

Rak odbytnicy u mężczyzn: czynniki wpływające na przeżycia całkowite po przedniej resekcji metodą całkowitego wycięcia mezorektum

Cancer of the rectum in male patients: factors influencing overall survival following anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer

Bartłomiej Szynglarewicz¹, Rafał Matkowski¹, Zbigniew Smorąg¹, Daniel Sydor², Józef Forgacz¹, Marek Pudełko¹, Zygmunt Grzebieniak³

¹II Oddział Chirurgii Onkologicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu

²Wydział Matematyki i Informatyki Uniwersytetu Wrocławskiego

³II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (3): 125–129

Słowa kluczowe: rak odbytnicy, resekcja przednia, całkowite wycięcie mezorektum.

Key words: rectal cancer, anterior resection, total mesorectal excision.

Adres do korespondencji: dr n. med. Bartłomiej Szynglarewicz, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Plac Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław, tel. +48 71 368 93 32, faks +48 71 368 92 19, e-mail: szynglarewicz.b@dco.com.pl

Streszczenie

Wstęp: Wprowadzenie do postępowania chirurgicznego techniki całkowitego wycięcia mezorektum (TME) pozwoliło na uzyskanie optymalnej kontroli miejscowej raka odbytnicy. Mimo tego znaczny odsetek pacjentów narażony jest na niepowodzenie leczenia. Odpowiednia terapia uzupełniająca istotnie poprawia wyniki odległe, a w kwalifikacji do niej może pomóc identyfikacja chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi.

Cel pracy: Celem pracy była ocena wartości prognostycznej parametrów klinicznych i patomorfologicznych po resekcji przedniej raka odbytnicy metodą TME.

Materiał i metody: Prospektywnej analizie poddano grupę kolejnych 43 mężczyzn operowanych techniką TME z zaoszczędzeniem zwieraczy. Leczenie neo- lub adiuwantowe stosowano w stadiach UICC II i III. Krzywe 5-letnich przeżyć całkowitych dla badanych parametrów wykreślono metodą Kaplana-Meiera i porównywano testem log-rank. Za statystycznie istotny przyjmowano poziom prawdopodobieństwa $p < 0,05$.

Wyniki: Nie zanotowano śmiertelności pooperacyjnej. Całkowite przeżycie 5-letnie wyniosło $71,5 \pm 9,8\%$. Było ono znacznie gorsze u chorych z naciekiem raka przekraczającym ścianę jelita, z przerzutami w węzłach chłonnych i z podwyższonym poziomem CEA w surowicy przed operacją. Odsetki przeżyć były wyższe u chorych z rakiem o wysokim stopniu zróżnicowania, bez komponenty śluzotwórczej, z naciekiem limfocytarnym w dolnym marginesie guza, u pacjentów do 60. roku życia, rozprzeczającym typem wzrostu raka i zmianą pierwotną zlokalizowaną powyżej 7 cm od brzegu odbytu, ale bez statystycznej znamienności.

Abstract

Introduction: Due to introduction of total mesorectal technique (TME) into surgical management an optimal local control for rectal cancer can be achieved. Despite this advantage a lot of patients have a high risk of oncological relapse. Adequate adjuvant therapy can effectively improve long-term outcomes. Identification of unfavourable prognostic factors may be helpful to define patients who need more aggressive combined-modality treatment.

The aim of the study was to estimate prognostic value of clinical and pathological features after anterior resection with TME for carcinoma of the rectum.

Material and methods: 43 consecutive males operated on with sphincter-preserving TME technique were studied prospectively. Neo- or adjuvant therapy was used in UICC II and III stages. Five-year overall survival was calculated with Kaplan-Meier method and compared with log-rank test. P value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Postoperative mortality was not noticed. Overall five-year survival was $71.5 \pm 9.8\%$. Prognosis was significantly poorer for patients with tumour penetrating beyond the bowel wall, lymph-node metastases and enhanced preoperative CEA serum level. Survival was better for males with well differentiated cancer, lesion without mucinous histology, lymphocytic tumour infiltration, age less than or equal to 60 years, expanding growth type and cancer sited higher than 7 cm from the anal verge but with a lack of significance.

Conclusions: Primary tumour penetration and lymph-node status remain significant prognostic factors following anterior resection with TME technique. Additionally enhanced

Wnioski: Zasięg naciekania guza pierwotnego i stan węzłów chłonnych pozostają istotnymi czynnikami prognostycznymi po resekcji raka odbytnicy techniką TME. W identyfikacji pacjentów szczególnie zagrożonych niepowodzeniem leczenia może być pomocny podwyższony poziom CEA w surowicy przed operacją. Potencjalna korzyść z terapii uzupełniającej u tych chorych powinna zostać oceniona w przyszłych badaniach.

Wstęp

Podstawą skojarzonej terapii raka odbytnicy pozostaje postępowanie chirurgiczne. Wprowadzenie do leczenia operacyjnego metody całkowitego wycięcia mezorektum (TME) pozwoliło na optymalizację kontroli miejscowej i istotną redukcję częstości wznów lokoregionalnych, co bezpośrednio przekłada się na poprawę przeżyć długoterminowych [1]. Mimo postępów chirurgii u znaczącego odsetka pacjentów nadal jednak nie można osiągnąć trwałego wyleczenia. Z drugiej strony wielokrotnie dowiedziono skuteczności leczenia uzupełniającego. Zdaniem niektórych autorów zyskanie adekwatnych marginesów radialnych resekcji jest trudniejsze u mężczyzn [2]. Określenie niekorzystnych czynników prognostycznych pozwala na identyfikację chorych szczególnie zagrożonych niepowodzeniem leczenia, którzy mogą odnieść korzyść z terapii uzupełniającej.

Celem pracy była analiza wpływu parametrów klinicznych i patomorfologicznych na przeżycia odległe mężczyzn po przedniej resekcji odbytnicy techniką TME.

Materiał i metody

Pacjenci

Prospektywnej analizie poddano grupę kolejnych 43 mężczyzn spełniających wymienione poniżej kryteria, leczonych od stycznia 1998 r. do grudnia 1999 r. na II Oddziale Chirurgii Onkologicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii. Czterdzieści sześć procent pacjentów ($n=20$) było w I, 35% ($n=15$) w II, a 19% ($n=8$) w III stadium UICC. Wiek mieścił się w granicach 37–89 lat (średnia 61,3, mediana 60).

Kryteria włączenia do badania

Do badania kwalifikowano pacjentów spełniających następujące kryteria: odległość dolnej granicy guza od brzoju odbytu do 12 cm, brak przerzutów odległych, brak makroskopowego nacieku tkanek sąsiednich, brak mikroskopowej infiltracji marginesów dystalnych i radialnych, brak śródoperacyjnej perforacji jelita, pełne pierścienie staplerowe oraz szczelne zespolenie jelitowe.

Leczenie

U wszystkich chorych wykonano resekcję przednią metodą TME, na ostro, pod kontrolą wzroku, przygotowując

preoperative CEA serum level can be helpful for identification of patients with high risk of oncological failure. Potential benefit from more aggressive combined-modality therapy for these patients should be evaluated in further studies.

między blaszką trzewną a ścienną powięzi miednicy do poziomu mięśni dźwigaczy i dna miednicy. Zespolenie koniec do końca konstruowano podwójną techniką staplerową. Leczenie uzupełniające stosowano w stadium II i III. Ośmiu pacjentów otrzymało przedoperacyjną radioterapię wysoką dawką frakcyjną 25 Gy (5×5 Gy) i adiuwantową chemioterapię 5-fluorouracylem (325 mg/m^2) z folinianem wapnia (20 mg/m^2) w 6 kursach (bolus *i.v.*). Piętnastu chorych poddano skojarzonej pooperacyjnej radiochemioterapii: napromienianiu do dawki 50,4 Gy (frakcjonowanie konwencjonalne $25 \times 1,8$ Gy + 5,4 Gy *boost* na łożę) i chemioterapii w 6 kursach (jak wyżej).

Obserwacja kontrolna

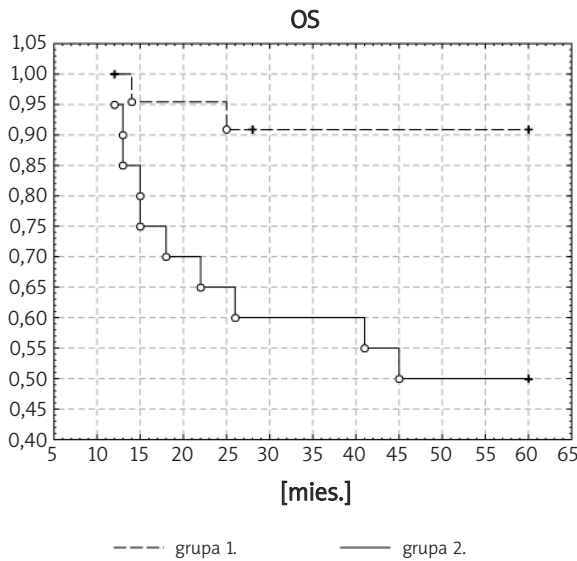
Badania kontrolne wykonywano co 3 mies. przez pierwsze 2 lata, a następnie co pół roku. Rozpoznanie nawrotu opierano na badaniach radiologicznych (radiogram klatki piersiowej, ultrasonografia jamy brzusznej, w przypadkach wątpliwych tomografia komputerowa), klinicznych, endoskopowych lub śródoperacyjnych (w przypadkach laparotomii na podstawie podwyższonego CEA). Jako wznowy miejscowe kwalifikowano nawroty w miejscu zespolenia lub w bezpośrednim siedlisku nowotworu pierwotnego (tkanki i węzły chłonne okołodbytnicze, krezka zespolonej okrężnicy, nacieczony narządy miednicy mniejszej, tkanki miękkie krocza).

Analiza statystyczna

Wyliczono wartości średnie i odchylenia standardowe badanych parametrów. Krzywe przeżycia wykreślono, stosując metodę Kaplana-Meiera, i porównywano w teście log-rank. Za statystycznie znamienne uznawano poziom prawdopodobieństwa $p < 0,05$. Do analizy wykorzystano pakiet programów Statistica ver. 5.

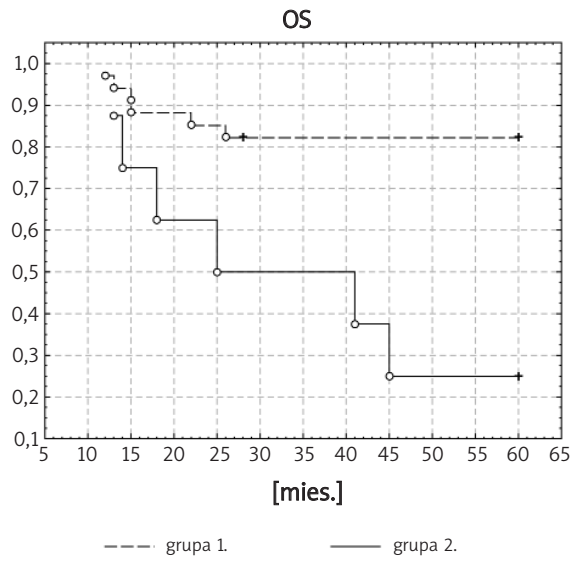
Wyniki

Nie zanotowano śmiertelności pooperacyjnej. Całkowite przeżycie 5-letnie wyniosło $71,5 \pm 9,8\%$. Było ono znamienne gorsze u chorych z naciekiem raka przekraczającym ścianę jelita (ryc. 1.), z przerzutami w okolicznych węzłach chłonnych (ryc. 2.) i z podwyższonym poziomem CEA w surowicy przed operacją (ryc. 3.). Do czynników o niekorzystnym wpływie na rokowanie bliskim statystycznej istotności zaliczono: wiek pacjen-



Ryc. 1. Znaczenie prognostyczne naciekania raka poza ścianę jelita
Fig. 1. Prognostic significance of tumour penetration beyond the bowel wall

Naciekanie raka poza ścianę jelita: grupa 1 – brak, grupa 2 – obecne, OS – przeżycia całkowite/Penetration beyond the bowel wall: group 1 – absent, group 2 – present, OS – overall survival.



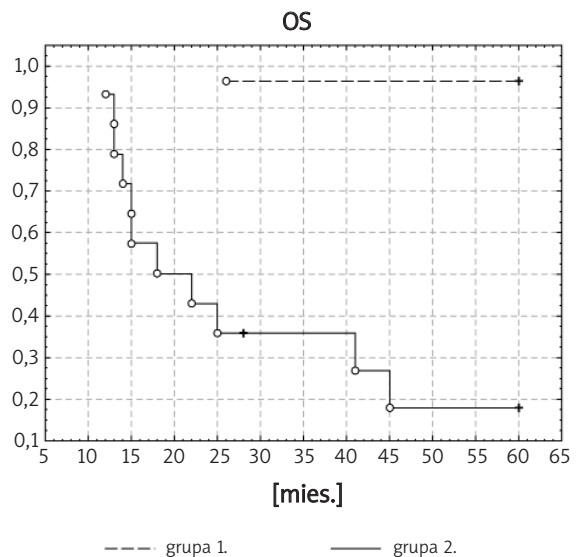
Ryc. 2. Znaczenie prognostyczne stanu węzłów chłonnych
Fig. 2. Prognostic significance of lymph node status

Przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych: grupa 1 – brak, grupa 2 – obecne, OS – przeżycia całkowite/Metastases in regional lymph nodes: group 1 – absent, group 2 – present, OS – overall survival.

ta powyżej 60 lat i infiltrujący typ wzrostu nowotworu (tabela I). Odsetki przeżyć były wyższe u chorych z rakiem o wysokim stopniu zróżnicowania, bez komponenty śluzotwórczej, z naciekiem limfocytarnym w dolnym marginesie guza i zmianą pierwotną zlokalizowaną powyżej 7 cm od brzegu odbytu ale bez statystycznej znamienności (tabela I).

Omówienie

Antygen karcinoembrionalny CEA jest znany od ponad 40 lat [3]. Udowodniono związek między jego profilem i zmianą stężenia w surowicy (s-CEA) po leczeniu a przebiegiem choroby nowotworowej [4]. Z drugiej strony przedoperacyjne czynniki prognostyczne pozwalają na identyfikację grup pacjentów szczególnie zagrożonych niepowodzeniem terapii i pozwalają na dobór optymalnego postępowania. W 1978 r. autorzy z Memorial Sloan Kettering Cancer Center pierwsi donieśli o znamiennej korelacji podwyższonego s-CEA przed zabiegiem z wyższym odsetkiem nawrotów w grupie pacjentów w stadium II i III [5]. Obserwacje te znalazły kilka lat później potwierdzenie w badaniu National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [6]. Od tego czasu zagadnienie to było wielokrotnie podejmowane. Najbardziej przekonujące są wyniki analiz wielowariantowych



Ryc. 3. Znaczenie prognostyczne przedoperacyjnego poziomu CEA w surowicy
Fig. 3. Prognostic significance of preoperative CEA serum level

Przedoperacyjny poziom CEA w surowicy: grupa 1 – prawidłowy, grupa 2 – podwyższony, OS – przeżycia całkowite/Preoperative CEA serum level: group 1 – normal, group 2 – elevated, OS – overall survival.

Tabela I. Znaczenie prognostyczne parametrów klinicznych i patomorfologicznych
Table I. Prognostic significance of clinical and pathological factors

Parametr/Factor	Opcja/Option	n	Przeżycia/Survival	p
wiek/age	≤60 lat/years	13	92,3±7,7	0,08778
	>60 lat/years	30	63,3±8,9	
lokalizacja/location	>7 cm od brzegu odbytu/from anal verge	9	77,8±14,7	0,69647
	≤7 cm od brzegu odbytu/from anal verge	34	70,6±7,9	
naciek poza ścianę jelita/ penetration beyond bowel wall	nieobecny/absent	23	91,3±6,0	0,00407
	obecny/present	20	50,0±11,5	
przerzuty w węzłach chłonnych/ lymph-node metastases	nieobecne/absent	35	82,9±6,5	0,00209
	obecne/present	8	25,0±16,4	
przedoperacyjny s-CEA/ preoperative s-CEA	≤5 ng/mL	28	96,4±3,6	<0,0001
	>5 ng/mL	15	26,7±11,8	
typ wzrostu/growth pattern	rozprężający/pushing	22	85,7±7,8	0,08683
	infiltrujący/infiltrating	21	61,9±10,9	
naciek limfocytarny/ lymphocytic infiltration	obecny/present	27	80,0±10,7	0,47783
	nieobecny/absent	16	70,4±9,0	
stopień zróżnicowania/ histological differentiation	wysoki/well	6	100,0±0,0	0,38000
	średni/moderate	25	72,0±9,2	
	niski/poor	12	58,3±14,9	
komponenta śluzotwórcza/ mucinous histology	nieobecna/absent	36	85,7±14,3	0,40238
	obecna/present	7	69,4±7,8	

s-CEA – poziom antygenu rakowocemialnego w surowicy/carcinoembryonic antigen serum level.

Przeżycia – odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych/Survival – five-year overall survival rates.

na dużym liczebnie materiale. Nasza grupa chorych była za mała do adekwatnej analizy multiparametrycznej, ale w wielu późniejszych pracach stwierdzono istotny statystycznie wpływ przedoperacyjnego s-CEA na odległe wyniki leczenia i zaobserwowano niezależny od innych czynników rokowniczych związek z odsetkami nawrotów nowotworu i przeżyć pacjentów [7–17]. Wyniki te znalazły również potwierdzenie w bardzo obszernych liczebnie opracowaniach [18–20].

Na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa przedmiotu można postawić kilka hipotez próbujących wyjaśnić mechanizmy niezależnego od innych czynników prognostycznych związku przedoperacyjnego s-CEA z rokowaniem w RJG. Być może u pacjentów z prawidłowym s-CEA częściej można wykonać optymalne leczenie o zasięgu lokoregionalnym, uzyskując lepszą kontrolę miejscową: niski s-CEA znamienne koreluje z możliwością wykonania operacji z intencją radykalności i odsetkami resekcji R0 [21] oraz skutecznością przed- i pooperacyjnej radioterapii [22]. Wysoki s-CEA może świadczyć o klinicznie niemych przerzutach odległych i utajonym systemowym zaawansowaniu nowotworu: gorsze wyniki daje w tych przypadkach uzupełniająca chemioterapia [22] i immunochemioterapia [23]. Możliwe, że u pacjen-

tów z niskim s-CEA choroba uogólniona przebiega z mniejszą dynamiką i można u nich skuteczniej operacyjnie leczyć przerzuty: osiągają oni wyższe odsetki przeżyć długoterminowych po resekcji wątroby [24], po wycięciu przerzutów z płuc cechują się dłuższym przeżyciem [25] i niższym ryzykiem nawrotów pozapłucnych [26], można im istotnie wydłużyć przeżycie całkowite metastazektomią płucną nawet po poprzedniej resekcji przerzutów z wątroby [27]. Prawdopodobnie biologiczna agresywność nowotworu u chorych z prawidłowym s-CEA jest mniejsza: znamienne częściej uzyskują oni całkowitą odpowiedź na paliatywną chemioterapię [28] i wyższe odsetki 2-letnich przeżyć [29].

Niezależnie od potencjalnego mechanizmu istotne znaczenie prognostyczne s-CEA znalazło potwierdzenie w stanowisku *American College of Pathologist*, który zaleca s-CEA jako czynnik rokowniczy o udowodnionej wysokiej skuteczności do użytku w codziennej praktyce klinicznej [30].

Wnioski

1. Klasyczne elementy definiujące stadium lokoregionalnego zaawansowania nowotworu – zasięg naciekania guza pierwotnego i stan węzłów chłonnych – pozosta-

ją podstawowymi czynnikami prognostycznymi po resekcji raka odbytnicy techniką TME.

2. W identyfikacji pacjentów szczególnie zagrożonych niepowodzeniem leczenia może być pomocny podwyższony poziom CEA w surowicy przed operacją.
3. Potencjalną korzyść z terapii uzupełniającej u tych chorych autorzy oceniają w planowanych badaniach.

Praca została sfinansowana ze środków własnych.

Piśmiennictwo

1. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-6.
2. Buhre LMD, Mulder NH, de Ruyter AJ i wsp. Effect of extent of anterior resection and sex on disease-free survival and local recurrence in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 1994; 81: 1227-9.
3. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-62.
4. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005; 23: 338-51.
5. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM i wsp. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299: 448-51.
6. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS i wsp. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer – results from NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1984; 199: 375-81.
7. Bannura G, Cumsille MA, Contreras J i wsp. Carcinoembryonic antigen (CEA) as an independent prognostic factor in colorectal carcinoma. *Rev Med Chil* 2004; 132: 691-700.
8. Fernandes LC, Kim SB, Matos D i wsp. Cytokeratins and carcinoembryonic antigen in diagnosis, staging and prognosis of colorectal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 645-8.
9. Wang WS, Chen PM, Chiou TJ i wsp. Factors predictive of survival in patients with node-positive colorectal cancer in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1590-4.
10. Bannura G, Cumsille MA, Contreras J i wsp. Prognostic factors in colorectal neoplasm. Multivariate analysis in 224 patients. *Rev Med Chil* 2001; 129: 237-46.
11. Louhimo J, Carpelan-Holmstrom M, Alfthan H i wsp. Serum HCG beta, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 101: 545-8.
12. Wang WS, Lin JK, Chiou TJ i wsp. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in colorectal cancer: Taiwan experience. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 12-6.
13. Kim DW, Ryu MH, Kim TY i wsp. A multivariate analysis of prognostic factors in colorectal cancer. *J Korean Med Assoc* 2003; 46: 268-74.
14. Turollo A, Balani A, Scaramucci M i wsp. Preoperative CEA: prognostic significance in colorectal carcinoma. *Tumori* 2003; 89 (4 suppl.): 95-7.
15. Tocchi A, Mazzoni G, Puma F i wsp. Clinical significance of serum gastrin levels in patients with colorectal cancer. *Int J Biol Markers* 2004; 19: 46-51.
16. Kim JC, Lee KH, Yu CS i wsp. The clinicopathological significance of inferior mesenteric lymph node metastasis in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 271-9.
17. Chang SC, Lin JK, Lin TC i wsp. Genetic alteration of p53, but not overexpression of intratumoral p53 protein, or serum p53 antibody is a prognostic factor in sporadic colorectal adenocarcinoma. *Int J Oncol* 2005; 26: 65-75.
18. Park YJ, Park KJ, Park JG i wsp. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999; 23: 721-6.
19. Hohenberger W, Bittorf B, Papadopoulos T i wsp. Survival after surgical treatment of cancer of the rectum. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390: 363-72.
20. Park IJ, Kim HC, Yu CS i wsp. Cutoff values of preoperative s-CEA levels for predicting survivals after curative resection of colorectal cancer. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 624-7.
21. DeVita F, Orditura M, Lieto E i wsp. Elevated perioperative serum vascular endothelial growth factor levels in patients with colon carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 270-8.
22. Weissenberger C, Von Plehn G, Otto F i wsp. Adjuvant radiochemotherapy of stage II and III rectal adenocarcinoma: role of CEA and CA 19-9. *Anticancer Res* 2005; 25: 1787-93.
23. Takahashi Y, Mai M, Nakazato H i wsp. Preoperative CEA and PPD values as prognostic factors for immunochemotherapy using PSK and 5-FU. *Anticancer Res* 2005; 25: 1377-84.
24. Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S i wsp. Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases. *Chir Ital* 2005; 57: 555-70.
25. Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K i wsp. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001; 119: 1069-72.
26. Higashiyama M, Kodama K, Higaki N i wsp. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: the importance of prethoracotomy serum carcinoembryonic antigen as an indicator of prognosis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 289-96.
27. Yoshidome H, Ito H, Kimura F i wsp. Surgical treatment of extrahepatic recurrence after hepatectomy for colorectal metastases. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1805-9.
28. Tomasevic Z, Jelic S, Nikolic L i wsp. Negative CEA values in metastatic colorectal carcinoma and the likelihood of complete chemotherapy response. *Int J Biol Markers* 2003; 18: 28-32.
29. Massacesi C, Norman A, Price T i wsp. A clinical nomogram for predicting long-term survival in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2044-52.
30. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic and molecular features. *Mod Pathol* 2003; 16: 376-88.