

## Totalna mezorektalna ekscizija pri karcinomu rektuma

Ibrahim Edhemović, Rudi Snoj, Marko Snoj

Število bolnikov s karcinomom rektuma raste že desetletja in predstavlja pomemben problem. Incidenca te bolezni v Sloveniji se je od leta 1950 do leta 1993 podvojila (1). Število novih primerov leta 1999 je bilo 269 pri moških in 198 pri ženskah. Opazovano 5-letno preživetje v Sloveniji v obdobju 1963-1967 je bilo pri moških 17%, pri ženskah pa 28%. 30 let kasneje, v obdobju 1993-1997, je bilo 5-letno preživetje pri moških 31%, pri ženskah pa 35% (2).

Rektum je cevast organ, ki leži v mali medenici. V kirurški anatomiji je razdeljen na tretjine: zgornja tretjina leži intraperitonealno, medtem ko spodnji dve tretjini ležita ekstraperitonealno. Rektum ima svoj mezenterij, imenovan mezorektum, skozi katerega tečejo živci, krvne in limfne žile z bezgavkami. Mezorektum, ki pripada zgornjemu, intraperitonealnemu delu rektuma, je po svojih lastnostih podoben mezenteriju, ki ga najdemo v drugih delih prebavnega kanala. Mezorektum, ki pripada spodnjima dvema tretjinama rektuma, pa je zaradi specifičnega ekstraperitonealnega položaja bistveno drugačen – ni obdan z visceralnim peritonejem, od zadaj je prekrit s fascijo proprio recti, od spredaj pa z Denonvillerjevo fascijo. Na zunanji strani teh fascij so v intimnem kontaktu zgornji in spodnji hipogastrični plexus, pri moških še seminalne vezikule in prostata, pri ženskah pa vagina. Spodnja meja mezorektuma je levatorna muskulatura (3). Zaradi svojih fascij predstavlja mezorektum vrečo, v kateri se poleg rektuma nahajajo bezgavke, v katere se drenira limfa iz rektuma.

Karcinom rektuma je bolezen, katere prognoza se je v zadnjem desetletju temeljito spremenila. Na začetku 20. stoletja je kirurško zdravljenje te bolezni spremljala visoka umrljivost in skoraj zanesljiv lokalni recidiv. Leta 1908 je v reviji *The Lancet* Ernest W. Miles opisal abdominoperinealno ekscizijo rektuma (4). V avtorjevih zapisih najdemo med drugim tudi trditev, da »...levatorna muskulatura, ishiorektalno maščevje in perinealna koža predstavljajo izjemno nevarno cono in morajo biti popolnoma odstranjeni...« (5). Zaradi te zelo mutilantne operacije, ki je bila skoraj 100 let »edina varna možnost« pri zdravljenju karcinoma rektuma, je imelo na tisoče ljudi po nepotrebnem trajno kolostomo. Zaradi poškodb hipogastričnih plexusov imajo ti bolniki velikokrat težave z odvajanjem vode kot tudi celo vrsto seksualnih težav. Kljub svoji »radikalnosti« je imela ta operacija približno 30% lokalnih recidivov (5). Leta 1958 (Dixon) je bila opisana sprednja resekcija rektuma, vendar je tudi ta poseg spremljalo veliko število lokalnih recidivov, intraoperativne poškodbe medeničnih živcev pa so bile nekaj povsem običajnega. Zaradi še večjega števila lokalnih recidivov kot

pri Milesovi operaciji se je sprednja resekcija rektuma pri mnogih kirurških težko uveljavljala. Zato je še vrsto let ostala Milesova operacija, v svoji nespremenjeni obliki, edina izbira za skoraj vse bolnike, ki so imeli karcinom rektuma na globini do 15 cm. Kot glavnega krivca za veliko število lokalnih recidivov so takrat obtoževali neustrezne distalne resekcijske robove. Veljalo je pravilo, da mora biti distalni resekcijski rob oddaljen od tumorja najmanj 5 cm, kar je privedlo do tega, da je bila večina bolnikov, pri katerih je bil karcinom rektuma dosegljiv s prstom (torej na globini približno 8 – 9 cm ali manj), obsojena na Milesovo operacijo. Kljub temu da so pred približno 20 leti prišli v vsakdanjo uporabo samodejni spenjalniki, kar je omogočilo rutinsko izvajanje kontinuitetnih resekcij pri še nižje ležečih karcinomih, se število lokalnih recidivov ni bistveno zmanjšalo.

V nasprotju s takrat splošnim prepričanjem, da se radikalnost doseže z zadostnim distalnim resekcijskim robom, je v letih 1979 in 1982 prof. R. J. Heald iz Basingstokea (V. Britanija) objavil nov način kirurškega zdravljenja karcinoma rektuma, zasnovan na ideji, da so osnovni vzrok za pojav lokalnega recidiva nezadostni radialni resekcijski robovi oz. neodstranjeni deli mezorektuma in pripadajočih prizadetih bezgavk (6,7). Pri operaciji, ki jo je opisal prof. Heald, odstranjujemo nepoškodovani mezorektum v celoti skupaj s priležnimi fascijami. Takšno operacijo je prof. Heald imenoval »totalna mezorektalna ekscizija« (TME). Da bi operacijo pravilno izvedli, je potrebno nežno in natančno prikazati vse pomembne anatomske strukture v mali medenici (fascijo proprio recti, Denonvillerjevo fascijo, mehur, medenične živce, medenično dno; pri moških še seminalne vezikule in prostato, pri ženskah pa vagino) in potem ostro, pod neposredno vidno kontrolo odstraniti nepoškodovan mezorektum v njegovih ovojnicah. TME je torej poseg, ki je zelo natančno, milimetrsko definiran oz. standardiziran. Žal v nekaterih znanih kirurških učbenikih, tudi danes, v letu 2002, opisujejo topo (s prstom), brez vidne kontrole »izluščitev« rektuma, kar neizogibno vodi do razdiranja ovojnic mezorektuma in nekompletne odstranitve pripadajočih bezgavk. Pri takšnem topem, »klasičnem« načinu operiranja se število lokalnih recidivov giblje med 15 in 50%, medtem ko pri TME-tehniki pade v povprečju na 8,2%. Število lokalnih recidivov pri predoperativno obsevanih je še nižje in znaša približno 2,4% (8).

Ker je po tej operaciji število lokalnih recidivov bistveno nižje, je to jasen dokaz, da je v večini primerov vzrok za lokalni recidiv nepopolno odstranjen mezorektum oz. bezgavke in ne neustrezen distalni resekcijski rob. Znano je,

da karcinom rektuma v večini primerov raste intramuralno le nekaj milimetrov (9). Kadar nastane recidiv na anastomozi, kjer proksimalna in distalna resekcijaska robova nista bila tumorsko infiltrirana, lahko z visoko verjetnostjo rečemo, da gre v bistvu za ekstraluminalni ostanek, ki se je čez čas prebil do črevesne stene. Lokalni recidiv je težava, ki jo zelo težko razrešimo. Velikokrat ga odkrijemo precej pozno. Takrat, ko z endoskopom opazimo lokalni recidiv na črevesni sluznici, vidimo v bistvu le vrh ledene gore, ki je od zunaj infiltriral črevo. Redkokdaj je možno narediti reresekcijo, večinoma je proces že inoperabilen, tumor razpada, krvavi. V teh primerih imamo na voljo le nekaj opcij: izjemno obsežen in mutilanten kirurški poseg (eksenteracija medenice z resekcijo kosti), ki prinaša majhno izboljšanje pri le izbranih primerih; druge opcije v veliki večini primerov pa predstavljajo čisto paliacijo z vprašljivo koristjo (krioterapija, radioterapija ali laser) (10).

Ideja, da je levatorna miškulatura spodnja meja prizadetih bezgavk v mezorektumu, je prinesla še eno korist: nižje število abdominoperinealnih ekscizij (APE) na račun višjega števila sprednjih resekcij (5). Na podlagi Healdovega koncepta lokalnega širjenja karcinoma rektuma so se zožile indikacije za APE: tumorji v višini zobate črte oz. tumorji, ki infiltrirajo levatorno miškulaturo. Z uvedbo predoperativne radioterapije so se te indikacije še bolj zožile.

Leta 1998 je prof. Heald objavil svoje rezultate (11) pri 519 bolnikih, ki jih je v 20-ih letih sam operiral: 66% 10-letno preživetje s 6% lokalnih recidivov po 10-ih letih. Če analizo omejimo na 380 sprednjih resekcij, označenih kot »kurativne«, se prikažejo prav impresivne številke: 80% 10-letno preživetje z 2% lokalnih recidivov. Nenehno izboljševanje kirurške tehnike in predoperativna radioterapija sta v tej skupini bolnikov v drugemu desetletju te študije znižala število lokalnih recidivov na 0,5%.

V zadnjih 20-ih letih je bilo objavljenih nekaj šudij (predvsem v Skandinaviji (12), Nemčiji in na Nizozemskem (13)), ki so se ukvarjale s problemom lokalnega recidiva pri karcinomu rektuma. Ugotovili so, da obstaja skoraj neverjetna variabilnost med posameznimi kirurgi oz. bolnišnicami v številu lokalnih recidivov (5 – 50%). Takšna variabilnost je bila posledica nestandardiziranosti posega. Zaključek vseh teh študij je, da je za pojav lokalnih recidivov kirurg najpomembnejši prognostični dejavnik. Žal je, zaradi nestandardiziranosti kirurgije, veliko študij, ki so obravnavale zdravljenje karcinoma rektuma, izgubilo kredibilnost. V njihovih protokolih, ki so obravnavali kirurško zdravljenje, je bilo namreč zapisano le »operacija« (sprednja resekcija ali APE) brez kakršnih koli drugih dodatnih pojasnil, kar je na široko omogočalo kirurško variabilnost.

V obdobju 1994 - 1997 je prof. Heald začel obiskovati Stockholm in učiti tamkajšnje kirurge tehnike TME (12). Posledice tega izobraževanja so bile očitne: število lokalnih recidivov iz obdobja 1980-1987 je padlo s 30% (brez predop. RT) oz. 15% (s predop. RT) na 6%, število Milesovih operacij pa s 60% na 27%. Tako je bilo tudi na Nizozemskem in v vseh drugih bolnišnicah v večini evropskih in drugih držav, kjer je profesor Heald operiral in učil kirurge tehnike TME. Do leta 1998 je prof. Heald vodil 125 kirurških delavnic v 17 državah.

Kadar govorimo o sodobnem zdravljenju raka rektuma, nikakor ne smemo pozabiti na še eno obliko v sklopu multidisciplinarnega zdravljenja, ki smo jo zgoraj že omenili. To je predoperativno obsevanje. V študijah *Stockholm Rectal Cancer Study Group (14,15)* ter v *Dutch Colorectal Cancer Study Group (16)* so nedvomno dokazali, da predoperativna RT zmanjšuje število lokalnih recidivov za več kot polovico, v kombinaciji s TME pa pade število lokalnih recidivov na 2–4%. Tudi preživetje bolnikov je značilno izboljšano. Kombinacija predoperativne RT in kirurgije se zdi idealna: najprej z RT devitaliziramo maligne celice ob tumorskem robu – na takšen način si pripravimo »čiste« kirurške robove, pozitiven stranski učinek ob tem je skleroza majhnih krvnih žil, kar prispeva k manjši krvavitvi med operacijo; potem kirurg ekscidira mezorektum s tumorskim tkivom, ki je preživelo RT. V tem leži odgovor, zakaj pooperativna RT ni tako učinkovita: po operaciji namreč nimamo jasno definirane tarče za obsevanje, kljub nežnemu in natančnemu prepariranju je lahko lokalni mikroskopski razsoj zelo širok in izven obsevalnega polja, brazgotina zmanjšuje učinek RT. Še en enako pomemben učinek predoperativnega obsevanja je zmanjšanje velikosti tumorja oz. »downstaging«. S tem lahko iz »inoperabilnega« tumorja naredimo operabilen tumor.

Decembra 1999 je profesor Heald obiskal tudi Onkološki inštitut v Ljubljani in med dvodnevnim bivanjem operiral dva bolnika s karcinomom rektuma. Z visoko kvalitetno



**Slika 1.** Predavanja profesorja Healda (v sredi) so poslušali kirurgi iz več slovenskih bolnišnic.

video tehniko je bil celoten potek operacije prenašan v predavalnico, kjer so imeli tudi kirurgi iz drugih slovenskih bolnišnic priložnost seznaniti se s tehniko operiranja in tudi z dvosmerno audio komunikacijo zastavljati vprašanja med operacijo samo. Stiki kirurgov z Onkološkega inštituta v Ljubljani s prof. Healdom so se nadaljevali tudi po njegovem obisku Ljubljane z obiski njegove bolnišnice v Basingstokeu in udeležbo na njegovih tečajih.

Po obisku prof. Healda smo, impresionirani z njegovo kirurško tehniko in rezultati, tudi na Onkološkem inštitutu uvedli tehniko TME, kar seveda ni bilo preprosto. Kot pri uvajanju vseh drugih novih tehnik tudi pri TME obstaja



**Slika 2.** Med obiskom našega inštituta je profesor Heald operiral dva bolnika.

krivulja učenja. Tudi prof. Heald navaja, da so njegovi rezultati v drugemu desetletju bistveno boljši od tistih v prvem. Od 42 bolnikov z rakom danke, ki smo jih od takrat do 1.12.2001 primarno kirurško zdravili na našem inštitutu, smo pri 27 naredili totalno mezorektalno ekscizijo, pri 11 pa transekcijo mezorektuma (TM). Pri štirih zaradi stadija ali višine tumorja TME ali TM nista bili indicirani. Dvajset bolnikov je bilo predoperativno obsevanih. Od 42 bolnikov je bilo 40 radikalno operiranih (T2 – T4). Kontinuitetno resekcijo smo naredili v 28 primerih, abdominoperinealno ekscizijo pri 10, Hartmanovo operacijo pri dveh. V tej seriji ni bilo lokalnih recidivov. Do 1.12.2001 so umrli štirje bolniki (eden zaradi jetrnih zasevkov, eden zaradi pljučne embolije in dva zaradi izredno hude generalizirane ateroskleroze). Kljub našemu prizadevanju nam ni uspelo izvedeti, kakšno je število lokalnih recidivov v Sloveniji.

Pri sodobnem zdravljenju karcinoma rektuma imajo pomembno vlogo tudi patologi. Način obdelave preparata po protokolu, ki ga je opisal prof. Quirke (17), je danes sprejet v vseh centrih, kjer imajo dobre rezultate. Po tem protokolu mora patolog poleg drugih podrobnosti opisati tudi kvaliteto preparata (poškodovane ali nepoškodovane

ovojnice mezorektuma), z zaporednimi prečnimi rezi najti mesto, kjer je tumor najbliže radialnemu robu, ter razdaljo natančno izmeriti. V študiji, objavljeni leta 1998, Hall (18) ugotavlja, da je status radialnih kirurških robov pri bolnikih, pri katerih je bila narejena TME, pomemben prognostični dejavnik.

Totalna mezorektalna ekscizija sicer asociira na izredno obsežen in mutilanten poseg v mali medenici, a je poseg, s katerim - zaradi vizualne kontrole in ostrega prepariranja - naredimo pri bolniku bistveno manj škode kot pri klasičnem, topem prepariranju. TME ima onkološke prednosti (manjše število lokalnih recidivov, daljše



**Slika 3.** Preparat po TME je odraz kakovosti kirurškega dela.

preživetje) in omogoča tudi boljšo kvaliteto življenja (manj trajnih kolostom, ohranitev medeničnih živcev in s tem manj ogrožene urogenitalne funkcije). Pri bolnikih, ki so bili operirani na »klasičen« način, se število impotentnih giblje med 20% in 46%, 20% do 60% pa ima težave z ejakulacijo. Pri tistih, kjer so zaradi tehnike TME ohranili medenične živce, je število impotentnih pod 20% (19).

Koncept sodobnega zdravljenja karcinoma rektuma danes ne pomeni le TME. To je predvsem multidisciplinaren pristop, ki vključuje natančno določitev stadija bolezni z endo UZ-om in NMR-jem, kar nas lahko že predoperativno opozori na morebitne »pasti« (20,21). Glede predoperativnega obsevanja ostaja odprto le vprašanje, ali je potrebno obsevati vse ali večino bolnikov (8). TME je zlati standard za vse karcinome v srednji in spodnji tretjini. Predmet diskusije so tumorji v zgornji tretjini rektuma, kjer se eventualno lahko zadovoljimo le s transekcijo mezorektuma (to je delna mezorektalna ekscizija, ki upošteva vse anatomske in onkološke principe) približno 5 cm pod spodnjim robom tumorja. Tudi pri T1 tumorjih indikacije niso dorečene. Na koncu, na podlagi izvida patologa, lahko razpravljamo o pooperativnem adjuvantnem zdravljenju.

Rezultati zdravljenja v ustanovah, ki omogočajo nemoteno sodobno zdravljenje karcinoma rektuma, so neprimerljivo boljši od tistih, ki tega ne omogočajo. Povedati moramo, da sedaj, ko smo seznanjeni z vsemi novostmi na tem

področju, bolniku s karcinomom rektuma ni etično ponuditi kaj manj, kot je natančen staging z endo UZ-om in NMR-jem, predoperativno obsevanje in TME.

#### Literatura:

1. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka širokega črevesa in danke v Sloveniji. Repše S (ed) Kirurgija širokega črevesa in danke: zbornik simpozija. Ljubljana: Klinični center Ljubljana, 1996: 79-85.
2. Incidenca raka v Sloveniji 1999. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2002.
3. Sinnatamby C. Last's anatomy, regional and applied. (Tenth edn). London: Churchill Livingstone, 1999.
4. Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon (1908). *CA Cancer J Clin* 1971; 21: 361-4.
5. Heald RJ, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran BJ. Abdominoperineal excision of the rectum - an endangered operation. *Norman Nigro Lectureship. Dis Colon Rectum* 1997; 40: 747-51.
6. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med* 1979; 22: 277-81.
7. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-6.
8. Marijnen CA, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 1556-7.
9. 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. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 584-8.
10. Jelenc F. Kirurgija recidiva. Repše S (ed) Kirurgija širokega črevesa in danke: zbornik simpozija. Ljubljana: Klinični center Ljubljana, 1996: 184-7.
11. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-9.
12. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. Lancet* 2000; 356: 93-6.
13. Kapiteijn E, Marijnen CA, Colenbrander AC, Klein KE, Steup WH, van Krieken JH, van Houwelingen JC, Leer JW, van de Velde CJ. Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992: a population-based study in the west Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 528-35.
14. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
15. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Stockholm Rectal Cancer Study Group. Cancer* 1990; 66: 49-55.
16. Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH, Taat CW, Rutten HJ, Wiggers T, van Krieken JH, Hermans J, Leer JW, van de Velde CJ. Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. *Dutch ColoRectal Cancer Group. Eur J Surg* 1999; 165: 410-20.
17. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2: 996-9.
18. Hall NR, Finan PJ, al Jaber T, Tsang CS, Brown SR, Dixon MF, Quirke P. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 979-83.
19. Murty M, Enker WE, Martz J. Current status of total mesorectal excision and autonomic nerve preservation in rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 321-8.
20. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfeldt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357: 497-504.
21. Radcliffe A, Brown G. Will MRI provide maps of lines of excision for rectal cancer? *Lancet* 2001; 357: 495-6.