresie dwóch lat obserwacji odsetek wznów miejscowych w grupie z radioterapią wyniósł 2,4% podczas gdy w grupie chorych leczonych tylko chirurgicznie 8,2% ($p<0,001$). Odsetek wznów systemowych w pierwszej grupie wyniósł 14,8% wobec 16,8% w drugiej grupie ($p=0,87$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie całkowitego przeżycia. Dodatkowo wykazano, że zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej dotyczy chorych z guzem zlokalizowanym w odległości do 10 cm od brzegu odbytu oraz w stopniu zaawansowania klinicznego II i III (nie stwierdzono istotnego wpływu radioterapii na odsetek wznów miejscowych u chorych z guzem w odległości 10-15 cm od brzegu odbytu a także dla raka w stopniu zaawansowania I i IV).

W wielu badaniach klinicznych oceniano wpływ radioterapii przedoperacyjnej lub pooperacyjnej na wyniki leczenia chorych z rakiem odbytnicy [53,54,60]. Wykazano, że pooperacyjna radioterapia zmniejsza odsetek wznów miejscowych a efekt jest większy w przypadku dołączenia uzupełniającej chemioterapii [44,126,148,149,181]. Nie stwierdzono jednak wpływu pooperacyjnej radioterapii na przeżycia odległe. Przedoperacyjna radioterapia była również skuteczna w aspekcie zmniejszenia odsetka wznów miejscowych, a w szwedzkim badaniu (*Swedish Rectal Cancer Trail*) wykazano ponadto, że powoduje zwiększenie odsetka przeżyć odległych [42,162,163]. W badaniu tym analizie poddano 1168 chorych z resekcyjnym rakiem odbytnicy losowo przydzielonych do grupy z przedoperacyjną radioterapią 5x5Gy i następowym leczeniem operacyjnym lub do grupy leczonych wyłącznie chirurgicznie (jednak bez zastosowania techniki TME). Zabieg operacyjny wykonywano w ciągu 1 tygodnia od zakończenia radioterapii. W okresie 5 lat stwierdzono wznowę miejscową u 11% chorych z pierwszej grupy i 27% chorych z grupy drugiej ($p<0,001$).

Jednak uwzględniając jedynie pacjentów z radykalnym zabiegiem operacyjnym (R0) odsetki te były mniejsze i wynosiły odpowiednio 9% i 23%. Przerzuty odległe stwierdzono u 12% chorych z grupy pierwszej i u 29% chorych z grupy drugiej. Odsetek pięcioletnich przeżyć wyniósł 58% w grupie z leczeniem skojarzonym (radioterapia+chirurgia) w porównaniu z 48% w grupie chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie ($p=0,004$). Na podstawie wyników trzech meta-analiz [20, 26, 40] stwierdzono, że przedoperacyjna radioterapia powoduje bezwzględne zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej o 8,6 % (95% przedział ufności: 3,1% - 14,2%) oraz bezwzględne zmniejszenie śmiertelności w ciągu 5 lat o 3,5% (95% przedział ufności: 1,1% - 6,0%).

Przeprowadzono kilka badań z randomizacją, których celem było określenie optymalnego modelu radioterapii u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy [27,32,53,54,60]. Dwa badania (*NSABP R-03* i *RTOG 94-01*) zostały przerwane ze względu na małą liczbę rekrutowanych pacjentów. W badaniu niemieckim (*German Rectal Cancer Study Group*) losowo przydzielono 823 pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy (zaawansowanie ustalono na podstawie endorektalnej ultrasonografii) do grupy z przedoperacyjną radiochemioterapią (50,4 Gy oraz 5Fu w trakcie 1 i 5 tygodnia radioterapii) lub pooperacyjną radiochemioterapią (schemat identyczny jak w grupie z przedoperacyjną radioterapią z dodatkową dawką 540 Gy na lożę guza). Wszyscy pacjenci byli leczeni zgodnie z techniką TME. W okresie 5 lat w grupie z przedoperacyjną radioterapią u 6% chorych stwierdzono wznowę miejscową, a wznowę systemową u 36% chorych. W grupie z pooperacyjną radioterapią odsetki te wynosiły odpowiednio 13% i 38%. Stwierdzono, że przedoperacyjna radiochemioterapia zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej w większym stopniu niż pooperacyjna radiochemioterapia ($p=0,006$), nie wykazano podobnej zależności w przypadku wznów systemowych ($p=0,84$). Nie wykazano różnic między porównywanymi grupami w zakresie przeżyć całkowitych ($p=0,80$).

Ryzyko wznowy miejscowej jest większe u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy zlokalizowanym w środkowej i dolnej części odbytnicy. Nie stwierdza się różnic w zakresie objawów i lokalizacji wznowy miejscowej u pacjentów po radioterapii przedoperacyjnej, a średnie przeżycie po rozpoznaniu wznowy to około 1 rok niezależnie od stosowanego leczenia [72]. Przez długi okres czasu uważano, że pacjenci z rakiem odbytnicy w stopniu T3-4 lub z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych (cecha N+) są szczególnie narażeni na powstanie wznowy miejscowej. W pracy opublikowanej w roku 2004 [61] porównano odsetki wznów i 5-letnie przeżycia u 3791 chorych z rakiem odbytnicy biorących udział w 5 badaniach klinicznych (*NCCTG 794751*, *NCCTG 864751*, *Intergroup 0114*,

NSABP R01 i NSABP R02) – na tej podstawie wyróżniono cztery grupy chorych różniących się ryzykiem niepowodzenia leczenia:

ryzyko niskie – T1-2/N0

ryzyko pośrednie – T1-2/N1, T3/N0

ryzyko średnio wysokie – T1-2/N2 , T3/N1, T4/N0

ryzyko wysokie – T3/N2, T4/N1, T4/N2

Stwierdzono, że przeżycia 5-letnie u chorych z pośrednim ryzykiem niepowodzenia leczenia są zbliżone niezależnie od rodzaju stosowanego leczenia skojarzonego (chirurgia + chemioterapia lub chirurgia + chemioradioterapia). Można na tej podstawie wysnuć wniosek, iż u chorych z zaawansowaniem nowotworu T1-2/N1 i T3/N0 radioterapia nie poprawia wyników leczenia w sposób istotny statystycznie. W przypadku chorych ze średnio wysokim i wysokim ryzykiem niepowodzenia leczenia terapia skojarzona obejmująca chirurgię, radioterapię i chemioterapię poprawia odległe wyniki leczenia. Ryzyko wznowy miejscowej po leczeniu wyłącznie chirurgicznym i zabiegu radykalnym (R0) oszacowano w opublikowanych badaniach na 12-20% w przypadku raka obejmującego wszystkie warstwy ściany odbytnicy ale bez przerzutów do węzłów chłonnych (T3/N0) lub raka ograniczonego do ściany odbytnicy z przerzutami do węzłów chłonnych (T1-2/N1-2). W przypadku nowotworu naciekającego tkanki otaczające z przerzutami do węzłów chłonnych (T3-4/N1-2) odsetek wznów miejscowych sięga nawet 40%-65%. Odsetek wznów systemowych jest również zależny od stopnia zaawansowania nowotworu – w przypadku nowotworów T3-4/N0 i T1-2/N+ wynosi około 20% podczas gdy dla raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T3-4/N+ wzrasta do 40%-60%. Dla nowotworów naciekających poza mięśniówkę właściwą ściany odbytnicy czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do wznowy miejscowej jest obecność komórek nowotworowych w linii cięcia bocznej (dodatni margines boczny/radialny) określona na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego. Przeżycia 5-letnie dla chorych z pośrednim ryzykiem niepowodzenia leczenia wynosiły 75%-79%, z średnio-wysokim ryzykiem 60%-67%, z wysokim ryzykiem 37%-44%. Odsetki wznów miejscowych i systemowych uzyskane u chorych analizowanych w opisywanym badaniu [61] w zależności od rodzaju leczenia skojarzonego i ryzyka niepowodzenia leczenia przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24. Odsetki wznów miejscowych i systemowych u 3791 chorych z rakiem odbytnicy poddanych leczeniu skojarzonemu (na podstawie [61]).

MODEL LECZENIA	RODZAJ WZNOWY	RYZIKO NIEPOWODZENIA LECZENIA		
		<i>Pośrednie</i>	<i>Średnio wysokie</i>	<i>Wysokie</i>
CHIRURGIA	MIEJSCOWA	12%-14%	11%-40%	24%-50%
	SYSTEMOWA	34%-41%	40%-60%	50%-59%
CHIRURGIA + RADIOTERAPIA	MIEJSCOWA	7%-12%	10%-33%	0-11%
	SYSTEMOWA	25%-31%	30%-67%	70%-80%
CHIRURGIA + CHEMIOTERAPIA	MIEJSCOWA	5%-11%	0-20%	0-43%
	SYSTEMOWA	16%-18%	20%-57%	43%-75%
CHIRURGIA + RADIOTERAPIA + CHEMIOTERAPIA	MIEJSCOWA	6%-10%	9%-18%	0-33%
	SYSTEMOWA	13%-20%	25-61%	22%-78%

W powyższej tabeli niewielki odsetek wznów miejscowych w grupie chorych z wysokim ryzykiem niepowodzenia leczenia poddanych radioterapii i leczeniu chirurgicznemu wynika z krótkiego okresu obserwacji chorych (poniżej 2 lat).

Autorzy analizowanej pracy sugerują stosowanie przedoperacyjnej chemioradioterapii u chorych z pośrednim ryzykiem niepowodzenia leczenia w przypadku guzów zlokalizowanych w dolnej części odbytnicy – postępowanie takie może zwiększać szansę na wykonanie zabiegu resekcyjnego z zachowaniem zwieraczy. Pooperacyjna radiochemioterapia powinna być stosowana u pacjentów bez wskazań do przedoperacyjnej radioterapii, przy obecności niekorzystnych czynników rokowniczych stwierdzonych na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego (liczba usuniętych węzłów chłonnych <10-15 lub margines boczny/radialny ≤ 4 mm). U chorych z średnio wysokim i wysokim ryzykiem wznowy przedoperacyjna radiochemioterapia powinna być kojarzona z pooperacyjną chemioterapią z wykorzystaniem irynotekanu, oksaliplatyny lub terapią celowaną (bewacyzumab, cetuksymab).

W wielu pracach analizowano objawy uboczne związane z dołączeniem radioterapii do leczenia chirurgicznego chorych z rakiem odbytnicy. Stwierdzano zarówno wczesne jak i odległe powikłania leczenia [107,114]. W badaniu holenderskim (*Dutch Colorectal Cancer*

Study Group) oceniano wczesne i późne powikłania przedoperacyjnej radioterapii [104]. U chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii z następowym zabiegiem operacyjnym (TME) odsetek wczesnych powikłań (łącznie powikłania chirurgiczne, ogólne i infekcyjne) wyniósł 48% wobec 41% w grupie leczonych wyłącznie chirurgicznie ($p<0,01$). Statystycznie istotną różnicę wykazano w liczbie powikłań związanych z raną krocową (większa liczba u chorych po radioterapii, $p=0,08$) i w zakresie objętości krwi traconej podczas zabiegu (więcej o 100 ml w grupie po radioterapii, $p<0,001$). Nie wykazano różnic w zakresie śmiertelności w okresie pooperacyjnym (4,0% wobec 3,3%) i liczbie reoperacji. Nie stwierdzono różnic w zakresie funkcji układu moczowego i funkcjonowania stomii po 18 i 24 miesiącach od leczenia operacyjnego. Stwierdzono natomiast większy odsetek chorych z nietrzymaniem stolca (62% wobec 38%, $p<0,001$) i zaburzeniami funkcji seksualnych w grupie pacjentów poddanych radioterapii [107]. W badaniu *EORTC 22921* porównano częstość wczesnych powikłań u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii 45 Gy lub przedoperacyjnej radiochemioterapii (45Gy + chemioterapia 5Fu+Lv w 1 i 5 tygodniu radioterapii) [10] – w obu grupach obserwowano podobne częstości wczesnych powikłań leczenia za wyjątkiem biegunki, która częściej występowała w grupie z chemioterapią (34,2% wobec 17,3%, $p<0,005$). Z kolei w polskim badaniu (*Polish Colorectal Study Group*) nie stwierdzono różnic w odsetku powikłań pooperacyjnych u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii 25Gy w porównaniu z chorymi poddanymi przedoperacyjnej radiochemioterapii 50,4 Gy + 5Fu/Lv (powikłania wystąpiły odpowiednio u 27% i 21% chorych, $p = 0,27$) [17].

Niemieccy autorzy [148] stwierdzali późne powikłania u 14% chorych poddanych radioterapii, w badaniu brytyjskim ciężkie późne powikłania stwierdzano u 13% chorych poddanych radioterapii 25 Gy [87]. H. Birgisson i wsp. [9] wykazali, że najczęściej spośród późnych powikłań występują objawy związane z uszkodzeniem jelita cienkiego (biegunki, krwawienia, ból, przetoki, zwężenia światła jelita, zrosty), rzadziej występowały: zwiększona częstość oddawania stolca (20%) i nietrzymanie stolca (50% chorych napromienianych). Występowanie powikłań jest kolejnym argumentem przemawiającym za koniecznością selekcji chorych z dużym ryzykiem wznowy, którzy odniosą korzyści z leczenia skojarzonego z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii [133].

R. Bakx i grupa badaczy z Uniwersytetu w Amsterdamie porównali śmiertelność w okresie pooperacyjnym i częstość wczesnych powikłań (do 6 tygodni po leczeniu chirurgicznym) u chorych z resekcyjnym rakiem odbytnicy biorących udział w czterech badaniach klinicznych oceniających wartość przedoperacyjnej radioterapii 25 Gy [4]. Wyniki

tej analizy przedstawiono w Tabeli 25. Tylko w badaniu *Stockholm I* stwierdzono znamienne większą śmiertelność w okresie pooperacyjnym u chorych z przedoperacyjną radioterapią – jedynie w tym badaniu stosowano 2-polową technikę napromieniania, w przypadku techniki 3- i 4- polowej różnice w śmiertelności nie były obserwowane. Również badacze z Uniwersytetu w Tokio wykazali, że zastosowanie 4-polowej techniki napromieniania redukuje częstość objawów ubocznych terapii w porównaniu z techniką 2-polową (36,9% powikłań wobec 54,1%, $p=0,02$) [89]. We wszystkich czterech badaniach analizowanych przez R. Bakxa i wsp. częstość wczesnych powikłań była istotnie większa w grupie chorych poddanych leczeniu skojarzonemu w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym.

Tabela 25. Śmiertelność w okresie pooperacyjnym i wczesne powikłania u chorych z rakiem odbytnicy w zależności od modelu leczenia.

BADANIE	ŚMIERTELNOŚĆ W OKRESIE POOPERACYJNYM		WCZESNE POWIKŁANIA	
	RADIOTERAPIA + CHIRURGIA	CHIRURGIA	RADIOTERAPIA + CHIRURGIA	CHIRURGIA
Stockholm I	8%	2%	26%	19%
Stockholm II	2%	1%	41%	28%
Swedish RCT	4%	3%	43%	33%
Dutch TME Trial	4%	3%	48%	41%

Autorzy opisywanej pracy porównali ponadto korzyści odnoszone przez pacjentów (zmniejszenie odsetka wznów miejscowych i wydłużenie całkowitego przeżycia) z powikłaniami związanymi z zastosowaniem radioterapii. Stwierdzili, że 5%-13% chorych odnosi korzyści z zastosowania radioterapii bez objawów ubocznych, 0-2% odnosi korzyści ale występują także objawy uboczne, u 74%-87% nie stwierdzono ani korzyści ani zwiększonej częstości objawów ubocznych, natomiast u 6%-11% chorych występują objawy uboczne bez korzyści związanych z zastosowaniem radioterapii. Wyodrębnienie grupy chorych, u których dominują poważne objawy uboczne bez jednoznacznych korzyści związanych z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii, umożliwiłoby odstępianie od napromieniania u tych pacjentów. Celem zmniejszenia częstości objawów ubocznych modyfikowano również schemat frakcjonowania radioterapii 25 Gy podając dawkę całkowitą w łącznie 15 dawkach w ciągu 5 dni – nie stwierdzono objawów ubocznych stopnia 3,4 i 5 przy pozytywnych wynikach leczenia w okresie 3-letnim [15]. W meta-analizie, której

wyniki opublikowano w 2003 roku [40], nie stwierdzono większego odsetka powikłań w okresie 30 dni po zabiegu u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii. Natomiast w badaniu szwedzkim większe ryzyko śmiertelności okołoperacyjnej było związane ze stosowaniem 2-portalowej techniki napromieniania (w porównaniu z techniką 4-portalową), wiekiem pacjenta, zaawansowaniem nowotworu i współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego [75]. Grecy autorzy nie stwierdzili śmiertelności w okresie pooperacyjnym u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii 25 Gy i u pacjentów leczonych wyłącznie chirurgicznie. Nie obserwowano także różnic w zakresie wczesnych powikłań (odpowiednio 40% wobec 39%) w tym częstości nieszczelności zespolenia (odpowiednio 5% wobec 6,6%) [91]. Szczegółowa analiza powikłań u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii nie była przedmiotem niniejszej rozprawy. Niemniej jednak nie stwierdzono istotnego zwiększenia częstości powikłań chirurgicznych i popromiennych u pacjentów napromienianych w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie chirurgicznie. Nie odnotowano trudności technicznych w trakcie leczenia operacyjnego spowodowanych zastosowaniem radioterapii. Napromienianie przedoperacyjne było leczeniem bezpiecznym i dobrze tolerowanym przez chorych.

Porównując badania nad przedoperacyjną radioterapią należy uwzględnić poza całkowitą dawką promieniowania jaką otrzymuje pacjent również dawkę biologicznie efektywną, od której zależy działanie promieniowania na poziomie tkanek. Dawka biologicznie efektywna (BED – ang. *biologically effective dose*) uwzględnia dawkę promieniowania, liczbę frakcji (cykli), całkowity czas napromieniania, opóźnienie leczenia. Dawka biologicznie efektywna różni się od całkowitej dawki promieniowania w badaniach, w których czas opóźnienia leczenia, liczba frakcji i całkowity czas leczenia jest inny. Przykład przedstawiono w Tabeli 26.

Tabela 26. Porównanie dawek promieniowania w badaniu norweskim [29] i szwedzkim [162] z uwzględnieniem względnego zmniejszenia ryzyka wznowy miejscowej.

	BERGEN TRIAL (18x1,75 Gy)	SWEDISH RCT (5x5 Gy)
Dawka promieniowania	31,5 Gy	25 Gy
Dawka biologicznie efektywna $BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha} \right)$	37 Gy	37,5 Gy
Dawka biologicznie efektywna z uwzględnieniem czasu opóźnienia leczenia $BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha} \right) - \gamma/\alpha(T - T_k)$	26,8 Gy	37,5 Gy
RRR dla wznowy miejscowej	29%	56%

n – liczba frakcji

d – dawka frakcyjna (Gy)

$\alpha/\beta=10$ dla guzów litych w tym raka odbytnicy

$\gamma/\alpha=0,6$ Gy/dzień (wskaźnik repopulacji komórek guza, utrata efektywności radioterapii związana z repopulacją komórek nowotworu)

T – całkowity czas trwania radioterapii w dniach

T_k – czas upływający do rozpoczęcia repopulacji (dla raka odbytnicy 7 dni)

RRR – względne zmniejszenie ryzyka (ang. *relative risk reduction*), część prawdopodobieństwa wystąpienia wznowy miejscowej „usunięta” w wyniku zastosowania radioterapii przedoperacyjnej.

Z powyższej tabeli wynika, że opóźnienie czasu leczenia wpływa na obniżenie dawki biologicznie efektywnej co przekłada się na gorsze wyniki leczenia (mniejsze względne zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej). Najlepszym modelem radioterapii jest taki, który będzie trwał najkrócej przy ograniczeniu przerw między kolejnymi dawkami (np. początek napromieniania w poniedziałek, kontynuacja leczenia do piątku z przerwą jedynie w sobotę i w niedzielę) [103]. Spośród wielu stosowanych schematów przedoperacyjnej radioterapii największą dawkę biologicznie efektywną (BED) pozwala uzyskać schemat 5x5Gy (dawka całkowita promieniowania 25 Gy podana w ciągu 5 dni). Krótki czas leczenia (5 dni) pozwala wyeliminować zjawisko repopulacji komórek guza, które występuje zwykle po 7 dniach leczenia. Dla schematów leczenia stosowanych w pooperacyjnej radioterapii BED jest zwykle wyższa niż w napromienianiu przedoperacyjnym, co nie przekłada się jednak na lepsze

wyniki leczenia. Prawdopodobną przyczyną mniejszej skuteczności radioterapii pooperacyjnej jest dłuższy interwał między leczeniem operacyjnym i rozpoczęciem napromieniania (zwykle powyżej 4 tygodni) – w okresie tym rozpoczyna się proces repopulacji i w konsekwencji maleją szansę na eradykację wszystkich pozostawionych komórek nowotworowych. Przyjmuje się, że dla schematów leczenia skojarzonego o czasie trwania ponad 4 tygodnie efekt proliferacji komórek nowotworowych jest równoważny utracie dawki promieniowania 0,6Gy na każdy dzień terapii [160]. W badaniach nad przedoperacyjną radioterapią w leczeniu raka odbytnicy, w których stosowano jednakową dawkę biologicznie efektywną otrzymywano jednak różne względne zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej np. w badaniu *MRC II* względne zmniejszenie ryzyka wynosiło ok. 20%, podczas gdy w badaniu szwedzkim (*Swedish Rectal Cancer Trial*) ok. 60%. W badaniu holenderskim (*Dutch TME Trial*) uzyskano w okresie 6 lat 5,6% wznów miejscowych u chorych operowanych (TME) po przedoperacyjnej radioterapii 5x5Gy oraz 10,9% wznów miejscowych u chorych poddanych wyłącznie leczeniu operacyjnemu zgodnie z techniką całkowitego wycięcia mezorektum (TME). W przytoczonym badaniu na odsetek wznów miejscowych istotny wpływ miał margines radialny (boczny - CRM) wycięcia guza definiowany jako najmniejsza odległość między bocznym brzegiem guza i linią cięcia chirurgicznego lub najmniejsza odległość między zmienionym przerzutowo węzłem chłonny, a linią cięcia chirurgicznego. W przypadku CRM większego niż 1 mm odsetki wznów miejscowych odpowiednio w grupie leczonych radioterapią 25 Gy + TME i w grupie leczonych wyłącznie chirurgicznie (TME) wynosiły: 3,7% i 9,1%. Jeśli margines radialny był mniejszy lub równy 1 mm odsetki wznów wynosiły odpowiednio 15,5% i 23,3% w okresie obserwacji wynoszącym 6 lat. Odsetek wznów miejscowych był także wyższy po zabiegach brzuszno-kroczonej amputacji odbytnicy (radioterapia 25 Gy + chirurgia 9,2% wobec 13,4% po leczeniu wyłącznie operacyjnym) niż po przedniej resekcji odbytnicy (radioterapia 25 Gy + chirurgia 4,2% wobec 9,7% po leczeniu wyłącznie operacyjnym).

W roku 2007 w ramach *The Cochrane Collaboration* przygotowano meta analizę dotyczącą skuteczności radioterapii przedoperacyjnej i leczenia chirurgicznego chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy [182]. Analizowano doniesienia opublikowane w latach 1966-2006, spośród 1753 publikacji wybrano 19 badań o najwyższej jakości danych, porównujących przedoperacyjną radioterapię z leczeniem wyłącznie chirurgicznym. W 12 badaniach dawka biologicznie efektywna promieniowania była wyższa niż 30 Gy, w 6 pracach wynosiła poniżej 30 Gy. W 10 badaniach odstęp czasu pomiędzy radioterapią i leczeniem operacyjnym nie przekraczał 7 dni, w dwóch badaniach wynosił

4 tygodnie, w jednym 3-4 tygodnie, w jednym średnio 11 dni, w czterech nie podano interwału czasowego. Jedynie w 4 doniesieniach stosowano wspólnie obowiązującą technikę napromieniania wielopolowego z objęciem tylnej ściany miednicy. Tylko w jednej pracy standardowym sposobem leczenia chirurgicznego była technika TME. Pacjenci z rakiem w stopniu zaawansowania A według Dukesa stanowili średnio 17% chorych w grupie kontrolnej (rozpiętość od 0,7% do 37%). Należy podkreślić fakt, iż w 10 badaniach nie podano definicji zabiegu leczącego (radykałnego), w pozostałych pracach stosowano natomiast różne definicje takie jak:

- brak pozostawionej tkanki nowotworowej i brak przerzutów odległych
- brak pozostawionej tkanki nowotworowej i ujemne marginesy (bez informacji przez kogo marginesy były oceniane)
- ujemne marginesy w ocenie chirurga i brak przerzutów odległych
- guz całkowicie usunięty, bez cech rozsiewu i perforacji guza, makroskopowo brak pozostawionej tkanki nowotworowej
- zabieg radykalny wyłącznie na podstawie oceny chirurga.

We wszystkich pracach włączonych do meta analizy z interwałem czasowym pomiędzy radioterapią i leczeniem operacyjnym wynoszącym 3-4 tygodni czas napromieniania wynosił około 4 tygodnie, a całkowita dawka promieniowania 30-46 Gy.

Jedynie we wspomnianym uprzednio badaniu szwedzkim [42,162,163] wykazano poprawę przeżyć odległych u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii – w ciągu 5 lat wykazano zwiększenie całkowitego przeżycia o 2% (z 75% do 77%) , w ciągu 8 lat zwiększenie całkowitego przeżycia z 60% do 62%. Analiza podgrup wykazała, że większa dawka biologicznie efektywna (ryzyko względne 0,91; 95% przedział ufności 0,84-0,98) i napromienianie obejmujące tylną ścianę miednicy (ryzyko względne 0,85; 95% przedział ufności 0,76-0,95) w sposób istotny wpływają na zmniejszenie śmiertelności. Stwierdzono, że przedoperacyjna radioterapia zmniejsza ryzyko wznowy raka odbytnicy (miejscowej i systemowej ogółem): ryzyko względne obliczone na podstawie analizowanych badań wyniosło 0,89 (95% przedział ufności 0,82-0,97), co przełożyło się na zwiększenie przeżycia bez wznowy o 2% w ciągu 2 lat (z 75% do 77%) i o 4% w ciągu 5 lat (z 60% do 64%). W grupach kontrolnych analizowanych badań odsetek wznów miejscowych wahał się od 11% [82] do 54% [112]. Zmniejszenie odsetka wznów miejscowych u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii stwierdzono we wszystkich badaniach z wyjątkiem jednego. Ryzyko względne wznowy miejscowej u chorych po radioterapii wynosiło 0,71 (95% przedział ufności 0,64-0,78). Ryzyko względne wznowy miejscowej było mniejsze u chorych,

którzy otrzymali większą dawkę biologicznie efektywną (BED) promieniowania (tj. dawkę > 30 Gy). Wykazano ponadto, iż radioterapia zwiększała szansę na wykonanie zabiegu radykalnego, jednak efekt ten nie był istotny statystycznie (iloraz szans wykonania zabiegu radykalnego 1,02; 95% przedział ufności 1-1,05). Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do możliwości wykonania zabiegów oszczędzających zwieracze – radioterapia zwiększała szanse wykonania takiego zabiegu jednak bez istotności statystycznej (iloraz szans 0,94%; 95% przedział ufności 0,88-1,04). Również w grupie chorych, którzy otrzymali BED > 30 Gy oraz w grupie z dłuższym interwalem czasowym między radioterapią i leczeniem operacyjnym (> 10 dni) iloraz szans wykonania zabiegu oszczędzającego zwieracze nie był statystycznie istotny.

Powyższe dane wskazują, że we współczesnej literaturze medycznej brakuje aktualnych i wiarygodnych doniesień, które dotyczą wyników leczenia chorych z rakiem odbytnicy z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii w dawce 25 Gy podawanej w ciągu 5 dni. Dawka biologicznie efektywna otrzymywana przez pacjentów poddanych takiemu schematowi leczenia (5x5 Gy) może być wyższa od uzyskiwanej w badaniach, w których stosuje się wyższą dawkę całkowitą rozbitą na więcej dawek frakcyjnych (jak wykazano w Tabeli 26). Zwraca uwagę również niewielka liczba badań klinicznych, w których obligatoryjnie stosowaną techniką chirurgiczną było całkowite wycięcie mezorektum (TME) i wielopolowa technika napromieniania. Niniejsza rozprawa obejmuje analizą chorych, którzy poddani zostali przedoperacyjnej radioterapii 5x5Gy (technika wielopolowa), a następnie operowani zgodnie z techniką TME i wycięciem węzłów chłonnych do stacji D3 włącznie. Identyczne zasady leczenia stosowano w stosunku do chorych operowanych bez uprzedniej radioterapii. Jednoznacznie określono także definicję zabiegu radykalnego (R0 według kryteriów Hermanka, tzn. ujemne marginesy wycięcia guza w badaniu makroskopowym i mikroskopowym oraz brak przerzutów odległych). Odsetki wznów obliczano w odniesieniu do zabiegów radykalnych (R0), chociaż niektórzy autorzy (jak np. P.J. Marsh i wsp.) zalecają podawanie również odsetków nawrotów w odniesieniu do wszystkich pacjentów włączonych do badania [108]. Prezentowane wyniki są zatem odzwierciedleniem skuteczności współcześnie stosowanego modelu leczenia skojarzonego. Ponadto nie opublikowano dotąd wyników badań klinicznych z randomizacją, w których oceniano wpływ radioterapii 5x5Gy na wyniki leczenia chorych z rakiem odbytnicy operowanych po 4-5 tygodniach od zakończenia radioterapii. Jak wykazano we wstępie do niniejszej pracy toksyczne działanie radioterapii na komórki nowotworowe ujawnia się po

dłuższym czasie, zatem logiczne wydaje się wydłużenie interwału czasowego między radioterapią i zabiegiem celem osiągnięcia lepszych wyników leczenia. Aktualnie problem ten podejmuje badanie *Stockholm III*, w którym chorzy przydzielani są do jednego z trzech ramion: z radioterapią 25Gy i krótkim interwałem czasowym do zabiegu, z radioterapią 25Gy i długim interwałem oraz z radioterapią 50Gy i długim interwałem [16,182]. Kolejnym badaniem, którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane jest angielskie badanie *MRC CR07*, w którym porównywano wyniki leczenia chorych z rakiem odbytnicy w stopniu zaawansowania T1/T2 z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii 5x5 Gy lub pooperacyjnej radiochemioterapii (45 Gy w 25 frakcjach + 5Fu) – pooperacyjna radiochemioterapia była stosowana jedynie u chorych z dodatnim marginesem radialnym, u wszystkich chorych stosowano technikę całkowitego wycięcia mezorektum. Wstępne wyniki prezentowane w formie doniesień zjazdowych sugerują stosowanie przedoperacyjnej radioterapii 5x5Gy u chorych z niewielkim zaawansowaniem klinicznym raka. Wyniki wspomnianych powyżej badań z pewnością przyczynią się do opracowania optymalnego modelu skojarzonego leczenia chorych z rakiem odbytnicy.

Aktualnie radioterapię u chorych z rakiem odbytnicy stosuje się celem:

- zmniejszenia odsetka wznów miejscowych
- zwiększenia resekcyjności dużych guzów
- uzyskania możliwości wykonania zabiegu oszczędzającego zwieracze
- leczenia paliatywnego chorych z dolegliwościami bólowymi lub krwawieniem z guza.

Nie rozstrzygnięta pozostaje kwestia stosowania radioterapii u chorych poddawanych zabiegom całkowitego wycięcia mezorektum (TME) [67]. Poprawne wykonanie zabiegu zgodnie z techniką TME pozwala uzyskać niski odsetek nawrotów miejscowych bez konieczności uprzedniego napromieniania chorych. Dotychczas przeprowadzono jedno duże badanie kliniczne z randomizacją (*Dutch TME Trial*), w którym wykazano, że leczenie skojarzone (radioterapia 5x5 Gy + chirurgia zgodnie z zasadami TME) powoduje dalsze zmniejszenie odsetka wznów miejscowych. Nie wykazano zmniejszenia częstości przerzutów odległych i wydłużenia całkowitego przeżycia. Nie badano także wyników leczenia chorych, u których interwał czasowy między radioterapią 5x5 Gy i leczeniem operacyjnym wynosi 4-5 tygodni.

Niniejsza rozprawa jest pierwszą analizą wyników leczenia chorych z rakiem odbytnicy poddanych przedoperacyjnej radioterapii 5x5 Gy, operowanych w I Katedrze

Chirurgii UJ CM. W latach 1999-2006 napromienianie przedoperacyjne zastosowano u 154 chorych z rakiem odbytnicy zlokalizowanym w odległości do 12 cm od brzegu odbytu. Uzyskane wyniki były porównywane z grupą kontrolną obejmującą 154 chorych operowanych w latach 1995-1999. Obie grupy dobrano na zasadzie parowania. Były one jednorodne pod względem wieku, płci, zaawansowania i lokalizacji nowotworu, liczby usuniętych węzłów chłonnych, średnich marginesów resekcji (dalszego i bocznego) i chemioterapii pooperacyjnej. U wszystkich chorych poddanych analizie wykonano całkowite wycięcie mezorektum, operatorami byli chirurdzy przeszkoleni w zakresie tej techniki operacyjnej. Wykonywano ponadto wycięcie układu chłonnego do poziomu D3 włącznie. O wysokiej jakości leczenia chirurgicznego świadczy liczba usuniętych węzłów chłonnych – w obu grupach mediana usuniętych węzłów wynosiła 16, podczas gdy wymogiem *European Society for Medical Oncology* (ESMO) jest obecność 12 węzłów chłonnych w preparacie. Liczba usuniętych węzłów chłonnych przekraczała 12 u ponad 70% chorych w obu grupach. Na podstawie danych z literatury można ustalić, że zadowalającą jakość wycięcia mezorektum osiąga się również w około 70% zabiegów [116]. Nie oceniano jakości wycięcia mezorektum na podstawie makroskopowej oceny preparatu operacyjnego i jego przekrojów. Istotnym jest również, że badania histopatologiczne były wykonywane przez jednego patologa, co zapewnia eliminację błędu w ocenie zaawansowania choroby. Przedstawiono wyniki leczenia chorych w 3 – letnim okresie obserwacji, który jest wystarczający dla wystąpienia większości nawrotów nowotworu. Przyjęto, że wznowę rozpoznaje się wyłącznie po leczeniu radykalnym (zabieg R0 według Hermanka tj. marginesy wycięcia wolne od nacieku raka i brak przerzutów odległych). Nawrót nowotworu stwierdzono u 13,2% chorych po radioterapii i u 27% chorych leczonych chirurgicznie bez uprzedniego napromieniania ($p=0,005$). Wznowę miejscową rozpoznano u 4,4% chorych poddanych radioterapii przedoperacyjnej 5x5 Gy i u 12,4% chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie ($p=0,017$). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie zmniejszenia częstości wznów systemowych (7,4% u chorych po radioterapii wobec 10,2% chorych w grupie kontrolnej, $p=0,403$) ani jednoczesnych wznów miejscowych i systemowych (1,5% po przedoperacyjnej radioterapii wobec 4,4% w grupie kontrolnej, $p=0,154$). Obserwowane odsetki wznów miejscowych były większe niż w holenderskim badaniu z randomizacją, w którym uzyskano wartości 2,4% i 8,2% w ciągu 2 lat [82] ale mniejsze od osiągniętych w pozostałych badaniach klinicznych z randomizacją [21,44,49,110,112,162], w których stwierdzano 9% - 36% wznów miejscowych po radioterapii i 14% - 46% wznów miejscowych po leczeniu operacyjnym. Mniejsze były natomiast odsetki wznów systemowych – w badaniu

Dutch TME Trial wynosiły odpowiednio 14,8% oraz 16,8% [82]. Częstość wznów systemowych u chorych po przedoperacyjnej radioterapii stwierdzana w pozostałych badaniach jest większa i waha się od 15% do 35% [11,16,21,29,42,110,112,162,163].

Analizując częstość wznów w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii, u których obserwowano obniżenie stopnia zaawansowania raka (*downstaging*), stwierdzono znamienne statystycznie zmniejszenie częstości nawrotów miejscowych (2,4% wobec 12,2%, $p=0,049$), nawrotów systemowych (0 wobec 10,2%) i nawrotów ogółem (2,4% wobec 27%, $p=0,0002$) w porównaniu z chorymi leczonymi chirurgicznie bez uprzedniego napromieniania. Wynik ten świadczy o wysokiej skuteczności radioterapii przedoperacyjnej w przypadku guzów radiowrażliwych i obliuguje do poszukiwania czynników pozwalających przewidzieć odpowiedź na napromienianie przed kwalifikacją chorych do leczenia neoadjuwancyjnego. Nie poznano dotychczas cech guza warunkujących w sposób jednoznaczny wrażliwość na radioterapię. Dlatego też do przedoperacyjnego napromieniania kwalifikowani są także chorzy, którzy nie odniosą korzyści ze stosowanego modelu leczenia skojarzonego.

Czas przeżycia bez wznowy był dłuższy w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii niż w grupie kontrolnej ($p=0,008$). Wydłużenie czasu przeżycia bez wznowy obserwowano zarówno w odniesieniu do wznowy ogółem jak i wznowy miejscowej ($p=0,0025$), nie stwierdzono natomiast różnic w zakresie czasu przeżycia bez wznowy systemowej ($p=0,259$) pomiędzy analizowanymi grupami.

W badaniu przeprowadzonym w I Katedrze Chirurgii UJ CM oceniano także wpływ interwału czasowego pomiędzy zakończeniem radioterapii i leczeniem chirurgicznym na odsetek nawrotów raka odbytnicy. Stwierdzono mniejszą częstość wznów systemowych (przerzutów odległych) u chorych operowanych po 4-5 tygodniach od zakończenia radioterapii (2,8% wobec 12,3% u chorych z krótkim interwałem do zabiegu, $p=0,035$). Nie stwierdzono różnicy w odsetku wznów ogółem między grupami różniącymi się interwałem czasowym ($p=0,52$), nie wykazano także znamiennej różnicy w odniesieniu do częstości nawrotów miejscowych (1,5% u chorych z krótkim interwałem i 7% u chorych z długim interwałem, $p=0,119$) i jednoczesnych nawrotów miejscowych i systemowych ($p=0,271$). Interwał czasowy nie wpływał na czas przeżycia bez wznowy ogółem, a także na czas przeżycia bez wznowy miejscowej i czas przeżycia bez wznowy systemowej.

Analizując przeżycia w okresie 3-letnim nie stwierdzono zwiększenia odsetka przeżyjących w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii 5x5 Gy. Przeżycie w tej grupie wynosiło 80% wobec 78% w grupie kontrolnej ($p=0,847$). W grupie

chorych z dłuższym interwałem czasowym pomiędzy radioterapią i leczeniem operacyjnym przeżycie 3-letnie wynosiło 85% w porównaniu z 77% w grupie z interwałem 7-10 dni. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie ($p=0,379$). Stwierdzono natomiast statystycznie istotne wydłużenie całkowitego przeżycia w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii, u których stwierdzono obniżenie stopnia zaawansowania raka po napromienianiu (*downstaging*) w porównaniu z grupą chorych operowanych bez uprzedniej radioterapii (odsetki przeżyć 3-letnich odpowiednio 95% i 78%; $p=0,036$). Podobne wyniki, ale w odniesieniu do przeżyć 5-letnich, uzyskano w innych badaniach. Gdy stopień zaawansowania raka zmniejszył się do ypT0-T2 przeżycia 5-letnie wynosiły około 100%, podczas gdy u chorych z rakiem w stopniu ypT3 lub ypN+ przeżycia były niższe i wynosiły około 78% [32,81,171]. W badaniu japońskim, którego wyniki opublikowano w roku 2008, również stwierdzono mniejszą częstość wznów miejscowych ($p=0,021$) i poprawę przeżyć 5-letnich (79,6% wobec 58,8%, $p=0,024$) u chorych, u których stwierdzono odpowiedź na przedoperacyjną radioterapię 45 Gy w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie chirurgicznie. Podobnie jak w badaniu będącym przedmiotem rozprawy nie stwierdzono zmniejszenia odsetka wznów systemowych u chorych po radioterapii niezależnie od tego czy obserwowano odpowiedź na napromienianie [169]. Zatem poprawa przeżyć odległych chorych z rakiem odbytnicy jest możliwa w przypadku guzów radiowrażliwych, a właściwa selekcja chorych do leczenia skojarzonego odgrywa znaczącą rolę w terapii. Niestety nie poznano dotychczas czynników prognostycznych, które pozwalałyby na ustalenie odpowiedzi guza na napromienianie.

Wyniki leczenia chorych z rakiem odbytnicy z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii uzyskane w najważniejszych badaniach klinicznych przeprowadzonych w latach 1977 – 2008 przedstawiono w Tabeli 27. Większość z tych badań została uwzględniona w opisaney powyżej analizie wykonanej przez *The Cochrane Collaboration*. W okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 9 lat wpływ radioterapii przedoperacyjnej na przeżycia odległe stwierdzono tylko w jednym badaniu (*Swedish Rectal Cancer Trial*), w którym nie stosowano techniki TME [9,118,162,163]. W pozostałych badaniach nie wykazano statystycznie istotnej poprawy przeżyć odległych u chorych poddanych radioterapii. Niekwestionowany jest wpływ radioterapii na powstawanie wznowy miejscowej. Jedynie w badaniu norweskim [29] nie stwierdzono zmniejszenia odsetka wznów miejscowych w grupie chorych napromienianych. W pozostałych badaniach, łącznie z badaniem będącym przedmiotem niniejszej rozprawy, przedoperacyjna radioterapia powodowała zmniejszenie częstości nawrotów w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym (w tym

z zastosowaniem techniki całkowitego wycięcia mezorektum). Pozostaje otwartym pytanie, dlaczego uzyskane wyniki leczenia w zakresie miejscowej kontroli nowotworu, nie przekładają się na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych. Być może czas trwania obserwacji był zbyt krótki lub liczba chorych włączonych do analizowanych badań zbyt mała aby wykazać statystycznie istotną zależność. Konieczna jest dalsza obserwacja chorych i ponowna analiza wyników leczenia w okresie 10 lat od leczenia operacyjnego. Skojarzenie radioterapii z chemioterapią, zmiana schematu radioterapii i dawki biologicznie efektywnej, wydłużenie interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym – wszystkie te czynniki mogą mieć wpływ na zwiększenie odsetka chorych przeżywających okres pięciu lat po zabiegu resekcyjnym. Znaczenie wymienionych modyfikacji schematów leczenia poznamy wraz publikacją wyników czterech badań wymienionych w końcowej części Tabeli 27.

Nadal pozostaje nie rozwiązany problem wznowy systemowej raka odbytnicy. Pomimo wielu stosowanych schematów leczenia z wykorzystaniem radioterapii nie wykazano zmniejszenia odsetka przerzutów odległych u chorych poddanych napromienianiu. Statystycznie istotne zmniejszenie częstości wznów systemowych 48% do 35% stwierdzono jedynie w badaniu *MRC* ($p=0,02$) [112]. Sterylizacja onkologiczna dotyczy pól objętych napromienianiem, zatem komórki nowotworowe znajdujące się poza granicami pól napromieniania nie ulegają uszkodzeniu i mogą być przyczyną rozsiewu raka do narządów odległych pomimo braku wznowy miejscowej. W niniejszej pracy nie wykazano zmniejszenia częstości nawrotów systemowych u chorych poddanych radioterapii 5x5Gy (7,4% wobec 10,2% u chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie, $p=0,403$). Wynik ten jest zgodny z danymi dostępnymi w literaturze – podawane odsetki wznów systemowych po przedoperacyjnej radioterapii wahają się od 15% do 35% i są podobne w grupie chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie. Niewielki był także odsetek chorych, u których jednocześnie stwierdzono wznowę miejscową i systemową (1,5% wobec 4,4% w grupie kontrolnej, $p=0,154$) – w doniesieniu, w którym wyróżniono taki rodzaj wznowy, występowała ona u 0,8% chorych po radioterapii i u 1,6% chorych leczonych chirurgicznie [29]. W badaniu holenderskim stwierdzono natomiast, że u 74% chorych ze wznową miejscową po radioterapii i leczeniu operacyjnym (TME), występują również przerzuty odległe. Ponadto średnie przeżycie po rozpoznaniu nawrotu miejscowego zostało zmniejszone z 16 miesięcy dla chorych po leczeniu wyłącznie chirurgicznym do 6 miesięcy u chorych po radioterapii [172]. Przyczyną takiej obserwacji mogą być niekorzystne czynniki rokownicze związane z guzem pierwotnym (niewielki margines radialny, duża masa guza), które

ograniczają skuteczność napromieniania. Innym wyjaśnieniem jest stosowanie mniej agresywnego leczenia wznowy u chorych, którzy byli poddani przedoperacyjnej radioterapii – w przytoczonym badaniu tych pacjentów rzadziej kwalifikowano do pooperacyjnej radioterapii lub zabiegu resekcyjnego. Duży odsetek jednoczasowych wznów systemowych u chorych z miejscowym nawrotem może być asumptem do włączenia chemioterapii do schematów leczenia skojarzonego. Obecnie chemioterapia w okresie przedoperacyjnym podawana jest celem uzyskania efektu radiouczulającego i większej skuteczności niszczenia mikroprzerzutów. Zatem jeśli wznowa wystąpi u chorych po radiochemioterapii przedoperacyjnej, związana jest z gorszym rokowaniem i występuje głównie w przypadku niekorzystnych prognostycznie cech guza pierwotnego. Chemioterapia podawana w okresie pooperacyjnym powinna zmniejszać głównie ryzyko przerzutów odległych i podawana jest w wybranych grupach chorych. W badaniu *EORTC 22921* nie stwierdzono jednak zmniejszenia częstości wznów systemowych w grupie chorych poddanych pooperacyjnej chemioterapii 5Fu/Lv po uprzedniej przedoperacyjnej radioterapii 45 Gy. Stosowane obecnie cytostatyki inne niż 5-fluorouracyl mogą mieć znamienny statystycznie wpływ na zmniejszenie częstości wznów nowotworu. Wprowadzenie przedoperacyjnej radioterapii spowodowało zmianę charakterystyki klinicznej i rokowania w przypadku nawrotów raka odbytnicy, a skuteczne leczenie wznowy pozostaje nadal przedmiotem debaty.

Do chwili obecnej nadal nie opracowano optymalnego schematu leczenia skojarzonego raka odbytnicy tj. takiego, który pozwoli osiągnąć poprawę w zakresie głównego punktu końcowego badań klinicznych nad leczeniem nowotworów jakim są przeżycia odległe.

Tabela 27. Badania kliniczne nad skojarzonym leczeniem raka odbytnicy z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii.

BADANIE	LATA	LICZBA CHORYCH	GRUPY BADAWCZE	CZAS OBSERWACJI (LATA)	WZNOWY	PRZEŻYCIA CAŁKOWITE (OS -OVERALL SURVIVAL)
Stockholm I [21,157,159]	1980 - 1987	849	I: RT 25Gy/5 dni (technika 2- portalowa) + S II: S	8,9	Po zabiegu radykalnym Miejscowa: I: 16% II: 30% (p<0,001) Systemowa: I: 25% II: 34% (p>0,05)	p>0,05
Stockholm II [73,110]	1987 - 1993	557	I: RT 25Gy/5 dni (technika 4- portalowa) + S II: S	8,8	Po zabiegu radykalnym Miejscowa: I: 12% II: 25% (p<0,001) Systemowa: I: 20% II: 23% (p=0,2)	I: 39% II: 36% p=0,2
Swedish RCT [9,42,118, 162, 163]	1987 - 1990	1168	I: RT 25Gy/5dni + S (krótki interwał) II: S	5	Po zabiegu radykalnym Miejscowa: I: 9% II: 23% (p<0,001) Systemowa: I: 19% II: 14% (p>0,05)	I: 58% II: 48% p=0,004
Medical Research Council [112]	1981 - 1989	279	I: RT 40 Gy/4 tygodnie + S II: S	5	Miejscowa: I: 36% II: 46% (p=0,04) Systemowa: I: 35% II: 48% (p=0,02)	I: 46% II: 37% p>0,05
Toronto Trial [142]		125	I: RT 5Gy/1 frakcja + S II: S	5	Brak danych.	p>0,05 (Jedynie w stopniu Dukes C poprawa przeżyć po RT, p<0,05)
RCG/ICRF Rectal Cancer Group / Imperial Cancer Research Fund [55]		468	I: RT 3x5Gy + S II: S	5	Miejscowa: I: 17% II: 24% (p<0,05) Po zabiegu radykalnym Miejscowa: I: 9% II: 16% (p=0,08)	p=0,88

Badanie	Lata	Liczba chorych	Grupy badawcze	Okres obserwacji (lata)	Wznowy	Przeżycie całkowite (OS)
FFCD 9203 [50]	1993 - 2003	733	I: RT 45Gy/5tyg. + S II: RT 45Gy/5tyg + 5Fu/Lv + S	5	Miejscowa: I: 16,5% II: 8,1% (p<0,05)	I: 67,9% II: 67,4% p>0,05
Bergen Trial (Randomized Multicenter Trial in Western Norway) [29]	1976 - 1985	309	I: RT 31,5Gy + S II: S	5	Po zabiegu radykalnym Miejscowa: I: 13,7% II: 21,1% (p>0,05) Systemowa: I: 16,8% II: 15,7% (p>0,05) Mieszana: I: 0,8% II: 1,6% (p>0,05)	I: 56,7% II: 57,5% p>0,05
VASOG II Veterans Administration Surgical Oncology Group Trial II [71]	1957 - 1982	361	I: RT 31,5Gy + S II: S	5	Nie podano.	I: 50% II: 50% p>0,05
Uppsala Trial [44,125]	1980 - 1985	471	I: RT 25,5Gy/5dni + S II: S + RT 60Gy/7-8 tyg.	5	Miejscowa: I: 13% II: 22% (p=0,02)	P=0,5
EORTC 22921 [11]	1993 - 2003	1011	I: RT 45Gy/5tyg. + S II: RT 45Gy/5tyg. + 5Fu/Lv (2 serie) + S III: RT 45Gy/5tyg. + S + pooperacyjna 5Fu/Lv (4 serie) IV: RT 45Gy/5tyg. + 5Fu/Lv (2 serie) + S + pooperacyjna 5Fu/Lv (4 serie)	5,4	Miejscowa: I: 17,1% II: 8,7% III: 9,6% IV: 7,6% (p=0,002 ; porównanie grupy I z pozostałymi) Systemowa: 34,4% (brak różnic między grupami)	I i III: 64,8% II i IV: 65,8% p=0,84
Polish Colorectal Study Group [16]	1999 - 2002	312	I: RT 25Gy/5dni + S (TME, krótki interwał) II: RT 50,4Gy + 5Fu/Lv + S (TME, długi interwał)	4	Miejscowa: I: 9% II: 14,2 % (p=0,17) Systemowa: I: 31,4% II: 34,6% (p=0,54)	I: 67,2% II: 66,2% p=0,96

Badanie	Lata	Liczba chorych	Grupy badawcze	Okres obserwacji (lata)	Wznowy	Przeżycie całkowite (OS)
Dutch TME Trial [82,83,127]	1996 - 1999	1861	I: RT 25Gy/5 dni + S (TME) II: S (TME)	2	Miejscowa: I: 2,4% II: 8,2% (p<0,001) Systemowa: I: 14,8% II: 16,8% (p=0,87)	I: 82% II: 81,8% p=0,84
I Katedra Chirurgii UJ CM	1995 - 2006	308	I: RT 25 Gy/5 dni + S (TME) II: S (TME)	3	Po zabiegu radykalnym Miejscowa: I: 4,4% II: 12,4% (p=0,017) Systemowa: I: 7,4% II: 10,2% (p=0,403) Mieszana: I: 1,5% II: 4,4% (p=0,154)	I: 80% II: 78% P=0,874
Stockholm III [16, 122,158, 182]			I: RT 25Gy/5dni + S (TME, krótki interwał) II: RT 25Gy/5dni + S (TME, długi interwał) III: RT 50Gy/5tyg. +S (TME, długi interwał)	Badania w trakcie.		
TROG 01.04 (Trans-Tasman Radiation Oncology Group) [122,168]			I: RT 25Gy/5dni + S (TME, krótki interwał) II: RT 50Gy/5tyg. + 5Fu/Lv + S (TME, długi interwał)			
MRC CR 07 (Medical Research Council) [122,137]			I: RT 25Gy/5tyg.+ S (TME) II: S (TME)			
PROCTOR (Preoperative Radiotherapy and/or Chemotherapy combined with TME surgery in Operable Rectal Cancer) [122]			I: RT 25Gy/5dni + S (TME) II: RT 25Gy/5 dni + kapecytabina + S (TME)			

RT - radioterapia

S – chirurgia

TME – całkowite wycięcie mezorektum

Krótki interwał – zabieg w okresie tygodnia od zakończenia radioterapii

Długi interwał – zabieg w okresie 4-5 tygodni od zakończenia radioterapii

Wre wszystkich badaniach za istotną statystycznie przyjęto wartość p<0,05.

W tabeli 28 przedstawiono wyniki badań klinicznych z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym z uwzględnieniem dawki biologicznie efektywnej.

Tabela 28. Porównanie dawek biologicznie efektywnych (BED) i wyników leczenia chorych z rakiem odbytnicy poddanych przedoperacyjnej radioterapii (opracowanie własne na podstawie [103]).

BADANIE:	DAWKA CAŁKOWITA (GY)	DAWKA FRAKCYJNA (GY)	CZAS TRWANIA RADIOTERAPII (DNI)	BED (GY)	ZMNIJSZE NIE ODSETKA WZNÓW MIEJSCOWYCH (P)	PRZEŻYCIA ODLEGŁE (P)
Bergen Trial [29]	31,5	1,75	24	26,8	>0,05	>0,05
VASOG II [71]	31,5	1,75	24	26,8	brak danych	>0,05
MRC II [112]	40	2	28	35,4	0,04	>0,05
RCG/ICRF [55]	15	5	5	22,5	<0,05	>0,05
Stockholm I [21]	25	5	5	37,5	<0,01	>0,05
Swedish RCT [162,163]	25	5	5	37,5	<0,001	0,004
Dutch TME Trial [82,83]	25	5	5	37,5	<0,001	>0,05
Uppsala Trial [44]	25,5 60	5,1 2	5 40	37,8 52,2	0,02	>0,05

We wszystkich badaniach, w których dawka biologicznie efektywna radioterapii była większa niż 30 Gy wykazano zmniejszenie odsetka wznów miejscowych w porównaniu z chorymi leczonymi chirurgicznie lub leczonymi z zastosowaniem pooperacyjnej radioterapii jak w badaniu *Uppsala Trial*. Brak wpływu radioterapii na odsetek wznów miejscowych stwierdzono w badaniu *Bergen Trial*, w którym dawka biologicznie efektywna wynosiła jedynie 26,8 Gy. Poza wymienionym w tabeli badaniem szwedzkim (*Swedish RCT*) wydłużenie odsetka przeżyć 5-letnich, u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii 5x5 Gy, stwierdzono w dwóch doniesieniach opublikowanych w 2008 roku. W badaniu greckim [128] odsetek przeżyć zwiększył się z 39% do 77,3% po zastosowaniu przedoperacyjnej radioterapii (p=0,0005). Wynik ten związany był według autorów głównie ze zmniejszeniem odsetka wznów miejscowych z 40% do 20%, nie stwierdzono natomiast

różnicy w odsetkach wznów systemowych w grupie chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie i poddanych napromienianiu. W badaniu holenderskim [31] porównano przeżycia 5-letnie u chorych z rakiem odbytnicy operowanych przed wprowadzeniem techniki TME (lata 1990-1995), w trakcie badania *Dutch TME Trial* (lata 1996-1999) i po zakończeniu wspomnianego badania (lata 2000-2002). Stwierdzono zwiększenie odsetka przeżyć 5-letnich w kolejnych analizowanych okresach: 56%, 62% i 65% ($p < 0,001$). Autorzy pracy postulują stosowanie przedoperacyjnej radioterapii jako standardowego leczenia przed zabiegiem operacyjnym z wykorzystaniem techniki TME.

Nie poznano dotychczas wszystkich czynników mających wpływ na powstanie wznowy raka odbytnicy. Wznowę nowotworu po leczeniu radykalnym stwierdzano częściej u chorych z [136]:

- większym stopniem zaawansowania raka według UICC/AJCC
- zajętymi przerzutowo węzłami chłonnymi szczytowymi (węzły wzdłuż tętnicy kręzkowej dolnej)
- naciekaniem włókien nerwowych przez nowotwór
- obecnością zatorów nowotworowych w naczyniach krwionośnych i limfatycznych
- obecnością przerzutów do węzłów chłonnych.

Radioterapia pozwala na zmniejszenie odsetka wznów miejscowych poprzez sterylizację onkologiczną okolicy guza i zmniejszenie wielkości i stopnia zaawansowania nowotworu. Nie wszyscy chorzy poddani przedoperacyjnej radioterapii uzyskują wymierne korzyści z leczenia skojarzonego pomimo narażenia na wystąpienie objawów ubocznych napromieniania. Istotnym wydaje się zidentyfikowanie cech guza, które pozwolą przewidzieć odpowiedź na radioterapię. Jedną z takich cech jest indeks bromodeoksyurydyny, który jak wspomniano we wstępie do niniejszej pracy, pozwala określić aktywność proliferacyjną nowotworu. Nie wykazano jednak znamiennej statystycznie zależności pomiędzy wartością indeksu bromodeoksyurydyny przed leczeniem a odpowiedzią kliniczną i histopatologiczną na radioterapię. Stwierdzono jedynie większy odsetek letalnego uszkodzenia komórek raka w odpowiedzi na radioterapię w przypadku szybko proliferujących guzów [46]. Często występującą mutacją genową w komórkach nowotworowych jest mutacja genu supresorowego p53, który zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 17. W badaniu szwedzkim [2] oceniono ekspresję jądrowego białka p53 u 163 chorych leczonych w ramach programu badawczego *Swedish Rectal Cancer Trial*. Wykazano, że pacjenci z ekspresją białka p53 nie odnieśli korzyści z przedoperacyjnej radioterapii 25 Gy. Przedoperacyjna radioterapia wpływała na zmniejszenie odsetka wznów miejscowych

u pacjentów bez stwierdzonej ekspresji białka p53 w porównaniu z chorymi bez ekspresji tego białka, ale leczonymi wyłącznie chirurgicznie ($p=0,0008$). Autorzy wspomnianej pracy sugerują oznaczanie ekspresji białka p53 w wycinkach pobranych z guza przed kwalifikacją do leczenia skojarzonego. Wyjaśnienia wymaga czy za brak odpowiedzi na radioterapię odpowiedzialna jest sama mutacja genu p53 czy też dopiero zwiększona ekspresja powiązanego z nim białka. Około 15 % raków jelita grubego wykazuje tzw. niestabilność mikrosatelitarną (MSI – ang. *microsatellite instability*), która związana jest z zaburzeniem naprawy DNA i może być bardziej (MSI-H) lub mniej nasiloną (MSI-L). M. Choi i wsp. oceniali wpływ niestabilności mikrosatelitarnej na odpowiedź raka odbytnicy na radiochemioterapię przedoperacyjną (45-50,4Gy + 5Fu). Stwierdzono, że guzy z dużym stopniem niestabilności (MSI-H) mają mniejsze prawdopodobieństwo zmniejszenia zaawansowania (*downstaging*) pod wpływem leczenia przedoperacyjnego, efekt ten nie był istotny statystycznie. W innych pracach dotyczących znaczenia prognostycznego niestabilności mikrosatelitarnej stwierdzano, że duży stopień niestabilności poprawia rokowanie [24]. Konieczne są dalsze badania celem ustalenia biologicznych cech raka odbytnicy, które pozwolą przewidzieć odpowiedź na radioterapię.

W literaturze brak jednoznacznych danych na temat wpływu radioterapii przedoperacyjnej na czas wolny od wznowy. W badaniu *Bergen Trial* wykazano, że radioterapia wydłuża czas wolny od wznowy miejscowej w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym (27,1 miesiąca wobec 13,3 miesięcy; $p<0,001$) [29]. W badaniu holenderskim z zastosowaniem techniki TME nie stwierdzono różnic w zakresie czasu wolnego od wznowy miejscowej w obu grupach badawczych [172]. W grupie chorych analizowanych w niniejszej rozprawie uzyskano podobny wynik jak w dwóch wyżej wymienionych badaniach. Stwierdzono, że czas wolny od wznowy ogółem ($p=0,008$), a także odrębnie czas wolny od wznowy miejscowej ($p=0,0025$), był dłuższy w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii. Nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic w zakresie czasu wolnego od wznowy systemowej raka odbytnicy. Chorzy zakwalifikowani do przedoperacyjnej radioterapii byli losowo przydzielani do dwóch grup: z krótkim lub długim interwałem czasowym pomiędzy radioterapią i leczeniem operacyjnym. Analogiczne porównanie czasu wolnego od wznowy ogółem ($p=0,969$), wznowy miejscowej ($p=0,126$) i wznowy systemowej ($p=0,117$), w grupach różniących się interwałem czasowym, nie wykazało różnic znamiennych statystycznie. Odstęp czasu pomiędzy zakończeniem napromieniania i leczeniem operacyjnym nie wpływał na czas wolny od wznowy raka odbytnicy.

Na wyniki leczenia chorych z rakiem odbytnicy istotny wpływ ma wykonanie zabiegu radykalnego tj. zabiegu R0 zgodnie z klasyfikacją Hermanka. Aktualnie obowiązuje w raku środkowej i dolnej części odbytnicy uzyskanie marginesu dalszego przynajmniej 1 cm w przypadku nowotworów wysoko- i pośrednio- zróżnicowanych oraz powyżej 2 cm w przypadku nowotworów o niskim stopniu zróżnicowania [34]. W pracy opublikowanej w 2008 roku Rutkowski A. i wsp. wykazali, że margines dalszy ≤ 1 cm jest równie bezpieczny jak > 1 cm u chorych po przedoperacyjnej radioterapii. W okresie obserwacji wynoszącym 4 lata nie stwierdzono znamiennych różnic w zakresie odsetka wznów miejscowych u chorych różniących się marginesami dalszymi ocenianymi zarówno makroskopowo jak i w badaniu mikroskopowym [146]. Coraz częściej podkreśla się znaczenie uzyskania marginesu bocznego/radialnego wolnego od nacieku raka jako czynnika poprawiającego wyniki leczenia. Wykazano, że przedoperacyjna radioterapia 5x5 Gy nie poprawia wyników leczenia u chorych z dodatnim marginesem radialnym [105]. W opublikowanej w roku 2005 pracy analizie poddano 1430 chorych z rakiem odbytnicy celem ustalenia czynników wpływających na dodatni margines radialny wycięcia guza. Przyjęto definicję dodatnich marginesów podaną przez Quirkego i Dixona tj. obecność komórek nowotworowych w odległości do 1 mm od linii cięcia. Stwierdzono, że istotny wpływ na wystąpienie dodatniego marginesu radialnego (CRM – ang. *circumferential resection margin*) miały: cecha T ($p<0,001$), zajęcie węzłów chłonnych ($p=0,007$) i rodzaj wykonanego zabiegu ($p<0,001$). Komórki nowotworowe w linii cięcia były częściej stwierdzane po brzuszno-kroczonej amputacji odbytnicy (17,6%) niż po przedniej resekcji odbytnicy (6,7%). Przyczyną takich różnic mogą być odmienne warunki anatomiczne dla guzów zlokalizowanych w dolnej części odbytnicy i brak okołodobytnicznej tkanki tłuszczowej na poziomie mięśni dźwigaczy odbytu oraz inny drenaż limfatyczny dolnej części odbytnicy obejmujący węzły chłonne w zakresie bocznych ścian miednicy [164]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu holenderskim, w którym dodatni margines radialny stwierdzono u 30,4% pacjentów po brzuszno-kroczonej amputacji odbytnicy i u 10,7% po przedniej resekcji ($p=0,002$) [115]. Dalszą analizę wpływu zajęcia marginesu radialnego na wyniki leczenia przeprowadził Wu i wsp. w pracy opublikowanej w roku 2007 [183]. Stwierdzono, że głębokość naciekania ściany odbytnicy i średnica guza są istotnymi czynnikami wpływającymi na uzyskanie dodatniego marginesu radialnego. Obecność komórek nowotworowych w zakresie CRM u chorych z rakiem środkowej lub dolnej części odbytnicy była niekorzystnym czynnikiem rokowniczym zwiększającym częstość wznowy miejscowej i systemowej oraz zmniejszającym odsetek przeżyć odległych. W przypadku zajęcia

marginesu radialnego odsetek wznów miejscowych wyniósł 33,3% wobec 6,8% u chorych z ujemnym marginesem ($p=0,014$). Odsetki wznów systemowych wynosiły odpowiednio 50% i 18,2% ($p=0,024$). W przypadku raków w stopniu zaawansowania T2 dodatnie CRM stwierdzono u 8,7% chorych, w przypadku raków w stopniu zaawansowania T3 u 37% chorych [183]. Przedstawione wyniki świadczą o konieczności określania marginesu radialnego u wszystkich chorych z rakiem odbytnicy poddanych zabiegowi resekcijnemu. Odsetek wznów powinien być obliczany dla chorych, u których wykonano zabieg radykalny (R0), gdyż wówczas najlepiej można ocenić wpływ leczenia skojarzonego na wyniki leczenia. W badaniu będącym przedmiotem rozprawy, pacjentów u których wykonano zabieg R1 lub R2 nie wliczano do analiz dotyczących powstawania wznowy nowotworu. Podobną zasadę stosowano w wielu badaniach klinicznych przedstawionych w Tabeli 27, co zostało wyszczególnione w rubryce dotyczącej odsetka wznów raka odbytnicy. W badaniu przeprowadzonym w I Katedrze Chirurgii UJ CM nie stwierdzono wpływu przedoperacyjnej radioterapii 5x5 Gy na odsetek zabiegów radykalnych. W grupie chorych po napromienianiu zabieg R0 wykonano u 88,4% chorych, w grupie kontrolnej u 89% chorych ($p=0,858$). Wydłużenie interwału czasowego pomiędzy radioterapią i leczeniem operacyjnym do 4-5 tygodni spowodowało zwiększenie odsetka radykalnych zabiegów do 92,2% w porównaniu z 84,4% w grupie z krótkim interwałem – nie była to jednak zależność znamienna statystycznie ($p=0,132$). Tendencja do zwiększania liczby zabiegów radykalnych u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i operowanych po 4-5 tygodniach może okazać się zależnością istotną statystycznie w przypadku włączenia do analiz większej liczby chorych niż w badaniu będącym przedmiotem rozprawy. W literaturze również nie wykazano zwiększonego odsetka zabiegów radykalnych u chorych poddanych radioterapii – w jednej z meta-analiz ustalono, że zabieg R0 wykonano u 85% chorych po napromienianiu wobec 86% pacjentów w grupie kontrolnej [32]. Istotne znaczenie ma ocena radykalności zabiegu nie tylko w ocenie patologa lecz również operującego chirurga. Wykazano, że największy odsetek przeżyć 5-letnich występuje u chorych, u których zabieg był radykalny zarówno w ocenie operatora jak i patomorfologa [56].

ZACHOWANIE ZWIERACZY

Jedną z korzyści wynikających z zastosowania przedoperacyjnej radioterapii u chorych z rakiem odbytnicy jest potencjalna możliwość wykonania zabiegu oszczędzającego zwieracze. Dzięki temu pacjenci z nowotworem zlokalizowanym w dolnej części odbytnicy, którzy dotychczas byli kwalifikowani do brzuszno-kroczonej amputacji odbytnicy, mogą mieć wykonaną przednią resekcję odbytnicy bez zwiększonego ryzyka wznowy miejscowej lub skrócenia całkowitego przeżycia.

W badaniu wykonanym w I Katedrze Chirurgii UJ CM nie stwierdzono różnic w zakresie odsetka zabiegów oszczędzających zwieracze pomiędzy grupą chorych leczonych chirurgicznie i chorych poddanych napromienianiu przedoperacyjnemu w schemacie 5x5 Gy (odpowiednio 63,6% wobec 55,2%; $p=0,131$). Nie stwierdzono także różnic w grupie leczonych z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii i krótkim lub długim interwałem czasowym do zabiegu operacyjnego (odpowiednio 53,2% wobec 57,1%; $p=0,627$). Przyczyną takiego wyniku może być niedostateczne zmniejszenie wielkości guza, nie pozwalające na zmianę pierwotnej kwalifikacji do brzuszno-kroczonej amputacji odbytnicy na zabieg oszczędzający zwieracze. W trakcie prowadzenia badania obowiązywało także dążenie do uzyskania większego marginesu dalszego (2-5 cm) niż przyjmuje się obecnie (ok. 1 cm), ponieważ większość chorych nie spełniała kryteriów niskiego ryzyka niepowodzenia leczenia lub występowały niekorzystne warunki anatomiczne, co implikowało konieczność wykonania amputacji brzuszno-kroczonej w większości guzów zlokalizowanych w dolnej części odbytnicy.

Przed rozważeniem zabiegu oszczędzającego zwieracze należy potwierdzić w badaniu manometrycznym prawidłową funkcję zwieraczy i wykluczyć naciekanie zwieraczy przez nowotwór. Głównym czynnikiem ograniczającym możliwość wykonania zabiegu oszczędzającego zwieracze jest konieczność uzyskania bezpiecznego marginesu dalszego. Śródścienny nacieki nowotworu stwierdza się zwykle do 1-2 cm poniżej dolnego brzegu guza. Zatem zabieg oszczędzający zwieracze powinien być wykonywany już w przypadku guzów zlokalizowanych w odległości około 2 cm powyżej zwieracza. Bezpieczeństwo zabiegów z zachowaniem zwieraczy powinna zwiększać także radioterapia poprzez niszczenie komórek nowotworowych w pozostawionej części jelita oraz działanie powodujące zmniejszenie masy guza. W randomizowanym badaniu *Lyon R90-01* analizowano wpływ przedoperacyjnej radioterapii 13x3 Gy na odsetek zabiegów oszczędzających zwieracze w grupie z długim (6-8 tygodni) i krótkim (1-2 tygodnie) interwałem czasowym do zabiegu operacyjnego

[43,52]. Nie stwierdzono różnicy w odsetku takich procedur pomiędzy grupami: wykonano odpowiednio 76% i 68% zabiegów oszczędzających zwieracze ($p=0,27$). W badaniu *NSABP R-03 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)* porównywano leczenie raka odbytnicy z zastosowaniem przedoperacyjnej radiochemioterapii ($28 \times 1,8 \text{ Gy} + 5\text{Fu/Lv}$) z leczeniem pooperacyjnym w takim samym schemacie. We wstępnym doniesieniu po włączeniu do badania 116 pacjentów stwierdzono, że więcej zabiegów oszczędzających zwieracze wykonano w grupie chorych po przedoperacyjnej radiochemioterapii [103]. W badaniu niemieckim (*German Rectal Cancer Study, CAO/ARO/AIO-94*, 823 chorych, zaawansowanie raka T3/T4) porównywano dwa schematy leczenia skojarzonego raka odbytnicy: przedoperacyjna radioterapia $50,4 \text{ Gy} +$ chemioterapia 5Fu oraz pooperacyjna radioterapia $55,8 \text{ Gy} +$ chemioterapia 5Fu – w pierwszej grupie odsetek wznów miejscowych wyniósł 6% w porównaniu z 13% w grupie z pooperacyjną radiochemioterapią ($p=0,006$) w 5 letnim okresie obserwacji. Nie wykazano różnic w zakresie przeżyć odległych między analizowanymi grupami ($p=0,8$), natomiast u 39% chorych poddanych radiochemioterapii przedoperacyjnej, pierwotnie kwalifikowanych do brzuszno-kroczonej amputacji odbytnicy, wykonano zabieg oszczędzający zwieracze [148,149]. W polskim badaniu (*Polish Colorectal Study Group*) [16] analizowano wyniki leczenia 312 chorych z rakiem odbytnicy leczonych przedoperacyjną radioterapią ($5 \times 5\text{Gy}$) z następowym leczeniem operacyjnym w ciągu 7 dni lub przedoperacyjną radiochemioterapią ($28 \times 1,8\text{Gy} + 5\text{Fu/Lv}$) z następowym zabiegiem operacyjnym po 4-6 tygodniach. W okresie 4 lat w pierwszej grupie stwierdzono 9% wznów miejscowych, podczas gdy w drugiej grupie odsetek ten wyniósł 14,2% ($p=0,17$). Odsetki przeżyć 4 letnich nie różniły się w obu grupach i wynosiły odpowiednio 67,2% wobec 66,2% ($p=0,96$). We wspomnianym badaniu nie stwierdzono większego odsetka zabiegów oszczędzających zwieracze w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radiochemioterapii $50,4\text{Gy}+5\text{Fu/Lv}$ w porównaniu z chorymi poddanymi przedoperacyjnej radioterapii 25Gy (58% wobec 61%, $p=0,57$) [18]. W badaniu *FFCD 9203* [50] grupę 733 poddano leczeniu operacyjnemu po przedoperacyjnej radioterapii 45 Gy/5 tygodni lub po przedoperacyjnej radiochemioterapii 45 Gy/5 tygodni + 5Fu/Lv. Leczenie chirurgiczne miało miejsce 3-10 tygodni od zakończenia radioterapii. Odsetek wznów miejscowych w okresie 5 lat był niższy w grupie z przedoperacyjną radiochemioterapią (8,1% wobec 16,5%, $p<0,05$). Nie stwierdzono podobnej zależności w odniesieniu do całkowitego przeżycia i odsetka zabiegów oszczędzających zwieracze. Wydłużenie interwału czasowego pomiędzy radiochemioterapią przedoperacyjną i zabiegiem do 7 tygodni także nie przyczyniało się do zwiększenia odsetka zabiegów oszczędzających zwieracze – w badaniu, którego wyniki opublikowano w 2008

roku, zabiegi takie wykonano u 62% chorych [170]. Aktualnie prowadzone jest badanie *GRECCAR1*, którego celem jest ocena możliwości wykonania zabiegu oszczędzającego zwieracze w przypadku guzów zlokalizowanych $< 2\text{cm}$ od brzegu odbytu, po przedoperacyjnej radioterapii ($45 + 18\text{ Gy}$) lub radiochemioterapii ($45\text{ Gy} + 5\text{Fu}$) [144]. Czynniki wpływające na możliwość wykonania zabiegu oszczędzającego zwieracze podawane w literaturze to: obniżenie stopnia zaawansowania raka po radioterapii, lokalizacja guza $>3\text{ cm}$ od brzegu odbytu przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego, średnica guza $< 6\text{ cm}$, brak przerzutów do węzłów chłonnych w endorektalnej ultrasonografii (cecha uN0), brak naciekania narządów sąsiednich, a także wskaźnik BMI (body mass index) <30 [77]. Podkreślić należy również fakt, iż decyzja o wykonaniu zabiegu oszczędzającego zwieracze oparta jest zawsze na subiektywnej ocenie operującego chirurga i może zależeć od przyjętej pierwotnie koncepcji leczenia. Wszyscy chorzy poddani terapii przedoperacyjnej powinni być oceniani pod kątem technicznych możliwości wykonania zabiegu z oszczędzeniem zwieraczy.

ODPOWIEDŹ NA RADIOTERAPIĘ

Obserwowanym w badaniach obrazowych skutkiem radioterapii przedoperacyjnej jest zmniejszenie masy guza, które może prowadzić zarówno do zmniejszenia jego wymiarów (ang. *downsizing*) jak i do zmniejszenia stopnia zaawansowania nowotworu (ang. *downstaging*). Pozytywna odpowiedź na leczenie przedoperacyjne powinna się przekładać na poprawę wyników odległych leczenia raka odbytnicy (zwiększenie odsetka przeżyć całkowitych i zmniejszenie odsetka wznów). Celem wiarygodnej oceny stopnia zaawansowania raka przed kwalifikacją do leczenia skojarzonego konieczne jest wykonanie badań o największej czułości, swoistości i dokładności diagnostycznej. Dla oceny głębokości nacieku w zakresie ściany odbytnicy (cecha T) rezonans magnetyczny (MRI) jest bardziej przydatną metodą niż tomografia komputerowa (CT). Czułość badania MRI wynosi 97% przy swoistości 98%, natomiast czułość i swoistość CT wynosi odpowiednio 70% i 85%. Ponadto tomografia komputerowa może dawać fałszywie dodatnie wyniki w odniesieniu do naciekania dna miednicy i mięśnia gruszkowatego. Przezodbytnicza ultrasonografia pozwala uzyskać trafność diagnostyczną w ocenie głębokości nacieku raka odbytnicy na poziomie 88% [121] dzięki możliwości uwidocznienia wszystkich warstw ściany odbytnicy. Kolejnym problemem jest właściwe określenie cechy N – obecności przerzutów w okołoodbytniczych węzłach chłonnych. Nie stwierdzono różnic w dokładności badania MRI i endorektalnej

ultrasonografii (ERUS) w ocenie węzłów chłonnych, wydolność tomografii komputerowej była wyraźnie mniejsza. Czulość badań CT, ERUS, MRI i EMRI (ang. *endorectal magnetic resonance imaging* – badanie MRI z cewką wewnątrzodbytniczą) wynosi odpowiednio: 52%, 71%, 65%, 82% w odniesieniu do oceny węzłów chłonnych. Swoistość wymienionych badań to: 78%, 76%, 80%, 83% i trafność diagnostyczna: 66%, 74%, 74% i 82% [92]. Obiecujące wyniki daje zastosowanie rezonansu magnetycznego z cewką wewnątrzodbytniczą (EMRI), jednak dostępność tego badania jest ograniczona.

W badaniu przeprowadzonym w I Katedrze Chirurgii UJ CM do oceny miejscowego zaawansowania raka odbytnicy stosowano endorektalną ultrasonografię. Wykonywano również badanie USG jamy brzusznej i zdjęcie RTG klatki piersiowej celem wykluczenia obecności przerzutów odległych (Tabela 8). Badanie ERUS wykorzystywano także w trakcie pooperacyjnych badań kontrolnych celem wczesnego wykrycia wznowy nowotworu. Spośród wszystkich chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii obniżenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy stwierdzono u 44 chorych (28,6%). W grupie chorych, u których interwał czasowy między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym wynosił 4-5 tygodni, obniżenie stopnia zaawansowania guza stwierdzono u 34 pacjentów (44,2%). Gdy interwał czasowy pomiędzy radioterapią i zabiegiem był krótszy (7-10 dni) zaawansowanie nowotworu zmniejszyło się po napromienianiu jedynie u 10 chorych (13%). Konieczny jest zatem dłuższy odstęp czasu aby uzyskać odpowiedź na radioterapię. Obserwacja ta jest zgodna z opisanym we wstępie do niniejszej rozprawy mechanizmem działania promieniowania na tkanki.

Obniżenie stopnia zaawansowania raka (*downstaging*) zależy od całkowitej dawki promieniowania, interwału między radioterapią i leczeniem operacyjnym oraz zastosowania dodatkowo przedoperacyjnej chemioterapii. Wykazano obniżenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy po radioterapii trwającej 4-5 tygodni i długim interwale czasowym do zabiegu (4-6 tygodni) [49,76]. Po zastosowaniu radioterapii 5x5 Gy nie stwierdzono zmniejszenia stopnia zaawansowania nowotworu gdy czas upływający od rozpoczęcia radioterapii do leczenia operacyjnego był mniejszy niż 10 dni (czyli chorzy byli operowani w okresie tygodnia od zakończenia napromieniania) [106]. Z kolei w pracy Grafa i wsp. podsumowano dane z dwóch badań szwedzkich nad leczeniem raka odbytnicy (z przedoperacyjną radioterapią 25-25,5 Gy) i stwierdzono, że wpływ na wymiary guza w badaniu histopatologicznym ma zastosowanie przedoperacyjnej radioterapii ($p < 0,000001$) oraz odległość od brzegu odbytu ($p < 0,00004$). Zaobserwowano również odwrotną proporcjonalność pomiędzy interwalem czasowym od rozpoczęcia radioterapii do leczenia

operacyjnego i wielkością guza – zależność ta była na granicy istotności statystycznej ($p=0,053$). Gdy odstęp czasu od rozpoczęcia radioterapii do zabiegu był krótszy niż 10 dni odsetek chorych z przerzutami do węzłów chłonnych (45%) był zbliżony do odsetka obserwowanego u chorych operowanych bez uprzedniej radioterapii. Wydłużenie interwału czasowego do ponad 10 dni skutkowało znamienym zmniejszeniem częstości przerzutów do węzłów chłonnych do 4% ($p<0,001$) [57]. Wpływu radioterapii na częstość przerzutów do węzłów chłonnych nie stwierdzono natomiast w pracy japońskich autorów [86]. W pracy angielskich autorów opublikowanej w 2007 roku odpowiedź na przedoperacyjną radioterapię oceniano wykonując badanie MRI przed rozpoczęciem napromieniania i po zakończeniu radioterapii. Stwierdzono zmniejszenie wielkości guza o 30% i więcej (częściowa odpowiedź) u 40% chorych po radioterapii 5x5 Gy (kontrolne MRI wykonywano średnio po 1,3 dnia od zakończenia radioterapii) i u 56% chorych po chemioradioterapii (45-54 Gy, kontrolne MRI po 28 dniach) [79]. Wyniki te sugerują możliwość uzyskania zmniejszenia zaawansowania nowotworu również w krótkim okresie po radioterapii 25 Gy. W literaturze nie opublikowano dotychczas wyników wiarygodnych badań nad obniżeniem zaawansowania raka odbytnicy po radioterapii 5x5 Gy ocenianym w okresie 4-6 tygodni. Odpowiedzią na powyższy problem badawczy jest niniejsza rozprawa, w której stwierdzono istotne statystycznie obniżenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy, u chorych poddanych radioterapii 5x5Gy i operowanych po 4-5 tygodniach w porównaniu z chorymi po radioterapii 5x5 Gy operowanymi po 7-10 dniach ($p=0,0001$). Obserwowany odsetek chorych z obniżeniem stopnia zaawansowania guza po krótkim interwale czasowym (13%) może wynikać z faktu, że czas do leczenia operacyjnego był liczony w I Katedrze Chirurgii od dnia zakończenia radioterapii, podczas gdy w przytoczonym powyżej badaniu holenderskim [106] interwał czasowy był liczony od dnia rozpoczęcia radioterapii (ang. OTT – *overall treatment time* – całkowity czas leczenia). W badaniu *Lyon R90-01* u chorych operowanych w ciągu 14 dni od zakończenia radioterapii obniżenie stopnia zaawansowania raka stwierdzono u 10,3% chorych. Jest to wartość zbliżona do uzyskanej w badaniu będącym przedmiotem rozprawy. Skutki wydłużenia interwału czasowego do zabiegu po radioterapii 5x5 Gy są przedmiotem analizy w jeszcze nie zakończonym badaniu *Stockholm III* (Tabela 27).

Celem zmniejszenia zaawansowania nowotworu proponuje się: zwiększenie liczby dawek frakcyjnych, skojarzenie radioterapii z przedoperacyjną chemioterapią i wydłużenie interwału czasowego między radioterapią i leczeniem operacyjnym. W randomizowanym badaniu klinicznym *Lyon R96-02* [51] u 88 chorych z rakiem dolnej części odbytnicy

stosowano przedoperacyjną radioterapię 13x3Gy i leczenie operacyjne po 5 tygodniach od zakończenia radioterapii – jedna grupa pacjentów otrzymywała miejscowo dodatkową dawkę promieniowania 85 Gy w 3 frakcjach („boost”). W grupie chorych z większą dawką promieniowania stwierdzono większy odsetek zabiegów oszczędzających zwieracze (76% wobec 44%) i większy odsetek całkowitej odpowiedzi na radioterapię (24% wobec 2%) jednak nie wykazano różnic w zakresie odsetka wznów miejscowych i całkowitego przeżycia w okresie 2 lat (92% wobec 88%, $p>0,05$). We francuskim badaniu *EORTC 22921* [11] analizowano wyniki leczenia 1011 pacjentów z rakiem odbytnicy (zaawansowanie T3/T4) poddanych leczeniu skojarzonemu czterech różnych schematach. Chorych poddawano leczeniu operacyjnemu średnio po 5,4 tygodniach od zakończenia radioterapii (45Gy/5 tygodni). Odsetek wznów miejscowych w 5 letnim okresie obserwacji wynosił: 17,1% w grupie leczonych przedoperacyjną radioterapią, 8,7% w grupie z przedoperacyjną radiochemioterapią, 9,6% w grupie z przedoperacyjną radioterapią i pooperacyjną chemioterapią oraz 7,6% w grupie z przedoperacyjną radiochemioterapią i pooperacyjną chemioterapią. Wykazano znamienne statystycznie zmniejszenie odsetka wznów miejscowych w grupach z chemioterapią w porównaniu z grupą chorych wyłącznie z przedoperacyjną radioterapią ($p=0,002$). Nie stwierdzono różnic w zakresie odsetka wznów systemowych pomiędzy analizowanymi grupami, łącznie w okresie 5 lat stwierdzono przerzuty odległe u 34,4% chorych.

W Tabeli 29 przedstawiono wyniki badań, opublikowane w latach 1990-2008, w których oceniano wpływ przedoperacyjnej radioterapii na zmniejszenie wymiarów i obniżenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy. Odpowiedź na radioterapię obserwowano we wszystkich przytoczonych badaniach pomimo różnych schematów leczenia skojarzonego i różnych dawek przedoperacyjnej radioterapii. Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (brak komórek nowotworowych w preparacie operacyjnym) wahał się od 0 do około 50% i zwiększał się wraz z wydłużaniem interwału czasowego pomiędzy radioterapią i leczeniem operacyjnym. W badaniu, w którym chorzy byli operowani do 6 dni od zakończenia radioterapii [13] nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi na leczenie. W badaniu przeprowadzonym w I Katedrze Chirurgii UJ CM stwierdzono całkowitą odpowiedź u 8 chorych (10,4%) poddanych radioterapii 5x5 Gy i operowanych po 4-5 tygodniach. Nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi u chorych operowanych po 7-10 dniach od zakończenia radioterapii. Zwraca uwagę niewielka liczba prac, w których oceniano obniżenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy po radioterapii w schemacie 5x5 Gy. Związane jest to

z faktem, iż chorzy po takim leczeniu byli zwykle operowani w okresie do 7 dni, który jest zbyt krótki aby uzyskać istotne obniżenie stopnia zaawansowania raka. Na poziomie histologicznym odpowiedź na radioterapię w tym schemacie stwierdzano u 43% chorych [18]. W amerykańskim badaniu porównywano wyniki leczenia chorych po przedoperacyjnej chemioradioterapii 45-54 Gy + 5Fu operowanych po okresie krótszym niż 8 tygodni od zakończenia napromieniania i dłuższym niż 8 tygodni. Stwierdzono, że wydłużenie interwału czasowego pomiędzy radioterapią i leczeniem operacyjnym > 8 tygodni nie powoduje zwiększenia odsetka powikłań okołoperacyjnych ani śmiertelności [166]. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych randomizowanych badań klinicznych oceniających odpowiedź na radioterapię 5x5 Gy po 4-6 tygodniach od zakończenia napromieniania i radioterapię 45-54 Gy po ponad 8 tygodniach.

Tabela 29. Badania, w których oceniano odpowiedź raka odbytnicy na leczenie skojarzone z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii.

BADANIE	LICZBA CHORYCH	ROK PUBLIKACJI	SCHEMAT LECZENIA	INTERWAŁ OD ZAKOŃCZENIA RADIOTERAPII DO LECZENIA OPERACYJNEGO	WYNIKI
Tulchinsky H. i wsp. [170]	132	2008	45-50,4 Gy + 5Fu	Krótki ≤ 7 tyg. i długi > 7 tyg.	Całkowita i prawie całkowita odpowiedź (mikroskopowe ogniska raka bez przerzutów do węzłów chłonnych) u 53% chorych z długim interwałem i 17% chorych z krótkim interwałem ($p=0,03$).
Bujko K. i wsp. [18]	316	2004	5x5 Gy	do 7 dni	Odpowiedź na radioterapię oceniana w histologicznej skali 4-stopniowej stwierdzona u 43% chorych, u 57% brak odpowiedzi, u 1 % całkowita odpowiedź.
Wheeler J. i wsp. [176]	65	2004	45-50 Gy/ 5 tyg. + 5Fu	6 tyg.	Odpowiedź na radioterapię oceniana w skali 3-stopniowej, u 46% chorych regresja stopnia I, u 14% całkowita odpowiedź.
Gentile M. i wsp. [48]	168	2003	45 Gy/5 tyg. +/- 5Fu	5-7 tyg.	Obniżenie stopnia zaawansowania raka (cecha T) u 86% chorych, całkowita odpowiedź u 9,6%, brak odpowiedzi u 13,5% chorych.
Stein D. i wsp. [156]	40	2002	45-54 Gy + irynote kan+ 5Fu	28-97 dni, krótki: 4-8 tyg., długi: 10-11 tyg.	Obniżenie stopnia zaawansowania raka (cecha T) u 58% chorych po krótkim interwale i 43% po długim ($p=0,61$); w odniesieniu do cechy N: 78% w grupie z krótkim i 67% w grupie długim interwałem ($p=0,9$).
Bouzourene H. i wsp. [13]	103	2001	41,6 Gy /2,5 tyg.	Do 6 dni	Odpowiedź na podstawie oceny preparatu w skali 5 stopniowej, obniżenie stopnia zaawansowania raka u 43%, u 79% częściowa odpowiedź, nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi.
Francois Y. i wsp. [43]	201	1999	39 Gy	Krótki: do 2 tyg. i długi: 6-8 tyg.	Obniżenie stopnia zaawansowania raka u 10,3% chorych z krótkim interwałem i 26% z długim interwałem ($p=0,005$).
Kaminsky-Forret M. i wsp. [81]	88	1998	30-46 Gy/ 11-40 dni	46 dni	Obniżenie stopnia zaawansowania raka u 26% chorych. Całkowita odpowiedź u 7%.
Berger Ch. i wsp. [6]	167	1997	5-73 Gy	5 tyg.	Całkowita odpowiedź u 5% chorych. Obniżenie stopnia zaawansowania raka większe u chorych z dawką ≥ 44 Gy w porównaniu z dawką < 44 Gy ($p=0,04$).
Horn A. i wsp. [76]	269	1990	31,5 Gy /3,5 tyg.	2-3 tyg.	Całkowita odpowiedź u 4,4% chorych. Przerzuty w węzłach chłonnych u 18,4% chorych po radioterapii i 27,5% w grupie kontrolnej ($p<0,05$).

Podsumowując powyższe rozważania i przedstawione dane z literatury należy podkreślić, że przedoperacyjna radioterapia zmniejsza odsetek wznów miejscowych u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy zlokalizowanym w środkowej i dolnej części odbytnicy. Nie wykazano dotychczas jednoznacznie wpływu przedoperacyjnej radioterapii na zmniejszenie odsetka wznów systemowych i na przeżycia całkowite chorych z rakiem odbytnicy. Napromienianie przedoperacyjne jest bardziej skuteczne niż pooperacyjne. Biologicznie efektywna dawka promieniowania powinna być większa niż 30 Gy. Radioterapia jest również bardziej efektywna przy mniejszej masie guza pierwotnego. Obniżenie stopnia zaawansowania raka stwierdza się przy wydłużeniu interwału czasowego między radioterapią i leczeniem operacyjnym. Nowotwory zwykle przerzutują dopiero wówczas gdy w obrębie guza pierwotnego powstanie duża liczba klonów komórek. Dawka radioterapii 10 Gy we frakcjach po 2 Gy redukuje około 30-krotnie liczbę klonów komórkowych w zakresie guza pierwotnego, co ogranicza możliwość powstawania przerzutów odległych [179]. Wydłużenie interwału czasowego między radioterapią i leczeniem operacyjnym wydaje się zatem bezpiecznym postępowaniem. Dalszą poprawę wyników leczenia można uzyskać przez zastosowanie chemioterapii jako elementu leczenia skojarzonego. Przyczyną powstawania wznowy miejscowej są komórki nowotworowe znajdujące się poza liniami cięcia chirurgicznego, zatem ograniczanie pola napromieniania jedynie do guza pierwotnego wydaje się nieuzasadnione. Klony komórek nowotworowych poza guzem pierwotnym proliferują szybciej, zatem ich zniszczenie wymaga intensywnego leczenia – złotym standardem staje się obecnie krótka, wysokofrakcjonowana radioterapia w schemacie 5x5 Gy [179]. Kolejnym wyzwaniem jest uzyskanie mniejszego odsetka przerzutów odległych nowotworu, efekty chemioterapii systemowej są nadal niesatysfakcjonujące. Nadal nie są znane badania pozwalające przewidzieć odpowiedź raka odbytnicy na radioterapię. Poznanie czynników decydujących o regresji guza pod wpływem napromieniania pozwoliłoby na selekcję pacjentów do tego typu leczenia i prowadziłoby do lepszych wyników odległych w wybranych grupach chorych. Ustalenie optymalnego schematu leczenia skojarzonego chorych z rakiem odbytnicy wymaga dalszych randomizowanych badań klinicznych analizujących różne sposoby postępowania z zastosowaniem najnowszych chemioterapeutyków.

VI WNIOSKI

W oparciu o przeprowadzone badania 308 chorych z rakiem odbytnicy, w okresie 3 lat obserwacji można sformułować następujące wnioski:

- 1 Przedoperacyjna wysokofrakcjonowana radioterapia 25 Gy powoduje zmniejszenie częstości nawrotów miejscowych raka odbytnicy.
- 2 Znamienne statystycznie zmniejszenie częstości nawrotów systemowych obserwuje się u chorych, u których stwierdzono odpowiedź na radioterapię w postaci obniżenia stopnia zaawansowania nowotworu.
- 3 Przedoperacyjna radioterapia 5x5 Gy powoduje 3-krotne zmniejszenie ryzyka wznowy raka odbytnicy, a u chorych z obniżeniem stopnia zaawansowania raka po napromienianiu, 10-krotne zmniejszenie ryzyka wznowy.
- 4 Zwiększenie odsetka przeżyć 3-letnich obserwuje się u chorych, u których stwierdzono obniżenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy po napromienianiu.
- 5 Nie obserwowano zwiększenia odsetka operacji oszczędzających zwieracze po napromienianiu u chorych z resekcyjnym rakiem środkowej i dolnej części odbytnicy.
- 6 Wydłużenie interwału czasowego pomiędzy zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym z 7-10 dni do 4-5 tygodni powoduje znamienne statystycznie obniżenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy u 44,2% chorych.

- 7 Zastosowanie w praktyce klinicznej interwału czasowego 4-5 tygodni pomiędzy radioterapią i leczeniem operacyjnym zmniejsza, w sposób istotny statystycznie, częstość nawrotów systemowych raka odbytnicy.

- 8 Przedoperacyjna radioterapia nie powoduje istotnego zwiększenia częstości powikłań chirurgicznych i popromiennych.

VII STRESZCZENIE

Rak jelita grubego należy do najczęstszych nowotworów przewodu pokarmowego. Większość nowych zachorowań stwierdza się w krajach wysoko rozwiniętych. Globalny współczynnik zachorowalności był w roku 2002 wyższy dla mężczyzn (20,1) niż dla kobiet (14,6). W Europie rak jelita grubego jest trzecim co do częstości rakiem u obu płci, po raku prostaty i raku piersi. W roku 2006 w krajach Unii Europejskiej stwierdzono 163100 nowych zachorowań u mężczyzn i 134100 u kobiet, co daje 13% wszystkich zachorowań na raka. Około 30% raków jelita grubego zlokalizowanych jest w odbytnicy, co przekłada się w Unii Europejskiej na 49000 nowych zachorowań rocznie na raka odbytnicy u mężczyzn i 40000 u kobiet. W Stanach Zjednoczonych stwierdza się rocznie około 40570 nowych zachorowań na raka odbytnicy. Najwyższe współczynniki zapadalności na raka odbytnicy spośród krajów europejskich notowane są w Czechach i na Węgrzech, podczas gdy najniższą zapadalność obserwuje się w Szwecji i Finlandii. Całkowite przeżycie chorych z rakiem jelita grubego było analizowane w badaniu *EUROCORE*, obejmującym chorych, u których rozpoznano raka jelita grubego w okresie 1995-1999 i prowadzono obserwację do grudnia 2003 roku. Stwierdzono, że najniższe względne przeżycia obserwowane są w Polsce (38,8%) i w Czechach (43,2%), a najwyższe w Szwajcarii (59,7%). Rokowanie w raku odbytnicy było podobne jak w raku okrężnicy, a nawet lepsze w krajach, w których raka odbytnicy leczy się wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach (Szwecja, Norwegia).

W roku 2003 w Polsce zarejestrowano 2790 nowych zachorowań na raka odbytnicy u mężczyzn i 2061 u kobiet. Pod względem zapadalności na nowotwory złośliwe w Polsce w roku 2003 rak odbytnicy był na 7 miejscu u mężczyzn i 8 miejscu u kobiet w zestawieniu obejmującym łącznie 42 nowotwory. W tym samym roku z powodu raka odbytnicy zmarło 1256 mężczyzn i 1011 kobiet.

Podstawowym sposobem leczenia raka odbytnicy jest leczenie operacyjne. Obowiązującym współcześnie standardem postępowania jest wycięcie odbytnicy wraz z otaczającą tkanką tłuszczową (mezorektum) – technika nazwana całkowitym wycięciem mezorektum (TME – ang. *total mesorectal excision*). Dokładny opis przebiegu całkowitego wycięcia mezorektum znajduje się w pracach R.J. Healda z 1982 roku, W.E. Enkera z 1995 i 1997 roku oraz P.T. Phanga z 2004 roku. Podstawą techniki TME jest wycięcie odbytnicy z guzem i otaczającą tkanką tłuszczową wraz z okołoodbytniczymi węzłami chłonnymi. Szczególne znaczenie ma zachowanie integralności otoczki powięziowej preparatu i uzyskanie ujemnych marginesów bocznych. W bloku powinno się wyciąć również węzły

chłonne z tętnicy odbytniczej górnej i tętnicy kręzkowej dolnej. Margines bliższy nie powinien być mniejszy niż 5 cm, a margines dalszy powinien wynosić co najmniej 1 cm. W trakcie preparowania należy oszczędzić nerwy podbrzuszne, nerwy prostujące i gałęzie płciowo – moczowe spłotu podbrzusznego dolnego.

Radioterapia u chorych z rakiem odbytnicy jest stosowana jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego lub metoda leczenia paliatywnego (gdy guz jest miejscowo nieresekcyjny i występują dolegliwości bólowe lub krwawienie z guza). Większą skuteczność i mniejszy odsetek powikłań obserwuje się w przypadku przedoperacyjnej radioterapii. Na świecie stosowane są głównie dwa modele leczenia przedoperacyjnego. W modelu europejskim stosuje się napromienianie wysoką dawką frakcyjną (5Gy) w ciągu 5 dni i leczenie chirurgiczne w ciągu 0-7 dni od zakończenia radioterapii. W modelu amerykańskim stosowana jest przedoperacyjna radiochemioterapia (dawka frakcyjna 1,8 – 2 Gy podawana w ciągu 5-5,5 tygodnia zwykle jednocześnie z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym) i leczenie chirurgiczne po 4-6 tygodniach. W obu modelach leczenia uzyskuje się zbliżone odsetki przeżyć odległych, wznów miejscowych i zabiegów oszczędzających zwieracze. Pooperacyjna radioterapia w raku jelita grubego stosowana jest nadal przy obecności niekorzystnych czynników rokowniczych takich jak: naciekanie okołojelitowej tkanki tłuszczowej, zajęcie węzłów chłonnych, zatory nowotworowe w naczyniach krwionośnych i chłonnych, wysoki stopień złośliwości histologicznej nowotworu (G3), przedziurawienie ściany jelita przez nowotwór lub przez chirurga w trakcie zabiegu.

W literaturze brak jednoznacznej oceny wartości przedoperacyjnej radioterapii u chorych z rakiem odbytnicy. Po raz pierwszy korzystny wpływ napromieniania na przeżycia odległe wykazano w roku 1997 (*Swedish Rectal Cancer Trial*), wykazano również zmniejszenie odsetka wznów miejscowych o 50 % u chorych operowanych po przebyciu przedoperacyjnej radioterapii. Inni autorzy negują wartość napromieniania przedoperacyjnego podkreślając znaczenie jedynie odpowiedniej techniki chirurgicznej dla poprawy odległych wyników leczenia. Nie ustalono dotychczas optymalnego modelu radioterapii. Niemniej jednak w polskim badaniu, którego wyniki zostały opublikowane w 2006 roku, wykazano, iż przedoperacyjna radiochemioterapia 50,4 Gy+5-Fluorouracyl+Leukoworyna nie poprawia odległych wyników leczenia raka odbytnicy (przeżycia 4-letnie i odsetek wznów miejscowych) w porównaniu z przedoperacyjną radioterapią 25 Gy. Nie stwierdzono również różnic w odsetku operacji oszczędzających zwieracze i liczbie powikłań pomiędzy wymienionymi modelami leczenia przedoperacyjnego (*Polish Trial*). Obecnie standardem w leczeniu operacyjnym raka odbytnicy jest technika całkowitego wycięcia mezorektum

(TME). Dzięki zastosowaniu techniki TME można uzyskać większą radykalność miejscową co w konsekwencji przekłada się na niższy odsetek wznów miejscowych. Niektórzy autorzy podają, iż odsetek nawrotów miejscowych po leczeniu operacyjnym z zastosowaniem samej techniki TME jest podobny jak po radioterapii przedoperacyjnej. W związku z tym stosowanie dodatkowo radioterapii nie zmieni znacząco wyników leczenia, narażając jednocześnie chorych na powikłania radioterapii i zwiększając koszty leczenia. Opracowanie najbardziej skutecznego modelu skojarzonego leczenia chorych z rakiem odbytnicy będzie możliwe po opublikowaniu wyników prowadzonych aktualnie badań klinicznych z randomizacją.

Odpowiedzią na opisany problem badawczy jest niniejsza praca, której głównym celem jest ocena wpływu przedoperacyjnej wysokofrakcjonowanej radioterapii (5x5 Gy) na częstość powstawania wznowy miejscowej i systemowej po resekcji radykalnej (R0) raka odbytnicy z wykorzystaniem techniki TME. Niniejsza rozprawa jest pierwszym podsumowaniem wyników leczenia chorych z rakiem odbytnicy poddanych przedoperacyjnemu napromienianiu a następnie operowanych w I Katedrze Chirurgii UJ CM. Poza wpływem radioterapii na powstawanie wznowy oceniono:

- wpływ radioterapii przedoperacyjnej na przeżycia w średnim okresie obserwacji wynoszącym 3 lata
- wpływ interwału czasowego między zakończeniem radioterapii a leczeniem operacyjnym na zmniejszenie wymiarów guza i stopnia zaawansowania nowotworu, odsetek operacji oszczędzających zwieracze, odsetek operacji radykalnych (R0) i częstość nawrotów
- wpływ radioterapii przedoperacyjnej na odsetek operacji oszczędzających zwieracze i odsetek operacji radykalnych

Do analizy zostali włączeni chorzy z resekcyjnym rakiem środkowej lub dolnej części odbytnicy leczeni operacyjnie w I Katedrze Chirurgii UJ Collegium Medicum w Krakowie w latach 1995 – 2006. Wyróżniono dwa okresy badawcze tj. 1995-1999 i 1999-2006 różniące się między sobą modelem zastosowanego leczenia. Chorzy w latach 1995-1999 leczeni byli wyłącznie chirurgicznie, w latach 1999-2006 stosowano dodatkowo przedoperacyjną radioterapię 5x5 Gy. Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli prowadzeni według jednolitego protokołu badawczego. Protokół ten obejmował zasady postępowania diagnostyczno – leczniczego, zasady tworzenia baz danych i systemu kodowania informacji o pacjencie. Kryterium włączenia do protokołu badawczego było rozpoznanie resekcyjnego,

potwierdzonego histopatologicznie raka odbytnicy zlokalizowanego w środkowej lub dolnej części odbytnicy (do 12 cm od brzegu odbytu).

Grupę badaną stanowiło 154 chorych z rakiem odbytnicy operowanych w latach 1999-2006. Chorzy w tej grupie byli poddani przedoperacyjnej radioterapii 5x5Gy i losowo przydzieleni (na podstawie list randomizacyjnych wygenerowanych komputerowo) do jednej z podgrup różniących się interwałem czasowym między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym: jedna podgrupa obejmowała 77 chorych leczonych operacyjnie w okresie 7 – 10 dni od zakończenia radioterapii, druga podgrupa obejmowała 77 chorych leczonych operacyjnie w okresie 4 – 5 tygodni od zakończenia radioterapii.

Grupę kontrolną stanowiło 154 chorych z rakiem odbytnicy operowanych w latach 1995 – 1999, bez uprzedniej radioterapii przedoperacyjnej - grupa ta została dobrana na zasadzie parowania z grupą badaną pod względem wieku, płci oraz stopnia zaawansowania raka odbytnicy. Stopień klinicznego zaawansowania nowotworu u chorych kwalifikowanych do radioterapii ustalano na podstawie badań wykonywanych przed napromienianiem. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie płci, wieku, zaawansowania nowotworu, lokalizacji guza, dalszego i bocznego marginesu resekcji, liczby usuniętych węzłów chłonnych i liczby chorych, którzy otrzymali pooperacyjną chemioterapię.

Technice chirurgicznego wycięcia towarzyszyła zasada wyboru zabiegu zachowującego funkcje zwieraczy odbytu (przednia resekcja odbytnicy, miejscowe wycięcie raka) oraz uniknięcia stomii w powłokach brzusznych, o ile istniały możliwości techniczne przy jednoczesnym zachowaniu radykalności onkologicznej. Zespoleń wykonywano ręcznie lub z użyciem szwu mechanicznego. Zabieg Hartmanna, polegający na wycięciu raka odbytnicy z pozostawieniem zagłobionego kikuta odbytnicy i wytworzeniu stomii w powłokach brzusznych, był wykonywany u chorych, u których pierwotne zespolenie okrężniczo-odbytnicze byłoby związane ze zwiększonym ryzykiem okołoooperacyjnym powikłań występujących przy pierwotnym zespoleniu (chorzy wyniszczeni, z niedrożnością jelit, perforacją w obrębie guza) lub gdy zabieg był nieradykalny (resekcja R2).

Leczenie operacyjne raka odbytnicy było w założeniu leczeniem radykalnym (resekcja R0 według Hermanka) i obejmowało wycięcie odbytnicy wraz z całkowitym wycięciem mezorektum (technika TME) oraz układem chłonnym. Operacji radykalnej towarzyszy spełnienie kryteriów radykalności onkologicznej tj. uzyskanie adekwatnego marginesu dalszego (od 2 do 5 cm), bliższego (> 10 cm) i marginesu bocznego bez obecności komórek nowotworowych potwierdzonych badaniami histopatologicznymi. Obowiązywało uzyskanie

marginesu dalszego minimum 2 cm w przypadku nowotworów wysoko- i pośrednio-zróżnicowanych oraz minimum 5 cm w przypadku nowotworów o niskim stopniu zróżnicowania. W przypadkach miejscowego naciekania struktur lub narządów miednicy za radykalne uznawano wycięcie en-bloc naciekanych struktur z odpowiednimi marginesami. W przypadkach nieradykalnego wycięcia określonego w badaniu mikroskopowym, pomimo braku makroskopowego nacieku, wycięcie określano jako nieradykalne mikroskopowo tj. R1. W przypadku pozostawienia nacieku nowotworowego wycięcie określano jako paliatywne tj. R2. W każdym przypadku zasadą chirurgicznego leczenia było wycięcie pierwotnej masy guza.

Układ chłonny podlegający wycięciu obejmował wycięcie węzłów chłonnych poziomu D1 (węzły mezorektum), poziomu D2 (wzdłuż tętnicy kręzkowej dolnej i odbytniczej górnej) oraz poziomu D3 (całkowite wycięcie układu chłonnego pozaotrzewnowego wzdłuż aorty i żyły głównej dolnej, naczyń biodrowych wspólnych do poziomu dolnego brzegu trzustki i dolnej ściany dwunastnicy) zgodnie z klasyfikacją japońską (*Japanese General Rules for Clinical and Pathologic Studies on Cancer of the Colon, Rectum, and Anus*).

Zabiegi operacyjne u chorych poddanych badaniu były wykonywane przez ten sam zespół chirurgów przeszkolonych w zakresie stosowania techniki TME i techniki wycięcia układu chłonnego. Po resekcji odbytnicy chorzy byli kwalifikowani do chemioterapii uzupełniającej w zależności od wyniku badania histopatologicznego preparatu operacyjnego.

Chorzy zakwalifikowani do przedoperacyjnej radioterapii byli napromieniani w Klinice i Zakładzie Teleradioterapii Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie. Radioterapię rozpoczynano w okresie 7 dni od kwalifikacji pacjenta do leczenia przedoperacyjnego. Wszyscy chorzy otrzymali łączną dawkę promieniowania 25 Gy w pięciu dawkach frakcyjnych po 5 Gy podawanych w ciągu 5 dni. Napromienianie przeprowadzano w ułożeniu na brzuchu. Przed rozpoczęciem etapu planowania leczenia wprowadzano znacznik z ołowiu w kształcie litery T do kanału odbytu i na okolicę szpary odbytu w celu uwidocznienia dolnego zarysu guza oraz górnego brzegu zwieracza odbytu, a planowanie leczenia odbywało się w oparciu o przekroje z tomografii komputerowej. Kliniczny obszar napromieniania (CTV) obejmował guz pierwotny, węzły chłonne mezorektum, kręzki odbytnicy, węzły przedkrzyżowe, biodrowe wspólne i wewnętrzne oraz zasłonowe. Granice pól napromieniania były jednakowe u wszystkich chorych poddanych radioterapii i były wyznaczane przy pomocy anatomicznych punktów kostnych.

Do napromieniania wykorzystywano wiązkę fotonów z przyspieszacza liniowego o energii 6 MV lub 18 MV (energię 18 MV stosowano jedynie u otyłych pacjentów). Radioterapię przeprowadzano przy pomocy aparatów terapeutycznych Clinac 600 i Clinac 2300 firmy *Varian Medical Systems* pracujący w warunkach pełnej linii terapeutycznej Varian, nadzorowanej przez komputerowy system kontroli leczenia promieniami. Wykorzystana była technika trzech pól: jedno tylne i dwa boczne.

W ramach protokołu badawczego u pacjentów po wycięciu raka odbytnicy wykonywano pooperacyjne badania kontrolne celem oceny odległych wyników leczenia oraz wczesnego wykrycia wznowy nowotworu. Badania kontrolne były zaplanowane na okres 5 lat od zabiegu operacyjnego.

Dla porównywania zmiennych ilościowych w dwóch grupach niezależnych stosowano test U Manna-Whitneya. Zmienne jakościowe w badanych grupach porównywano testem niezależności χ^2 z uwzględnieniem poprawki Yatesa lub dokładnego testu Fishera w zależności od liczebności badanych grup. Przeprowadzono także regresję logistyczną celem ustalenia, które z analizowanych zmiennych niezależnych miały największy wpływ na powstanie wznowy raka odbytnicy.

Analiza przeżycia w 3-letnim okresie obserwacji została przeprowadzona z wykorzystaniem metody Kaplana–Meiera, a istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami była oceniana testem log-rank (test logarytmiczny rang, stosowany gdy zwracamy uwagę na końcową część krzywej przeżycia) oraz testem Wilcoxona w uogólnieniu Gehana. Za statystycznie znamienne przyjmowano wartości $p \leq 0,05$.

W niniejszej rozprawie przedstawiono wyniki leczenia chorych w 3-letnim okresie obserwacji, który jest wystarczający dla wystąpienia większości nawrotów nowotworu. Przyjęto, że wznowę rozpoznaje się wyłącznie po leczeniu radykalnym (zabieg R0 według Hermanka tj. marginesy wycięcia wolne od nacieku raka i brak przerzutów odległych). Nawrót nowotworu stwierdzono u 13,2% chorych po radioterapii i u 27% chorych leczonych chirurgicznie bez uprzedniego napromieniania ($p=0,005$). Wznowę miejscową rozpoznano u 4,4% chorych poddanych radioterapii przedoperacyjnej 5x5 Gy i u 12,4% chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie ($p=0,017$). Nie stwierdzono znamiennego statystycznie zmniejszenia częstości wznów systemowych (7,4% u chorych po radioterapii wobec 10,2% chorych w grupie kontrolnej, $p=0,403$) ani jednoczesnych wznów miejscowych i systemowych (1,5% po przedoperacyjnej radioterapii wobec 4,4% w grupie kontrolnej, $p=0,154$). Uzyskane odsetki wznów miejscowych były większe niż w holenderskim badaniu z randomizacją (*Dutch TME Trial*), w którym uzyskano wartości 2,4% i 8,2% ale mniejsze od

osiągniętych w pozostałych badaniach klinicznych z randomizacją, w których stwierdzano 9% - 36% wznów miejscowych po radioterapii i 14% - 46% wznów miejscowych po leczeniu operacyjnym. Mniejsze były natomiast stwierdzone odsetki wznów systemowych – w badaniu *Dutch TME Trial* wynosiły odpowiednio 14,8% oraz 16,8%. Częstość wznów systemowych u chorych po przedoperacyjnej radioterapii stwierdzana w pozostałych badaniach klinicznych jest jeszcze większa i waha się od 15% do 35%.

W badaniu przeprowadzonym w I Katedrze Chirurgii UJ CM oceniano także wpływ interwału czasowego pomiędzy zakończeniem radioterapii i leczeniem chirurgicznym na odsetek nawrotów raka odbytnicy. Stwierdzono mniejszą częstość wznów systemowych (przerzutów odległych) u chorych operowanych po 4-5 tygodniach od zakończenia radioterapii (2,8% wobec 12,3% u chorych z krótkim interwałem do zabiegu, $p=0,035$). Nie stwierdzono różnicy w odsetku wznów ogółem między grupami różniącymi się interwałem czasowym ($p=0,52$), nie wykazano także znamiennej różnicy w odniesieniu do częstości nawrotów miejscowych (1,5% u chorych z krótkim interwałem i 7% u chorych z długim interwałem, $p=0,119$) i jednoczesnych nawrotów miejscowych i systemowych ($p=0,271$). Interwał czasowy nie wpływał na czas wolny od wznowy ogółem, a także na czas wolny od wznowy miejscowej i czas wolny od wznowy systemowej.

Analizując przeżycia w okresie 3-letnim nie stwierdzono zwiększenia odsetka przeżywających w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii 5x5 Gy. Przeżycie w tej grupie wynosiło 80% wobec 78% w grupie kontrolnej ($p=0,847$). W grupie chorych z dłuższym interwałem czasowym pomiędzy radioterapią i leczeniem operacyjnym przeżycie 3-letnie wynosiło 85% w porównaniu z 77% w grupie z interwałem 7-10 dni. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie ($p=0,379$). Stwierdzono natomiast statystycznie istotne wydłużenie całkowitego przeżycia w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii, u których stwierdzono obniżenie stopnia zaawansowania raka po napromienianiu (*downstaging*) w porównaniu z grupą chorych operowanych bez uprzedniej radioterapii i z grupą chorych, u których nie obserwowano odpowiedzi na radioterapię (odsetki przeżyć 3-letnich odpowiednio 95%, 78% i 74%; $p=0,036$). Podobne wyniki, ale w odniesieniu do przeżyć 5-letnich, uzyskano w innych badaniach. Gdy stopień zaawansowania raka zmniejszył się do ypT0-T2 przeżycia 5-letnie wynosiły około 100%, podczas gdy u chorych z rakiem w stopniu ypT3 lub ypN+ przeżycia były niższe i wynosiły około 78%. W badaniu japońskim, którego wyniki opublikowano w roku 2008, również stwierdzono mniejszą częstość wznów miejscowych ($p=0,021$) i poprawę przeżyć 5-letnich (79,6% wobec 58,8%, $p=0,024$) u chorych, u których stwierdzono odpowiedź na

przedoperacyjną radioterapię 45 Gy w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie chirurgicznie. Podobnie jak w badaniu będącym przedmiotem rozprawy nie stwierdzono zmniejszenia odsetka wznów systemowych u chorych po radioterapii niezależnie od tego czy obserwowano odpowiedź na napromienianie. Zatem poprawa przeżyć odległych chorych z rakiem odbytnicy jest możliwa w przypadku guzów radiowrażliwych, a właściwa selekcja chorych do leczenia skojarzonego odgrywa znaczącą rolę w terapii. Niestety nie poznano dotychczas czynników prognostycznych, które pozwalałyby na ustalenie odpowiedzi guza na napromienianie.

W badaniu będącym przedmiotem niniejszej rozprawy stwierdzono ponadto, że przedoperacyjna radioterapia 5x5 Gy nie powoduje zwiększenia odsetka operacji oszczędzających zwieracze ($p=0,131$) i operacji radykalnych (R0, $p=0,858$) u chorych z resekcyjnym rakiem środkowej i dolnej części odbytnicy. Wydłużenie interwału czasowego pomiędzy zakończeniem radioterapii 5x5 Gy i leczeniem operacyjnym z 7-10 dni do 4-5 tygodni powodowało znamienne statystycznie obniżenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy u 44,2% chorych w porównaniu z 13% chorych z krótkim interwałem ($p=0,0001$), ale nie wpływało na odsetek operacji oszczędzających zwieracze ($p=0,627$), odsetek operacji radykalnych (R0, $p=0,132$) oraz częstość nawrotów ogółem ($p=0,52$) i nawrotów miejscowych (0,119). Wydłużenie interwału czasowego pomiędzy zakończeniem radioterapii 5x5 Gy i leczeniem operacyjnym spowodowało istotne statystycznie zmniejszenie częstości wznów systemowych do 2,8% wobec 12,3% u chorych z krótkim interwałem ($p=0,035$).

SUMMARY

Colorectal cancer is a frequent cancer in both sexes, representing 13% of all cancer cases. Approximately 30% of all colorectal cancers are diagnosed in the rectum. The incidence in European countries is stable or decreasing in most cancer registries. The highest incidence rates are observed in Czech Republic and Hungary and the lowest in Sweden and Finland. There were 2790 new rectal cancers diagnosed in Poland in men and 2061 in women in the year 2003. In the same year 1256 deaths in men and 1011 in women were registered. Survival from colorectal cancer was estimated for European countries in the EURO CARE project, which ended in 2003. The lowest survival was observed in Poland (38.8%) whereas the highest in Switzerland (59.7%). These differences were probably associated with more advanced stage at diagnosis in Poland. Around 5-10% of colorectal cancer are inherited in autosomal dominant predisposition – familial adenomatous polyposis (AFP) and hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome).

Surgery still remains the main modality in rectal cancer treatment. Over recent decades, surgical therapy of rectal cancer has witnessed a variety of developments, until present surgical quality standards could be achieved, taking all oncological criteria into consideration. Contemporary standard consists of total mesorectal excision (TME) and lymphadenectomy. Other types of combined treatment include radiotherapy and chemotherapy. Proper clinical staging is very important before starting any treatment option. Endorectal ultrasound (ERUS) is very accurate for selection of superficial (T1-2) rectal tumors from the more advanced ones. The assessment of nodal status is performed using ERUS or MRI but rather not computed tomography which has quite low accuracy. The concept of pathological audit of the quality of surgery was first introduced by Quirke in two studies performed by Medical Research Council (MRC): CLASSIC and CR07. In the Dutch TME Trial high quality of mesorectal excision was observed in 57% percent of patients and incomplete excision in 24% of patients.

Radiotherapy in rectal cancer was introduced as additional treatment before or after surgery and as palliative procedure. Preoperative irradiation is reported to have less morbidity and be more effective than postoperative regimens. There are two models of preoperative radiotherapy used in different countries. The European model includes hyperfractionated treatment applied during 5 days (total dose of 25 Gy) and operative treatment 0-7 days after

the end of radiotherapy. The American standard includes preoperative radiochemotherapy with dose of 1.8 – 2 Gy per fraction applied during 5-5.5 weeks with 5-Fu and followed by surgery after 4-6 weeks. Both regimens have similar results as far as local recurrence rate, overall survival and sphincter sparing procedures are taken into consideration.

The literature is inconclusive regarding the real value of preoperative irradiation. The influence of radiotherapy on survival was observed for the first time in 1997 by Swedish scientists (Swedish Rectal Cancer Trial). Other authors neglect the role of radiotherapy especially after introducing of the TME technique, which enables better local clearance and thus leads to lower rate of locoregional recurrences. Heald states that local relapse is observed in the same percentage of patients after TME surgery as after radiotherapy. The conclusion of this theory is that additional radiotherapy is of no benefit for patients with locally advanced rectal cancer and increases morbidity rates and treatment costs.

The aim of this study is to assess the influence of preoperative hyperfractionated radiotherapy (5x5 Gy) on local and systemic recurrence rate in patients with rectal cancer operated according to TME technique. Only curative resections (R0 according to Hermanek classification) are taken into account in establishing the recurrence rates. This study summarizes the treatment results in the first group of patients with rectal cancer who were irradiated and then operated on in the 1st Department of General and GI Surgery, Jagiellonian University, Cracow. Apart from recurrence rates following aspects were analyzed:

- influence of preoperative radiotherapy on overall survival during 3- years of follow-up
- influence of preoperative radiotherapy on curative (R0) operations rate and sphincter sparing procedures rate
- the significance of time interval between the end of radiotherapy and surgical treatment and its influence on downsizing, downstaging, curative resections, sphincter sparing procedures and recurrence rates

The data on 308 patients operated on in the 1st Department of General and GI Surgery in Cracow between 1995 and 2006 was analyzed. Between 1995-1999 operative treatment was performed without any neoadjuvant therapy. Patients operated on from 1999-2006 were irradiated before surgery. The inclusion criteria included histologically confirmed rectal cancer localized in the middle or lower part of the rectum (not more than 12 cm from anal

verge). The treatment group consisted of 154 patients who were qualified to preoperative radiotherapy 5x5 Gy and then randomly assigned to subgroups with different time interval between radiotherapy and surgery: one subgroup consisted of 77 patients operated on 7-10 days after the end of irradiation, the second subgroup consisted of 77 patients operated on after 4-5 weeks. The control group included 154 patients operated on without previous radiotherapy. Both groups were paired and were homogenous in sex, age, cancer stage and localization, distal and circumferential resection margins, number of resected lymph nodes and number of patients who received postoperative chemotherapy. Surgical procedures were performed by a team of surgeons experienced in TME and lymphadenectomy technique. Preoperative irradiation was conducted in Oncological Center in Cracow. Three-portal technique and energy of 6MV or 18 MV was used. The accelerators Clinac 600 and Clinac 2300 were produced by Varian Medical Systems.

Treatment results were analyzed 3 years after surgery. During such period majority of recurrences usually occur. The recurrence was registered only after radical treatment ie. R0 according to Hermanek classification. Recurrence was observed in 13.2% of patients in radiotherapy group and in 27% of patients in control group ($p=0.005$). Locoregional recurrence occurred in 4.4% of patients after preoperative radiotherapy and in 12.4% of patients undergoing only surgical treatment ($p=0.017$). Both groups had similar systemic recurrence rate (7.4% vs. 10.2% respectively, $p=0.403$). Observed local recurrence rates were higher than those reported in Dutch TME Trial (2.4% after radiotherapy and 8.2% in control group) but lower than those in other randomized trials (9-36% of local recurrences after radiotherapy and 14-46% after surgery alone). Systemic recurrences in clinical trials were reported in 15-35% of patients after preoperative radiotherapy.

The effect of time interval between radiotherapy and surgery on recurrence rates was assessed in the study as well. Lower rate of systemic recurrence was observed in patients operated on 4-5 weeks after the end of irradiation (2.8% vs. 12.3% in the subgroup with shorter interval, $p=0.035$). There were no differences in local recurrence rates between both subgroups of irradiated patients ($p=0.119$).

Survival analysis during 3-year follow-up showed no increase in overall survival in patients with combined treatment (radiotherapy + surgery). Overall survival in this group was 80% vs. 78% in control group ($p=0.847$). When time interval between irradiation and operative

treatment was longer (4-5 weeks) 3-year survival was 85% vs. 77% in the subgroup with short interval ($p=0.379$). Statistically significant increase in overall survival was observed only in patients with downstaging after radiotherapy – 95% in comparison with 78% in patients operated on without previous radiotherapy ($p=0.036$). The survival benefit after preoperative irradiation of rectal cancer is possible only in case of radiosensitive tumors but factors that enable us to predict response to radiotherapy are still unknown.

In addition the study revealed that there is no increase in sphincter sparing procedures and curative resections (R0) after preoperative radiotherapy in patients with middle and low rectal cancer. The longer time interval between radiotherapy and surgery resulted in higher downstaging rate (44.2% vs. 13% in patients with shorter interval, $p=0.0001$) and lower systemic recurrence rate ($p=0.035$) but did not influence the sphincter sparing procedures ($p=0.627$), curative resections ($p=0.132$) and local recurrence rate ($p=0.119$).

Appropriately defining high-risk patients with advanced rectal cancer is of utmost importance in providing adjuvant treatment to those who would receive the greatest benefit, while minimizing unnecessary therapy. The future direction of rectal cancer treatment will surely consist of multimodality therapy with irradiation combined with other systemic and biologic agents.

VIII PIŚMIENNICTWO

1. Abulafi A.M., Williams N.S. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *British Journal of Surgery* 1994;81:7.
2. Adell G., Sun Xiao-Feng, Stal O., Klintenberg C., Sjudahl R. p53 status: an indicator for the effect of preoperative radiotherapy of rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 1999;51:169-174.
3. Astler V.B., Collier F.A. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Annals of Surgery* 1954;139: 846.
4. Bakx R., Emous M., Legemate D.A., Zoetmulder F.A., van Tienhoven G., Bemelman W.A., van Lanschot J.J. Harm and benefits of short-term pre-operative radiotherapy in patients with resectable rectal carcinomas. *European Journal of Surgical Oncology*. 2006;32(5):520-6.
5. Bassi M.C., Turri L., Sacchetti G., Loi G., Cannillo B., La Mattina P., Brambilla M., Inglese E., Krenkli M. FDG-PET/CT Imaging for Staging and Target Volume Delineation in Preoperative Conformal Radiotherapy of Rectal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2008;70(5):1423-6.
6. Berger Ch., Muret A., Garaud P., Chapet S., Bourlier P., Reynaud-Bougnoux A., Dorval E., de Calan L., Hutten N., le Folch O., Calais G. Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): prognostic implications. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 1997;37(3):619-27.
7. Bianchi P.P., Rosati R., Bona S., Rottoli M., Elmore U., Ceriani C., Malesci A., Montorsi M. Laparoscopic Surgery in Rectal Cancer: A Prospective Analysis of Patient Survival and Outcomes. *Diseases of the Colon & Rectum* 2007;50(12):2047-53.
8. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. Adverse Effects of Preoperative Radiation Therapy for Rectal Cancer: Long Term Follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(34):8697-9705.
9. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer - a systematic overview. *Acta Oncologica* 2007;46(4):504-16.
10. Bosset J.F., Calais G., Daban A., Berger C., Radosevic-Jelic L., Maingon P., Bardet E., Pierart M., Briffaux A. for the EORTC Radiotherapy Group. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC radiotherapy group. *European Journal of Cancer* 2004;40:219-224.
11. Bosset J.F., Collette L., Calais G., Mineur L., Maingon P., Radosevic-Jelic L., Daban A., Bardet E., Beny A., Ollier J.-C. for the EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2006;355:1114 - 23.
12. Bouzourene H., Bosman F.T., Matter M., Coucke P. Predictive factors in locally advanced rectal cancer treated with preoperative hyperfractionated and accelerated radiotherapy. *Human Pathology* 2003;34(6):541-8.

13. Bouzourene H., Bosman F.T., Seelentag W., Matter M., Coucke P. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer* 2002;94(4):1121-30.
14. Breukink S.O., Pierie J.P., Grond A.J.K., Hoff C., Wiggers T., Meijerink W.J.H.J. Laparoscopic versus open total mesorectal excision: a case-control study. *International Journal of Colorectal Disease* 2005; 20: 428–433.
15. Brooks S., Glynne-Jones R., Novell R., Harrison M., Brown K., Makris A. Short course continuous, hyperfractionated, accelerated radiation therapy (CHART) as preoperative treatment for rectal cancer. *Acta Oncologica* 2006;45(8):1079-85.
16. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A., Michalski W., Bebenek M., Kryj M. for the Polish Colorectal Study Group. Long term results of a randomized trial comparing preoperative short course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2006;93:1215-1223.
17. Bujko K., Nowacki M.P., Kepka L., Oledzki J., Bebenek M., Kryj M. on behalf of the Polish Colorectal Study Group. Postoperative complications in patients irradiated preoperative for rectal cancer: report of a randomized trial comparing short term radiotherapy vs. chemoradiation. *Colorectal Disease* 2005;7:410-416.
18. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A., Michalski W., Bebenek M., Pudelko M., Kryj M., Oledzki J., Szmeja J., Slusznia J., Serkies K., Kladny J., Pamucka M., Kukulowicz P. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs.. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2004;72:15-24.
19. Bullard K.M., Rothenberger D.A. Colon, Rectum and Anus. *Schwartz's Principles of Surgery*. Eighth Edition. McGraw-Hill. Medical Publishing Division. USA 2005. ISBN 0-07-141090-2.
20. Camma C., Giunta M., Fiorica F., Pagliaro L., Craxi A., Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2000;284(8):1008-15.
21. Cedermark B., Johansson H., Rutqvist L.E., Wilking N. for the Stockholm Colorectal Cancer Study Group. The Stockholm I Trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. *Cancer* 1995;75:2269-2275.
22. Chau I., Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer--what, when and how? *Annals of Oncology* 2006;17(9):1347-59.
23. Chmielik E., Bujko K., Nasierowska-Guttmejer A., Nowacki M., Kepka L., Sopylo R., Wojnar A., Majewski P., Sygut J., Karmolinski A., Huzarski T., Wandzel P. Distal Intramural Spread of Rectal Cancer After Preoperative Radiotherapy: the Results of a Multicenter Randomized Clinical Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2006;65(1):182-188.
24. Choi M.Y., Lauwers G.Y., Hur C., Willett C.G., Chung D.C. Microsatellite instability is frequently observed in rectal cancer and influenced by neoadjuvant chemoradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2007;68(5):1584.

25. Collette L., Bosset J.F., den Dulk M., Nguyen F., Mineur L., Maingon P., Radosevic-Jelic L., Pierart M., Calais G. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(28):4379-86.
26. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001; 358(9290):1291-1304.
27. Craven I., Sebag-Montefiore D. Is there a role for radiotherapy in operable rectal cancer? *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)* 2007;19(9):687-92.
28. Cummings B.J. Is there a limit to dose escalation for rectal cancer? *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)* 2007;19(9):730-7.
29. Dahl O., Horn A., Morild I., Halvorsen J.F., Odland G., Reinertsen S., Reisaeter A., Kavli H., Thunold J. Low - dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer: results of a randomized multicenter trial in western Norway. *Cancer* 1990;66:2286-2294.
30. den Dulk M., Collette L., van de Velde C.J., Marijnen C.A., Calais G., Mineur L., Maingon P., Radosevic-Jelic L., Daban A., Bosset J.F.; EORTC Radiation Oncology Group. Quality of surgery in T3-4 rectal cancer: involvement of circumferential resection margin not influenced by preoperative treatment. Results from EORTC trial 22921. *European Journal of Cancer* 2007;43(12):1821-8.
31. den Dulk M., Krijnen P., Marijnen C.A., Rutten H.J., van de Poll-Franse L.V., Putter H., Meershoek-Klein Kranenbarg E., Jansen-Landheer M.L., Coebergh J.W., van de Velde C.J. Improved overall survival for patients with rectal cancer since 1990: the effects of TME surgery and preoperative radiotherapy. *European Journal of Cancer* 2008;44(12):1710-1716.
32. Deutsch E., Ezra P., Mangoni M., Ducreux M. Radiotherapy for localized rectal cancer. *Annals of Oncology* 2007;18 Suppl 9:ix105-13.
33. Dzik A. Anatomia i fizjologia dolnego odcinka przewodu pokarmowego. [w:] *Proktologia* (red. Bielecki K., Dzik A.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2000. ISBN 83-200-2412-9.
34. Dzik A., Drews M. Planowe leczenie chirurgiczne chorych z rakiem jelita grubego. [w:] *Współczesne poglądy na leczenie raka jelita grubego (praca zbiorowa pod redakcją A. Dzikiego i G. Wallnera)*. Biblioteka Polskiego Przeglądu Chirurgicznego. Zeszyt 18. Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny. Wydanie I. Warszawa 2008.
35. Enker W.E., Thaler H.T., Cranor M.L., Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *Journal of the American College of Surgeons* 1995;181(4):335-46.
36. Enker W.E. Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Annals of Medicine* 1997;29(2):127-33.
37. ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2007;18 (Supplement 2):ii25-ii26.
38. ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2007;18 (Supplement 2):ii23-ii24.

39. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004.
40. Figueredo A., Zuraw L., Wong R.K., Agboola O., Rumble R.B., Tandan V. Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. The use of preoperative radiotherapy in the management of patients with clinically resectable rectal cancer: a practice guideline. *BMC Medicine* 2003;1:1.
41. Fijuth J. Radioterapia raka odbytnicy – algorytm diagnostyczno-terapeutyczny. [w:] Współczesne poglądy na leczenie raka jelita grubego (praca zbiorowa pod redakcją A. Dzińskiego i G. Wallnera). Biblioteka Polskiego Przeglądu Chirurgicalnego. Zeszyt 18. Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny. Wydanie I. Warszawa 2008.
42. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L., Cedermark B., Glimelius B. Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(24):5644-5650.
43. Francois Y., Nemoz C.J., Baulieux J., Vignal J., Grandjean J.P., Partensky C., Souquet J.C., Adeleine P., Gerard J.P. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter - sparing for rectal cancer: the Lyon R90 01 randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(8):2396.
44. Frykholm G.J., Glimelius B., Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Diseases of the Colon & Rectum* 1993;36:564-572.
45. Garcia-Aguilar J., Pollack J., Lee S.H., Hernandez de Anda E., Mellgren A., Wong W.D., Finne C.O., Rothenberger D.A., Madoff R.D. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Diseases of the Colon & Rectum* 2002; 45:10.
46. Gasinska A., Skolyszewski J., Popiela T., Richter P., Darasz Z., Nowak K., Niemiec J., Biesaga B., Adamczyk A., Bucki K., Malecki K., Reinfuss M., Kowalska T. Bromodeoxyuridine labeling index as an indicator of early tumor response to preoperative radiotherapy in patients with rectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2007;11(4):520-8.
47. Gatta G., Capocaccia R., Sant M., Bell C.M., Coebergh J.W., Damhuis R.A., Faivre J., Martinez-Garcia C., Pawlega J., Ponz de Leon M., Pottier D., Raverdy N., Williams E.M., Berrino F. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. *Gut* 2000;47(4):533-8.
48. Gentile M., Bucci L., Cerbone D., D'Antonio D., Guarino V. Evaluation of DOWNSTAGING as leading concept in sphincter-saving surgery for rectal cancer after preoperative radio-chemotherapy (Preop RCT). *Annali Italiani di Chirurgia* 2003;74(5):555-8. Review.
49. Gerard A., Buyse M., Nordlinger B., Loygue J., Pene F., Kempf P., Bosset J.-F., Gignoux M., Arnaud J.-P., Desai C., Duez N. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomized study of the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Annals of Surgery* 1988;208(5):606-614.
50. Gerard J.P., Conroy T., Bonnetain F., Bouche O., Chapet O., Closon-Dejardin M.T., Untereiner M., Leduc B., Francois E., Maurel J., Seitz J.F., Buecher B., Mackiewicz R., Ducreux M., Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(28):4620-5.

51. Gerard J.P., Chapet O., Nemoz C., Hartweg J., Romestaing P., Coquard R., Barbet N., Maingon P., Mahe M., Baulieux J., Partensky C., Papillon M., Glehen O., Crozet B., Grandjean J.P., Adeleine P. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(12):2404-2409.
52. Glehen O., Chapet O., Adham M., Nemoz J.C., Gerard J.P. Lyons Oncology Group. Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2003;90(8):996-8.
53. Glimelius B., Gronberg H., Jarhult J., Wallgren A., Cavallin- Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncologica* 2003;42(5-6):476-92.
54. Glimelius B. Rectal cancer irradiation. Long course, short course or something else? *Acta Oncologica* 2006;45(8):1013-7.
55. Goldberg P.A., Nicholls R.J., Porter N.H., Love S., Grimsey J.E. Long term results of a randomised trial of short course low-dose adjuvant preoperative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *European Journal of Cancer* 1994;30A(11):1602-1606.
56. Goldberg P.A., Nicholls R.J. Prediction of local recurrence and survival of carcinoma of the rectum by surgical and histopathological assessment of local clearance. *British Journal of Surgery* 1995;82(8):1054-6.
57. Graf W., Dahlberg M., Osman M., Holmberg L., Pahlman L., Glimelius B. Short-term preoperative radiotherapy results in downstaging of rectal cancer: a study of 1316 patients. *Radiotherapy & Oncology* 1997;43:133-137.
58. Greene F.L., Page D.L., Fleming I.D., Fritz A., Balch C.M. *AJCC Cancer Staging Handbook* (6th Edition). Springer Science + Business Media, LLC 2004.
59. Guillem J.G., Smith A.J., Calle J.P., Ruo L. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Current Problems in Surgery* 1999;36(4):217-323.
60. Gunderson L.L., Haddock M.G., Schild S.E. Preoperative versus postoperative irradiation as a component of adjuvant treatment. *Seminars in Radiation Oncology* 2003;13(4):419-32.
61. Gunderson L.L., Sargent D.J., Tepper J.E., Wolmark N., O'Connell M.J., Begovic M., Allmer C., Colangelo L., Smalley S.R., Haller D.G., Martenson J.A., Mayer R.J., Rich T.A., Ajani J.A., MacDonald J.S., Willett C.G., Goldberg R.M. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(10):1785-1796.
62. Hamilton S.R., Vogelstein B., Kudo S., Riboli E., Nakamura S., Hainaut P., Rubio C.A., Sobin L.H., Fogt F., Winawer S.J., Goldgar D.E., Jass J.R. Tumours of the Colon and Rectum. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon, France: IARC Press. 2000; 3-143.
63. Havenga K., Enker W.E., Norstein J., Moriya Y., Heald R.J., van Houwelingen H.C., van de Velde C.J. Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *European Journal of Surgical Oncology* 1999;25(4):368-74.
64. Heald R.J., Husband E.M., Ryall L.D.H. The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *British Journal of Surgery* 1982; 69:613-616.

65. Heald R.J., Ryall R.D.H. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet* 1986;28:1479-82.
66. Heald R.J. Rectal cancer – the surgical options. *European Journal of Cancer* 1995;31:1189-1192.
67. Hermanek P., Heald R.J. Pre-operative radiotherapy for rectal carcinoma? Has the case really been made for short course pre-operative radiotherapy if surgical standards for rectal carcinoma are optimal? *Colorectal Disease* 2004;6(1):10-4. Review.
68. Hermanek P., Mansmann U., Staimmer D.S., Riedl S., Hermanek P. Jr. The German Experience: The surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2002; 9:33-49.
69. Hermanek P. pTNM and residual tumor classification: problems of assessment and prognostic significance. *World Journal of Surgery* 1995; 19:184-190.
70. Hida J., Yasutomi M., Maruyama T., Fujimoto K., Uchida T., Okuno K. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *Journal of The American College of Surgeons* 1997; 184:584-8.
71. Higgins G., Humphrey E., Dwight R., Roswit B., Lee L., Keehn R. Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum. Veterans Administration Surgical Oncology Group Trial II. *Cancer* 1986;58:352-359.
72. Holm T., Cedermark B., Rutqvist L.E. Local recurrence of rectal adenocarcinoma after “curative” surgery with and without preoperative radiotherapy. *British Journal of Surgery* 1994;81:452-455.
73. Holm T., Johansson H., Rutqvist L.E., Cedermark B. Tumor location and the effects of preoperative radiotherapy in the treatment of rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2001;88:839-843.
74. Holm T., Rutqvist L.E., Johansson H., Cedermark B. Abdominoperineal resection and anterior resection in the treatment of rectal cancer. *British Journal of Surgery* 1995;82:1213-1216.
75. Holm T., Rutqvist L.E., Johansson H., Cedermark B. Postoperative mortality in rectal cancer treated with or without preoperative radiotherapy: causes and risk factors. *British Journal of Surgery* 1996;83:964-968.
76. Horn A., Morild I., Dahl O. Tumor shrinkage and down staging after preoperative radiation of rectal adenocarcinomas. *Radiotherapy & Oncology* 1990;18:19-28.
77. Howard J.H., Gonzales Q., Arnoletti J.P., Russo S., Fiveash J. B., Bland K. I., Heslin M.J. Prognostic factors and preoperative radiation therapy associated with sphincter preservation in patients with resectable rectal cancer. *American Journal of Surgery* 2008;195:239-243.
78. Huenerbein M. Endorectal ultrasound in rectal cancer. *Colorectal Disease* 2003;5:402-405.
79. Jacques A.E., Rockall A.G., Alijani M., Hughes J., Babar S., Aleong J.A., Cottrill C., Dorudi S., Reznick R.H. MRI demonstration of the effect of neoadjuvant radiotherapy on rectal carcinoma. *Acta Oncologica* 2007;46(7):989-95.
80. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. 6th ed. Tokyo: Kanehara; 1998:18–29.

81. Kaminsky-Forrett M.C., Conroy T., Luporsi E., Peiffert D., Lapeyre M., Boissel P., Guillemain F., Bey P. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 1998;42(5):935-41.
82. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D., Putter H., Steup W.H., Wiggers T., Rutten H.J., Pahlman L., Glimelius B., van Krieken J.H., Leer J.W., van de Velde C.J. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2001;345(9):638-646.
83. Kapiteijn E., Kranenburg E.K., Steup W.H., Taat C.W., Rutten H.J.T., Wiggers T., van Krieken J.H.J.M., Hermans J., Leer J.W.H., van de Velde C.J.H. on behalf of the Dutch Colorectal Cancer Group. Total Mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. *European Journal of Surgery* 1999;165:410-420.
84. Kim J.C., Cho Y.K., Kim S.Y., Park S.K., Lee M.G. Comparative study of three-dimensional and conventional endorectal ultrasonography used in rectal cancer staging. *Surgical Endoscopy*. 2002;16(9):1280-5.
85. Kim J.C., Kim H.C., Yu C.S., Han K.R., Kim J.R., Lee K.H., Jang S.J., Lee S.S., Ha H.K. Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. *American Journal of Surgery* 2006;192(1):89-97.
86. Kimura K., Tuchiya S., Yasutomi M., Ohkawa T., Hirose T., Tani C., Ohuchi T., Nakajima A., Kato K. Comparison of surgical therapy and combined irradiation in rectal cancer. First report, Effect of irradiation on the tumor. *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy* 1989;16(9):3161-3172.
87. King M., Tolan S., Giridharan S., McConkey C., Hartley A., Geh J.I. Late toxicity after short course preoperative radiotherapy and total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)* 2003;15(5):233-6.
88. Kirke R., Rajesh A., Verma R., Bankart M.J. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2007;31(4):569-71.
89. Kiyomatsu T., Watanabe T., Muto T., Nagawa H. The 4-portal technique decreases adverse effects in preoperative radiotherapy for advanced rectal cancer: comparison between the 2-portal and 4-portal techniques. *American Journal of Surgery* 2007;194(4):542-8.
90. Klenova A., Georgiev R., Kurtev P., Kurteva G. Short versus conventional preoperative radiotherapy of rectal cancer: indications. *Journal of the Balkan Union of Oncology* 2007;12(2):227-32.
91. Korkolis D.P., Plataniotis G.D., Gondikakis E., Xinopoulos D., Koulaxouzidis G.V., Katsilieris J., Vassilopoulos P.P. Short-term preoperative radiotherapy is a safe approach for treatment of locally advanced rectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease* 2006;21(1):1-6.
92. Kosmider S., Lipton L. Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology* 2007;13(28):3799-805.
93. Krasnodębski I.W., Chaber A. Leczenie chirurgiczne nowotworów jelita grubego. [w:] *Chirurgia nowotworów* (red. Mariusz Frączek). Wydanie I. Alfa-Medica Press. Bielsko Biała 2003. ISBN 83-88778-56-0.

94. Krasnodębski I.W., Słodkowski M. Rak jelita grubego – okrężnica i odbytnica. [w:] Nowotwory przewodu pokarmowego (red. Marek Krawczyk). Wydanie I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2001. ISBN 83-200-2442-0.
95. Krawczyk M. Risk of synchronous and metachronous liver resection for colorectal cancer metastases. *Przegląd Lekarski* 2000;57 Suppl. 5:40-2.
96. Kulig J., Kołodziejczyk P., Kopciński P., Nowak W., Sobocki J., Kibil W. Ultrasonografia endoskopowa jelita grubego i odbytnicy. (w:) Ultrasonografia w chirurgii (red. Popiela T., Kulig J.). Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne VESALIUS. Kraków 2003. ISBN 83-85688-72-2.
97. Kulig J., Nowak M., Płaskociński P., Popiela T. Wydolność wewnątrzodbytniczej ultrasonografii w ocenie miejscowego i regionalnego zaawansowania raka odbytnicy. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 1993;65:1213.
98. Kulig J., Richter P., Kratochwil M. Zasady chirurgicznego leczenia raka jelita grubego. (w:) Rak okrężnicy – diagnostyka, leczenie, kontrowersje (red. Pawlicki M.). Alfa-Medica Press. Bielsko-Biała 2006. ISBN 8388778919.
99. Lindsey I., Guy R.J., Warren B.F., Mortensen N.J.McC. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. *British Journal of Surgery* 2000;87:1288-1299.
100. Lowry A.C., Simmang C.L., Boulos P., Farmer K.C., Finan P.J., Hyman N., Killingback M., Lubowski D.Z., Moore R., Penfold C., Savoca P., Stitz R., Tjandra J.J. American Society of Colon and Rectal Surgeons; Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland; Coloproctology Surgical Society of Australia. Consensus statement of definitions for anorectal physiology and rectal cancer. *Colorectal Disease* 2001;3(4):272-5.
101. MacFarlane J.K., Ryall R.D.H., Heald R.J. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341:457-60.
102. Mackay S.G., Pager C.K., Joseph D., Stewart P.J., Solomon M.J. Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia. *British Journal of Surgery* 2003;90(3):346-50.
103. Marijnen C.A.M., Glimelius B. The role of radiotherapy in rectal cancer. *European Journal of Cancer* 2002;38:943-952.
104. Marijnen C.A.M., Kapiteijn E., van de Velde C.J.H., Martijn H., Steup W.H., Wiggers T., Kranenbarg E.K., Leer J.W.H. and the cooperative investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Acute side effects and complications after short term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(3):817-825.
105. Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D., Kapiteijn E., Kranenbarg E.K., Noordijk E.M., van de Velde C.J.H., Leer J.W.H. and the cooperative investigators of the Dutch colorectal cancer group. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2003;55(5):1311-1320.
106. Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D., Kranenbarg E.K., Hermans J., van de Velde C.J.H., Leer J.W.H., van Krieken J.H.J.M. for the Pathology review committee and the cooperative clinical investigators. No downstaging after short term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(7):1976-1984.

107. Marijnen C.A.M., van de Velde C.J.H., Putter H., van den Brink M., Maas C.P., Martijn H., Rutten H.J., Wiggers T., Kranenbarg E.K., Leer J.-W.H., Stiggelbout A.M. Impact of Short-Term Preoperative Radiotherapy on Health Related Quality of Life and Sexual Functioning in Primary Rectal Cancer: Report of a Multicenter Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(9):1847-1858.
108. Marsh P.J., James R.D., Schofield P.F. Definition of local recurrence after surgery for rectal carcinoma. *British Journal of Surgery* 1995;82(4):465-8.
109. Martijn H., Voogd A.C., van de Poll-Franse L.V., Repelaer van Driel O.J., Rutten H.J., Coebergh J.W. Colorectal Cancer Study Group of the Comprehensive Cancer Centre South (IZK). Improved survival of patients with rectal cancer since 1980: a population-based study. *European Journal of Cancer* 2003;39(14):2073-9.
110. Martling A., Holm T., Johansson H., Rutqvist L.E., Cedermark 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(4):896-902.
111. 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. *Annals of Surgery* 2007;246(2):207-14.
112. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomized trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996;348:1605-1610.
113. Moriya Y., Sugihara K., Akasu T., Fujita S. Importance of extended lymphadenectomy with lateral node dissection for advanced lower rectal cancer. *World Journal of Surgery* 1997;21(7):728-32.
114. Muntean V. The surgical anatomy of the fasciae and the fascial spaces related to the rectum. *Surgical and Radiologic Anatomy* 1999;21:319-324.
115. Nagtegaal I.D., van de Velde C.J.H., Marijnen C.A.M., van Krieken J.H.J.M. Low Rectal Cancer: A Call for a Change of Approach in Abdominoperineal Resection. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(36):9257-9264.
116. Nagtegaal I.D., van de Velde C.J.H., van der Warp E., Kapiteijn E., Quirke P., van Krieken H.J.M. and the pathology review committee for the cooperative clinical investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(7):1729-1734.
117. Nesbakken A., Løvig T., Lunde O.C., Nygaard K. Staging of rectal carcinoma with transrectal ultrasonography. *Scandinavian Journal of Surgery* 2003;92(2):125-9
118. Nowacki M. Rak jelita grubego. (w:) *Onkologia kliniczna. Tom II. Borgis. Wydawnictwo Medyczne. Wydanie II. Warszawa 2006. ISBN 83-85284-61-3.*
119. Nowacki M.P., Nowakowska D., Rutkowski A. Rak jelita grubego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. *Polska Unia Onkologii* 2003; 195-214. ISBN 83-89679-00-0.
120. Nowacki M.P., Rutkowski A., Bujko K., Olędzki J., Sopyło R. Wczesne powikłania pooperacyjne u chorych na raka odbytnicy poddanych napromienianiu przedoperacyjnemu. *Polski Przegląd Chirurgicalny* 2002;74(12):1123-1137.

121. Nowak M., Kulig J. Ultrasonografia endorektalna i endoskopowa jelita grubego. (w:) Ultrasonografia w chirurgii gastroenterologicznej. (red. Popiela T., Kulig J.). Biblioteka Polskiego Przeglądu Chirurgicznego. Wydanie I. Warszawa 1998.
122. Ortholan C., Francois E., Thomas O., Benchimol D., Baulieux J., Bosset J.F., Gerard J.P. Role of Radiotherapy with Surgery for T3 and Resectable 4 Rectal Cancer: Evidence From Randomized Trials. *Diseases of the Colon & Rectum* 2006;49:302-310.
123. Ota D.M., Jacobs L., Kuvshinoff B. Rectal cancer: the sphincter-sparing approach. *Surgical Clinics of North America* 2002;82(5):983-993. Review.
124. Pahlman L., Bohe M., Cedermark B., Dahlberg M., Lindmark G., Sjö Dahl R., Ojerskog B., Damber L., Johansson R. The Swedish rectal cancer registry. *British Journal of Surgery* 2007;94(10):1285-92.
125. Pahlman L., Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicentre trial. *Annals of Surgery* 1990;211(2):187-195.
126. Pahlman L. Why is preoperative better than postoperative radiotherapy? Current Challenges in Colorectal Surgery. Sounders College Publishing 2000 Nov: 186-199.
127. Peeters K.C.M.J., Kapiteijn E., van de Velde C.J.H. on behalf of the Dutch Colorectal Cancer Group. Managing rectal cancer: the Dutch experience. *Colorectal Disease* 2003;5:423-426.
128. Penopoulos V., Handolias M., Avgerinos A., Maris T., Ilias T., Issopoulos N., Christianopoulos G., Betsis D., Vrettou E., Kitis G., Pistevo K. A short course of preoperative radiotherapy improves prognosis of operable rectal carcinoma: a case control study. *Hepatogastroenterology* 2008;55(85):1280-1287.
129. Phang P.T., MacFarlane J.K., Taylor R.H., Cheifetz R.E., Davis N., Hay J.H., McGregor G., Speers C., Sullivan B.J., Pitts J., Coldman A.J. Effects of positive resection margin and tumor distance from anus on rectal cancer treatment outcomes. *American Journal of Surgery* 2002;183(5):504-8.
130. Phang P.T. Total mesorectal excision: technical aspects. *Canadian Journal of Surgery* 2004;47(2):130-137.
131. Pieterse A.H., Stiggelbout A.M., Baas-Thijssen M.C., van de Velde C.J., Marijnen C.A. Benefit from preoperative radiotherapy in rectal cancer treatment: disease-free patients' and oncologists' preferences. *British Journal of Cancer* 2007;97(6):717-24.
132. Pinski I., Phang P.T. Total mesorectal excision and management of rectal cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2007;7(10):1395-403.
133. Pollack J., Holm T., Cedermark B., Altman D., Holmstrom B., Glimelius B., Mellgren A. Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. *British Journal of Surgery* 2006;93(12):1519-25.
134. Pollack J., Holm T., Cedermark B., Holmstrom B., Mellgren A. Long-Term Effect of Preoperative Radiation Therapy on Anorectal Function. *Diseases of the Colon & Rectum* 2006;3:345-352.
135. Pollett W.G., Nicholls R.J. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Annals of Surgery* 1983;198:159.

136. Popiela T., Kratochwil M., Richter P., Legutko J. Czynniki prognostyczne wznowy miejscowej i systemowej raka odbytnicy. 59 Zjazd TChP. Wybrane zagadnienia z chirurgii. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 1999;T1:283-286.
137. Quirke P., Sebag-Montefiore D. i wsp. Local recurrence after rectal cancer resection is strongly related to the plane of surgical dissection and is further reduced by pre-operative short course radiotherapy. Preliminary results of the Medical Research Council (MRC) CR07 trial. *ASCO Meeting abstracts* 2006; Vol. 24, issue 18 suppl:3512.
138. Ramsey S., Tepper J.E. Rectal cancer radiotherapy. *The Cancer Journal* 2007;13(3):204-209.
139. Rectal Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. Version I.2008.
140. Regaud C., Ferroux R. Discordance des effets de rayons X, d'une part dans le testicule, par le fractionnement de la dose. *Comptes Rendus des Séances et Mémoires de la Société de Biologie* 1927; 97:431-434.
141. Richter P. Badania kliniczne nad czynnikami prognostycznymi w leczeniu operacyjnego raka okrężnicy i odbytnicy. Rozprawa habilitacyjna. Wydanie I. Kraków 2002. ISBN 83-918229-0-7.
142. Rider W.D., Palmer J.A., Mahoney L.J., Robertson C.T. Preoperative irradiation in operable cancer of the rectum: report of the Toronto Trial. *Canadian Journal of Surgery* 1977;July:335-338.
143. Roman S., Cenni J.C., Roy P., Pujol B., Napoleon B., Keriven-Souquet O., Souquet J.C. Value of rectal ultrasound in predicting staging and outcome in patients with rectal adenocarcinoma. *Diseases of the Colon & Rectum* 2004;47(8):1323-30.
144. Rouanet P., Rivoire M., i wsp. Sphincter preserving surgery after preoperative treatment for ultra-low rectal carcinoma. A French Multicenter prospective trial: GRECCAR1. *ASCO Meeting Abstracts* 2006;Vol. 24, issue 18 Suppl:3527.
145. Rullier E., Laurent C., Bretagnol F., Rullier A., Vendrely V., Zerbib F. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Annals of Surgery* 2005;241(3):465-9.
146. Rutkowski A., Bujko K., Nowacki M.P., Chmielik E., Nasierowska-Guttmejer A., Wojnar A. on behalf of the Polish Colorectal Study Group. Distal bowel surgical margin shorter than 1 cm after preoperative radiation for rectal cancer: is it safe? *Annals of Surgical Oncology* 2008 Sep. 3 [Epub ahead of print].
147. Salerno G., Sinnatamby C., Branagan G., Daniels I.R., Heald R.J., Moran B.J. Defining the rectum: surgically, radiologically and anatomically. *Colorectal Disease* 2006;8(Suppl. 3):5-9.
148. Sauer R., Becker H., Hohenberger W., Rodel C., Wittekind C., Fietkau R., Martus P., Tschmelitsch J., Hager E., Hess C., Karstens J.-H., Liersch T., Schmidberger H., Raab R. for the German Rectal Cancer Study Group. Preoperative vs. postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2004; 351:1731-40.
149. Sauer R., Fietkau R., Wittekind C., Rodel C., Martus P., Hohenberger W., Tschmelitsch J., Sabitzer H., Karstens J.H., Becker H., Hess C., Raab R., German Rectal Cancer Group. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: The German Trial CAO/ARO/ AIO-94. *Colorectal Disease* 2003;5(5):406-15.

150. Sengul N., Wexner S.D., Woodhouse S., Arrigain S., Xu M., Larach J.A., Ahn B.K., Weiss E.G., Nogueras J.J., Berho M. Effects of radiotherapy on different histopathological types of rectal carcinoma. *Colorectal Disease* 2006;8(4):283-8.
151. Simunovic M., Sexton R., Rempel E., Moran B.J., Heald R.J. Optimal preoperative assessment and surgery for rectal cancer may greatly limit the need for radiotherapy. *British Journal of Surgery* 2003;90(8):999-1003.
152. Skandalakis J.E., Skandalakis P.N., Skandalakis L.J. *Anatomia chirurgiczna i technika zabiegów operacyjnych*. Wydanie I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2000. ISBN 83-200-2857-4.
153. Smith N., Brown G. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncologica* 2008;47(1):20-31.
154. Sobin L.H., Wittekind Ch. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 6th edition. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2002.
155. Steele G.D. The National Cancer Data Base report on colorectal cancer. *Cancer* 1994;74:1979.
156. Stein D.E., Mahmoud N.N., Anne P.R., Rose D.G., Isenberg G.A., Goldstein S.D., Mitchell E., Fry R.D. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Diseases of the Colon & Rectum* 2003;46(4):448-53.
157. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomized Study on Preoperative Radiotherapy in Rectal Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 1996;3(5):423-430.
158. Stockholm III – badanie w trakcie, opisane w pracy: Bujko i wsp. *British Journal of Surgery* 2006; 93:1215-1223.
159. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. *Cancer* 1990;66:49-55.
160. Suwinski R., Taylor J.M., Withers H.R. Rapid growth of microscopic rectal cancer as a determinant of response to preoperative radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 1998;42(5):943-51.
161. Suwinski R., Wzietek I., Tarnawski R., Namysl-Kaletka A., Kryj M., Chmielarz A., Wydmanski J. Moderately low alpha/beta ratio for rectal cancer may best explain the outcome of three fractionation schedules of preoperative radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2007;69(3):793-9.
162. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *New England Journal of Medicine* 1997;336:980-987.
163. Swedish Rectal Cancer Trial. Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. *European Journal of Surgery* 1996;162:397-402.
164. Tilney H.S., Tekkis P.P., Sains P.S., Constantinides V.A., Heriot A.G. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Factors affecting circumferential resection margin involvement after rectal cancer excision. *Diseases of the Colon & Rectum* 2007;50(1):29-36.

165. Tjandra J.J., Kilkenny J.W., Buie W.D., Hyman N., Simmang C., Anthony T., Orsay C., Church J., Otchy D., Cohen J., Place R., Denstman F., Rakinic J., Moore R., Whiteford M.; The Standards Practice Task Force; The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Diseases of the Colon & Rectum* 2005; 48(3): 411-23.
166. Tran C.L., Udani S., Holt A., Arnell T., Kumar R., Stamos M.J. Evaluation of safety of increased time interval between chemoradiation and resection for rectal cancer. *American Journal of Surgery* 2006;192(6):873-7.
167. Treanor D., Quirke P. Pathology of colorectal cancer. *Clinical Oncology* 2007;19:769-776.
168. TROG 0104 – Principal Investigator: Samuel Ngan. A randomized trial of preoperative radiotherapy for stage T3 adenocarcinoma of rectum. Protocol TROG 0104; IG0103R. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00145769.
169. Tsujinaka S., Kawamura Y.J., Konishi F., Aihara H., Maeda T., Mizokami K. Long-term efficacy of preoperative radiotherapy for locally advanced low rectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease* 2008;23(1):67-76.
170. Tulchinsky H., Shmueli E., Figer A., Klausner J., 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. *Annals of Surgical Oncology* 2008;15(10):2661-2667.
171. Valentini V., Beets-Tah R., Borras J.M., Krivokapic Z., Leer J.W., Pahlman L., Rodel C., Schmoll H.J., Scott N., van de Velde C., Verfaillie C. Evidence and research in rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2008;87:449-474.
172. van den Brink M., Stiggelbout A.M., van den Hout W.B., Kievit J., Kranenbarg E.K., Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D., Rutten H.J.T., Wiggers T., van de Velde C.J.H. Clinical nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(19):3958-3964.
173. Veenhof A.A., Engel A.F., Craanen M.E., Meijer S., de Lange-de Klerk E.S., van der Peet D.L., Meijerink W.J., Cuesta M.A. Laparoscopic versus Open Total Mesorectal Excision: A Comparative Study on Short-Term Outcomes. A Single-Institution Experience regarding Anterior Resections and Abdominoperineal Resections. *Digestive Surgery* 2007;24(5):367-74.
174. Veldkamp R., Gholghesaei M., Bonjer H.J., Meijer D.W., Buunen M., Jeekel J., Anderberg B., Cuesta M.A., Cuschieri A., Fingerhut A. i wsp. Laparoscopic resection of colon cancer. Consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (E.A.E.S.). *Surgical Endoscopy* 2004;18: 1163–1185.
175. Visser O., Bakx R., Zoetmulder F.A., Levering C.C., Meijer S., Slors J.F., van Lanschot J.J. The influence of total mesorectal excision on local recurrence and survival in rectal cancer patients: a population-based study in Greater Amsterdam. *Journal of Surgical Oncology* 2007;95(6):447-54.
176. Wheeler J.M.D., Dodds E., Warren B.F., Cunningham C., George B.D., Jones A.C., Mortensen N.J. Preoperative chemoradiation and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Diseases of the Colon & Rectum* 2004;47:2025-31.

177. Wick Mark R., Vitsky Jon L., Ritter Jon H., Swanson Paul E., Mills Stacey E. Sporadic Medullary Carcinoma of the Colon. A Clinicopathologic Comparison With Nonhereditary Poorly Differentiated Enteric-Type Adenocarcinoma and Neuroendocrine Colorectal. *American Journal of Clinical Pathology* 2005;123(1):56-65.
178. Williams N.S., Dixon M.F., Johnston D. Reappraisal of the 5 cm rule of distal excision for carcinoma of the rectum: A study of distal intramural spread and of patients' survival. *British Journal of Surgery* 1983; 70:150.
179. Withers H.R, Haustermans K. Where next with preoperative radiation therapy for rectal cancer? *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2004;58(2):597-602.
180. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2006. ISSN 0867-8251.
181. Wolpin B.M., Meyerhardt J.A., Mamon H.J., Mayer R.J. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2007;57(3):168-85.
182. Wong R.K.S., Tandan V., De Silva S., Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(2):CD002102.
183. Wu Z.Y., Wan J., Li J.H., Zhao G., Peng L., Yao Y., Du J.L., Liu Q.F., Wang Z.D., Huang Z.M., Lin H.H. Study of circumferential resection margin in patients with middle and lower rectal carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2007;13(24):3380-3.
184. Wysocki W.M., Komorowski A.L., Wysocki A., Mituś J. Zarys rozwoju chirurgicznego leczenia raka odbytnicy. *Przegląd Lekarski* 2005;62(12):1580-2.
185. Zhou Z.G., Hu M., Li Y., Lei W.Z., Yu Y.Y., Cheng Z., Li L., Shu Y., Wang T.C. Laparoscopic vs. open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low rectal cancer. *Surgical Endoscopy* 2004;18:1211-1215.

IX SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat badania klinicznego będącego przedmiotem rozprawy doktorskiej.

Ryc. 2. Stopień zaawansowania raka odbytnicy u wszystkich chorych włączonych do protokołu badawczego.

Ryc. 3. Stopień zaawansowania klinicznego raka odbytnicy u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i w grupie kontrolnej.

Ryc. 4. Stopień zaawansowania klinicznego raka odbytnicy u chorych zakwalifikowanych do przedoperacyjnej radioterapii.

Ryc. 5. Stopień zaawansowania raka odbytnicy u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii określony na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego (ypTNM).

Ryc. 6. Lokalizacja raka odbytnicy w porównywanych grupach chorych (odsetek chorych w zależności od odległości guza od brzegu odbytu).

Ryc. 7. Średnia liczba wyciętych węzłów chłonnych w badanych grupach chorych.

Ryc. 8. Porównanie badanych grup w zależności od liczby wyciętych węzłów chłonnych.

Ryc. 9. Czas wolny od wznowy w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i w grupie kontrolnej.

Ryc. 10. Czas wolny od wznowy w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym.

Ryc. 11. Czas wolny od wznowy miejscowej w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i w grupie kontrolnej.

Ryc. 12. Czas wolny od wznowy systemowej w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i w grupie kontrolnej.

Ryc. 13. Czas wolny od wznowy miejscowej w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym.

Ryc. 14. Czas wolny od wznowy systemowej w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym.

Ryc. 15. Krzywe całkowitego przeżycia w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i w grupie kontrolnej.

Ryc. 16. Krzywe całkowitego przeżycia w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i operowanych w czasie 7-10 dni lub 4-5 tygodni od zakończenia radioterapii.

Ryc. 17. Krzywe całkowitego przeżycia w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii, u których stwierdzono obniżenie stopnia zaawansowania raka, w grupie chorych bez odpowiedzi na radioterapię i w grupie kontrolnej.

X SPIS TABEL

Tabela 1. Zachorowalność (współczynniki standaryzowane) na raka jelita grubego dla mężczyzn i kobiet w wybranych krajach świata w roku 2002.

Tabela 2. Umieralność (współczynniki standaryzowane) na raka jelita grubego dla mężczyzn i kobiet w wybranych krajach świata w roku 2002.

Tabela 3. Zachorowalność na raka okrężnicy i odbytnicy w Polsce w latach 1993 i 2003 (współczynniki standaryzowane).

Tabela 4. Umieralność na raka okrężnicy i odbytnicy w Polsce w latach 1993 i 2003 (współczynniki standaryzowane).

Tabela 5. Porównanie przedoperacyjnej i pooperacyjnej radioterapii w leczeniu chorych z rakiem odbytnicy.

Tabela 6. Charakterystyka porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej.

Tabela 7. Charakterystyka porównawcza chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii w zależności od interwału czasowego.

Tabela 8. Diagnostyka przedoperacyjna u chorych z rakiem odbytnicy.

Tabela 9. Typy histologiczne raka odbytnicy w badanym materiale określone na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego.

Tabela 10. Stopień zróżnicowania histologicznego raka odbytnicy w analizowanych grupach chorych określony na podstawie badania histopatologicznego preparatu operacyjnego.

Tabela 11. Zabiegi operacyjne wykonane w analizowanych grupach chorych z rakiem odbytnicy.

Tabela 12. Radykalność wykonanych zabiegów resekcyjnych w analizowanych grupach chorych z rakiem odbytnicy.

Tabela 13. Pooperacyjne badania kontrolne u chorych po wycięciu raka odbytnicy.

Tabela 14. Rodzaje nawrotów raka odbytnicy.

Tabela 15. Nawroty raka odbytnicy w badanych grupach w 3-letnim okresie obserwacji.

Tabela 16. Nawroty raka odbytnicy w grupie chorych poddanych radioterapii przedoperacyjnej 25 Gy/5 dni, u których stwierdzono obniżenie stopnia zaawansowania nowotworu i w grupie kontrolnej w 3-letnim okresie obserwacji.

Tabela 17. Nawroty raka odbytnicy u chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii 25 Gy / 5 dni w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem operacyjnym.

Tabela 18. Liczba wznów raka odbytnicy w badanych grupach w średnim okresie obserwacji wynoszącym 3 lata w zależności od stopnia zaawansowania raka, zróżnicowana i typu histologicznego, odległości od brzegu odbytu, liczby usuniętych węzłów chłonnych, chemioterapii pooperacyjnej i rodzaju zabiegu operacyjnego.

Tabela 19. Liczba wznów miejscowych, systemowych i wznów ogółem stwierdzanych w badanych grupach chorych w poszczególnych latach obserwacji. Jednoczesne wznovy miejscowe i systemowe wliczono do wznów ogółem.

Tabela 20. Leczenie chorych po rozpoznaniu wznowy raka odbytnicy w obu analizowanych grupach.

Tabela 21. Porównanie odpowiedzi na radioterapię przedoperacyjną 25 Gy, liczby zabiegów oszczędzających zwieracze i radykalności zabiegów w zależności od interwału czasowego między zakończeniem radioterapii i leczeniem chirurgicznym.

Tabela 22. Porównanie liczby zabiegów oszczędzających zwieracze i radykalności zabiegów w grupie chorych poddanych przedoperacyjnej radioterapii i w grupie kontrolnej.

Tabela 23. Model regresji logistycznej. Dopasowanie modelu $p=0,00009$. Wpływ wybranych czynników na powstawanie wznowy raka odbytnicy.

Tabela 24. Odsetki wznów miejscowych i systemowych u 3791 chorych z rakiem odbytnicy poddanych leczeniu skojarzonemu.

Tabela 25. Śmiertelność w okresie pooperacyjnym i wczesne powikłania u chorych z rakiem odbytnicy w zależności od modelu leczenia.

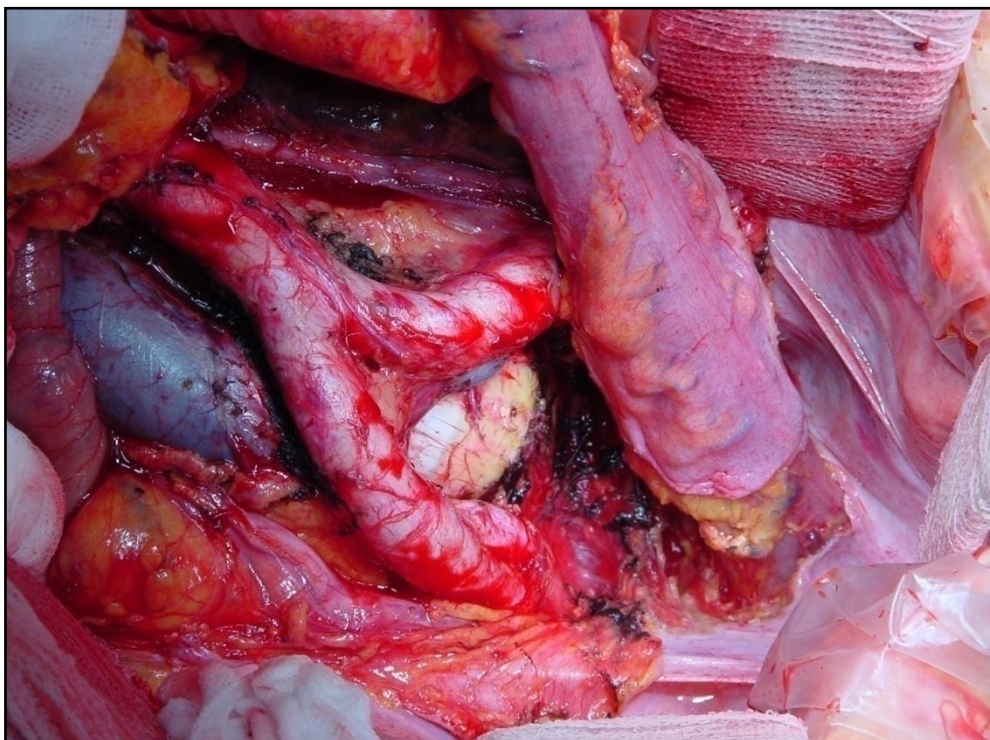
Tabela 26. Porównanie dawek promieniowania w badaniu norweskim i szwedzkim z uwzględnieniem względnego zmniejszenia ryzyka wznowy miejscowej.

Tabela 27. Badania kliniczne nad skojarzonym leczeniem raka odbytnicy z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii.

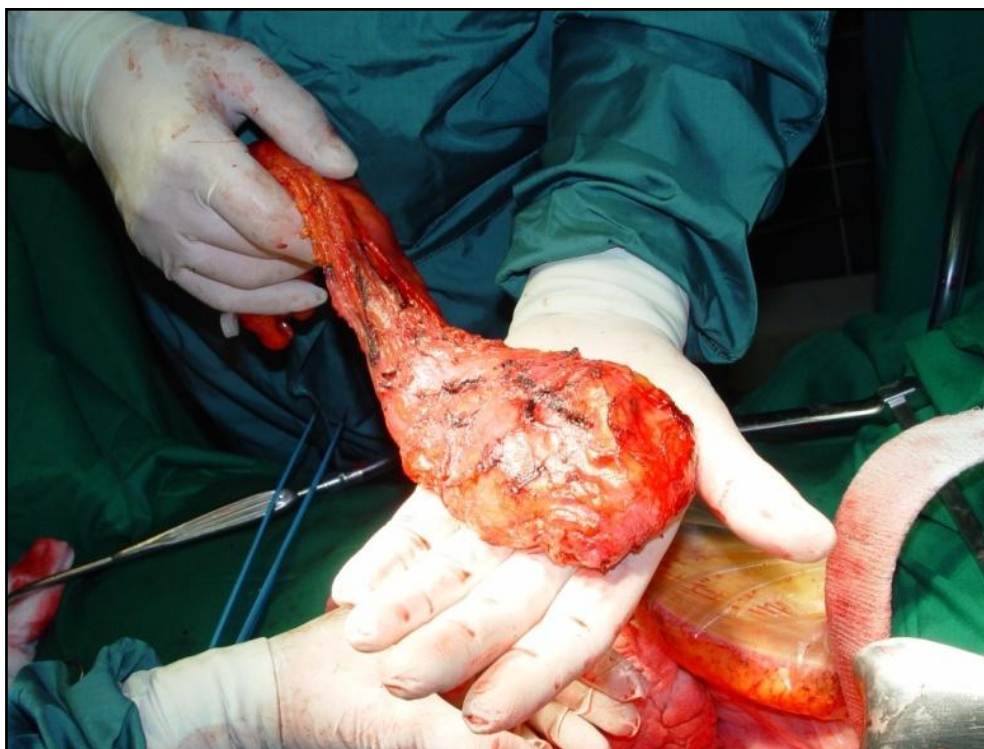
Tabela 28. Porównanie dawek biologicznie efektywnych (BED) i wyników leczenia chorych z rakiem odbytnicy poddanych przedoperacyjnej radioterapii.

Tabela 29. Badania, w których oceniano odpowiedź raka odbytnicy na leczenie skojarzone z zastosowaniem przedoperacyjnej radioterapii.

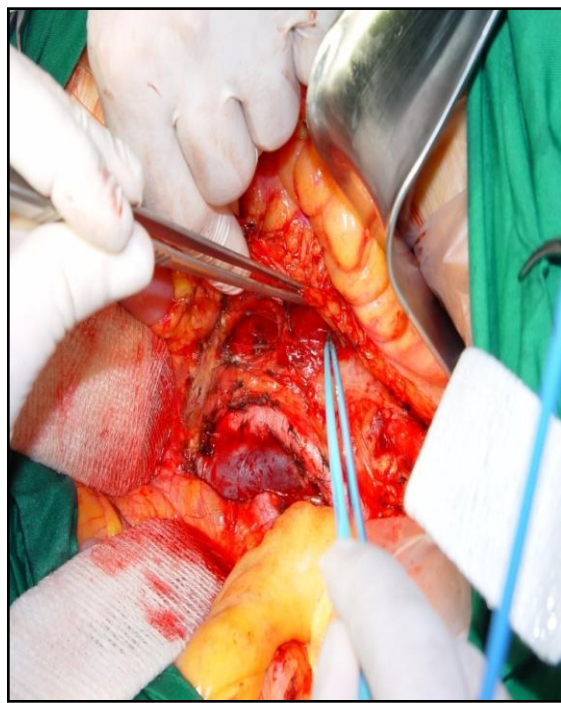
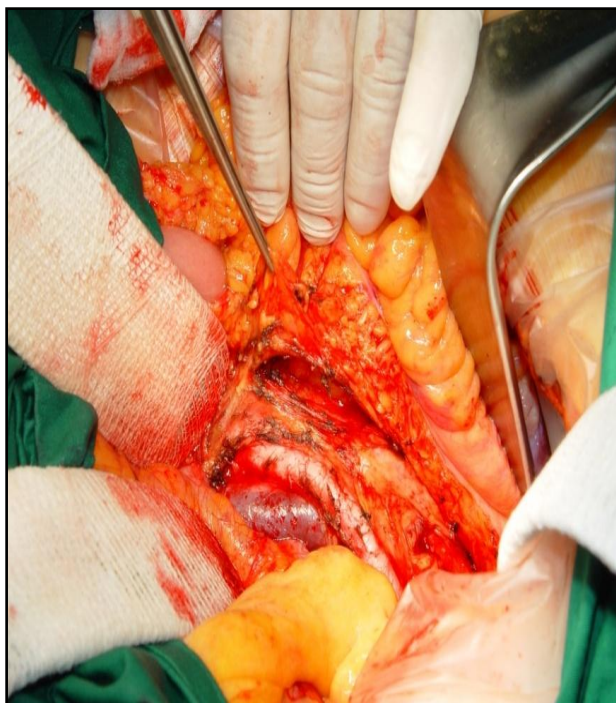
XI ATLAS



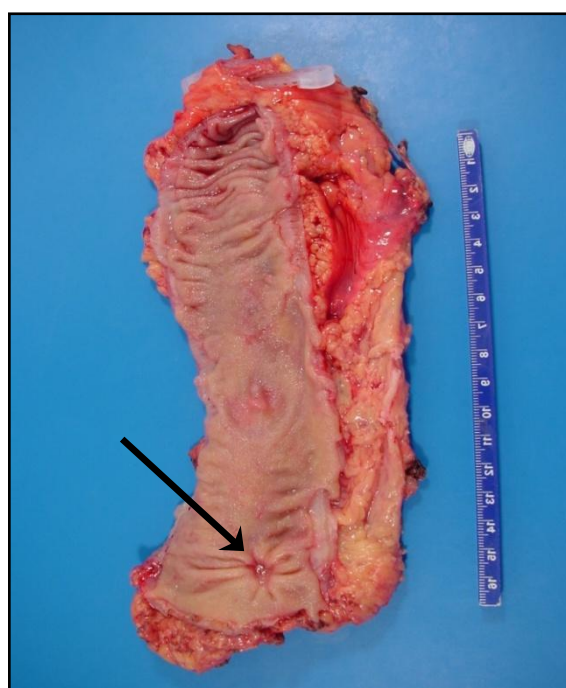
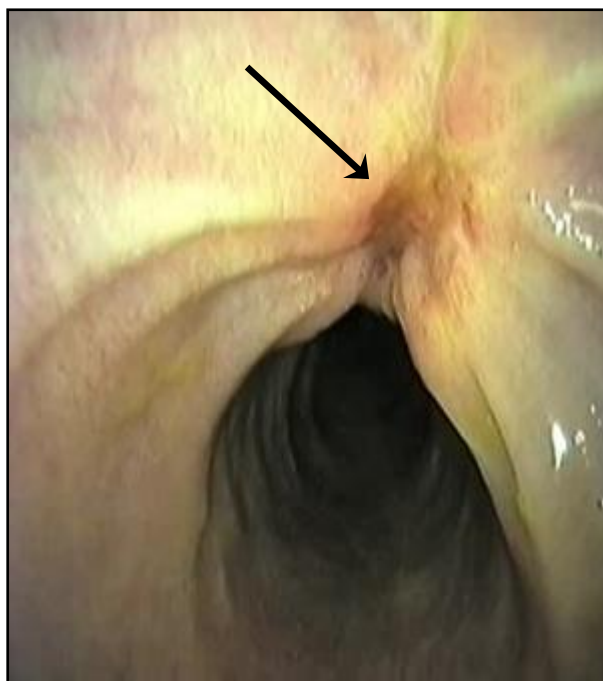
Fot. 1 Stan po wypreparowaniu odbytnicy z całkowitym wycięciem mezorektum oraz z poszerzonym wycięciem układu chłonnego.



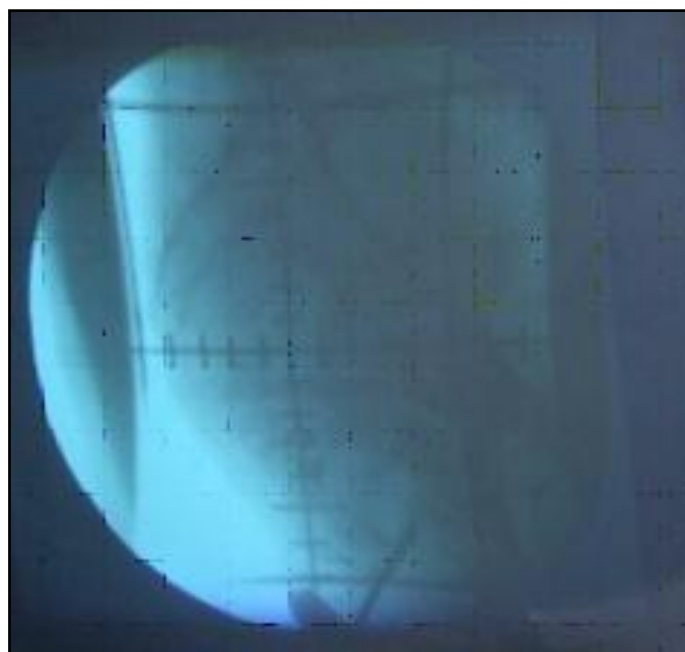
Fot. 2 Preparat operacyjny po wycięciu odbytnicy zgodnie z techniką TME – wysoka jakość całkowitego wycięcia mezorektum zgodnie z wytycznymi Nagtegaala i wsp. [116].



Fot. 3 Preparowanie mezorektum z zaoszczędzeniem nerwów splotów podbrzuszných (technika NS – ang. *nerve sparing*).



Fot. 4 Obniżenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy (*downstaging*) po radioterapii przedoperacyjnej 5x5 Gy oraz długim interwale (4-5 tyg.) do leczenia operacyjnego, obserwowane w badaniu endoskopowym i w preparacie operacyjnym po rozcięciu ściany jelita.



Fot. 5 Radioterapia przedoperacyjna – zdjęcie z symulatora, w kanale odbytu widoczny ołowiany znacznik w kształcie litery T umożliwiający lokalizację górnego brzegu zwieracza odbytu.



Fot. 6 Radioterapia przedoperacyjna – planowanie 3D, największa dawka promieniowania zostanie podana na obszar oznaczony kolorem różowym.