

Andrzej Rutkowski

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Znaczenie resekcji guza pierwotnego u chorego na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania

The importance of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer

Adres do korespondencji:

 Dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski,
prof. nadzw.

 Klinika Gastroenterologii Onkologicznej
Centrum Onkologii

 — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: 502 047 400, (22) 546 20 00 wew. 27–70
e-mail: az.rutkowski@onet.eu

 Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

Kwestia resekcji guza pierwotnego w przypadku współwystępowania nieresekcyjnych przerzutów odległych raka jelita grubego budzi wiele kontrowersji, zwłaszcza gdy guz nie daje objawów klinicznych. Nie wiadomo, czy w takim przypadku należy najpierw wykonać paliatywną resekcję, a następnie wdrożyć leczenie systemowe, czy odroczyć operację do czasu wystąpienia objawów ze strony guza i rozpocząć leczenie od chemioterapii, licząc na powstrzymanie progresji nowotworu. Jak dotąd, nie ma wyników badań randomizowanych, które wskazywałyby, jaka opcja postępowania byłaby najlepsza. Istnieje wiele argumentów przemawiających za rozpoczęciem leczenia od paliatywnej resekcji, ale krytyczna analiza opublikowanych badań (w większości retrospektywnych) wskazuje, że dotyczy to określonej grupy chorych. Celem niniejszego opracowania jest przegląd literatury dotyczącej tego zagadnienia oraz próba nakreślenia strategii postępowania, która dawałaby największą korzyść choremu.

Słowa kluczowe: resekcja, guz pierwotny, rak jelita grubego

ABSTRACT

The resection of the primary tumor in patients with unresectable distant metastases of colorectal cancer raises a number of controversies, especially if the tumor does not give clinical signs. We do not know whether resection must be performed before palliative chemotherapy, or postpone the operation and begin treatment with chemotherapy, hoping to stop the progression of cancer? For the moment we do not have the results of randomized study, which would indicate what option would be the best. There are a number of arguments for starting treatment from palliative resection, but critical analysis of published studies (mostly retrospective) is required. The aim of this study is to review the literature and attempt to outline an optimal strategy of the treatment.

Key words: resection, primary tumor, colorectal cancer

Onkol. Prak. Klin. Edu. 2016; 2, supl. E: E14–E30

Wstęp

Jednym z istotnych problemów dotyczących optymalnej strategii leczenia chorych na raka jelita grubego (RJG) jest kwestia dotycząca resekcji guza pierwotnego (RGP) w przypadku współwystępowania nieresekcyjnych zmian przerzutowych (NZM). Zagadnieniem budzącym wiele kontrowersji jest problem wyboru pomiędzy pierwotną resekcją guza a rozpoczęciem leczenia od chemioterapii. W codziennej praktyce klinicznej nie rzadko mamy do czynienia z sytuacją, gdy z powodu

niespecyficznych dolegliwości bólowych jamy brzusznej (lub nawet bez dolegliwości) wykonywane jest badanie ultrasonograficzne, które wykazuje obecność licznych NZM w wątrobie i dopiero po rozszerzeniu diagnostyki o badania endoskopowe rozpoznawany jest guz pierwotny (GP). Jaką wówczas przyjąć opcję leczenia? Czy wykonać paliatywną resekcję, narażając chorego na powikłania pooperacyjne i jednocześnie odwołując czas do rozpoczęcia leczenia systemowego, które mogłyby powstrzymać rozwój choroby? Czy może jednak odroczyć operację do czasu wystąpienia objawów ze strony

GP i rozpocząć leczenie od chemioterapii, licząc na powstrzymanie progresji nowotworu? Obecnie nie ma jednoznacznej odpowiedzi na te pytania. Istnieje wiele argumentów przemawiających za RGP, ale nie brakuje i takich, które wskazują na coś wręcz przeciwnego. Najlepszą strategią wydaje się zindywidualizowanie leczenia, dopasowane do sytuacji konkretnego chorego. Celem niniejszego opracowania jest zatem nie tylko przegląd literatury przedstawiającej argumenty za i przeciw RGP, ale też próba nakreślenia takiej strategii postępowania, która dawałaby największą korzyść choremu.

Skala problemu

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 roku odnotowano 15 926 zachorowań na RJG (wg ICD10: C18, C19, C20), z czego 35,8% stanowił rak odbytnicy (C20), zaś pozostałe 64,2% to rak okrężnicy (C18) i zagięcia esiczo-odbytniczego (C19) [1]. Dane europejskie wskazują, że u około 20% chorych w chwili rozpoznania stwierdza się już obecność przerzutów odległych [2]. Zakładając, że w populacji naszego kraju nie jest to odsetek zaniżony i przekładając to na liczby bezwzględne, otrzymujemy około 3200 chorych, u których w chwili rozpoznania stwierdza się IV stopień zaawansowania choroby nowotworowej. Biorąc pod uwagę najczęstszą lokalizację przerzutów odległych (wątroba), ocenia się, że u ponad 75% chorych zmiany metastatyczne są poza możliwościami radykalnej resekcji [3, 4]. W sumie jest to ponad 2000 chorych rocznie, z leczeniem których przychodzi się zmierzyć specjalistom chirurgii ogólnej, chirurgii onkologicznej, onkologom klinicznym, radioterapeutom.

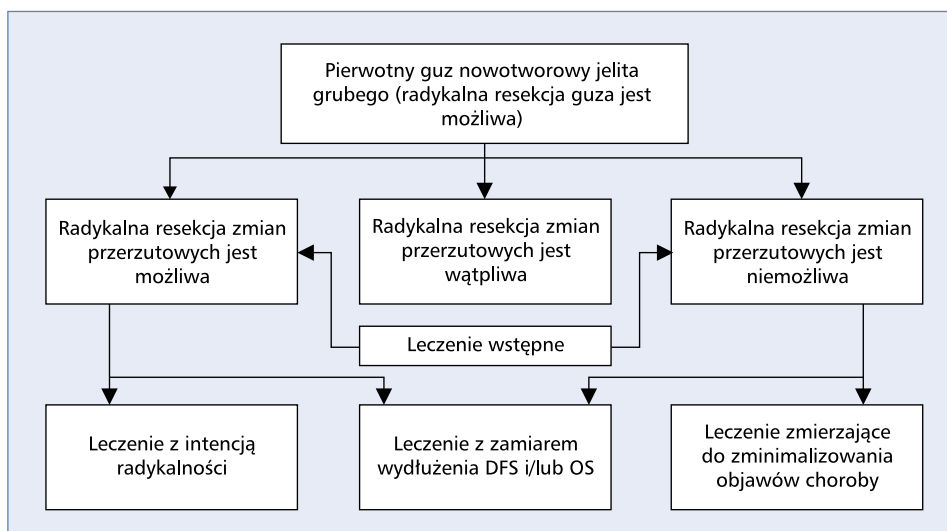
Określenie celu możliwego do osiągnięcia, czyli rola wielodyscyplinarnych konsultacji

Wielu onkologów ma w pamięci takie przypadki, kiedy to u chorego na RJG z licznymi i pierwotnie NZM, po zastosowaniu paliatywnej chemioterapii, udało się zaobserwować spektakularną remisję lub wielomiesięczną stabilizację choroby. Są to cenne doświadczenia, które jednak nie mogą przysłać całokształtu wiedzy płynącej z krytycznej analizy wyników opublikowanych badań. Te zaś mówią, że w przypadkach uogólnienia choroby nowotworowej, będącej poza możliwościami radykalnej resekcji, można mówić o terapii zmierzającej do maksymalnego wydłużenia życia chorego, ale nie do wyleczenia. Ta wiedza została zawarta w dość powszechnie używanym stwierdzeniu: „nie ma wyleczenia bez radykalnej resekcji”. Przystępując zatem do leczenia chorego z uogólnioną chorobą nowotworową, należy w sposób

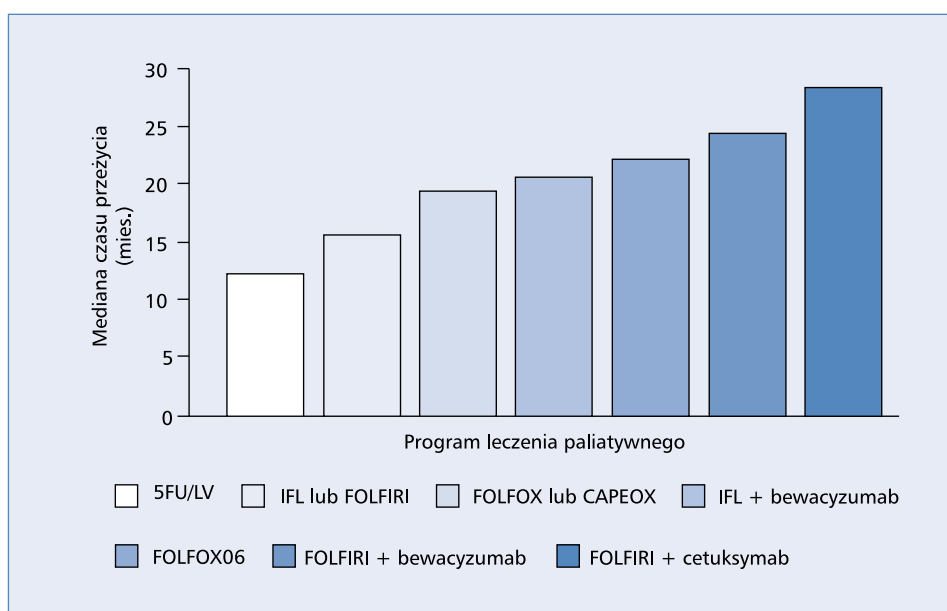
maksymalnie obiektywny określić, jaki cel terapii jest w tym konkretnym przypadku możliwy do osiągnięcia. Kluczem do podjęcia właściwej decyzji jest ocena stanu klinicznego chorego dokonana wspólnie przez wszystkich lekarzy biorących udział w wielodyscyplinarnym konsylium, uzupełniona o wyniki badań obrazowych i laboratoryjnych. Onkolog musi na wstępie ocenić, czy możliwe jest zastosowanie takiego programu chemioterapii, który dawałby największe szanse na uzyskanie odpowiedzi klinicznej. Rola chirurga polega na udzieleniu odpowiedzi na pytania o możliwości radykalnej resekcji zarówno GP, jak i przerzutów (META) oraz określenie rodzaju i ryzyka najbardziej prawdopodobnych powikłań pooperacyjnych. Nierzadko jest tu niezbędna konsultacja jeszcze innych specjalistów (kardiologa, pulmonologa, anestezjologa, lekarza chorób wewnętrznych). Zakładając, iż miejscowe zaawansowanie GP pozwala uznać, że jego resekcja będzie możliwa i stan chorego pozwala na przeprowadzenie takiej operacji, pozostaje do rozstrzygnięcia pytanie o możliwość radykalnej resekcji META (ryc. 1), do czego niezbędną jest wiedza specjalisty mającego duże doświadczenie w chirurgii wątroby czy też torakochirurgia.

Czy można wyleczyć chorego w IV stopniu zaawansowania raka jelita grubego?

Przywykliśmy do tego, że leczenie chorego z uogólnioną chorobą nowotworową traktowane jest *a priori* jako leczenie paliatywne, które co najwyżej może przedłużyć całkowity czas przeżycia, ale trudno oczekiwać wyleczenia, tak jak to ma miejsce w niższych stopniach zaawansowania choroby. Jednak ostatnie 30 lat przyniosło olbrzymi postęp w leczeniu skojarzonym, gdzie w sukurs radykalnej mikroskopowo operacji przyszyły nowe programy wielolekowej chemioterapii i leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane). W efekcie tego średni czas przeżycia chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową wydłużył się ponad dwukrotnie (ryc. 2) [5]. W coraz większej liczbie publikacji odnotowywane są odsetki przeżyć 5-letnich, czyli parametr, który wcześniej w praktyce nie dotyczył chorych z uogólnioną postacią RJG [6, 7]. Ogółem odsetek przeżyć 5-letnich u chorych po radykalnej RGP i META w wątrobie zawiera się w przedziale 25–55%, podczas gdy u chorych, u których radykalna resekcja nie jest możliwa, nie przekracza 5% [8]. Dyskusja toczy się zatem nie tyle na temat tego, czy warto wykonywać RGP, co raczej na temat sekwencji i sposobu leczenia. Otwartym pozostaje na przykład pytanie, czy wykonywać synchroniczną, czy też metachroniczną RGP i META. Silberhumer i wsp. [9] wykazał, że nie ma to większego znaczenia, ale jednocześnie zwraca uwagę, że jednoczesowe rozszerzanie zakresu operacji



Rycina 1. Możliwy do osiągnięcia cel leczenia chorego na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania choroby nowotworowej. DFS (*disease-free survival*) — czas wolny od nawrotu choroby; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego



Rycina 2. Postęp w leczeniu paliatywnym zaawansowanego raka jelita grubego. 5FU — fluorouracyl; LV — leukoworyna; IFL — irynotekan, leukoworyna, fluorouracyl; FOLFIRI — leukoworyna, fluorouracyl, irynotekan; FOLFOX — leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna; CAPEOX — kapecytabina, oksaliplatyna

o resekcję więcej niż 3 segmentów wątroby pogarsza wyniki leczenia zarówno pod względem przeżyć całkowitych ($p < 0,01$), jak i przeżyć wolnych od nawrotu choroby ($p < 0,01$). Ciekawą kwestią jest również sprawa kolejności wykonywanych resekcji: czy najpierw RGP, a potem META w wątrobie, czy może odwrotnie („*liver-first*”)? [10]. W analizie przeprowadzonej na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa, obejmującej 1203 chorych na RJG z synchronicznymi przerzutami

do wątroby leczonych w okresie od 1982 do 2011 roku, wyodrębniono trzy grupy: pierwotna RGP (62%), pierwotna resekcja META (6%) oraz synchroniczna RGP i META (32%). Mediana obserwacji wyniosła od 25 do 40 miesięcy. Wyniki dotyczące powikłań pooperacyjnych i przeżyć całkowitych były porównywalne dla wszystkich trzech grup [11]. Nie ma też jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o optymalne miejsce chemioterapii w skojarzonym leczeniu chorych z przerzutami w wątrobie. Sko-

jarzenie radykalnej resekcji (zarówno guza pierwotnego, jak i przerzutów) z leczeniem systemowym (chemioterapią) wpływa na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia ($p < 0,001$), jak i czasu wolnego od nawrotu choroby ($p < 0,001$) [7], ale czy chemioterapię należy zastosować przed operacją, czy może po radykalnym zabiegu [12]? Niewątpliwie na osiągane wyniki ma wpływ lokalizacja przerzutów. Odsetek przeżyć 3- i 5-letnich uzyskiwany w przypadku przerzutów do płuc wynosi 58% i 26%; przerzutów do otrzewnej — 37% i 17%, zaś przerzutów do węzłów chłonnych, odpowiednio, 35% i 15% [13]. Trzeba jednak zaznaczyć, że wyniki leczenia chorych z przerzutami synchronicznymi są gorsze niż wyniki leczenia w przypadku przerzutów metachronicznych [14]. Czy zatem możliwe jest całkowite wyleczenie chorego w IV stopniu zaawansowania RJG? Na pewno można liczyć na istotne wydłużenie czasu przeżycia. Rola chirurga onkologa w całym tym procesie pozostaje najczęściej w granicach tego, co sparafrazował doktor Blake Cady: „Biologia jest Królem; dobór przypadków — Królową, a szczegóły techniczne zabiegów chirurgicznych są księżętami i księżniczkami, które często próbują obalić potężne siły Króla i Królowej, co w okresie długoterminowym okazuje się zwykle daremne, ale niekiedy przynosi tymczasowe zwycięstwa” [15]. Warto jednak dążyć do owego „tymczasowego zwycięstwa”, bo to dopiero czas pokazuje, na ile jest one trwałe, zaś historia zna i takie przypadki, kiedy to księżęta obalali nawet najpotężniejszych królów... Dlatego w każdym przypadku, gdy tylko radykalna RGP i META jest możliwa, należy ją wykonać. Ograniczeniem może być jedynie stan ogólny chorego wynikający z choroby nowotworowej i/lub chorób współwystępujących.

Czym jest „leczenie wstępne”?

Być może termin „leczenie wstępne” (ryc. 1) nie jest najszczęśliwszy, ale wydaje się odpowiedni dla zobrazowania sytuacji, kiedy to pomimo wykonania badań obrazowych (ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans elektromagnetyczny) i zacerpnięciu konsultacji lekarzy specjalistów nie jesteśmy w stanie określić, czy radykalna resekcja META jest możliwa, czy też nie. Ostateczną i zazwyczaj (w zależności od doświadczenia chirurga) wiążącą odpowiedź dać może dopiero zabieg operacyjny. Jeżeli przerzuty okażą się resekcyjne, to wówczas od decyzji chirurga zależeć będzie, czy wykona jednocześnie RGP i META, czy też zdecyduje się na operację dwuetapową. Dotyczy to zazwyczaj operacji w obrębie jednej jamy ciała (np. pierwotny rak okrężnicy i synchroniczne przerzuty w wątrobie). Co jednak, jeśli jedyne zmiany META znajdują się poza jamą brzuszną (np. w płucach)? Co jeśli po otwarciu jamy brzusznej znajdziemy do-

datkowo przerzuty położone pozawątrobowo? Czy resekować wówczas guz pierwotny, chociaż nie daje on dolegliwości, narażając chorego na określone powikłania chirurgiczne, które mogłyby zaprzepaścić bądź znacząco odsunąć w czasie leczenie systemowe? A może za „leczenie wstępne” uznać w tym przypadku chemioterapię i po podaniu 2–3 kursów leczenia ponownie ocenić możliwość resekcji META?

Nie znajdziemy uniwersalnej odpowiedzi na te pytania. Należałoby zatem wrócić do celu „leczenia wstępnego”, którym jest odpowiedź na pytanie o resekcyjność przerzutów. Niewątpliwą zaletą początkowego leczenia chirurgicznego jest możliwość określenia liczby, umiejscowienia i resekcyjności META. Niestety, nie dysponujemy precyzyjnym protokołem na podstawie którego można by to ocenić. Wyjątkiem jest indeks zrakowacenia otrzewnej (PCI, *peritoneal cancer index*), określanej potocznie jako skala Sugarbackera, który określa w sposób punktowy liczbę, wielkość i położenie przerzutów do otrzewnej. Suma uzyskanych punktów daje precyzyjne wskazówki dotyczące możliwości i celowości leczenia chirurgicznego z zastosowaniem śródoperacyjnej chemioterapii w hipertermii (HIPEC, *hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy*) [16–18]. W pozostałych przypadkach ocena opiera się na indywidualnym doświadczeniu chirurga. Pomocną w tej ocenie (zwłaszcza w przypadkach przerzutów w wątrobie) może być śródoperacyjna ultrasonografia [19]. Podejmując jednak decyzję o rozpoczynaniu leczenia od operacji, trzeba mieć na uwadze potencjalne powikłania pooperacyjne, które mogą uniemożliwić kontynuowanie leczenia opartego na chemioterapii. Ponadto trzeba brać pod uwagę, iż nawet po niepowikłanym leczeniu chirurgicznym chemioterapia zostanie podjęta dopiero po wygojeniu ran, powrocie czynności motorycznej jelita, a przez ten czas zmiany przerzutowe pozostaną poza jakąkolwiek kontrolą. Wydaje się zatem, że całkowicie uzasadnione jest rozważenie dostępu laparoskopowego [20], zwłaszcza wówczas, gdy wątpliwości budzi stan otrzewnej i obecność przerzutów pozawątrobowych. Wszak największą zaletą operacji laparoskopowych jest wcześniejszy powrót motoryki jelita i mniejsze ryzyko powikłań przyrannych. Niestety, przy dostępie laparoskopowym zazwyczaj nie ma możliwości dokładnej oceny zmian w wątrobie, jak to ma miejsce przy klasycznej laparotomii z użyciem śródoperacyjnego USG, co stanowi istotne ograniczenie dla tej metody. Gdy GP nie daje dolegliwości, to sensownym wydaje się również rozpoczęcie leczenia od chemioterapii. Jeżeli po podaniu pierwszych 2–3 kursów leczenia przerzuty uległyby regresji i ich resekcyjność nie budziłaby już tak dużych wątpliwości jak na wstępie, byłby to silny argument za podjęciem próby radykalnego leczenia chirurgicznego. Tylko jaki program leczenia byłby w takim przypadku najbardziej odpowiedni?

Wyniki randomizowanego badania porównującego skuteczność pierwszej linii leczenia opartego na programie FOLFIRI + bewacyzumab vs. FOLFIRI + cetuksymab wykazały, iż odpowiedź na zastosowaną terapię stwierdza się u 58–62% chorych [21]. Tyle że w Polsce żaden z wymienionych programów nie może być stosowany w ramach pierwszej linii leczenia, a ponadto zastosowanie bewacyzumabu jest dozwolone wyłącznie wówczas, gdy GP został usunięty. Z drugiej strony, stwierdzenie progresji choroby pomimo leczenia systemowego można traktować jako zły czynnik rokowniczy i to niezależnie od zastosowanej metody leczenia onkologicznego. Pozostaje jeszcze i taka możliwość, że rozpoczęcie leczenia od chemioterapii spowoduje regresję bądź stabilizację choroby, ale nie da odpowiedzi na pytanie o resekcyjność META. Powyższe rozważania wydają się przemawiać za tym, iż w przypadku wątpliwości co do resekcyjności, celowym byłoby rozpoczęcie leczenia od laparotomii zwiadowczej, o ile tylko jedyną lokalizacją przerzutów jest jama brzuszna. Jeżeli jednak przerzuty znajdują się poza jamą otrzewnej, a możliwość ich resekcji jest wątpliwa, sensownym wydaje się rozpoczęcie leczenia od chemioterapii według programu dającego największe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej.

Paliatywna resekcja bezobjawowego guza pierwotnego u chorych z synchronicznymi i nieresekcyjnymi przerzutami odległymi

Na przestrzeni lat poglądy na temat optymalnego postępowania we wspomnianej sytuacji klinicznej ewoluowały. Nie brakowało opinii, że najlepszym sposobem leczenia paliatywnego będzie pierwotna RGP. Miały one silne uzasadnienie w czasach, gdy możliwości leczenia systemowego chorych w IV stopniu zaawansowania RJG były bardzo ograniczone. Dość wspomnieć, że gdy leczenie opierało się jedynie na podawaniu 5-fluorouracylu z leukoworyną, mediana przeżyć całkowitych dochodziła do 11–12 miesięcy, co było wynikiem niewiele lepszym od tych, jakie uzyskiwano jedynie przy leczeniu objawowym (BSC, *best supportive care*) [5]. Później, coraz większą „popularnością” cieszył się pogląd, iż taka resekcja nie ma wpływu na losy chorego, poza ryzykiem wystąpienia groźnych powikłań pooperacyjnych. W efekcie tego liczba paliatywnych resekcji wykonywanych przy braku objawów ze strony GP spadała [22, 23]. Obecnie, przy zastosowaniu dostępnych programów leczenia, spodziewany czas przeżycia wydłużył się dwukrotnie. Chcąc zatem ustalić miejsce paliatywnej resekcji bezobjawowego GP we współczesnej strategii skojarzonego leczenia chorych z nieresekcyjnymi przerzutami, należy zadać sobie trzy bardzo istotne pytania.

Czy ryzyko powikłań pooperacyjnych jest na tyle duże, że może to rzutować na możliwości dalszego leczenia onkologicznego?

Trzeba choremu i sobie to jasno powiedzieć: nawet gdy GP zostanie usunięty, nadal będziemy mieli do czynienia z zaawansowaną chorobą nowotworową, która bez leczenia systemowego (chemioterapii) będzie postępować. Leczenie chirurgiczne GP nie zmienia zatem statusu choroby. Tempo jej rozwoju najczęściej pozostaje nieznane i nie jesteśmy w stanie przewidzieć, jakie ono będzie po operacji. Pewien niepokój może budzić fakt, iż niektóre czynniki działające w fazie zapalnej gojenia ran oraz w przypadku powikłań chirurgicznych przebiegających z nasilonym procesem zapalnym biorą też udział w mechanizmie rozsiewu nowotworowego. Prawdopodobnie duże znaczenie ma nasilenie reakcji zapalnej, jaka występuje w operowanym miejscu. Pośrednim wykładnikiem klinicznym nasilenia tego procesu może być gorączka pooperacyjna, która może być traktowana jako czynnik o potencjalnym znaczeniu rokowniczym [24, 25]. Wszelkie septyczne powikłania w miejscu operowanym są złym czynnikiem rokowniczym [26, 27], co też można pośrednio wiązać z nasiloną reakcją zapalną w miejscu zakażenia. Te obserwacje kliniczne przemawiają za tym, że najistotniejsza jest pierwsza faza gojenia rany („faza zapalna”; „wysiękowa”). W tym bowiem miejscu nakładają się na siebie takie zjawiska, jak: adhezja, migracja komórek, zwiększona aktywność proteolityczna, czyli w uproszczeniu dokładnie te same czynniki, które musi posiadać komórka nowotworowa, która, krążąc w krwioobieg, może spowodować powstanie zmiany przerzutowej. W badaniach nad mechanizmem pierwszej fazy zapalenia wykazano, iż dochodzi w niej do podobnych procesów, jakie mają miejsce w niepoznanym jeszcze do końca mechanizmie powstawania przerzutów nowotworowych. Badano również, w jaki sposób fibroblasty aktywują proces degradacji kolagenu poprzez aktywację ekspresji związanej z błoną komórkową metaloproteinazy 1. Wykazano, że proces degradacji kolagenu koreluje ze zwiększoną ekspresją MT1-MMP (*membrane-bound metalloproteinase*) [28]. Prowadzone od ponad 20 lat badania Haiera i Nicolsona nad adhezją komórek nowotworowych wykazały, że proces ten wiąże się z wzajemną interakcją pomiędzy komórką nowotworową a komórkami śródbłonna (*endothelial cells*) naczyń włosowatych w różnych organach oraz z macierzą międzykomórkową (*extracellular matrix*). Istotną rolę w tym procesie odgrywają między innymi integralne pośredniczące w adhezji komórek nowotworu do komponentów macierzy międzykomórkowej, w tym do włókien kolagenowych, oraz charakter przepływu krwi w naczyniach włosowatych (przepływ laminarny, statyczny) [29–32]. Ci sami autorzy na podstawie analizy dotychczasowej wiedzy na temat mechanizmu adhezji

Tabela 1. Wczesne wyniki leczenia chirurgicznego w przypadku paliatywnej resekcji bezobjawowego lub skąpoobjawowego guza pierwotnego u chorych na raka jelita grubego z synchronicznymi, nieresekcyjnymi przerzutami

Autor, rok publikacji	Charakter badania (okres, w jakim trwało)	Liczba chorych poddanych operacji	Lokalizacja guza pierwotnego	Powikłania pooperacyjne (%)	Śmiertelność pooperacyjna (%)	Kontynuacja leczenia onkologicznego (%)
Ruo i wsp., 2003 [36]	Retrospektywny, jednośrodkowy, obserwacyjny (1996–1999)	127	Okreźnica (71%) Odbytница (29%)	21%	2%	BD
Michel i wsp., 2004 [37]	Retrospektywny, jednośrodkowy, obserwacyjny (1996–1999)	31	Okreźnica i odbytница	BD	0%	BD
Benoist i wsp., 2005 [38]	Retrospektywny, jednośrodkowy, case-control (1997–2002)	32	Okreźnica (72%) Odbytница (28%)	19%	0%	94%
Galizia i wsp., 2008 [39]	Retrospektywny, jednośrodkowy, obserwacyjny (1996–2005)	42	Okreźnica (83%) Odbytница (17%)	21%	0%	100%
Aslam i wsp., 2010 [40]	Retrospektywny, jednośrodkowy, obserwacyjny (1998–2006)	366	Okreźnica (70%) Odbytница (30%)	32%	4%*	63%
Seo i wsp., 2010 [41]	Retrospektywny, jednośrodkowy, obserwacyjny (2001–2008)	144	Okreźnica (49%) Odbytница (51%)	35%	0%	78%

*Operacje w trybie planowym; BD — brak danych

zauważają powiązanie pomiędzy udziałem tego procesu w powstawaniu przerzutów RJG a procesami infekcji i zapalenia [33].

Zostawmy jednak rozważania dotyczące morfologicznych i biochemicznych powiązań pomiędzy mechanizmem przerzutowania a reakcją zapalną towarzyszącą leczeniu chirurgicznemu i przyjrzyjmy się danym klinicznym. Odsetek raportowanych powikłań u chorych poddanych RGP przy współwystępujących META wynosi od 9% do 48%, zaś śmiertelność pooperacyjna waha się w granicach 1,7–11,7% [34, 35]. Materiał kliniczny składający się na te wyniki jest jednak bardzo niejednorodny. W badanych grupach znaleźli się chorych operowani zarówno ze wskazań nagłych, jak i planowych. Ponadto raportowane wyniki dotyczyły również operacji wykonywanych u chorych z objawami ze strony GP. Jest rzeczą oczywistą, iż u chorego z objawowym guzem nowotworowym okreźnicy, a tym bardziej z powikłaniami w postaci niedrożności, perforacji czy krwotoku z guza, zabieg operacyjny staje się koniecznością, nie zaś wyborem optymalnej strategii postępowania. Nieco inaczej wygląda sytuacja, gdy resekcja wykonywana jest u chorego bez objawów ze strony GP. Odsetek powikłań pooperacyjnych sięga wówczas 35%, ale śmiertelność pooperacyjna nie przekracza 4%,

a większość chorych może kontynuować dalsze leczenie onkologiczne (tab. 1) [36–41]. Aslam i wsp. [40] w wielośrodkowym badaniu obserwacyjnym wykazali odsetek powikłań pooperacyjnych sięgający 32%, z czego niemal połowę stanowiły ciężkie komplikacje przebiegu pooperacyjnego, takie jak nieszczelność zespolenia, ropień wewnątrztrzewnowy, całkowite rozejście się rany pooperacyjnej, zakażenie układu oddechowego. Jednocześnie wykazano znaczącą różnicę w 30-dniowym odsetku śmiertelności pooperacyjnej pomiędzy chorymi operowanymi w trybie planowym i nagłym (3,75% vs. 16,96%; $p < 0,05$). Cenną informacją z tego badania jest to, że odsetek zgonów w okresie 90 dni po operacji był dwukrotnie większy niż odsetek zanotowany w ciągu 30 dni od zabiegu (15% vs. 7,6%). Można przypuszczać, że operacje w trybie pilnym wykonywano u chorych z powikłaniami ze strony GP. Wysoka śmiertelność pooperacyjna, jaką zanotowano w takich przypadkach, może być argumentem za rozważeniem planowej operacji, gdy guz jest jeszcze bezobjawowy. Z drugiej zaś strony, należy zastanowić się, czy w przypadku powikłań ze strony guza nie należałoby rozważyć wykonania procedury mniej inwazyjnej niż resekcja (np. założenie stentu). Seo i wsp. [41] odnotowali 20,2% przypadków ciężkich powikłań jelitowych po planowej RGP, co było

niemalże identycznym odsetkiem w porównaniu z grupą chorych leczonych pierwotnie chemioterapią paliatywną bez operacji (20,5%). W grupie chorych po paliatywnej RGP odsetek niedrożności, zapalenia otrzewnej, przetok jelitowych i krwotoków z przewodu pokarmowego wyniósł, odpowiednio, 14,6%, 0%, 0,7% i 4,8%. Odsetek identycznych powikłań w grupie chorych bez RGP był podobny (15,2%, 1,2%, 0% i 3,5%), z wyjątkiem przypadków niedrożności wymagającej założenia stentu bądź operacji (14,3% w grupie operowanej vs. 46,2% w grupie bez operacji). Istotną różnicą był czas od przyjęcia do szpitala do chwili rozpoczęcia paliatywnej chemioterapii: 37 dni w grupie operowanej vs. 7 dni w grupie bez operacji ($p < 0,001$). Analiza danych przedstawionych w tabeli 1 sugeruje jednak, iż w przypadku planowej RGP ryzyko powikłań i śmiertelności pooperacyjnej nie jest znacząco większe, niż to, jakiego można oczekiwać po radykalnych operacjach u chorych z mniejszym zaawansowaniem nowotworu. Ponadto, chociaż zabieg operacyjny wydłuża czas do rozpoczęcia paliatywnej chemioterapii, to większość chorych (63–100%) może kontynuować leczenie onkologiczne. Problemem jest jednak to, że jeśli już takie ciężkie powikłania wystąpią, to wówczas szanse na dalsze leczenie znacząco maleją, a podstawowy cel leczenia, jakim jest wydłużenie czasu przeżycia, może zostać zaprzeczony. Głównym wyzwaniem dla chirurga staje się zatem zminimalizowanie ryzyka ciężkich powikłań pooperacyjnych, takich jak nieszczelność zespolenia jelitowego czy zakażenie i rozejście się ran pooperacyjnych. Käser i wsp. [42] wykazali, że IV stopień zaawansowania choroby nowotworowej stanowi niezależny czynnik ryzyka nieszczelności zespolenia [$p = 0,015$; iloraz szans (OR, *odds ratio*) 4,4; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,3–14,4]. Bindo i wsp. w wieloczynnikowej analizie czynników ryzyka zakażenia operowanego miejsca (SSI, *surgical site infection*) wykazali statystycznie istotne znaczenie zaawansowania choroby (stopień IV) dla ryzyka zakażeń ran pooperacyjnych ($p = 0,015$; OR 1,797; 95% CI 0,650–1,450), jak również zakażeń w obrębie jamy brzusznej (*organ/space SSI*) ($p = 0,008$; OR 1,783; 95% CI 1,164–2,730) [43]. W świetle tych danych interesującą perspektywą wydaje się zastosowanie metod małoinwazyjnych, jak na przykład resekcja laparoskopowa. Zhou i wsp. [44] przeprowadzili metaanalizę, której celem było porównanie wczesnych wyników chirurgicznego leczenia GP u chorych w IV stopniu zaawansowania przy użyciu techniki laparoskopowej i klasycznej. Do analizy włączono dane z 6 badań (1802 chorych), których wyniki opublikowano w latach 2008–2014. Większość z nich ($n = 5$) miało charakter retrospektywny. U 559 chorych wykonano resekcję laparoskopową, u pozostałych 1243 resekcja miała charakter klasyczny. Zgony w ciągu 30 dni po operacji odnotowano tylko w dwóch badaniach

włączonych do metaanalizy i nie stwierdzono przy tym różnic pomiędzy grupą chorych operowanych laparoskopowo i klasycznie. Istotne różnice na korzyść resekcji laparoskopowych zanotowano, biorąc pod uwagę ryzyko powikłań pooperacyjnych ($p = 0,001$), śródoperacyjną utratę krwi ($p = 0,0005$) i czas pobytu w szpitalu ($p < 0,0001$). Nie wykazano istotnych różnic w analizie w podgrupach (chorzy z objawami i bez objawów ze strony GP vs. tylko chorzy z objawami). Można jedynie żałować, że autorzy nie pokusili się o wykonanie podobnej analizy z wyodrębnieniem podgrupy chorych bez objawów klinicznych z GP, co w tym przypadku byłoby najbardziej interesujące. We wnioskach autorzy podkreślają, że paliatywna RGP metodą laparoskopową wiąże się z mniej obciążającym przebiegiem pooperacyjnym niż resekcja metodą klasyczną. W świetle zaprezentowanych wyników należy się z tym zgodzić.

Jak duże jest ryzyko powikłań ze strony guza pierwotnego, jeżeli nie zostanie on usunięty?

Najczęściej występującym powikłaniem u chorych, którzy przed rozpoczęciem chemioterapii nie zostali poddani RGP, jest niedrożność przewodu pokarmowego — 8–29% (tab. 2) [36, 41, 45–48]. Problem ten nie zawsze wymaga leczenia chirurgicznego. W około 30% przypadków możliwe jest endoskopowe założenie stentu jelitowego, ale często przynosi to tylko efekt przejściowy [41, 45, 46, 48]. Suarez i wsp. [48] raportowali, że spośród 12 chorych leczonych z powodu niedrożności za pomocą endoskopowego założenia stentu 5 (42%) wymagało interwencji chirurgicznej. Paultides i wsp. [45] wykazali, że spośród 7 chorych z założonym stentem u 3 konieczne było powtórzenie tej procedury z powodu progresji guza lub przemieszczenia się stentu, zaś u 3 innych niezbędne było wyłonienie stomii. Znacznie rzadziej obserwowanym powikłaniem (ok. 2% przypadków) jest perforacja przewodu pokarmowego i nie ma to związku z zastosowanym sposobem paliatywnego leczenia systemowego. W badaniu obejmującym grupę 233 chorych poddanych paliatywnej chemioterapii bez RGP perforację guza zaobserwowano u 5 chorych (2%). U 2 osób do perforacji doszło w trakcie leczenia bewacyzumabem (odpowiednio 2. i 8. miesiąc leczenia), u 1 do perforacji doszło w 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki tego leku [45]. Karoui i wsp. [46] raportowali dwa przypadki perforacji w grupie chorych bez RGP i żaden z tych chorych nie otrzymywał leków antyangiogennych. McCahill i wsp. [47] odnotował 2 przypadki perforacji, przy czym w jednym było to jedynie podejrzenie perforacji u chorego z progresją choroby nowotworowej, który zmarł, nie będąc operowanym, a w drugim przypadku perforację guza zaobserwowano w 4. tygodniu po podaniu ostatniej dawki bewacyzumabu. Suarez i wsp. zaobserwowali perforację guza

Tabela 2. Ryzyko powikłań ze strony guza pierwotnego u chorych poddanych paliatywnej chemioterapii bez resekcji

Autor, rok publikacji, n	Program chemioterapii paliatywnej I linii	Powikłania związane z obecnością guza pierwotnego z powodu powikłań ze strony guza pierwotnego				Interwencja chirurgiczna	
		Niedrożność (%)	Perforacja (%)	Krwotok (%)	Inne (%)		Rodzaj procedury n (%)
Ruo i wsp., 2003 [36], n = 103	BD	29%	0%	0%	0%	30 (29%) STM: 21 (70%) ZO: 8 (27%) Inne: 1 (3%)	BD
Paultsiders i wsp., 2009 [45], n = 233	FOLFOX; 5FU + LV + irynotekan; ± bewacyzumab	8%	2%	0%	0%	23 (10%) RGP: 8 (35%) ZO: 1 (4%) STM: 7 (30%) STENT: 7 (30%)	2 (12,5%)
Seo i wsp., 2010 [41], n = 83	5FU + LV; ± oksaliplatyna; ± irynotekan; ± bewacyzumab; ± cetuksymab	15%	0%	3,5%	1%	8 (10%) STENT: 3 (38%) ZO: 1 (13%) STM: 1 (13%) RGP: 1 (13%) Inne: 2 (25%)	BD
Karoui i wsp., 2011 [46], n = 123	5FU + LV; FOLFOX; FOLFIRI; XELOX; ± bewacyzumab; ± cetuksymab	17%	2%	0%	0%	23 (19%) RGP: 15 (65%) STENT: 8 (35%)	2 (13%)
McCahill i wsp., 2012 [47], n = 86	FOLFOX + bewacyzumab	9%	1%	0%	1%	10 (12%) STM: 3 (30%) Inne: 7 (70%)	1 (10%)
Suarez i wsp., 2015 [48], n = 125	Irynotekan; oksaliplatyna; kapecytabina; bewacyzumab; cetuksymab	18%	2%	0%	0%	25 (20%) STENT: 12 (48%) CHIR: 13 (52%)	BD

n — liczba chorych; BD — brak danych; RGP — resekcja guza pierwotnego; ZO — zespolenie omijające; STM — stomia; STENT — stent; jelitowy; CHIR — leczenie chirurgiczne bez wyszczególnienia rodzaju procedury

w trakcie paliatywnej chemioterapii u 2 chorych i żaden z nich nie otrzymał bevacumabu [48]. Analizując dane zawarte w tabeli 2, trudno oprzeć się wrażeniu, iż ryzyko powikłań ze strony GP w trakcie paliatywnej chemioterapii nie różni się istotnie od ryzyka powikłań po planowej RGP (tab. 1). Istotna różnica dotyczy jednak śmiertelności pooperacyjnej w przypadku planowej operacji (tab. 1) w porównaniu z operacją z powodu powikłań ze strony guza (tab. 2). O ile w pierwszym przypadku śmiertelność pooperacyjna nie przekracza 4%, to w drugim sięgać może 13%. Czy jest to jednak wystarczający argument za tym, aby proponować paliatywną resekcję bezobjawowego GP wszystkim chorym z NZM? Wydaje się, że nie, gdyż przytoczone powyżej wyniki pracy Seo i wsp. [41] wykazały, że ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego (nieδροżność, przetoka jelitowa, zapalenie otrzewnej, krwotok) u pacjentów poddanych chemioterapii bez wcześniejszej RGP nie różni się znacząco od identycznych powikłań występujących w okresie leczenia paliatywnego po operacji. We wnioskach z tej publikacji czytamy, że u chorych z bezobjawowym GP i NZM chemioterapię jako leczenie pierwszej linii można uznać za bezpieczną. Nie jest to pogląd odosobniony.

Czy paliatywna resekcja bezobjawowego guza pierwotnego poprawia przeżycia?

Koronnym argumentem, który mógłby przemawiać za paliatywną RGP w przypadku NZM, są odległe wyniki leczenia onkologicznego. Literatura medyczna odnosząca się do tego zagadnienia jest bardzo bogata i z każdym rokiem pojawiają się na ten temat nowe publikacje. Wyniki opublikowanych badań nie są jednak jednoznaczne. Kim i wsp. przedstawili przegląd piśmiennictwa oparty na 13 pracach opublikowanych w latach 1999–2013. W 7 z przytaczanych prac wskazywano na przewagę paliatywnej RGP nad leczeniem opartym jedynie na chemioterapii [49]. Masteir i wsp. [35] w swoim przeglądzie literatury uwzględnili 23 publikacje z tego samego okresu. W 15 z nich wykazywano, że mediana przeżycia chorych po paliatywnej RGP była istotnie statystycznie dłuższa. W kolejnym przeglądzie literatury obejmującej okres 1981–2008 znalazło się 21 publikacji porównujących czas przeżycia u chorych poddanych RGP lub leczonych jedynie chemioterapią. W większości analizowanych prac ($n = 16$) wykazywano korzyść z resekcji GP [51]. Stillwell i wsp. [52] przedstawili wyniki metaanalizy opartej na materiale z 8 retrospektywnych badań z lat 1999–2008. Wykazano w niej, iż RGP w przypadku synchronicznych NZM może przedłużyć czas przeżycia o 6 miesięcy. Znajdziemy również badania populacyjne, jak chociażby doniesienie Tarantino i wsp. obejmujące grupę niemalże 38 tysięcy chorych na RJG w IV stopniu zaawansowania choroby, leczonych w latach 1998–2009 [23]. Jego wyniki wskazują na

znaczące wydłużenie czasu przeżycia po RGP. Przytoczone powyżej wyniki mają niezaprzeczną wartość naukową, gdyż bazują na dużym liczebnie materiale klinicznym. Nie zmienia to jednak faktu, iż wymagają one krytycznej analizy. Po pierwsze, zarówno wyniki metaanaliz [34, 50], jak i wnioski z przeglądu piśmiennictwa [35, 49, 51–53] opierają się na badaniach retrospektywnych, w których kryteria doboru chorych do pierwotnego leczenia chirurgicznego lub pierwotnej chemioterapii nie zostały jasno określone. W każdej z cytowanych publikacji grupa chorych poddanych RGP była dwukrotnie liczniejsza niż grupa chorych nieoperowanych (tab. 3), a ponadto analizowany materiał obejmował zarówno chorych z objawowym, jak i bezobjawowym GP. Po drugie, analizowany materiał kliniczny był bardzo niejednorodny, zarówno pod względem lokalizacji GP (okrężnica i odbytnica), jak i lokalizacji NZM (wątroba, płuca, otrzewna, kości, ośrodkowy układ nerwowy). Po trzecie, analizowane publikacje obejmowały okres niemalże 30 lat, a w tym przedziale czasowym wprowadzono nowe generacje cytostatyków, leki antyangiogenne, inhibitory EGFR, zaś czas przeżycia chorych z uogólnioną postacią RJG uległy niemalże dwukrotnemu wydłużeniu. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, nie można w sposób bezkrytyczny przyjąć, że RGP poprawia wyniki leczenia onkologicznego.

Wydawałoby się zatem, że przy braku wyników badań randomizowanych istotnych informacji mogą udzielić prace oparte na metodzie analizy logistycznej (*logistic regression*). Aby zminimalizować efekt subiektywnego doboru chorych do określonego sposobu leczenia, Yun i wsp. [22] wybrali do modelu regresji następujące parametry: wiek, płeć, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), ocenę ryzyka powikłań operacyjnych według skali *American Society of Anaesthesiology* (ASA), lokalizację GP, rodzaj operacji, stężenie antygenu karcinoembryonalnego (CEA, *carcinoembryonic antigen*), wielkość GP, głębokość naciekania nowotworu oraz stan regionalnych węzłów chłonnych. Analizowano grupę 416 chorych na RJG z synchronicznymi NZM, bez objawów ze strony GP, leczonych w latach 2000–2008. Wieloczynnikowa analiza oparta na opisanym powyżej modelu regresji wykazała, iż odsetek przeżyć 5-letnich w grupie chorych poddanych RGP był zbliżony do wyników uzyskiwanych w grupie pacjentów leczonych jedynie paliatywną chemioterapią (4,9% vs. 3,5%; $p = 0,27$). Co więcej, analiza w podgrupach uwzględniających lokalizację NZM (wątroba, płuca, otrzewna), również nie wykazała istotnych różnic ($p = 0,20$; $p = 0,79$, $p = 0,16$). W tym samym roku Gresham i wsp. [54] opublikowali wyniki badania na grupie 517 chorych leczonych w latach 2006–2008. Do modelu regresji wybrano podobne czynniki: wiek, płeć, stan sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), lokalizacja GP, program zastosowanej chemioterapii paliatywnej. Uzyskane wyniki były całkowicie odmienne. Czas przeżycia całkowitego u chorych po RGP był wyraź-

Tabela 3. Wyniki resekcji guza pierwotnego u chorych na raka jelita grubego z synchronicznymi i nieresekcyjnymi przerzutami odległymi

Autor, rok publikacji (charakter publikacji)	Liczebność				Material		Wnioski
	Liczba badań włączonych do analizy	Charakter badań		Guz pierwotny		Lokalizacja zmian przerzutowych	
		Lokalizacja	Lokalizacja	Resekcja	Nie (n)		
Stillwell i wsp., 2010 [34] (metaanaliza)	8	Retrospektywny	Okrężnica Odbytnica	725	337	Wątroba, otrzewna, opłucna	Paliatywna resekcja wydłuża przeżycia całkowite; zmniejsza prawdopodobieństwo powikłań ze strony guza pierwotnego i konieczność nagłej operacji
Anwar i wsp., 2011 [51] (systematyczny przegląd piśmiennictwa)	21	Retrospektywny	Okrężnica Odbytnica	2203	1209	Wątroba, płuca, otrzewna, sieć większa, krezka jelita	Decyzja o resekcji guza pierwotnego powinna być podjęta bardziej na podstawie analizy takich czynników jak rozprzestrzenienie przerzutów i stan chorego niż na występowaniu bądź braku objawów ze strony guza pierwotnego
Stillwell i wsp., 2011 [52] (systematyczny przegląd piśmiennictwa)	14	Retrospektywny	Okrężnica Odbytnica	2703	506	Wątroba i zmiany pozawątrobowe	Decyzja o resekcji guza pierwotnego wymaga w każdym przypadku indywidualnego rozpatrzenia, z uwzględnieniem czynników prognostycznych
Kim i wsp., 2013 [49] (przegląd piśmiennictwa)	13	Retrospektywny	Okrężnica Odbytnica	1717	989	Wątroba i zmiany pozawątrobowe	Niezależnie od objawów ze strony guza pierwotnego należy brać pod uwagę rozprzestrzenienie choroby nowotworowej i stan ogólny chorego. Decydując się na operację, należy rozważyć zastosowanie metod małoinwazyjnych (np. laparoscopia)
deMestier i wsp., 2014 [35] (przegląd piśmiennictwa)	23	Retrospektywny	Okrężnica Odbytnica	3119	1671	Wątroba, otrzewna, węzły przetrzeni zaotrzewnowej, kości, OUN, płuca, inne zmiany pozawątrobowe	Większość retrospektywnych badań wskazuje na poprawę przeżyć po resekcji guza pierwotnego, ale wynikać to może z doboru chorych. Wyniki tych badań wskazują, że zlymi czynnikami prognostycznymi są: zajęcie przez nowotwór > 50–75% miąższu wątroby, zmiany pozawątrobowe, podeszły wiek i zły stan sprawności
Ahmed i wsp., 2013 [50] (metaanaliza)	14	Retrospektywny	Okrężnica Odbytnica	8620	3796	Wątroba i zmiany pozawątrobowe	Chociaż wyniki wskazują na korzyści wynikające z resekcji guza pierwotnego, to są one obarczone błędem związanym z doбором chorych. Konieczne są badania randomizowane
Vanderbosch i wsp., 2011 [53] (retrospektywna analiza danych klinicznych z dwóch badań randomizowanych: CAIRO i CAIRO 2 oraz przegląd piśmiennictwa)	2	Prospektywny (CAIRO; CAIRO 2)	Okrężnica Odbytnica	547	300	Wątroba i zmiany pozawątrobowe	Resekcja guza pierwotnego jest czynnikiem prognostycznym dla przeżyć całkowitych u chorych na uogólnionego raka jelita grubego, konieczne są jednak dalsze prospektywne badania kliniczne
Tarantino i wsp., 2015 [23] (badanie populacyjne)	–	Retrospektywny	Okrężnica Odbytnica	23 004	14 789	Wątroba i zmiany pozawątrobowe	Resekcja guza pierwotnego wydłuża całkowity czas przeżycia oraz czas przeżycia zależny od choroby nowotworowej, dlatego należy zweryfikować pogląd na temat odstępowania od resekcji bezobjawowego guza pierwotnego u chorych na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania

nie dłuższy ($p = 0,0017$). Analiza w podgrupach wykazała, że na poprawę przeżyć całkowitych po RGP nie wpływały lokalizacja NZM (przerzuty w wątrobie vs. przerzuty pozawątrobowe; $p = 0,32$) ani rodzaj zastosowanej chemioterapii paliatywnej ($p = 0,80$). Wydaje się zatem, iż na ostateczną odpowiedź na temat wpływu paliatywnej RGP na czas przeżycia całkowitego będzie trzeba poczekać do chwili opublikowania wyników badań randomizowanych [50, 53]. Już dzisiaj jest jednak wystarczająco dużo danych, aby uznać, że w wyselekcjonowanej grupie chorych RGP może go wydłużyć [23, 34, 53, 54]. Pytanie, jakie trzeba sobie dzisiaj postawić, nie dotyczy problemu „wykonywać paliatywną RGP, czy nie wykonywać?”, ale „u kogo taka resekcja ma szansę wpłynąć na poprawę wyników onkologicznych”? Zanim jednak nastąpi próba odpowiedzi, kilka uwag na temat leczenia chorych na raka dolnej i środkowej części odbytnicy.

Rak odbytnicy, czyli zupełnie osobny problem

Od około 20 lat radykalne leczenie chorych na raka dolnej i środkowej części odbytnicy (≤ 10 cm od brzegu odbytu) opiera się na skojarzeniu leczenia chirurgicznego z radioterapią (RDT) lub radiochemioterapią (RDT-CHTH) przedoperacyjną. Dotyczy to guzów nowotworowych o zaawansowaniu klinicznym cT3–4. Dodatkowym wskazaniem do zastosowania przedoperacyjnego napromieniania jest podejrzenie przerzutów w węzłach chłonnych krezki odbytnicy (*mezorektum*) lub obawa o brak możliwości osiągnięcia wolnego od nacieku nowotworowego marginesu okrężnego resekcji (CRM, *circumferential resection margin*). Ten ostatni czynnik jest na tyle istotny, że stan CRM uznano za czynnik rokowniczy niezależny od stopnia zaawansowania według klasyfikacji TNM (*tumor–node–metastases*). Przyjęto, że minimalna długość CRM powinna wynosić powyżej 1 mm. Ze strony chirurgicznej niezbędnym warunkiem radykalnego leczenia jest wykonanie resekcji według standardów techniki TME (*total mesorectal excision*), opisaną w 1982 roku przez Billa Healda i upowszechnioną w latach 90. ubiegłego wieku. Wykładnikiem skojarzonego leczenia chorych na nisko położonego raka odbytnicy było zredukowanie odsetka nawrotów miejscowych z 35–40% do poniżej 10%. Odległe wyniki onkologiczne badań z randomizacją wykazały, że chociaż zastosowanie radioterapii przedoperacyjnej w skojarzeniu z TME zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej, to nie ma to wpływu na wydłużenie przeżyć całkowitych [55]. Przyczyny tego należy upatrywać w uogólnieniu choroby nowotworowej, na co radioterapia najwyraźniej nie ma większego wpływu. Nie zmienia to jednak faktu, że aby radykalnie usunąć guz nowotworowy odbytnicy, często przed operacją trzeba zastosować przedoperacyjne na-

promienianie, chociażby po to, aby uzyskać odpowiedni CRM. Zjawisko zmniejszenia się wymiarów guza po zastosowaniu radioterapii (*down-staging*) zostało już opisane [56]. Co więcej, u 15–20% napromienianych chorych, po upływie 5–6 tygodni od zakończenia radioterapii, można zaobserwować całkowitą remisję kliniczną i patomorfologiczną GP [57]. Obserwacje te wykorzystano przy konstruowaniu prospektywnego badania klinicznego, którego celem była ocena miejscowej skuteczności radioterapii u chorych z objawowym rakiem odbytnicy i synchronicznymi NZM [58]. U wszystkich włączonych do badania obserwowano objawy ze strony GP: niedrożność (52,5%), krwawienia (27,5%), uporczywy ból (20%). U 97,5% chorych zastosowano krótkoczasową radioterapię (5×5 Gy) w skojarzeniu z chemioterapią. W efekcie u 30% chorych zaobserwowano całkowite ustąpienie objawów ze strony GP, a u kolejnych 35% znaczne zmniejszenie objawów. Operacja polegająca na wyłonieniu stomii konieczna była tylko u 23% pacjentów. Wnioski, jakie wynikają z tego badania, wskazują na to, że u większości chorych (ok. 70%) z zaawansowanym rakiem odbytnicy i nawet silnymi objawami ze strony GP można uniknąć okaleczającej operacji. Należy przy tym pamiętać, że ryzyko powikłań pooperacyjnych w przypadku resekcji raka odbytnicy jest zazwyczaj wyższe niż w po operacjach raka okrężnicy i dotyczy to zwłaszcza zakażeń operowanego miejsca [43, 59], a więc tego typu powikłań, które w istotny sposób mogą wydłużyć czas rekonwalescencji po zabiegu, a tym samym wpłynąć na możliwość rozpoczęcia paliatywnej chemioterapii. Ponadto operacje z powodu raka dolnej i środkowej części odbytnicy wiążą się z dużym prawdopodobieństwem wyłonienia stałej przetoki jelitowej (stomii). Może to wynikać zarówno z rodzaju przeprowadzonej operacji (operacja Hartmanna, amputacja brzuszno-krzyżowa), jak i z ryzyka nieszczelności nisko położonego zespolenia po przedniej resekcji odbytnicy, które u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową jest wyższe [42]. Problem objawowej nieszczelności zespolenia po resekcji przedniej może być po części zredukowany poprzez wyłonienie zabezpieczającej stomii, ale w przypadku chorego z zaawansowaną chorobą nowotworową, wymagającą jak najszybszego rozpoczęcia chemioterapii, powstaje pytanie: kiedy zabezpieczającą stomię zamknąć? W trakcie leczenia chemioterapią, co wiąże się ze znacznym ryzykiem ciężkich powikłań? Po jej zakończeniu, co ma zazwyczaj miejsce przy progresji choroby nowotworowej? Nie ma też na tyle przekonujących danych co w przypadku raka okrężnicy, że paliatywna resekcja w istotny sposób może wpłynąć na wydłużenie czasu przeżycia. W publikacjach wyszczególnionych w tabeli 3 odsetek chorych z rozpoznaniem raka odbytnicy wahał się od 18,7% do 38,9% [23, 52]. Jedynie Anwar i wsp. [51] dokonali szczegółowej analizy 6 retrospektywnych prac, w których opisywano wyniki

leczenia 1574 chorych na raka odbytnicy w IV stopniu zaawansowania, leczonych w latach 1973–2006. Była to więc po części grupa historyczna. Wydaje się zatem, że mając możliwość skutecznej kontroli objawów ze strony GP przy użyciu radiochemioterapii, kwalifikacja do leczenia chirurgicznego musi być bardzo ostrożna i powinna się skupiać na tej grupie chorych, u których możliwa jest radykalna resekcja zarówno GP, jak i przerzutów odległych.

Komu paliatywna resekcja guza pierwotnego może pomóc, a komu nie?

Wróćmy zatem do pytania: u kogo paliatywna resekcja ma szansę wpłynąć na poprawę wyników onkologicznych? W coraz większej liczbie badań wskazuje się na korzyści płynące z RGP w postaci wydłużenia czasu przeżycia. Największymi beneficjentami radykalnej resekcji GP są chorzy, u których możliwe było również przeprowadzenie doszczętnego wycięcia zmian przerzutowych [6, 7], ale wyraźną tendencją do wydłużenia całkowitego czasu przeżycia zauważa się także w przypadku RGP przy synchronicznym występowaniu NZM [23, 34, 40, 53, 54, 60–62]. Dotyczy to również tych pacjentów, u których GP jest skąpo- lub bezobjawowy. Są to jednak badania nierandomizowane i w przeważającej większości retrospektywne. Sami autorzy podkreślają, że obserwowane wyniki w znacznej mierze wynikają z doboru chorych do leczenia chirurgicznego. Zatem jaki jest profil wskazań do podjęcia paliatywnej RGP, przy obecności NZM?

Nie ulega wątpliwości, że perforacja przewodu pokarmowego jest wskazaniem do pilnej interwencji chirurgicznej. W większości przypadków udaje się usunąć perforowany guz okrężnicy. Problemem może być perforacja nieruchomego, wypełniającego miednicę małą guza odbytnicy. Wyłonienie stomii powyżej perforowanego guza odbytnicy może w pewnym stopniu złagodzić sytuację, ale śmiertelność okołooperacyjna jest bardzo wysoka (> 60%) [63], a wyniki onkologiczne są złe. Krwotok to rzadko występujące powikłanie, ale jeżeli już wystąpi, to w pierwszej kolejności należy brać pod uwagę możliwości leczenia endoskopowego. Wskazaniem do resekcji może być przewlekłe krwawienie z guza okrężnicy, powodujące głęboką anemię i konieczność częstych transfuzji krwi. Dotyczy to przede wszystkim chorych z guzami okrężnicy, gdyż w przypadku raka odbytnicy skuteczną metodą leczenia paliatywnego jest radioterapia. Podobnie w przypadku niedrożności. Nowotwory zlokalizowane w okrężnicy wymagają zazwyczaj leczenia chirurgicznego, ale guzy odbytnicy mogą być skutecznie leczone napromienianiem z pól zewnętrznych [58]. Chirurgiczne leczenie niedrożności u chorych z uogólnioną chorobą nowotworową przynosi trwały efekt jedynie w takich przypadkach, gdy do

zatkania jelita dochodzi wyłącznie na poziomie guza. Jeżeli niedrożność ma charakter wielopoziomowy (np. w wyniku rozsiewu śródtrzewnego), zabieg operacyjny zazwyczaj nie rozwiązuje zaistniałego problemu. Reasumując: operacja w przypadku objawowego GP ma na celu rozwiązać problem miejscowy (niedrożność, perforacja, krwawienie). Optymalnym leczeniem jest w takich sytuacjach RGP przy jednoczesnym dążeniu do zminimalizowania ryzyka powikłań pooperacyjnych. Może to polegać na przykład na odstąpieniu od wykonania zespolenia jelitowego, co w sposób naturalny wyeliminuje ryzyko nieszczelności. Należy bowiem pamiętać, że szansą na wydłużenie czasu przeżycia operowanego chorego z uogólnioną chorobą nowotworową będzie zastosowanie paliatywnej, wielolekowej chemioterapii w możliwie jak najkrótszym czasie po operacji. W tym miejscu należy zauważyć, że zespolenie omijające wymaga również wykonania zszycia jelita, co może się wiązać z podobnym ryzykiem nieszczelności jak przy resekcji z jednoczesnym odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego.

O ile postępowanie w przypadku powikłań ze strony guza zazwyczaj nie nastrocza trudności, to wskazania do resekcji bezobjawowego GP budzą wiele kontrowersji. Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej dane odnoszące się do ryzyka powikłań pooperacyjnych i lepszych wyników onkologicznych osiąganych u chorych poddanych resekcji, warto przypatrzeć się temu, jakich chorych kwalifikowano do pierwotnego leczenia operacyjnego. Gulack i wsp. [60] przeprowadzili retrospektywną analizę 1446 chorych na RJG w IV stopniu zaawansowania (40,5% rak odbytnicy, 59,5% rak okrężnicy). Paliatywną RGP wykonano jedynie u 16% chorych. Zanotowano istotną poprawę przeżyć w tej grupie chorych ($p < 0,01$). Analiza oparta na modelu regresji logistycznej wykazała, że operację wykonywano częściej u chorych z rakiem okrężnicy niż odbytnicy (OR 0,10; 95% CI 0,06–0,17) oraz u pacjentów starszych (> 75. rż.) (OR 1,60; 95% CI 1,05–2,45). Być może ta druga zmienna wpłynęła na wysoki odsetek śmiertelności pooperacyjnej — 15,2%. Ponadto w analizowanej grupie większość chorych operowano z powodu objawów ze strony GP.

Inni autorzy porównali grupę 366 chorych po paliatywnej resekcji bezobjawowego GP z grupą 281 pacjentów leczonych bez operacji [40]. Przeżycia całkowite były dłuższe w grupie operowanej (14,5 vs. 5,83 miesięcy; $p < 0,005$). Resekcja guza pierwotnego była niezależnym czynnikiem rokowniczym poprawiającym wyniki onkologiczne ($p < 0,001$). Co więcej, analiza grupy operowanej wykazała, iż na długość przeżyć wpływały następujące czynniki: młodszy wiek ($p < 0,001$), lokalizacja guza w okrężnicy ($p = 0,034$), mniejsze zaawansowanie GP (pT2–3) ($p = 0,005$), stan regionalnych węzłów chłonnych ($p = 0,05$), radykalna miejscowo resekcja (R0) ($p = 0,027$), zachowana ruchomość guza ($p = 0,01$), pla-

Tabela 4. System oceny punktowej prognozujący czas przeżycia po paliatywnej resekcji guza pierwotnego, zaproponowany przez Darajoo i wsp. [64]

Parametr	Liczba punktów przypisana określonej zmiennej	Sumaryczna liczba punktów	Grupa prognostyczna	Mediana czasu przeżycia po RGP (mies.)	p
Wiek > 65 lat	1	< 4	Przeżycia długie	13,8	< 0,001
Stężenie albumin < 35 g/dl	1				
Stężenie CEA > 250 ng/ml	2				
Lokalizacja przerzutów		≥ 4–6	Przeżycia średnie	9,6	
— wątroba	2				
— płuca	1				
— kości	2				
— zrakowacenie otrzewnej	2				
Zróznicowanie nowotworu		7–14	Przeżycia krótkie	5,4	
— mało lub niezróznicowany	3				
— pośrednio zróznicowany	1				
— dobrze zróznicowany	0				

RGP — resekcja guza pierwotnego; CEA (*carcinoembryonic antigen*) — antygen karcinoembrionalny

nowy tryb operacji ($p < 0,001$) oraz obecność przerzutów tylko w jednej lokalizacji narządowej ($p = 0,007$).

Interesujących obserwacji dostarczyła praca Darajoo i wsp. [64], której celem było opracowanie modelu prognostycznej klasyfikacji punktowej do określenia prawdopodobieństwa średniego czasu przeżycia po paliatywnej RGP u chorych z NZM. Do budowy tego modelu wykorzystano parametry znane jeszcze przed operacją. Badaniem objęto 482 chorych operowanych w okresie od 1999 do 2007 roku. Wykazano, że starszy wiek [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) 1,43; 95% CI 1,16–1,78], niskie zróznicowanie nowotworu (HR 2,72; 95% CI 1,49–5,04), przerzuty do wątroby (HR 1,76; 95% CI 1,33–2,33), przerzuty do płuc (HR 1,37; 95% CI 1,10–1,71), przerzuty do kości (HR 2,08; 95% CI 1,16–3,71), zrakowacenie otrzewnej (HR 1,68; 95% CI 1,30–2,16), hipoalbuminemia (HR 1,30; 95% CI 1,04–1,61) i wysokie stężenie CEA (HR 1,89; 95% CI 1,49–2,39) to istotne statystycznie czynniki rokownicze, skracające czas przeżycia po operacji. Na podstawie tej analizy zbudowano 14-punktową skalę prognostyczną. W zależności od sumarycznej liczby punktów wyodrębniono trzy grupy prognostyczne różniące się między sobą spodziewanym czasem przeżycia po paliatywnej RGP ($p < 0,001$) (tab. 4). We wnioskach autorzy podkreślają, że zaproponowany model klasyfikacji punktowej może być pomocny przy podejmowaniu decyzji o wykonywaniu bądź niewykonywaniu paliatywnej RGP. Inni autorzy również zauważają prognostyczne znaczenie stężenia CEA, ale obok tego zwracają uwagę na stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy krwi [65].

Istotną uwagę na temat wskazań i przeciwwskazań do paliatywnej RGP przynosi przegląd literatury dokonany przez de Mastiera i wsp. [35]. W dyskusji autorzy podkreślają, że wyniki analizowanych (w większości

retrospektywnych) badań sugerują, że zajęcie procesem nowotworowym więcej niż 50–75% mięszu wątroby, obecność przerzutów pozawątrobowych (zrakowacenie otrzewnej, przerzuty w płucach), starszy wiek i zły stan sprawności oceniony według skali *World Health Organization Performance Status* to złe czynniki prognostyczne dotyczące czasu przeżycia, nawet wówczas gdy wykonana zostanie resekcja guza. Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej dane i opinie, można nakreślić tylko ogólny profil wskazań do paliatywnej RGP u chorych z NZM (tab. 5). Podejmując decyzję o operacji bądź o jej zaniechaniu, chirurg nie może tracić z oczu celu, jaki według jego najlepszej wiedzy jest możliwy do osiągnięcia w przypadku konkretnego chorego.

Uwagi końcowe, czyli czego oczekiwać po wynikach badań z randomizacją

Brak randomizowanych badań klinicznych nie pozwala w sposób jednoznaczny określić, jaka jest rola resekcji bezobjawowego GP w leczeniu chorych na RJG z NZM. Poza wymienionymi powyżej argumentami przemawiającymi za bądź przeciw paliatywnej resekcji warto wspomnieć, że istnieją przesłanki wskazujące na to, że skuteczność paliatywnej chemioterapii może być uzależniona od wykonania pierwotnej operacji. Faron i wsp. [66] przeanalizowali dane z 4 randomizowanych badań klinicznych (FFCD-9601, FFCD-2000-05, ML-16987, ACCORD-13), II i III fazy, mających ocenić skuteczność określonych programów chemioterapii w I linii leczenia paliatywnego. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że czynnikami wpływającymi na całkowity czas przeżycia były: RGP ($p < 0,001$), stan sprawności według skali

Tabela 5. Profil wskazań do resekcji guza pierwotnego w przypadku synchronicznych przerzutów raka jelita grubego

Objawy kliniczne związane z obecnością guza pierwotnego	Lokalizacja guza pierwotnego	
	Określona i górna część odbytnicy	Dolna i środkowa część odbytnicy
Guz objawowy	<ol style="list-style-type: none"> 1. Możliwość radykalnej resekcji przerzutów 2. Perforacja guza 3. Niedrożność przewodu pokarmowego 4. Krwawienie z guza wymagające wielokrotnych transfuzji 5. Dobry stan sprawności chorego (ECOG 0–2) 6. Niskie ryzyko powikłań (ASA 0–1) 7. Brak wodobrzusza nowotworowego i masywnego zajęcia otrzewnej 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Możliwość radykalnej resekcji przerzutów 2. Perforacja jelita grubego na poziomie guza lub poza nim 3. Utrzymujące się objawy niedrożności przewodu pokarmowego pomimo zastosowania paliatywnej RDT/RDT-CHTH 4. Utrzymujące się krwawienie z guza wymagające wielokrotnych transfuzji pomimo zastosowania paliatywnej RDT/RDT-CHTH 5. Brak wodobrzusza nowotworowego i masywnego zajęcia otrzewnej
Guz bezobjawowy	<ol style="list-style-type: none"> 1. Możliwość radykalnej resekcji przerzutów 2. Wiek ≤ 75 lat 3. Dobry stan sprawności chorego (ECOG 0–2) 4. Niskie ryzyko powikłań (ASA 0–1) 5. Stężenie CEA < 200 ng/ml 6. Przerzuty tylko w jednym narządzie (np. tylko wątroba, tylko płuca) — cecha M1a 7. Zmiany przerzutowe obejmujące $< 50\%$ mięszu wątroby 8. Duże prawdopodobieństwo wykonania resekcji bez wylania stałej przetoki jelitowej (stomii) 9. Brak wodobrzusza nowotworowego i masywnego zajęcia otrzewnej 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Możliwość radykalnej resekcji przerzutów 2. Brak wodobrzusza nowotworowego i masywnego zajęcia otrzewnej

ECOG — skala oceny sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*; ASA — skala oceny ryzyka powikłań pooperacyjnych wg *American Society of Anaesthesiology*; RDT — radioterapia; RDT-CHTH — radiochemioterapia

WHO ($p < 0,001$), liczba narządów objętych przerzutami ($p < 0,001$), stężenia CEA ($p < 0,02$), fosfatazy alkalicznej ($p < 0,001$) oraz całkowity poziom białych ciałek krwi ($p < 0,001$). Inni autorzy wykazują, że skuteczność paliatywnej chemioterapii w połączeniu z lekami antyangiogennymi (bewacyzumab) zależy od wykonania paliatywnej RGP [67]. Czy tak faktycznie jest? Nie wiadomo. Niemniej jednak chirurg, podejmując decyzje dotyczącą resekcji bezobjawowego lub skąpoobjawowego GP, zawsze powinien uzyskać od onkologa klinicznego informację, czy określony chory jest kandydatem do leczenia paliatywną chemioterapią. Jeżeli nie, to w czym może pomóc choremu paliatywna operacja obciążona ryzykiem powikłań pooperacyjnych, która nie rozwiązuje żadnego z problemów — ani miejscowego (wszak chory nie ma objawów związanych z obecnością guza w jelicie grubym), ani onkologicznego (bo nawet po resekcji guza pozostają przerzuty odległe, które nie będą leczone). Jeżeli tak, to czy będzie to chemioterapia dająca realne szanse na co najmniej czasową stabilizację choroby? Czy istnieje możliwość zastosowania chemioterapii wielolekowej z udziałem leków celowanych? Być może toczące się badania randomizowane odpowiedzą chociażby na część z tych pytań.

Na stronie internetowej <https://clinicaltrials.gov> znajdują się dane na temat kilkuset badań dotyczących

leczenia chorych na RJG w IV stopniu zaawansowania. Przyjrzyjmy się jednak tylko tym, które dotyczą problemu paliatywnej RGP (tab. 6). Całkowicie nową informacją, którą uzyskamy, gdy ich wyniki zostaną opublikowane, będzie ocena jakości życia [68–71]. Jest to parametr niezwykle istotny, zwłaszcza w tej grupie chorych, których leczenie ze względu na zaawansowanie choroby ma charakter paliatywny, a celem jest wydłużenie czasu przeżycia. Dowiemy się również, czy zastosowanie leczenia celowanego z użyciem leków antyangiogennych u pacjentów bez RGP jest bezpieczne i skuteczne [68]. Rozstrzygnięta zostanie też wątpliwość, czy paliatywna resekcja bezobjawowego guza odbytnicy ma uzasadnienie [69]. Jednak odpowiedź na główne pytanie — czy paliatywna resekcja bezobjawowego lub skąpoobjawowego GP przy obecności synchronicznych NZM poprawia wyniki leczenia onkologicznego? — odnosić się będzie do ściśle wyselekcjonowanej grupy chorych, w dobrym stanie ogólnym (WHO PS 0–1; ECOG 0–2), u których ryzyko powikłań okołoperacyjnych jest niskie ($ASA \leq 3$) [68–71]. Nie trudno zauważyć, że są to chorzy, którzy według analiz badań retrospektywnych odnosili najwięcej korzyści z operacji i wpisują się w przedstawiony powyżej profil wskazań do paliatywnej RGP (tab. 5). Jeżeli badania randomizowane potwierdzą

Tabela 6. Randomizowane badania kliniczne dotyczące roli paliatywnej resekcji guza pierwotnego u chorych z nieresekcyjnymi przerzutami odległymi

	CAIRO 4 [68]	GRECCAR 8 [69]	SYNCHRONOUS [70]	KOREA-trial [71]
Lokalizacja guza pierwotnego	Okrężnica i odbytnica	Odbyttnica	Okrężnica	Okrężnica i górna część odbytnicy
Objawy ze strony guza pierwotnego	Bezobjawowy lub skąpoobjawowy	Bezobjawowy lub skąpoobjawowy	Bezobjawowy lub skąpoobjawowy	Bezobjawowy lub skąpoobjawowy
Lokalizacja zmian przerzutowych	Wszystkie lokalizacje	Wszystkie lokalizacje	Wszystkie lokalizacje	Wszystkie lokalizacje
Liczba chorych	360	290	694	480
Randomizacja	1:1	1:1	1:1	1:1
Schemat leczenia	Grupa badana: RGP + 5FU/LV + bewacyzumab Grupa kontrolna: 5FU/LV + bewacyzumab	Grupa badana: CHTH ± RTH + RGP + CHTH ± LC Grupa kontrolna: CHTH ± RTH + CHTH ± LC	Grupa badana: RGP + CHTH ± LC Grupa kontrolna: CHTH ± LC	Grupa badana: RGP + CHTH ± LC Grupa kontrolna: CHTH ± LC
Kryteria włączenia do badania	Rak jelita grubego Wiek ≥ 18 lat WHO PS 0–2 Odpowiednie wyniki badań laboratoryjnych dotyczące funkcji szpiku, nerek i wątroby	Rak odbytnicy ≤ 15 cm od brzegu odbytu ECOG 0–1 Odpowiednie wyniki badań laboratoryjnych dotyczące funkcji szpiku, nerek i wątroby	Rak okrężnicy ≥ 12 cm od brzegu odbytu ECOG 0–2 Wiek ≥ 18 lat Możliwość RGP i CHTH wg opinii konsylium	Rak okrężnicy Wiek ≥ 20 lat ECOG 0–2 ASA ≤ 3 Odpowiednie wyniki badań laboratoryjnych dotyczące funkcji szpiku, nerek i wątroby
Najważniejsze punkty oceny końcowej	PFR Toksyeczność CHTH Powikłania pooperacyjne Jakość życia	OS PFR Toksyeczność CHTH Powikłania pooperacyjne Jakość życia	OS Toksyeczność CHTH Powikłania pooperacyjne Jakość życia	OS Jakość życia

RGP — resekcja guza pierwotnego; 5FU — fluorouracyl; LV — leukoworyna; CHTH — chemioterapia; RTH — radioterapia przedoperacyjna; LC — leczenie celowane (*target therapy*) z użyciem leków antyangiogennych (bewacyzumab) lub anti-EGFR (cetuksymab, panitumumab); WHO PS — stan sprawności (*performance status*) wg skali *World Health Organization*; ECOG — stan sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*; ASA — skala oceny ryzyka powikłań pooperacyjnych wg *American Society of Anaesthesiologists*; PFR (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji choroby; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

te obserwacje, ich wyniki niewiele zmieniają w tym, co już dzisiaj można uważać za wskazanie do wykonania paliatywnej operacji. Mogą je nieco rozszerzyć (np. o wskazania do paliatywnej resekcji raka odbytnicy), ale w opinii autora niniejszego opracowania przysłowiowym „języczkiem u wagi” może okazać się ocena jakości życia w obu ramionach wyżej wymienionych badań.

Piśmiennictwo

- Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Warszawa 2013.
- van der Pool A.E., Damhuis R.A., Ijzermans J.N. i wsp. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. *Colorectal Dis.* 2012; 14: 56–61.
- Golfinopoulos V., Salanti G., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 898–911.
- Tol J., Koopman M., Cats A. i wsp. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 563–572.
- Costi R., Leonardi F., Zanoni D., Violi V., Roncoroni L. Palliative care and end-stage colorectal cancer management: the surgeon meets the oncologist. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 7602–7621.
- Kobayashi H., Kotake K., Sugihara K.; Study Group for Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with curatively resected stage IV colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 17: e696.
- Araujo R.L., Gönen M., Herman P. Chemotherapy for patients with colorectal liver metastases who underwent curative resection improves long-term outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22: 3070–3078.
- Van den Eynde M., Hendilisz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev. Recent Clin. Trials* 2009; 4: 56–62.
- Silberhumer G.R., Paty P.B., Denton B. i wsp. Long-term oncologic outcomes for simultaneous resection of synchronous metastatic liver and primary colorectal cancer. *Surgery* 2016; 160: 67–73.
- Waisberg J., Ivankovics I.G. Liver-first approach of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: A reverse strategy. *World J. Hepatol.* 2015; 7: 1444–1449.
- Baltatzis M., Chan A.K., Jegatheeswaran S., Mason J.M., Siriwardena A.K. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2016; 42: 159–165.
- Khoo E., O'Neill S., Brown E., Wigmore S.J., Harrison E.M. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 485–493.
- Hadden W.J., de Reuver P.R., Brown K., Mittal A., Samra J.S., Hugh T.J. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 209–220.
- Oh S.Y., Kim do Y., Suh K.W. Oncologic outcomes following metastasectomy in colorectal cancer patients developing distant metastases after initial treatment. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2015; 88: 253–259.
- Cady B. Basic principles in surgical oncology. *Arch. Surg.* 1997; 132: 338–346.
- Froynes I.S., Larsen S.G., Spasojevic M., Dueland S., Flatmark K. Complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal primary and peritoneal metastasis in Norway: Prognostic factors and oncologic outcome in a national patient cohort. *J. Surg. Oncol.* 2016; 114: 222–227.
- Vallicelli C., Cavaliere D., Catena F. i wsp. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: review of the literature. *Int. J. Colorectal Dis.* 2014; 29: 895–898.
- Huang Y., Alzahrani N.A., Chua T.C., Liauw W., Morris D.L. Impacts of peritoneal cancer index on the survival outcomes of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis. *Int. J. Surg.* 2016; 32: 65–70.
- Torzilli G., Del Fabbro D., Palmisano A. i wsp. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during hepatectomies for colorectal cancer liver metastases. *J. Gastrointest. Surg.* 2005; 9: 1148–1153.
- Hida K., Hasegawa S., Kinjo Y. i wsp. Open versus laparoscopic resection of primary tumor for incurable stage IV colorectal cancer: a large multicenter consecutive patients cohort study. *Ann. Surg.* 2012; 255: 929–934.
- Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T. i wsp. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1065–1075.
- Yun J.A., Huh J.W., Park Y.A. i wsp. The role of palliative resection for asymptomatic primary tumor in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 2014; 57: 1049–1058.
- Tarantino I., Warschkow R., Worni M. i wsp. Prognostic relevance of palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: A population-based, propensity score-adjusted trend analysis. *Ann. Surg.* 2015; 262: 112–120.
- Nowacki M.P., Szymendera J.J. The strongest prognostic factors in colorectal carcinoma: surgicopathologic stage of disease and postoperative fever. *Dis. Colon Rectum* 1983; 26: 263.
- Yu H., Luo Y., Peng H. i wsp. The predicting value of postoperative body temperature on long-term survival in patients with rectal cancer. *Tumour Biol.* 2015; 36: 8055–8063.
- Akyol A.M., McGregor J.R., Galloway D.J., Murray G.D., George W.D. Anastomotic leaks in colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence? *Int. J. Colorectal Dis.* 1991; 6: 179–183.
- Petersen S., Freitag M., Hellmich G., Ludwig K. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 1998; 13: 160–163.
- Lee H., Overall C.M., McCulloch C.A., Sodek J. A critical role of the membrane-type 1 matrix metalloproteinase in collagen phagocytosis. *Mol. Biol. Cell* 2006; 11: 4812–4826.
- Nicolson G.L. Metastatic tumor cell interactions with endothelium, basement membrane, and tissue. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1989; 1: 1009–1019.
- Haier J., Nicolson G.L. Tumor cell adhesion of human colon carcinoma cells with different metastatic properties to extracellular matrix under dynamic conditions of laminar flow. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2000; 126: 699–706.
- Haier J., Nasralla M., Nicolson G.L. Different adhesion properties of highly and poorly metastatic HT-29 colon carcinoma cells with extracellular matrix components: role of integrin expression and cytoskeletal components. *Br. J. Cancer* 1999; 80: 1867–1874.
- von Sengbusch A., Gassmann P., Fisch K.M., Enns A., Nicolson G.L., Haier J. Focal adhesion kinase regulates metastatic adhesion of carcinoma cells within liver sinusoids. *Am. J. Pathol.* 2005; 166: 585–596.
- Haier J., Nicolson G.L. Cell biology and clinical implications of adhesion molecules in colorectal diseases: colorectal cancers, infections and inflammatory bowel diseases. *Clin. Exp. Metastasis* 2000; 8: 623–638.
- Stillwell A.P., Buettner P.G., Ho Y.H. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J. Surg.* 2010; 34: 797–807.
- de Mestier L., Manceau G., Neuzillet C. i wsp. Primary tumor resection in colorectal cancer with unresectable synchronous metastases: A review. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2014; 6: 156–169.
- Ruo L., Gougoutas C., Paty P.B., Guillem J.G., Cohen A.M., Wong W.D. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2003; 196: 722–728.
- Michel P., Roque I., Di Fiore F. i wsp. Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: should the primary tumor be resected? *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2004; 28: 434–437.
- Benoist S., Pautrat K., Mitry E. i wsp. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br. J. Surg.* 2005; 92: 1155–1160.
- Galizia G., Lieto E., Orditura M. i wsp. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Arch. Surg.* 2008; 143: 352–358.
- Aslam M.I., Kelkar A., Sharpe D., Jameson J.S. Ten years experience of managing the primary tumours in patients with stage IV colorectal cancers. *Int. J. Surg.* 2010; 8: 305–313.
- Seo G.J., Park J.W., Yoo S.B. i wsp. Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.* 2010; 102: 94–99.
- Käser S.A., Mattiello D., Maurer C.A. Distant metastasis in colorectal cancer is a risk factor for anastomotic leakage. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23: 888–893.
- Biondo S., Kreisler E., Fracalvieri D., Basany E.E., Codina-Cazador A., Ortiz H. Risk factors for surgical site infection after elective resection for rectal cancer. A multivariate analysis on 2131 patients. *Colorectal Dis.* 2012; 14: 95–102.

44. Zhou M.W., Gu X.D., Xiang J.B., Chen Z.Y. Clinical safety and outcomes of laparoscopic surgery versus open surgery for palliative resection of primary tumors in patients with stage IV colorectal cancer: a meta-analysis. *Surg. Endosc.* 2016; 30: 1902–1910.
45. Poultides G.A., Servais E.L., Saltz L.B. i wsp. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3379–3384.
46. Karoui M., Roudot-Thoraval F., Mesli F. i wsp. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis. Colon Rectum* 2011; 54: 930–938.
47. McCahill L.E., Yothers G., Sharif S. i wsp. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3223–3228.
48. Suárez J., Marín G., Vera R. i wsp. Complications from the primary tumour are not related with survival in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving chemotherapy without primary tumour resection. *Int. J. Colorectal Dis.* 2015; 30: 1357–1363.
49. Kim Y.W., Kim I.Y. The role of surgery for asymptomatic primary tumors in unresectable stage IV colorectal cancer. *Ann. Coloproctol.* 2013; 29: 44–54.
50. Ahmed S., Shahid R.K., Leis A. i wsp. Should noncurative resection of the primary tumour be performed in patients with stage iv colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Curr. Oncol.* 2013; 20: 420–441.
51. Anwar S., Peter M.B., Dent J., Scott N.A. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis.* 2012; 14: 920–930.
52. Stillwell A.P., Ho Y.H., Veitch C. Systematic review of prognostic factors related to overall survival in patients with stage IV colorectal cancer and unresectable metastases. *World J. Surg.* 2011; 35: 684–692.
53. Venderbosch S., de Wilt J.H., Teerenstra S. i wsp. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 3252–3256.
54. Gresham G., Renouf D.J., Chan M. i wsp. Association between palliative resection of the primary tumor and overall survival in a population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21: 3917–3923.
55. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. i wsp. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 57–582.
56. Bujko K., Kolodziejczyk M., Nasierowska-Guttmejer A. i wsp. Tumour regression grading in patients with residual rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Radiother. Oncol.* 2010; 95: 298–302.
57. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. i wsp. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 835–844.
58. Tyc-Szczeplaniak D., Wyrwicz L., Kepka L. i wsp. Palliative radiotherapy and chemotherapy instead of surgery in symptomatic rectal cancer with synchronous unresectable metastases: a phase II study. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 2829–2834.
59. Konishi T., Watanabe T., Kishimoto J., Nagawa H. Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection: results of prospective surveillance. *Ann. Surg.* 2006; 244: 758–763.
60. Gulack B.C., Nussbaum D.P., Keenan J.E. i wsp. Surgical resection of the primary tumor in stage IV colorectal cancer without metastasectomy is associated with improved overall survival compared with chemotherapy/radiation therapy alone. *Dis. Colon Rectum* 2016; 59: 299–305.
61. Kim M.S., Chung M., Ahn J.B. i wsp. Clinical significance of primary tumor resection in colorectal cancer patients with synchronous unresectable metastasis. *J. Surg. Oncol.* 2014; 110: 214–221.
62. Faron M., Pignon J.P., Malka D. i wsp. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. *Eur. J. Cancer* 2015; 51: 166–176.
63. Nespoli A., Ravizzini C., Trivella M., Segala M. The choice of surgical procedure for peritonitis due to colonic perforation. *Arch. Surg.* 1993; 128: 814–818.
64. Dorajoo S.R., Tan W.J., Koo S.X. i wsp. A scoring model for predicting survival following primary tumour resection in stage IV colorectal cancer patients with unresectable metastasis. *Int. J. Colorectal Dis.* 2016; 31: 235–245.
65. He W.Z., Rong Y.M., Jiang C. i wsp. Palliative primary tumor resection provides survival benefits for the patients with metastatic colorectal cancer and low circulating levels of dehydrogenase and carcinoembryonic antigen. *Chin. J. Cancer* 2016; 35: 58.
66. Faron M., Pignon J.P., Malka D. i wsp. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. *Eur. J. Cancer* 2015; 51: 166–176.
67. Ghiringhelli F., Bichard D., Limat S. i wsp. Bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer is dependent on primary tumor resection. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21: 1632–1640.
68. 't Lam-Boer J., Mol L., Verhoef C. i wsp. The CAIRO4 study: the role of surgery of the primary tumour with few or absent symptoms in patients with synchronous unresectable metastases of colorectal cancer — a randomized phase III study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *BMC Cancer* 2014; 14: 741.
69. Colte E., Villeneuve L., Passot G. i wsp. GRECCAR 8: impact on survival of the primary tumor resection in rectal cancer with unresectable synchronous metastasis: a randomized multicentre study. *BMC Cancer* 2015; 15: 47.
70. Rahbari N.N., Lordick F., Fink C. i wsp. Resection of the primary tumour versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV): SYNCHRONOUS — a randomised controlled multicentre trial (ISRCTN30964555). *BMC Cancer* 2012; 12: 142.
71. Kim C.W., Baek J.H., Choi G.S. i wsp. The role of primary tumor resection in colorectal cancer patients with asymptomatic, synchronous unresectable metastasis: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17: 34.