



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

**Analiza powikłań około- i pooperacyjnych
u pacjentów operowanych metodą całkowitej
przezodbytowo-brzuszej resekcji odbytnicy TaTME
z powodu raka odbytnicy**

Rozprawa Doktorska

Autor rozprawy: Lek. Maciej Bogusiak
Opiekun naukowy: Prof. dr hab. n. med. Marek Bębenek

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wrocław 2023

Spis treści

<i>Wykaz stosowanych skrótów i akronimów</i>	4
1. WSTĘP	6
1.1. Epidemiologia	6
1.1.1. Zachorowania na nowotwory złośliwe raka odbytnicy	6
1.1.2. Zgony na nowotwory złośliwe raka odbytnicy	6
1.1.3. Prognoza zachorowań na nowotwory złośliwe raka odbytnicy w Polsce w 2022-2034 roku.	7
1.2. Ocena ryzyka i stopnia zaawansowania raka odbytnicy	8
1.2.1. Kliniczna klasyfikacja TNM.....	8
1.2.2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka wg Dukes'a	10
1.3. Badania diagnostyczne do rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania raka odbytnicy 11	
1.3.1. Badanie podmiotowe	11
1.3.2. Badanie przedmiotowe.....	12
1.3.3. Badania obrazowe wykorzystywane w planowaniu leczenia raka odbytnicy	12
1.3.4. Badanie obrazowe MRI miednicy	12
1.3.5. Planowanie leczenia chirurgicznego na podstawie danych obrazowych	14
1.3.6. Anatomia odbytnicy w znaczeniu klinicznym dla leczenia raka w oparciu o badania obrazowe	15
1.3.7. Diagnostyka obrazowa węzłów chłonnych i inwazji naczyń.....	16
1.3.8. Ultrasonografia przezodbytnicza	17
1.3.9. Połączone obrazowanie pozytonowej tomografii emisyjnej oraz tomografii komputerowej (PET-TK)	17
1.3.10. Badania endoskopowe nowotworu odbytnicy	18
1.3.11. Usuwanie endoskopowe wczesnych raków jelita grubego (rak w polipie)	18
1.3.12. Badania histopatologiczne materiału operacyjnego	19
1.3.13. Klasyfikacja radykalności zabiegu chirurgicznego	22
1.3.14. Badania genetyczne nowotworu odbytnicy	23
1.4. Cele leczenia operacyjnego raka odbytnicy	24
1.4.1. Zasady preparowania mezorektum	26
1.4.2. Techniki laparoskopowe w chirurgii odbytnicy.....	26
1.4.3. Zabieg przezodbytniczy całkowitego wycięcia mezorektum TaTME	28
1.4.4. Ogólne założenia bezpieczeństwa zabiegów laparoskopowych w leczeniu raka odbytnicy	29
1.4.5. Porównanie technik chirurgicznych w zakresie bezpieczeństwa.....	31
1.4.6. Ustalenie wskazań dla zabiegu TaTME.....	31
2. CELE PRACY	32
3. MATERIAŁY I METODY	33
3.1. Procedury i diagnostyka laboratoryjna	33
3.2. Wyposażenie i organizacja sali operacyjnej w DCO.....	34
3.3. Przebieg leczenia chirurgicznego.....	39
3.4. Analiza statystyczna	46
3.5. Zaobserwowane powikłania	48
4. WYNIKI BADAŃ	49
4.1. Statystyki opisowe próby badawczej	49
4.2. Wyniki leczenia operacyjnego: technika TaTME laparoscopia vs TaTME otwarta	51
4.2.1. Technika TaTME laparoscopia vs TaTME otwarta: czas zabiegu	51
4.2.2. Technika TaTME laparoscopia vs TaTME otwarta: pobyt w szpitalu	52
4.2.3. Technika TaTME laparoscopia vs TaTME otwarta: wolny margines proksymalny (CRM).....	52

4.3. Analiza związków pomiędzy techniką operacji a powikłaniami.....	53
4.4. Czynniki predycyjne zastosowania techniki operacyjnej: TaTMe laparoscopia vs TaTMe otwarta	53
4.5. Analiza parametrów morfologicznych krwi w zależności od techniki operacyjnej oraz czasu pomiaru.....	55
4.5.1 Wyniki analizy białka całkowitego	55
4.5.2. Wyniki analizy hemoglobiny (HGB).....	58
4.5.3. Wyniki analizy białych ciałek (WBC).....	61
4.5.4. Wyniki analizy mocznika.....	64
4.5.5. Wyniki analizy kreatyniny	66
4.6. Analiza czynników predycyjnych długości pobytu w szpitalu z wykorzystaniem regresji wieloczynnikowej.....	68
4.7. Analiza czynników predycyjnych czasu trwania zabiegu za pomocą regresji wieloczynnikowej.....	70
4.8. Analiza wystąpienia powikłań Clavien-Dindo z wykorzystaniem regresji logistycznej ...	71
5. <i>DYSKUSJA</i>	73
6. <i>WNIOSKI</i>	76
7. <i>BIBLIOGRAFIA</i>	76
8. <i>Streszczenie w języku polskim</i>	85
9. <i>Streszczenie w języku angielskim</i>	87
10. <i>Spis tabel</i>	90
11. <i>Spis załączników</i>	92
12. <i>Spis rycin</i>	93

Wykaz stosowanych skrótów i akronimów

AJCC	Amerykański Wspólny Komitet Raka (ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>)
APR	resekcja brzuszno-kroczoza odbytnicy (ang. <i>abdominoperineal resection</i>)
ARJ	połączeniem odbytowo-odbytniczym (ang. <i>anorectal junction</i>)
ASAR	brzuszno-krzyżowa resekcja odbytnicy (ang. <i>abdominosacral amputation of rectum</i>)
CMS	zmiany prekursorowe (ang. <i>consensus molecular subtypes</i>)
CRM	obwodowy margines resekcji (ang. <i>circumferential resection margin</i>)
CS	stopień zaawansowania nowotworu (ang. <i>clinical stage</i>)
cTNM	kliniczna klasyfikacja TNM (ang. <i>clinical TNM</i>)
DRM	margines dystalny resekcji (ang. <i>distal resection margin</i>)
DRE	badanie palcem przez odbyt (ang. <i>digital rectal exam</i>)
EMVI	pozaścienne naciekania naczyń (ang. <i>extramural vascular invasion</i>)
ERUS	ultrasonografia przezodbytniczą (ang. <i>endorectal ultrasound</i>)
EMVI	pozaścienne naciekania naczyń (ang. <i>extramural vascular invasion</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAP	rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. <i>familial adenomatous polyposis</i>)
HNPCC	dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego (ang. <i>Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer</i>)
MRF	powięź mezorektalna (ang. <i>mesorectal fascia</i>)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji genów (ang. <i>next generation sequencing</i>)
MSI	niestabilność mikrosatelitarna (ang. <i>microsatellite instability</i>)
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji genów (ang. <i>next generation sequencing</i>)
PRM	proksymalny margines resekcji (ang. <i>proximal resection margin</i>)
pTNM	klasyfikacja patologiczna TNM (ang. <i>pathological TNM</i>)
rTNM	klasyfikacja TNM w momencie nawrotu (ang. <i>recurrent cancer TNM</i>)
TAMIS	minimalnie inwazyjna chirurgia przezodbytowa (ang. <i>transanal minimally invasive surgery</i>)
TATA	podejście przezodbytowo-przezbrzuszne (ang. <i>transanal, tranabdominal approach</i>).
TaTME	przezodbytnicze całkowite wycięcie mezorektum (ang. <i>transanal total mesorectal excision</i>)

TEM	przezodbytowa mikrochirurgia endoskopowa TEM (ang. <i>transanal endoscopic micorurgery</i>)
TME	całkowite wycięcie mezorektum (ang. <i>total mesorectal excision</i>)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania raka (ang. <i>tumor, nodules, metastases</i>)
sTNM	śródooperacyjna klasyfikacja TNM (ang. <i>surgical TNM</i>)

1. WSTĘP

1.1. Epidemiologia

1.1.1. Zachorowania na nowotwory złośliwe raka odbytnicy

Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w ciągu ostatnich trzech dekad wrosła ponad dwukrotnie, osiągając w 2019 roku ponad 171,2 tys. zachorowań, z czego ponad 85,5 tys. u mężczyzn i 85,6 tys. u kobiet. Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (1). Według Krajowego Rejestru Nowotworów (1) w 2019 roku nowotwór złośliwy odbytnicy (C20) został rozpoznany u 5768 osób w Polsce, co stanowiło 15.03 zachorowań na 100,000 osób z populacji badanej ($SR=7,30/10^5/\text{rok}$). Prawie dwie trzecie (61,67%) spośród nich stanowili mężczyźni (3557 osób), w przypadku których standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł $SR = 10,35/10^5/\text{rok}$. Wśród kobiet SR wyniósł $4,95/10^5/\text{rok}$.

Od 2000 roku odnotowano wzrost o 44% liczby zachorowań na nowotwór złośliwy odbytnicy wśród mężczyzn, a wśród kobiet nastąpił wzrost zachorowań o 15%. Ryzyko zachorowania na raka odbytnicy wzrasta z wiekiem. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe odbytnicy w 2019 roku wystąpiło po 50. roku życia (ok. 94%), przy czym ponad 80% zachorowań u obu płci dotyczyło osób po 60. rż. Najwyższy współczynnik zachorowalności w 2019 r. wśród mężczyzn dotyczył osób w wieku 80-84 lat ($SR = 96.39/10^5/\text{rok}$). Zbliżone współczynniki zachorowalności odnotowano dla mężczyzn w wieku 70-74 lat ($95.33/10^5/\text{rok}$) oraz w wieku 75-79 lat ($SR = 94.32/10^5/\text{rok}$). Wśród kobiet najwyższy standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł $44.48/10^5/\text{rok}$ i dotyczył kobiet w wieku 80-84 lat; dla kobiet w wieku 70-74 oraz 74-79 lat współczynnik ten wyniósł odpowiednio $38.61/10^5/\text{rok}$ i $36.16/10^5/\text{rok}$ (1).

1.1.2. Zgony na nowotwory złośliwe raka odbytnicy

Z powodu nowotworu złośliwego odbytnicy w 2019 r. odnotowano 3555 zgonów, z czego ponad 60% ($n = 2156$) stanowili mężczyźni (1399 zgonów kobiet). Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł dla mężczyzn $5.91/10^5/\text{rok}$, (1) a dla kobiet $2.55/10^5/\text{rok}$. Ryzyko zgonu na raka odbytnicy wzrasta z wiekiem. Większość zgonów na nowotwory złośliwe odbytnicy w 2019 roku wystąpiło po 55. roku życia (ok. 94%), przy czym ponad 85% zgonów u obu płci dotyczyło osób po 60. rż. W 2019 r. najwyższy standaryzowany współczynnik umieralności zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet dotyczył osób w wieku

powyżej 85 rż. (M: 116.50/10⁵/rok; K: 45.91/10⁵/rok). Współczynnik ten dla lat 1999-2019 dla kobiet pow. 85 rż. wyniósł 46.93/10⁵, a dla mężczyzn 93.48/10⁵ (1).

Od 1999 do 2013 roku umieralność na raka odbytnicy u mężczyzn powyżej 50 rż. systematycznie wzrastała (od 21.10/10⁵ do 30.08/10⁵). Do 2018 roku współczynnik oscylował wokół wartości 30/10⁵, a w roku 2019 zaobserwowano spadek umieralności (27.91/10⁵). U kobiet po 50 rż. standaryzowany współczynnik umieralności od roku 1999 do 2019 oscylował w granicach ok. 11-13/10⁵ (1). Obserwuje się zatem wzrost umieralności wśród mężczyzn, podczas gdy umieralność wśród kobiet utrzymuje się na stałym poziomie. Wskaźniki umieralności z powodu raka odbytnicy w Polsce są wyższe, szczególnie wśród mężczyzn niż w innych krajach Unii Europejskiej, choć z każdym rokiem różnice te są mniejsze (2).

W roku 2019 nowotwory złośliwe odbytnicy stanowiły około 3,5% zgonów nowotworowych. Najwyższy standaryzowany współczynnik umieralności zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet dotyczył osób w wieku powyżej 80-84 rż. (M: 118.32/10⁵/rok; K: 60.26/10⁵/rok). Natomiast najwyższy standaryzowany współczynnik umieralności w województwie dolnośląskim odnotowano dla osób w wieku powyżej 85 rż. (M: 140.30/10⁵/rok; K: 62.29/10⁵/rok) (1).

1.1.3. Prognoza zachorowań na nowotwory złośliwe raka odbytnicy w Polsce w 2022-2034 roku.

Opracowane przez Ministerstwo Zdrowia w ramach projektu „Mapy Potrzeb Zdrowotnych” (1) prognozy epidemiologiczne wskazują, że w latach 2022-2034 będziemy obserwować liniowy wzrost wskaźników chorobowości, zapadalności, jak i umieralności na nowotwór złośliwy jelita grubego, w tym odbytnicy. Wskaźnik chorobowości ma wzrosnąć z 274.05/10⁵ w 2022 roku do 340.64 w 2034 roku, wskaźnik zachorowalności z 66.78/10⁵ do 81.48/10⁵. Wskaźnik umieralności w 2022 roku ma osiągnąć wartość 48.16/10⁵, a w 2034 już 57.19/10⁵. Prognozowana wartość wskaźnika chorobowości w latach 2022-2034 dla mężczyzn jest wyższa niż dla kobiet; szacuje się, że wartość ta wzrośnie z 332.09/10⁵ w 2022 roku do 418.22/10⁵ w 2034 r. Wśród kobiet wskaźnik chorobowości w roku 2022 ma osiągnąć wartość 219.95/10⁵, a w roku 2034 268.77/10⁵. Zatem wzrost wskaźnika chorobowości wśród mężczyzn będzie większy niż u kobiet.

W odniesieniu do nowych przypadków raka odbytnicy szacuje się, że wśród mężczyzn wartość wskaźnika zapadalności w roku 2022 osiągnie wartość 80.11/10⁵, a w 2034 roku 99.56/10⁵. Prognozy zapadalności dla kobiet utrzymują się tendencje wzrostowe (2022: 54.30/10⁵; 2034: 64.51/10⁵). Według prognoz różnice między kobietami i mężczyznami w

zakresie zapadalności na nowotwór złośliwy jelita grubego i odbytnicy będą utrzymywały się na podobnym poziomie.

Prognozowany wskaźnik umieralności wśród mężczyzn w latach 2022-2034 wzrośnie z wartości 55.15/10⁵ do 66.86, a wśród kobiet będzie na stosunkowo podobnym poziomie (2022: 42.00/10⁵; 2034: 48.65/10⁵). Wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych obliczony na podstawie KRN w przypadku pacjentów z rakiem złośliwym odbytnicy w latach 2008-2010 wyniósł dla mężczyzn 45% a dla kobiet 48,4% (1). Zarówno w przypadku kobiet, jak i mężczyzn wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych wzrósł o ponad 6% w stosunku do lat 1999-2001. W badaniach w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem odbytnicy (n=132) prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego oszacowano na 70%, 10-letniego na 59%, a 15-letniego na 49%. Średni czas przeżycia wynosił 132 miesiące (+/- 14) (1).

1.2. Ocena ryzyka i stopnia zaawansowania raka odbytnicy

1.2.1. Kliniczna klasyfikacja TNM

Najważniejszym czynnikiem prognostycznym w leczeniu nowotworów jest ocena jego zaawansowania. Obecnie obowiązuje ósma edycja klasyfikacji stopnia zaawansowania raka TNM (ang. *Tumor, Nodules, Metastases*), opracowana przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC, ang. *International Union Against Cancer*) i Amerykański Wspólny Komitet Raka (AJCC, ang. *American Joint Committee on Cancer*).

Na różnych etapach diagnostyki i leczenia onkologicznego stosuje się cztery typy klasyfikacji TNM. W szczególności w opisach użycie klasyfikacji cTNM (cTNM, ang. *clinical TNM*) dotyczy zaawansowania klinicznego na podstawie badań obrazowych. Klasyfikacja pTNM (ang. *pathological TNM*) jest określana przez lekarza patomorfologa na podstawie badania histopatologicznego tkanek, uzyskanych w czasie zabiegu operacyjnego. Klasyfikacja yTNM (3) określana po przeprowadzonym leczeniu neoadiuwantowym, łączona zarówno w ocenie klinicznej ycTNM oraz patologicznej ypTNM. Trzecią kategorią diagnostyczną systemu TNM jest klasyfikacja śródoperacyjna sTNM (ang. *surgical TNM*) umożliwiającą określenie zasięgu choroby w trakcie zabiegu operacyjnego. Kategoria diagnostyczna rTNM (ang. *recurrent cancer TNM*) umożliwia zaś ocenę zasięgu choroby w momencie wznowy.

Posługując się klasyfikacją TNM, zespoły interdyscyplinarne oceniają stopień zaawansowania choroby w celu podjęcia decyzji, co do dalszych działań leczniczych z uwzględnieniem podstawowych wytycznych klinicznych oraz wyników dotychczasowej diagnostyki oraz leczenia (3–6). Zaleca się, aby ocenę zaawansowania choroby przeprowadzały

wielospecjalistyczne zespoły lekarskie w oparciu o aktualnie obowiązującą klasyfikację TNM (5). W obecnej praktyce onkologicznej obowiązuje ósma edycja klasyfikacji nowotworów w skali TNM przedstawiona w Tabeli 1-1 (7–9). Na podstawie klasyfikacji TNM ocenia się stopień zaawansowania nowotworu CS (ang. *clinical stage*) (7,8).

Tabela 1-1 Klasyfikacja TNM raka jelita grubego (edycja VIII) (8).

Guz pierwotny	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak guza pierwotnego
Tis	Rak „in situ”# — naciekający blaszkę mięśniową błony śluzowej
T1	Rak nacieka błonę podśluzową
T2	Rak nacieka mięśniówkę właściwą ściany jelita
T3	Rak nacieka błonę surowiczą, a w miejscach, w których jej nie ma — nacieka tkankę okołokrężniczą
T4	Naciek nowotworowy przechodzi przez błonę surowiczą i dalej do sąsiednich struktur anatomicznych i/lub powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4a	Naciek nowotworowy powoduje perforację otrzewnej trzewnej
T4b	Naciek nowotworowy przechodzi przez błonę surowiczą i dalej do sąsiednich struktur anatomicznych
Regionalne węzły chłonne	
NX	Nie jest możliwe ocenienie regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w 1 regionalnym węźle chłonnym
N1b	Przerzuty w 2–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1c	Złogi nowotworowe
N2	Przerzuty w ≥ 4 regionalnych węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4–6 regionalnych węzłach chłonnych
N2b	Przerzuty w ≥ 7 regionalnych węzłach chłonnych
Przerzuty odległe	
M0	Bez odległych przerzutów
M1	Obecne odległe przerzuty

M1a	Przerzuty obecne, ale ograniczone do jednego narządu lub lokalizacji (np. nieregionalny węzeł chłonny)						
M1b	Przerzuty obecne w więcej niż jednym narządzie						
M1c	Przerzuty do otrzewnej, z przerzutami lub bez przerzutów do innych narządów						
Grupowanie etapów raka okrężnicy i odbytnicy							
		Tis	T1	T2	T3	T4a	T4b
M0	N0	0	I		IIA	IIB	IIC
	N1a	IIIA			IIIB		IIIC
	N1b						
	N1c						
	N2a	IIIA		IIIB		IIC	
	N2b	IIIB			IIIC		
M1a		IVA					
M1b		IVB					
M1c		IVC					

1.2.2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka wg Dukes'a

Historycznie, w diagnostyce i leczeniu raka jelita grubego, poza klasyfikacją TNM, wykorzystywano klasyfikację Dukes'a, w której wyróżniono 4 stopnie zaawansowania do oceny raka, tj. odpowiednio stopnie A, B, C, D (10,11). W Polsce w praktyce onkologicznej nie stosuje się powyższej klasyfikacji. W Tabeli 1-2 przedstawiono zmodyfikowaną klasyfikację Dukes'a, uszczegółwiająca stopnie zaawansowania nowotworu (11).

Tabela 1-2 Zmodyfikowana klasyfikacja guza wg Dukes'a z uwzględnieniem 5-letniego przeżycia pacjentów [%].

Stadia wg Dukes'a	Wielkość guzów	5-letnie przeżycie [%]
A	Guz ograniczony do błony podśluzowej	90–95
B	Sięgający w warstwy mięśniowe okrężnicy	
B1	Sięgający w mięśniówkę właściwą; brak przerzutów do węzłów	90
B2	Przechodzący przez błonę surowiczą; brak przerzutów do węzłów	75
C	Przerzuty do węzłów regionalnych	
C1	1-4 węzły regionalne	65
C2	> 4 węzły regionalne	42
D	Odległe przerzuty	> 5

Uwaga: na podstawie prac Turnbulla i współpracowników (12).

1.3. Badania diagnostyczne do rozpoznania i oceny stopnia zaawansowania raka odbytnicy

1.3.1. Badanie podmiotowe

W diagnostyce raka odbytnicy stosuje się wywiad indywidualny oraz wywiad uzupełniający, skoncentrowany głównie na objawach raka odbytnicy, takich jak obecność krwi w kale, utrata masy ciała oraz ocena rytmu wypróżnień (3,5,7,13)(14). W licznych pracach podkreśla się znaczenie czynników dziedzicznych jako ważny element etiologii raka odbytnicy (3,13,15). Wśród najczęstszych zespołów genetycznych wyróżnia się tutaj zespół Lyncha, tj. dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego (HNPCC, ang. *Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer*) i rodzinną polipowatość gruczolakowatą (FAP, ang. *Familial Adenomatous Polyposis*) (14,15). W związku z uwarunkowaniami dziedzicznymi konieczne jest przeprowadzenie wywiadu rodzinnego w zakresie dziedziczenia nowotworów, a w przypadku podejrzenia zespołu genetycznego wskazane są dalsze konsultacje w poradni genetycznej (3,5). Powyższe elementy badania podmiotowego mają kluczowe znaczenie w planowaniu leczenia chirurgicznego oraz nadzorze nad leczeniem pacjenta oraz określeniu dziedziczności nowotworu u członków rodziny (16).

1.3.2. Badanie przedmiotowe

Zgodnie z wytycznymi towarzystwa ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology*) w skład badania fizykalnego wchodzi badanie *per rectum*, tj. badanie palcem przez odbył DRE (ang. *digital rectal exam*) oraz badanie palpacyjne brzucha. Badanie przedmiotowe powinno być ukierunkowane na ocenę okolic pojawiających się przerzutów z raka odbytnicy, m.in. powiększenia wątroby oraz węzłów chłonnych pachwinowych (5,13,17). W ten sposób poprzez badanie palpacyjne dokonuje się wstępnej oceny zaawansowania nowotworu (14,15). W badaniu fizykalnym uzyskuje się następujące informacje diagnostyczne o nowotworze:

- 1) Lokalizacja guza, wyrażona jako odległość między dolną krawędzią guza a połączeniem odbytowo-odbytniczym ARJ (ang. *anorectal junction*), mierzona w [cm] centymetrach oraz odległość między górną krawędzią guza a krawędzią odbytnicy w przypadku dostępności całego guza w fizykalnym badaniu przez odbył;
- 2) Procent zajętego obwodu jelita wraz z jego lokalizacją w możliwych obszarach: ściana przednia, ściana tylna, lewa lub prawa strona odbytnicy;
- 3) Ruchomość guza: ruchomy, ograniczona ruchomość, nieruchomy;
- 4) Wielkość guza mierzona w centymetrach w przypadku całych guzów dostępnych w badaniu poprzez odbył (14)(18,19).

Ważna jest również ocena stanu ogólnego chorego, schorzeń towarzyszących i objawów sugerujących ew. przerzuty odległe.

1.3.3. Badania obrazowe wykorzystywane w planowaniu leczenia raka odbytnicy

W ocenie stopnia zaawansowania nowotworu wykonuje się tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej oraz jamy brzusznej. W tym przypadku tomografia TK służy w szczególności do oceny obecności przerzutów odległych i określenia stanu innych narządów (15,20). W praktyce tomografia TK miednicy mniejszej może zastępować badanie obrazowe MRI, gdy nie ma możliwości wykonania obrazowania rezonansem magnetycznym u pacjenta lub gdy występują przeciwwskazania do wykonania badania MRI (3,13,21)(22).

1.3.4. Badanie obrazowe MRI miednicy

Według zaleceń towarzystwa ESMO badania obrazowe, w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) i/lub obrazowanie TK

miednicy u chorych na raka odbytnicy uznaje się za rutynowy element diagnostyki przedoperacyjnej do określenia zakresu resekcji i wskazań, co do leczenia przedoperacyjnego. Po leczeniu przedoperacyjnym w przypadku guzów w stadium cT3/T4 rutynowo wykonuje się zarówno wstępne badania obrazowe MRI, jak i badania obrazowe TK w celu ponownej oceny stopnia zaawansowania raka (tzw. restaging) (6). Ponadto użycie diagnostyki MRI umożliwia lepszą ocenę marginesu obwodowego (zajęcia powięzi mezorektum) w porównaniu do metod ultrasonografii endorektalnej (5,23).

Co więcej, diagnostykę MRI miednicy dla pacjentów z rakiem odbytnicy zaleca się szczególnie w przypadku miejscowego zaawansowania choroby (5,24). Obrazowanie MRI ma również duże znaczenie w przewidywaniu ryzyka wznowy miejscowej oraz wystąpienia synchronicznych i/lub metachronicznych przerzutów. Powyższe objawy stwierdza się poprzez rozpoznanie poza ściennego naciekania naczyń (EMVI, ang. *extramural vascular invasion*), określenie cechy T nowotworu i analizę odległości obwodowego marginesu resekcji CRM (ang. *circumferential resection margin*) od powięzi mezorektalnej MRF (ang. *mesorectal fascia*) (5,6,25).

Przeprowadzenie badania MRI pozwala ustalić postępowanie przedoperacyjne, jak również określić zakres resekcji mezorektum (6,21,25). W szczególności ten typ obrazowania umożliwia diagnostykę zajęcia powięzi mezorektum oraz akceptowalności wielkości marginesu chirurgicznego. Wynik obrazowania rezonansem magnetycznym może pokazać występowanie zagrożenia powięzi naciekiem nowotworu (oznaczenie MRF+), wówczas, gdy margines do guza jest mniejszy od 1 [mm] (25). W celu ustalenia wskazań do radioterapii przedoperacyjnej należy zastosować Klasyfikację nowotworów złośliwych TNM (5,6,8,21).

Przy zwiększonej rozdzielczości obrazowania rezonansem magnetycznym możliwa jest ocena stopnia zaawansowania nowotworu cT3 poprzez wyróżnienie czterech następujących podkategorii (6,26)

- 1) Stopień cT3a: nacieki mezorektum mniejszy lub równy 1 [mm];
- 2) Stopień cT3b: nacieki o głębokości w zakresie 1-5 [mm];
- 3) Stopień cT3c: nacieki o głębokości w zakresie 6-15 [mm];
- 4) Stopień cT3d: nacieki o głębokości powyżej 15 [mm].

W najnowszych zaleceniach diagnostycznych rekomenduje się wykorzystanie rezonansu magnetycznego MRI do określenia stopnia naciekania tkanki nowotworowej na zwieracz. Stopień naciekania raka na zwieracz klasyfikuje się w następujący sposób (6,25):

- 1) brak nacieku raka na zwieracz;
- 2) naciek raka tylko na zwieracz wewnętrzny;
- 3) naciek raka na zwieracz wewnętrzny oraz płaszczyznę międzywieraczową;
- 4) naciek raka na zwieracz wewnętrzny, płaszczyznę międzywieraczową oraz zwieracz zewnętrzny.

U pacjentów, u których występuje naciek raka na zwieracz, określa się ponadto położenie anatomiczne nacieku, ustalając, czy naciek ten występuje w początkowej części kompleksu zwieracza, czy w dalszej jego części oraz określić, czy występuje naciekanie raka na dno miednicy.

1.3.5. Planowanie leczenia chirurgicznego na podstawie danych obrazowych

Informacje diagnostyczne z obrazowania MRI niezbędne są nie tylko do prawidłowego planowania leczenia onkologicznego, ale również ewentualnego zaplanowania leczenia oszczędzającego zwieracze. Przy doborze leczenia oszczędzającego mięśnie zwieracza dla nisko położonych raków odbytnicy stosuje się także klasyfikację wg Rullier'a (18), za pomocą, której wyróżnia się cztery typy lokalizacji zmian nowotworowych i odpowiadających im procedur chirurgicznych:

- Lokalizacja typu I – zmiany położone są powyżej 1 [cm] od połączenia odbytowo-odbytniczego. Zaleca się w tym przypadku leczenie oszczędzające zwieracz i wytworzenie tradycyjnego zespolenia;
- Lokalizacja typu II – zmiany położone są mniej niż odległość 1cm od górnego brzegu niezajętego zwieracza, aż do połączenia odbytowo-odbytniczego AJ; w tym przypadku zaleca się zabieg częściowej resekcji międzywieraczowej;
- Lokalizacja typu III – guz nacieka na zwieracz wewnętrzny; możliwy zabieg resekcji międzywieraczowej;
- Lokalizacja typu IV – guz nacieka na zwieracz zewnętrzny odbytu; zachodzą przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego; wykonuje się zabieg brzuszno-kroczowej resekcji odbytnicy lub zabieg brzuszno-krzyżowej resekcji odbytnicy (18,27,28).

1.3.6. Anatomia odbytnicy w znaczeniu klinicznym dla leczenia raka w oparciu o badania obrazowe

W praktyce klinicznej przy określaniu stopnia zaawansowania nowotworu oraz doborze leczenia przedoperacyjnego, jak również planowanego leczenia chirurgicznego raka istotny staje się anatomiczny podział jelita grubego, tj. metody anatomicznego rozróżnienia esicy od odbytnicy. Planowane postępowanie przedoperacyjne w przypadku raka odbytnicy oraz raka esicy (29) przebiega w inny sposób. Należy dodać, że konsensus związany z definicją anatomicznej linii podziału między odbytnicą a esicą został ustanowiony przez międzynarodowy zespół ekspertów, składający się z chirurgów, radiologów i histopatologów w oparciu o metodykę Delphi (24,29–31). Dotychczasowo w praktyce klinicznej linia podziału jelita grubego zazwyczaj określana była jako zagięcie esiczo-odbytnicze bez wskazania określonej okolicy podziału (30). W aktualnej definicji podziału tzw. *sigmoid take off point* uwzględnia się przede wszystkim dane histopatologiczne i radiologiczne. Wypracowana w ten sposób definicja umożliwi radiologom wykorzystanie badań obrazowych do wyznaczenia miejsca podziału esicy od odbytnicy (14,29). Przede wszystkim diagnostyka obrazowa MRI umożliwia ocenę stopnia zaawansowania nowotworu, w tym niekorzystnych rokowniczo czynników wystąpienia choroby przerzutowej, jak również nawrotu miejscowego (7,24,32) (21,24,31) (33).

W związku z powyższym badanie MRI ułatwia podjęcie decyzji co do pierwotnego leczenia operacyjnego lub leczenia neoadjuwantowego (21,24,31). W rutynowym postępowaniu diagnostycznym przed podjęciem właściwego leczenia chirurgicznego ustala się położenie zmiany nowotworowej, posługując się w/w linią podziału *sigmoid take-off point* (29) (4,24,25) W praktyce postępowanie lecznicze zależy od położenia guza, biorąc pod uwagę miejsca powyżej lub poniżej linii podziału *sigmoid take-off point*; mogą zajść następujące przypadki położenia guzów:

- guzy esicy mogą być położone powyżej linii podziału *sigmoid take-off point*;
- guzy zajmujące zarówno esicę, jak i odbytnicę naciekają na linię *sigmoid take-off point*;
- guzy odbytnicy położone poniżej *sigmoid take-off point*.

Klasyfikacja tego typu pozwala optymalizować chemioradioterapię zależnie od lokalizacji guza (esica vs odbytnica) oraz przygotowanie wytycznych terapeutycznych do leczenia chirurgicznego (25,29,30)

1.3.7. Diagnostyka obrazowa węzłów chłonnych i inwazji naczyń

Diagnostykę obrazową MRI uznaje się za standardową metodę do oceny węzłów chłonnych położonych zarówno w obszarze mezorektum (34), jak również poza nim. Pomimo ograniczeń rozdzielczości obrazowania MRI w ocenie stopnia zajęcia węzłów ten typ diagnostyki obrazowej uznaje się za optymalny (6). W przypadku ustalania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu zaproponowano szczegółowe kryteria oceny węzłów pod względem ich patologii (25)(6,25,35), w których uwzględnia się cechy morfologiczne węzłów. Wśród cech morfologicznych węzłów chłonnych ocenia się:

- 1) kształt;
- 2) granicę;
- 3) strukturę węzłów.

Jeśli chodzi o cechę wielkości węzłów chłonnych, to rozróżnia się średnicę węzłów. W ocenie wielkości zajętych węzłów chłonnych stosuje się następujące kryteria:

- 1) Średnica osi krótkiej wynosi co najmniej ≥ 9 mm;
- 2) Średnica osi krótkiej równa się 5–8 mm i zachodzi podejrzenie co najmniej ≥ 2 cech morfologicznych nieprawidłowych;
- 3) Średnica osi krótkiej < 5 mm i zachodzi podejrzenie 3 cech morfologicznie nieprawidłowych;
- 4) Wielkość wszystkich rozpoznanych śluzowych (zawierających śluz) węzłów chłonnych może być dowolna (25)(21,25)

W praktyce klinicznej w przypadku przeprowadzania oceny węzłów po leczeniu przedoperacyjnym (ang. *restaging*) oraz przed zasadniczym leczeniem operacyjnym określa się wielkość rozpoznawanych węzłów przerzutowych na podstawie następujących kryteriów:

1. Średnica osi krótkiej < 5 mm w przypadku węzłów łagodnych;
2. Średnica osi krótkiej ≥ 5 mm w przypadku węzłów patologicznych (21,25).

W praktyce klinicznej badanie obrazowe MR służy również do oceny negatywnych czynników rokowniczych, gdy w obrazie uwidacznia się pozaścienna inwazja naczyń EMVI

(6,21,36). Ocenę rokowniczą inwazji naczyniowej EMVI wykonuje się rutynowo, zarówno przy pierwotnej ocenie stopnia zaawansowania nowotworu, jak i ponownej ocenie po leczeniu neoadjuwantowym (6,21,36)

1.3.8. Ultrasonografia przezodbytnicza

W badaniach odbytnicy do oceny zmian patologicznych i miejscowego zaawansowania nowotworów wykorzystuje się również ultrasonografię przezodbytniczą (ERUS), (ang. *endorectal ultrasound*) (5)(3,5,23). Należy podkreślić, że obrazowanie MRI umożliwia dokładniejszą ocenę naciekania mezorektum oraz wizualizację większości radiologicznych cech prognostycznych dla raka odbytnicy. Jednakże obrazowanie USG umożliwia dokładniejszą ocenę zwłaszcza we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego i daje możliwość rozróżniania stopnia zaawansowania raka pomiędzy stadiami cT1 i cT2 (3,5,23). Ma to kluczowe znaczenie w planowaniu leczenia nowotworu odbytnicy, gdyż rozpoznanie guza cT2 jest wskazaniem do leczenia operacyjnego radykalnego, natomiast wykrycie guza cT1 oznacza możliwe wycięcie miejscowych zmian nowotworowych z pełną grubością ściany tkanki. Zabieg usunięcia guza T1 przy pozostałych korzystnych czynnikach rokowniczych wykonuje się z wykorzystaniem dostępu przedbytowego, np. przezodbytową mikrochirurgię endoskopową TEM (ang. *transanal endoscopic micorurgery*) lub zabieg TAMIS (ang. *transanal minimally invasive surgery*) (3,5,23).

Badania ultrasonograficzne ERUS wykonuje się również w przypadkach, gdy nie ma możliwości wykonania badania obrazowego MRI. Taka okoliczność zachodzi w przypadku przeciwwskazań medycznych do wykonania badania MRI, a równocześnie badanie TK nie pozwala na pełną ocenę miejscowego zaawansowania raka odbytnicy.

1.3.9. Połączone obrazowanie pozytonowej tomografii emisyjnej oraz tomografii komputerowej (PET-TK)

Pozytronowa tomografia emisyjna PET połączona z obrazowaniem TK (PET-TK) umożliwia rozpoznanie rozsiewu choroby poza miednicą, jak również pozwala rozpoznać nowotwór w przypadku niejednoznacznych wyników obrazowania wykonanymi innymi technikami. Badania PET-TK nie wykonuje się w standardowym postępowaniu diagnostycznym przy kwalifikacji chorego do leczenia. Aczkolwiek badanie PET-TK zaleca się w przypadkach niejasnych diagnostycznie oraz gdy występuje podejrzenie rozsiewu raka

odbytnicy do innych narządów. Wśród negatywnych czynników, kwalifikujących do badania PET-TK, jest stwierdzenie za pomocą badania MRI obecności pozaściennej inwazji EMVI miednicy małej oraz wykrycie antygenu karcinoembrionalnego (CEA) powyżej 20 (3,5,23).

1.3.10. Badania endoskopowe nowotworu odbytnicy

W celu wykluczenia synchronicznych zmian nowotworowych okrężnicy wymaga się przeprowadzenia pełnej kolonoskopii przedoperacyjnej lub badania kolonoskopii wirtualnej przy braku możliwości wykonania pełnej kolonoskopii (5). Jeżeli pełna kolonoskopia nie jest możliwa, zaleca się wówczas wykonanie pełnej kolonoskopii w ciągu 6 miesięcy od wykonania zabiegu leczniczego (5). Kolonoskopię zaleca się także do monitorowania nawrotów miejscowych wewnątrz światła przewodu pokarmowego (3,5,23). Pełną kolonoskopię diagnostyczną zaleca się także w trakcie obserwacji po zabiegu chirurgicznym, jak również w badaniach kontrolnych (37) (3,5,23).

1.3.11. Usuwanie endoskopowe wczesnych raków jelita grubego (rak w polipie)

W przypadku usuwania wczesnych nowotworów, zlokalizowanych w błonie podśluzowej, stosuje się polipektomię endoskopową, dyssekcję podśluzówkową (ESD) lub endoskopową resekcję śluzówkową (EMR) (3). Materiał tkankowy usunięty za pomocą metod endoskopowych ocenia się, uwzględniając następujące kryteria:

1. Stopień histologicznego zróżnicowania gruczolaka G: G1, G2 i G3.
2. Rozpoznanie angioinwazji w naczyniach limfatycznych i krwionośnych
3. Wielkość wolnego marginesu błony podśluzowej w obrębie usuniętego polipa. Przyjmuje się, że margines mniejszy niż 1 [mm] oznacza negatywny czynnik prognostyczny [cytat].
4. Głębokość naciekania błony podśluzowej w przypadku polipów uszypułkowanych ocenia się na skali Haggitta (38), zaś do oceny polipów bezszypułkowych wykorzystuje się skalę Kikuchi (38)

Skala wg Haggitta (3) pozwala opisać cztery poziomy głębokości naciekania raka w strukturze polipa:

- 1) poziom naciekania 1: nowotwór może naciekać błonę podśluzową głowy polipa;

- 2) poziom naciekania 2: nowotwór nacieka na szyję polipa;
- 3) poziom naciekania 3: nowotwór nacieka na szypułkę polipa;
- 4) poziom naciekania 4: nowotwór nacieka na błonę podśluzową poniżej szypułki, ale powyżej błony mięśniowej właściwej (3)

W skali Kikuchi (38) stopień naciekania błony podśluzowej polipa określa się, uwzględniając podział grubości błony podśluzowej na trzy równe części:

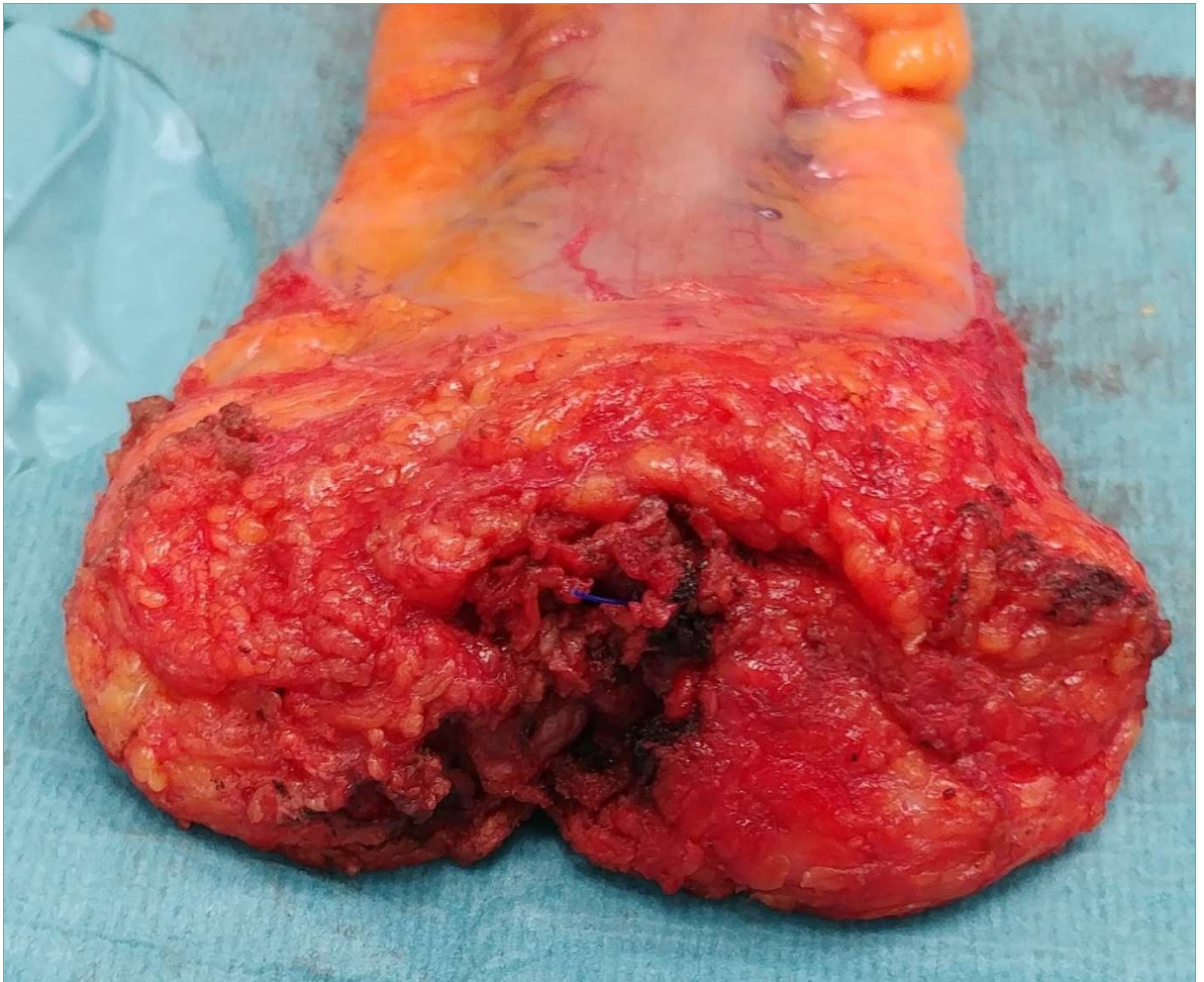
- 1) poziom naciekania sm1: nowotwór może naciekać do 1/3 górnej grubości błony podśluzowej;
- 2) poziom naciekania sm2: do 2/3 górnej grubości błony podśluzowej;
- 3) poziom naciekania sm3: do 1/3 dolnej grubości błony podśluzowej.

1.3.12. Badania histopatologiczne materiału operacyjnego

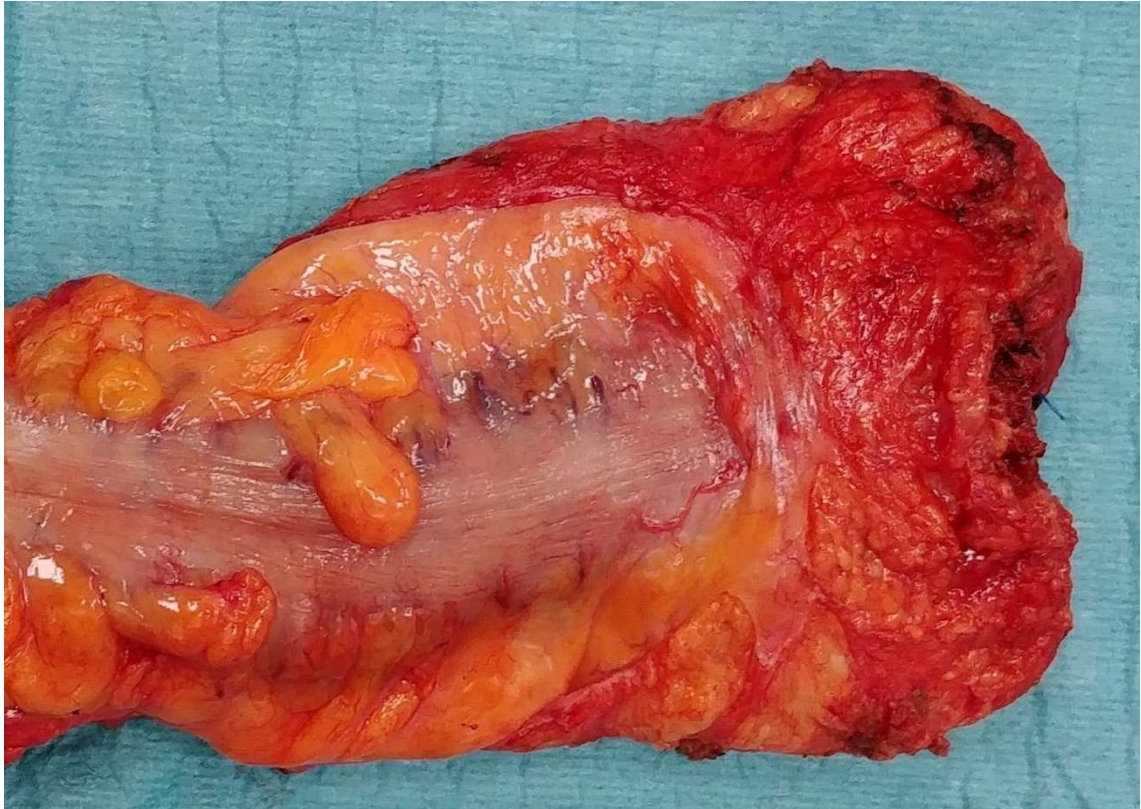
W badaniu histopatologicznym pobiera się liczne wycinki materiału guza lub obszaru tkanki z podejrzeniem raka (patrz Rycina 1-1, 1-2, 1-3). Przy przeprowadzeniu pełnej oceny regresji guza wywołanego przez leczenie neoadjuwatnowe zaleca się seryjne skrojenie obszaru tkanki z podejrzeniem raka (3,39–41). W ocenie makroskopowej preparatu w niektórych ośrodkach zaleca się wykonanie dokumentacji fotograficznej materiału chirurgicznego i ocenia się na tej podstawie jakość wycięcia mezorektum (39) (3,39–41) Analiza jakości wycięcia mezorektum służy do oceny ryzyka występowania nawrotów miejscowych po leczeniu chirurgicznym (3,39–41). Ocenę kompletności usunięcia mezorektum przeprowadza się poprzez sprawdzenie płaszczyzn wycięcia chirurgicznego z wyróżnieniem trzech następujących stopni jakości wyciętego mezorektum (4,39)(4,39–41):

- 1) Dobra jakość mezorektum – nienaruszone mezorektum lub mezorektum z niewielkimi nierównościami gładkiej powierzchni; mezorektum bez głębszych naruszeń, nie przekraczających 5 [mm]; mezorektum z równym odcięciem na zakończeniu (brak kształtu poszerzającego się dystalnie stożka); występuje gładki obwodowy margines resekcji;
- 2) Średnia jakość mezorektum – naruszenia płaszczyzny mezorektum, przekraczające 5 [mm], w tym nierówności powierzchni mezorektalnej; dostrzegalny kształt poszerzającego się dystalnie stożka; niewidoczna mięśniówka właściwa; widoczne nieregularności obwodowego marginesu resekcji;

- 3) Niska jakość mezorektum – niekompletne mezorektum z ubytkami dochodzącymi do u
mięśniówki właściwej i/lub bardzo nieregularnym obwodowym marginesem resekcji.



Rycina 1-1 Preparat pooperacyjny. Odbytnica z guzem i mezorektum wycięta w technice TaTME. W środku widoczna nić szwu kapciuchowego zamykającego światło jelita. Jakość wycięcia mezorektum oceniana wg klasyfikacji Quirke'a (39)



Rycina 1-2 Preparat pooperacyjny. Odbytnica z guzem i mezorektum wycięta w technice TaTME, Widok od strony przedniej. Jakość wycięcia mezorektum oceniana wg klasyfikacji klasyfikacji Quirke'a (39)



Rycina 1-3 Preparat pooperacyjny. Odbytnica z guzem i mezorektum wycięta w technice TaTME. Widok od strony tylnej z widocznym klipsem naczyniowym na tętnicy kręzkowej dolnej. Jakość wycięcia mezorektum oceniana wg klasyfikacji klasyfikacji Quirke'a (39)

W badaniach mikroskopowych nowotworu uwzględnia się poniższe czynniki prognostyczne (3,5)

- Typ histologiczny nowotworu według klasyfikacji WHO (42): gruczolakorak, gruczolakorak podobny do gruczolaka, gruczolakorak mikrobrodawkowaty, gruczolakorak śluzowy, rak o słabej kohezji, rak sygnetowato- komórkowy, gruczolakorak rdzeniasty, rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, rak niezróżnicowany i rak z komponentą mięsaka;
- Stopień histologicznego zróżnicowania raka;
- Głębokość naciekania ściany jelita zgodnie z charakterystyką T w klasyfikacji pTNM w celu rozpoznania najgłębszej warstwy ściany odbytnicy z żywymi komórkami nowotworowymi;
- Liczba badanych węzłów chłonnych oraz liczba węzłów z przerzutami, uwzględniając charakterystykę N w oparciu o klasyfikację pTNM. W ocenie histopatologicznej uwzględnia się co najmniej 12 węzłów chłonnych;
- Bliższy, dalszy oraz obwodowy margines zarówno w stosunku do guza i/lub zajętych węzłów chłonnych. Przyjmuje się, że prawidłowy margines musi być większy od 1 [mm], który mierzy się jako odległość między linią cięcia w zdrowej tkance a tkanką guza;
- Rozpoznanie angioinwazji w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych;
- Rozpoznanie inwazji okołonерwowej;
- Rozpoznanie złogów nowotworowych (np. nieregularne ogniska nacieku nowotworu w tkance tłuszczowej poza główną masą guza, niezawierające pozostałości struktur węzłów chłonnych);
- Rozpoznanie pączkowania guza (ang. *tumor budding*) tj. obecność słabo zróżnicowanych skupisk komórek rakowych (43)
- Odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe: całkowita, częściowa lub brak odpowiedzi;
- Rozpoznanie pozawęzłowego szerzenia się nacieku;
- Pozaścienna inwazja naczyniowa EMVI (ang. *extramural vascular invasion*) naciekanie naczyń poza ścianą odbytnicy pozamiejscowe naciekanie; pozaścienna inwazja naczyniowa.

1.3.13. Klasyfikacja radykalności zabiegu chirurgicznego

W zabiegach chirurgicznych radykalność wycięcia nowotworu ocenia się za pomocą klasyfikacji R, w ramach której oznaczenie R0 określa resekcję mikroskopowo radykalną, a

oznaczenia R1 i R2 odpowiednio resekcję mikro- i makroskopowo nieradykalną. Cechę R definiuje się następująco (3,5);

- Resekcja mikroskopowa radykalna R0: zabieg radykalny, gdzie mikroskopowo zachowane są granice wycięcia wolne od nacieku nowotworowego;
- Resekcja mikroskopowo nieradykalna R1: w ocenie makroskopowej zabieg jest radykalny, natomiast w badaniu mikroskopowym wykryto naciek nowotworu w linii cięcia;
- Resekcja mikro- i makroskopowa nieradykalna R2 – w ocenie makroskopowej stwierdza się, że wycięcie jest nieradykalne i występuje potwierdzony mikroskopowo naciek;
- wiążą się z licznymi sygnaturami zmutowanych genów (np. APC, PIK3CA, SMAD, MUTYH), nowotworu w linii cięcia (3,5).

1.3.14. Badania genetyczne nowotworu odbytnicy

Niezbędnym etapem w rutynowej diagnostyce chorych na raka odbytnicy w 4 stopniu zaawansowania są badania genetyczne mutacji somatycznych genów. Analizy mutacji wykonuje się w bloku parafinowym na materiale pochodzącym z guza pierwotnego i/lub przerzutów odległych, przy zachowaniu odpowiedniej zawartości żywej tkanki guza. W przypadku rozsianej choroby nowotworowej badania genetyczne na świeczie wykonuje się, analizując mutacje zachodzące w genach *KRAS*, *NRAS* i *BRAF* oraz niestabilność mikrosatelitarną MSI (ang. *microsatellite instability*) (3,5). W celu oznaczenia mutacji wykorzystuje się specjalistyczne techniki oparte o analizę łańcuchowej reakcji polimerazy PCR (ang. *polymerase chain reaction*), techniki sekwencjonowania nowej generacji genów NGS (ang. *next generation sequencing*) lub analizę immunohistochemiczną ekspresji produktów białkowych genów naprawy DNA, typu MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) (3,5). W przypadku gdy badane białka nie ulegają całościowej ekspresji zaleca się przeprowadzenie dodatkowo analizy molekularnej w celu potwierdzenia niestabilności MSI (3,5). Badania genetyczne pokazują rozwój raka odbytnicy oraz jego agresywność *POLD*, *POLE*, *GREM1*, *PTEN*, *TP53*, *NTRK*, *c-MET*, *DCC*) (3,5). Praktyczne zastosowanie w onkologii genetycznej mają profile molekularne raka odbytnicy, w których wykorzystuje się analizy genetyczne oraz ocenę specyficznych właściwości morfologicznych oraz zmiany prekursorowe (CMS, ang. *consensus molecular subtypes*).

1.4. Cele leczenia operacyjnego raka odbytnicy

Podstawowym celem leczenia operacyjnego raka odbytnicy jest pełne usunięcie zmiany nowotworowej, tzw. osiągnięcie radykalności leczenia onkologicznego o najlepszych rokowaniach, oznaczonej wg klasyfikacji R jako resekcja R0. W przypadku raka odbytnicy dotyczy to resekcji przezbrzuszných bazujących na zabiegu całkowitego wycięcia mezorektum TME (*ang. total mesorectal excision*) (13). Zabieg chirurgiczny TME polega na całkowitej resekcji mezorektum z uwzględnieniem wycięcia przylegających struktur układu limfatycznego, tkanki tłuszczowej oraz powięzi mezorektalnej. Zaleca się, żeby zabieg był wykonany z zaoszczędzeniem splotów nerwowych, których uszkodzenie skutkuje nietrzymaniem stolca, zaburzeniami oddawania moczu i zaburzeniami funkcji seksualnych (44–47). Ponadto w czasie zabiegu TME dokonuje się radykalnego usunięcia obszarów splotu chłonnego dla guzów zlokalizowanych powyżej mięśni dźwigaczy (13). Czynność usuwania splotu chłonnego w zabiegach TME zależy od lokalizacji nowotworu w odbytnicy, gdyż położone dystalnie nowotwory objęte są zazwyczaj górnym i bocznym splotem chłonnym, natomiast nowotwory zlokalizowane proksymalne charakteryzują się w głównie górnym splotem przechodzącym przez mezorektum (44–47)(17). Przy wykonywaniu resekcji przezbrzuszných odbytnicy uwzględnia się następujące reguły:

- Podstawową techniką operacyjną jest zabieg TME;
- W przypadku zmian nowotworowych położonych w środkowej i górnej części odbytnicy, w stopniu zaawansowania cT2N0 należy zachować margines co najmniej 4–5 cm dystalnie poniżej marginesu guza;
- Jeśli po zabiegu TME zachowane są czynności zwieracza odbytu oraz zachowany jest wolny margines dystalny, to możliwe jest odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego;
- W przypadku gdy nie można wykonać zespolenia jelita wyłania się kolostomię;
- W celu uzyskania limfadenektomii i ujemnych marginesów obwodowych zaleca się zabieg TME z zachowaniem rozszerzonego marginesu dystalnie od operowanego guza (13);
- W przypadku nisko położonych guzów odbytnicy, naciekających na zwieracz stosuje się resekcję brzuszno-kroczoową odbytnicy APR (*ang. abdominoperineal resection*) lub jej modyfikację ASAR (*ang. abdominosacral amputation of rectum*) (27) (27,48). Polega ona na resekcji *en bloc* odbytnicy, odbytu i otaczającej je krezki mezorektum,

wraz z miękkimi tkankami około-odbytniczymi. Przy resekcji APR wykonuje się rutynowo kolostomię (13).

Zabiegi resekcji APR/ASAR wykonuje się w następujących przypadkach (13,27):

- Przy rozpoznaniu guzów obejmujących zwieracz odbytu lub dźwigaczy odbytu;
- W resekcjach, przy których uzyskanie radykalności zabiegu obarczone jest ryzykiem utraty funkcji zwieracza odbytu i nietrzymania stolca.

Wyniki pokazują, że pacjenci po resekcji APR w porównaniu do operacji oszczędzających zwieracze częściej mają zaburzenia oddawania moczu oraz zaburzenia funkcji seksualnych a także gorsze spostrzeganie własnego ciała (28). Wyniki wielośrodkowego, międzynarodowego badania retrospektywnego pokazują, że zabieg APR u pacjentów z rakiem w stopniu zaawansowania T3 oraz T4 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu miejscowego oraz zgonu (28). Co więcej, istnieją wyniki wskazujące na to, że zabieg APR rozszerzony o resekcję dźwigaczy odbytu może przyczyniać się do zachowania lepszego marginesu CRM, niższego odsetka nawrotów miejscowych i śródoperacyjnej perforacji w porównaniu do standardowej procedury chirurgicznej APR (47,49).

Zabieg całkowitego wycięcia mezorektum może obejmować resekcję brzuszno-krzyżowa odbytnicy ASAR (27,50) (27)(48). W metodzie tej zabiegi operacyjne wykonuje się w podobny sposób jak w przypadku zabiegu APR, operując początkowo z wykorzystaniem dostępu brzuszno-krzyżowego z wyłonieniem kolostomii, a następnie wykorzystując dostęp kroczo-krzyżowy. Położenie pacjenta na brzuchu zgodnie z tą techniką zapewnia szerszy dostęp do pola operacyjnego z możliwością wycięcia kości guzicznej i/lub fragmentu kości krzyżowej. Pozwala to operatorowi uwidoczniać kluczowe struktury do resekcji, w tym dźwigacze odbytu oraz zwieracze odbytu. Badania pokazują, że zabieg ASAR jest szczególnie korzystny u pacjentów z nisko położonym rakiem odbytnicy, u których nie można uzyskać bezpiecznych marginesów (27,50) (27)(48).

1.4.1. Zasady preparowania mezorektum

Od czasu pionierskiego zabiegu chirurgicznego całkowitego wycięcia mezorektum TME, przeprowadzonego przez R.J. Healda (45) uzyskuje się znaczą poprawę wyników onkologicznych u pacjentów. Możliwość zaoszczędzenia operowanej tkanki nerwowej w zabiegach TME pozwoliło skierować uwagę badaczy na związki pomiędzy całkowitym wycięciem mezorektum a powikłaniami w postaci utraty funkcji seksualnych oraz zaburzeń w oddawaniu moczu i stolca. W zabiegach TME możliwe jest zachowanie autonomicznych splotów nerwowych, tj. splotu podbrzusznego górnego oraz splotu podbrzusznego dolnego wraz z nerwami miednicznymi, położonych w tylnej części odbytnicy, oddzielonych powięzią mezorektum. Zachowuje się ponadto część odgałęzień splotów miednicznych, przechodzących od przodu w kierunku pęcherzyków nasiennych i prostaty, odseparowanych od mezorektum poprzez powięź Denovillersa (51)(45,47,52–55).

W trakcie zabiegu całkowitego wycięcia mezorektum zachodzi ryzyko uszkodzenia nerwów splotu podbrzusznego dolnego. Doniesienia literaturowe pokazują, że duża inwazyjność zabiegu, polegająca na bezpośrednim preparowaniu mezorektum, może powodować ryzyko niezamierzonego przecięcia splotu w trakcie zabiegu (51) (45,47,52–55) (45,47,52–55). W celu zapobieżenia podwyższonego ryzyka stosuje się technikę preparowania, rozpoczynając nacięcie otrzewnej od strony przysrodkowej, aby uwidocznic i zachować nerwy przy odejściu tętnicy kreskowej dolnej, a następnie przesuując nacinanie tkanki w kierunku żyły kreskowej dolnej do momentu odsłonięcia jej. Uszkodzenia pni nerwowych w okolicy tętnicy kreskowej dolnej skutkują najcięższymi powikłaniami (45,47,52–55) (45,47,52–55).

1.4.2. Techniki laparoskopowe w chirurgii odbytnicy

Towarzystwo NCCN (13) (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) podaje następujące zalecenia dotyczące zastosowania technik małoinwazyjnych w chirurgii odbytnicy (13):

- Nie zaleca się laparoskopowego TME u pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą, gdy ryzyko dodatniego marginesu obwodowego jest wysokie. W takich przypadkach wskazana jest operacja na otwarty.
- Nie zaleca się laparoskopowego TME w przypadku ostrej niedrożności jelit lub perforacji spowodowanej chorobą nowotworową.

Chirurgia laparoskopowa to zabieg małoinwazyjny, który stanowi alternatywę dla chirurgii otwartej (13). Wykorzystanie techniki chirurgii laparoskopowej w leczeniu pacjentów z rakiem odbytnicy w praktyce klinicznej staje się powszechniejsze (56–60). W licznych badaniach porównujących długoterminowe efekty lecznicze zabiegów resekcji okrężnicy techniką laparoskopową i techniką otwartą obserwuje się zbliżone wyniki leczenia (61), a w przypadku laparoskopii obserwuje się również długoterminowe korzyści kliniczne w postaci mniejszej liczby przepuklin brzusznych i epizodów niedrożności jelita cienkiego (60,62).

Wyniki badania przeprowadzonego w 30 ośrodkach w 8 krajach (badanie COLOR II) wykazały, że częstość wznów miejscowych oraz przeżycie w 3-letnim okresie u pacjentów chorujących na raka odbytnicy, losowo przydzielonych do grupy operowanej laparoskopowo lub operowanej na otwarcie, nie różniły się (56). W innym wieloośrodkowym badaniu, obejmującym próbę 4405 pacjentów z rakiem odbytnicy (4970 całkowita próba), również stwierdzono, że częstość wznów miejscowych i przeżywalność były na podobnym poziomie zarówno w przypadku operacji laparoskopowej, jak i technice otwartej (63). Jednakże w badaniu tym zaobserwowano, że operacja laparoskopowa przyczyniała się do mniejszej liczby powikłań (531 pacjentów leczonych techniką laparoskopową vs. 1375 leczonych techniką otwartą), mniejszej utraty krwi, krótszej hospitalizacji, mniejszej liczby zgonów pooperacyjnych w porównaniu do chirurgii otwartej (63).

Porównanie długoterminowych efektów leczenia przeprowadzone w badaniu CLASICC dla techniki laparoskopowej i otwartej w 5-cio letniej obserwacji pokazało zbliżone wyniki 5-cio letnich przeżyć, wznów miejscowych oraz dla przerzutów odległych (64). Badania wykazały, że wskaźnik 5-cio letnich przeżyć przy operacji otwartej wyniósł 52,9%, a dla operacji laparoskopowej 60,3%, jednakże różnica tych wskaźników nie była istotna, $p = 0,132$ (64). W trzeciej fazie badania COLOR II potwierdzono, że pacjenci z rakiem odbytnicy poddawani operacji laparoskopowej uzyskiwali lepsze krótkoterminowe wyniki lecznicze w postaci mniejszej utraty krwi, krótszej hospitalizacji i szybszego powrotu jelit do normalnej czynności (56). Jednakże nie zaobserwowano różnic w przypadku kompletności resekcji, liczby powikłań, 28-dniowej śmiertelności pooperacyjnej oraz odsetka pacjentów z dodatnim marginesem CRM (*ang. distal resecti margin*) między obydwoma metodami leczenia (57).

Wyniki randomizowanego, kontrolowanego badania (COREAN) u pacjentów z nisko- i średnio położonym rakiem odbytnicy po uprzednio wykonanej przedoperacyjnej chemioradioterapii pokazują, że operacja laparoskopowa nie przyczynia się do pogorszenia krótkoterminowych wyników leczenia onkologicznego takiego jak dodatni margines CRM oraz niekompletna resekcja mezorektum (59). W powyższym badaniu okazało się, że mimo, że

średni czas zabiegu laparoskopowego jest dłuższy w porównaniu do chirurgii otwartej, to technika laparoskopowa może przyczynić się do wyższej jakości życia pacjentów po okresie 3 miesięcy od zabiegu i skutkować krótkoterminowymi korzyściami, takimi jak szybszy powrót prawidłowej pracy jelit, zmniejszenie odczucia bólu i mniejsza śródoperacyjna utrata krwi (59). Badacze stwierdzili ponadto, że zajęcie obwodowego marginesu resekcji, makroskopowa jakość próbki całkowitego wycięcia mezorektum, liczba pobranych węzłów chłonnych i częstość powikłań okołoperacyjnych nie różniły się pomiędzy zabiegami; niemniej okazało się, że w przypadku użycia techniki otwartej czas hospitalizacji był dłuższy (59).

1.4.3. Zabieg przezodbytowego całkowitego wycięcia mezorektum TaTME

Zabiegi chirurgiczne raka odbytnicy są złożone pod względem anatomicznym i operacyjnym. W związku z tym w 2010 r. Lacy i współpracownicy zaproponowali odpowiednie zmiany techniki operacyjnej leczenia raka odbytnicy (65). W szczególności Lacy wraz zespołem przedstawił możliwość całkowitego wycięcia odbytnicy poprzez zastosowanie hybrydowego dostępu operacyjnego TaTME (ang. *transanal total mesorectal excision*), tzn. połączonego przezbrzusznego dostępu laparoskopowego („od góry”) z dostępem laparoskopowym przezodbytniczym („od dołu”) (18,66). Zatem w zabiegach TaTME hybrydowe zastosowanie dostępu endoskopowego brzuszego i przezodbytowy pozwala usprawnić wykonanie standardowego zabiegu laparoskopowego TME (67–69)

Prokursorem techniki TaTME był amerykański chirurg Marks, który w 1998 roku zaproponował technikę TATA (ang. *transanal, tranabdominal approach*). Dzięki temu dostępowi przez kanał odbytu możliwa była optymalna wizualizacja brzegu guza od dołu, co zapewniało zachowanie właściwego marginesu dystalnego (68). Badania pokazują, że główne korzyści zastosowania metody TaTME wiążą się z poprawą jakości wycięcia mezorektum, bezpieczeństwem wycięcia odbytnicy, krótszym czasem zabiegu, niższym współczynnikiem konwersji oraz mniejszą liczbą powikłań (65).

Wstępne analizy zabiegów TaTME u pacjentów z rakiem odbytnicy pokazują ponadto obiecujące wyniki w zakresie osiągniętej jakości onkologicznej (głównie zwiększenia odsetka wolnych marginesów resekcji), jak również krótkoterminowych wyników leczenia (np. niższym odsetkiem konwersji, krótszym czasem operacji, czy rzadszymi powikłaniami śródoperacyjnymi). W porównaniu z innymi zabiegami laparoskopowymi TME dzięki zastosowaniu procedury TaTME uzyskuje się większe marginesy resekcji, jak również niższą krótkoterminową nawrotowość raka i lepsze rokowania długoterminowe (65,70–73).

W prospektywnym, wielośrodkowym badaniu w grupie 173 pacjentów poddanych zabiegowi TaTME wyniki analizy pokazały, że kompletność wycięcia mezorektum uzyskano u 72,8% pacjentów, zaś dodatnie marginesy obwodowe i dystalne stwierdzono odpowiednio u 1,4% i 1,1% operowanych chorych (74). W ciągu 2-letniej obserwacji w powyższym badaniu stwierdzono również, że u 3% pacjentów poddanych procedurze chirurgicznej TaTME wystąpiły wznowy miejscowe, a w 8,1% przypadkach pojawiły się przerzuty odległe. Ponadto, analizy wykazały, że wskaźnik 2-letniego przeżycia bez choroby wyniósł 88%, a całkowity wskaźnik przeżycia 95% (74).

W metaanalizie obejmującej 11 badań nierandomizowanych (778 pacjentów chorujących na raka odbytnicy) również wykazano przewagę zabiegów TaTME nad techniką laparoskopowego TME pod względem występowania ciężkich powikłań (69). Jednakże w pracy tej nie stwierdzono różnic w przypadku powikłań śródoperacyjnych, czasu trwania operacji, nieszczelności zespolenia, wystąpienia ropnia w jamie brzusznej, zakażenia miejsca operowanego, reoperacji, długości hospitalizacji, kompletności wycięcia mezorektum, odsetka resekcji R0, liczby pobranych węzłów chłonnych, obwodowego marginesu resekcji CRM i dystalnego marginesu resekcji (69).

Należy podkreślić, że w dotychczasowej literaturze nie ma dostępnych randomizowanych, kontrolowanych badań, które umożliwiłyby precyzyjniejsze zestawienie obydwu technik (69). Aczkolwiek w jednej z ostatnich metaanaliz danych kwestionariuszowych oceny funkcji zwieracza i oddawania moczu, obejmującej jedno randomizowane kontrolowane, badanie kliniczne oraz sześć nierandomizowanych pokazało, że podejście przezodbytowe nie przyczynia się do większej liczby uszkodzeń zwieracza odbytu w porównaniu do laparoskopowego zabiegu TME (75).

1.4.4. Ogólne założenia bezpieczeństwa zabiegów laparoskopowych w leczeniu raka odbytnicy

Współczesne badania pokazują, że zastosowanie techniki robotowej przeprowadzonych przez wyspecjalizowanych chirurgów może skutkować porównywalnymi krótkoterminowymi efektami leczenia jak w operacjach laparoskopowych i tym samym może stanowić alternatywę w chirurgii raka odbytnicy (49,64). W powyższych badaniach porównywano procent możliwych konwersji (procent rozpoczętych zabiegów techniką laparoskopową/robotową, które zostały zakończone techniką „na otwarty”, np. z powodu problemów technicznych) oraz porównywano jakość zabiegu TME, liczbę powikłań i jakość życia (49,64,76).

Zabieg resekcji laparoskopowej u pacjentów z zaawansowanym rakiem odbytnicy może nie spełniać kryterium równoważności wyników onkologicznych w porównaniu z resekcją otwartą (58,60). W szczególności, gdy ocena obydwu typów resekcji obejmowała marginesy dystalne, margines okrężny oraz kompletność wycięcia mezorektum (58,60). W artykule przeglądowym (77) analizowano zabiegi TaTME u pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem w środkowej i dolnej części odbytnicy, porównując liczbę zabiegów TaTME wykonanych przez ośrodki o małym doświadczeniu (MD) w wykonywaniu tych zabiegów (<30 zabiegów) z ośrodkami o dużym doświadczeniu (DD) (>30 zabiegów). Wyniki analizy pokazały, że w ośrodkach z małym doświadczeniem w zakresie zabiegów TaTME było więcej konwersji (4,3% ośr. z MD vs 2,7% ośr.z DD), mniej zabiegów radykalnych (80,5% ośr.z MD vs 89,7% ośr.z DD) oraz więcej wznów miejscowych (8,9% ośr.z MD vs 2,8% ośr.z DD) (77). Należy wspomnieć, że w krajach Europy Zachodniej bezpieczeństwo zabiegów TaTME zapewnia się poprzez ich wykonywanie wyłącznie w centrach wyspecjalizowanych do tego typu zabiegów (78,79).

Bezpieczeństwo zabiegów TATME można również zwiększyć poprzez użycie techniki robotowej. W systematycznym przeglądzie wg (76) porównywano zabiegi TME, robotowe TME (RobTME) z laparoskopowymi zabiegami TME (LapTME) oraz zabiegami TaTME u pacjentów z rakiem położonym w części środkowej i dolnej odbytnicy. Wykazano, że nie było różnicy między tymi trzema podejściami chirurgicznymi pod względem częstości zajęcia marginesu radialnego CRM, jak również drugorzędowymi punktami końcowymi takimi jak odległość guza od marginesu CRM, dystalne marginesy resekcji, dodatnie dystalne marginesy resekcji oraz kompletność usuniętego mezorektum wg klasyfikacji Quirk'a (39) i liczby usuniętych węzłów chłonnych (76). Okazało się, jednakże, że najlepsze wyniki pod względem kompletności wycięcia mezorektum osiągnięto w przypadku techniki robotowa RobTME 1,9% w porównaniu do warunków dot. zabiegów LapTME (9,6%) oraz TaTME (5,6%). Wyniki analizy pokazały ponadto, że bezpieczeństwo leczenia onkologicznego było najwyższe w zabiegach RobTME, biorąc pod uwagę dodatni margines radialny CRM, kompletność wycięcia mezorektum, odsetek zajęcia marginesu oraz wielkość marginesu dystalnego resekcji (DRM) (76).

1.4.5. Porównanie technik chirurgicznych w zakresie bezpieczeństwa

W pracy przeglądowej wg Lei i współpracowników (80) wykazano, że w zabiegach TaTME osiąga się podobne bezpieczeństwo leczenia operacyjnego i podobne końcowe wyniki leczenia jak przy użyciu laparoskopowego TME. Jednakże użycie techniki TaTME prowadziło do mniejszego odsetka dodatnich marginesów CRM, mniejszej utraty krwi, krótszych hospitalizacji, mniejszej liczby konwersji, ponownych hospitalizacji oraz mniejszej liczby 30-dniowych powikłań pooperacyjnych. W literaturze badacze zauważają, że pomimo braku badań randomizowanych większość dotychczasowych analiz zabiegów TaTME prowadzi do wniosku, że technika ta stanowi bezpieczną metodę chirurgicznego leczenia raka odbytnicy (81). Niemniej jednak w chwili obecnej nie ma dostatecznej liczby badań pozwalających na wypracowanie jednoznacznych zaleceń do zastosowania techniki TaTME w chirurgii raka odbytnicy (82,83)

1.4.6. Ustalenie wskazań dla zabiegu TaTME

Dotychczasowym standardem leczenia w usuwaniu guzów nowotworowych położonych w dolnej części odbytnicy jest zabieg całkowitego usunięcia mezorektum TME (*ang. Total Mesorectal Excision*), zabieg TME z dostępu otwartego od strony jamy brzusznej lub zabieg laparoskopowy (84). W przypadku laparoskopowego zabiegu TME istnieje ryzyko konwersji do zabiegów otwartą techniką chirurgiczną, a tym samym zwiększeniem liczby komplikacji i gorszymi wynikami leczenia (84). Podstawowymi przyczynami konwersji są trudności w ekspozycji pola operacyjnego szczególnie w miednicy u mężczyzn, jak i u otyłych chorych z niskim guzem odbytnicy (85). U części chorych z ultraniskimi guzami odbytnicy, nie naciekającymi na zwieracze jedynym możliwym zabiegiem jest amputacja odbytnicy APR/ASAR.

Wprowadzona w Dolnośląskim Centrum Onkologii w 2016 roku laparoskopowa technika operowania z połączonym dostępem przezbrzusznym i przezodbytowym umożliwia resekcję nisko położonych guzów z możliwością zachowania zwieraczy (86). Podejście przezodbytowe do całkowitej resekcji mezorektum zaproponował po raz pierwszy Marks (87) opracowując technikę TATA (86). Spopularyzował tą metodę pod nazwą TaTME w 2010 roku Lacy (65) ze współpracownikami. Technika ta umożliwia dokładniejsze preparowanie tkanek, zapewniając odpowiednią wizualizację pola operacyjnego poprzez dostęp endoskopowy przezodbytowy, co przyczynia się do lepszej jakości wyciętego mezorektum przy zachowaniu prawidłowych obwodowych i dystalnych marginesów (85). Metoda TaTME mimo, że wymaga

czasowego wyłonienia ileostomii protekcyjnej (88), to umożliwi odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego w okresie kilku miesięcy od zabiegu operacyjnego.

W praktyce chirurgicznej do tej pory nie ustalono jednoznacznych zaleceń co do zastosowania metody operacyjnej TaTME w leczeniu raka odbytnicy. Jednakże badania pokazują, że zastosowanie techniki taTME u chorych z nisko położonym rakiem odbytnicy przyczynia się do zmniejszenia liczby powikłań, polepszenia krótkoterminowych wyników onkologicznych, jak również polepszenia jakości życia. Co więcej, podkreśla się, że w leczeniu raka odbytnicy z wykorzystaniem techniki chirurgicznej TaTME operator ma lepszą kontrolę pola operacyjnego a przez to możliwość zapewnienia prawidłowych marginesów resekcji oraz zaoszczędzenia splotów nerwowych (46,47). W porównaniu do zabiegów otwartych podkreśla się również korzyści w postaci szybszego powrotu do zdrowia (85).

Jak dotychczas nie ma zbyt wielu badań porównujących krótkoterminowe wyniki około- i pooperacyjne oraz kwestie bezpieczeństwa wynikające z użycia dostępu przezodbytowego. W związku z tym postuluje się konieczność poszerzenia obecnego stanu wiedzy na temat metody TaTME w leczeniu raka odbytnicy (89). Próby wypełnienia luk wiedzy na temat nowej techniki operacyjnej powinny dotyczyć przede wszystkim ustandaryzowania zaleceń, procesu chirurgicznego, monitorowania jakości zabiegu, powikłań oraz rekomendowanej platformy sprzętowej i narzędzi chirurgicznych. W literaturze podkreśla się ponadto konieczność prowadzenia badań w zakresie odległych wyników onkologicznych i jakości życia w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności techniki TaTME. Kolejną ważną kwestią jest pozyskiwanie wiarygodnych danych o wysokiej jakości, pochodzących z dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych. Ostatecznie uzyskiwane rezultaty badawcze powinny skutkować rzetelnym i wszechstronnym programem szkoleniowym dla zespołów operacyjnych oraz monitorowaniem krzywej uczenia się operatorów (89).

2. CELE PRACY

Głównym celem pracy jest porównanie techniki operacyjnej całkowicie laparoskopowej metody TaTME i metody TaTME wspomaganą chirurgią otwartą w dostępie od strony jamy brzusznej z uwzględnieniem powikłań około i pooperacyjnych. W niniejszej pracy zaproponowano następujące szczegółowe cele:

1. Porównanie czasu zabiegu przy użyciu obu technik.
2. Porównanie czasu hospitalizacji.

3. Ocena predyktorów leczenia techniką TaTME.
4. Analiza powikłań w obu technikach wg. Clavien-Dindo.
5. Analiza nieszczelności zespołów.
6. Analiza wybranych parametrów morfotycznych i biochemicznych krwi.
7. Analiza marginesów resekcji – obwodowego, proksymalnego i dystalnego.

3. MATERIAŁY I METODY

W badaniu udział wzięło 87 pacjentów, w tym 18 kobiet i 69 mężczyzn w wieku od 31 do 86 lat ($M = 62.37$; $SD = 10.09$), poddanych leczeniu chirurgicznemu z rozpoznaniem nisko położonego raka odbytnicy. Badanie przeprowadzono w Dolnośląskim Centrum Onkologii od maja 2016 r. do marca 2020 r. Z dniem 31 grudnia 2021 r. nastąpiło połączenie samodzielnych publicznych zakładów opieki zdrowotnej, tj. Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu z Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu, które przekształciło się w Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii. Badanie wykonano w dwóch grupach poddanych przezodbytowej laparoskopowej resekcji odbytnicy TaTME lub przezodbytowej resekcji odbytnicy TaTME wspomaganą chirurgią otwartą (74). Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu na przeprowadzenie badania (Nr KB-289/2019). Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej. Do zabiegów zakwalifikowano pacjentów z diagnozą nisko położonego raka odbytnicy, w tym przypadku do sześciu centymetrów od połączenia odbytowo-odbytniczego, mierzonego na podstawie obrazowania MRI oraz badania *per rectum*. Ponadto kryterium włączenia do badania było zachowanie prawidłowej funkcji zwieracza określanej na podstawie wywiadu w kierunku zaburzeń w trzymaniu gazów i stolca, badania przedmiotowego określającego czynność zwieraczy *per rectum* oraz potwierdzenia za pomocą manometru anorektalnego (sfinkomanometru). W przypadku pomiarów sfinkomanometrem oceniano wartości spoczynkowego, uśrednionego i maksymalnego napięcia zwieracza. Kryterium wyłączenia z badania były zdiagnozowane zaburzenia funkcji zwieracza oraz rozpoznanie nacieku nowotworu na zwieracz.

3.1. Procedury i diagnostyka laboratoryjna

Stan zdrowia pacjentów oceniano na podstawie klasyfikacji WHO. W badaniu uwzględniano wskaźnik masy ciała (BMI). Ryzyko powikłań szacowano wg skali anestezjologicznej Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (ASA). W ocenie

stopnia zaawansowania nowotworu uwzględniano klasyfikację cTNM (patrz Tabela 1-1). Określano położenie guza względem zwieracza oraz połączenia odbytowo-odbytniczego w centymetrach. W badaniu oceniano również, czy pacjenci byli poddani leczeniu przedoperacyjnemu.

Krótkoterminowe wyniki onkologiczne oceniano na podstawie badania histopatologicznego, w którym brano pod uwagę obwodowy margines resekcji (CRM), dystalny margines resekcji (DRM, ang. *distal resection margin*), oraz proksymalny margines (PRM, ang. *proximal resection margin*). Pomiary marginesów pozwoliły określić skuteczność przeprowadzonego leczenia chirurgicznego. W ocenie histopatologicznej uwzględniano ponadto liczbę pobranych węzłów chłonnych. W analizie powikłań okołoperacyjnych uwzględniono typ zabiegu chirurgicznego (laparoskopowa technika TaTME vs TaTME z wsparciem techniką otwarta), typ zespolenia, czas operacji, utratę krwi, wyłonienie ileostomii protekcyjnej, liczbę reoperacji, długość pobytu w szpitalu (90), rehospitalizację z powodu powikłań. Klasyfikację powikłań pooperacyjnych oceniano, posługując się 7-stopniową skalą Clavien-Dindo (3,5,69). Skalę tę wykorzystuje się w codziennej praktyce chirurgicznej do kompleksowego raportowania powikłań pooperacyjnych (91). System diagnostyki powikłań CD ułatwia standaryzację i porównywanie wyników klinicznych oraz umożliwia monitorowanie leczenia chirurgicznego (69). Dodatkowo w badaniu analizowano powikłania w postaci nieuszczelności zespolenia (NZ) (90).

W celu analizy postawionych założeń badawczych uwzględniono diagnostykę obrazową, w tym badanie obrazowe MRI miednicy oraz badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz szereg analiz laboratoryjnych, (3,5): stężenia markera nowotworowego CEA w surowicy, oznaczenie morfologii krwi z rozmazem (w tym HGB, WBC), określenie wskaźników układu krzepnięcia. Dodatkowo określano poziom białka, poziom kreatyniny, poziom mocznika. Pacjenci do leczenia onkologicznego byli kwalifikowani przez konsylium wielospecjalistyczne.

3.2. Wyposażenie i organizacja sali operacyjnej w DCO

W celu przeprowadzenia zabiegu TaTME salę operacyjną w ośrodku DCO wyposaża się w dwie wieże laparoskopowe z torem wizyjnym 4K Visera Olympus (Olympus Europa SE & Co. KG, Hamburg, Germany) z przeznaczeniem do dostępu brzuszego oraz dostępu przezodbytowego toru wizyjnego z optyką Endoeye Flex 10mm Olympus (Olympus Europa SE & Co. KG, Hamburg, Germany). Zabiegi operacyjne wykonuje się w sposób równoczesny

przez dwa zespoły chirurgów (minimum dwóch chirurgów przydzielonych do każdego dostępu) oraz zespołu instrumentariuszek. W przypadku operacji z dostępem „od dołu” operuje na zmianę dwóch chirurgów, posiadających doświadczenie w zabiegach kolorektalnych, wykonywanych zarówno w ramach chirurgii otwartej, jak i laparoskopowej (patrz Rycina 3-1 i 3-2).



Rycina 3-1 Wyposażenie sali operacyjnej DCO w czasie zabiegu TaTME z dwoma dostęпами. Jako tor wizyjny od strony jamy brzusznej użyto systemu firmy Olympus, wyposażony w kamerę o kącie widzenia 30° o rozdzielczości 4K oraz monitor o przekątnej 55 cali.

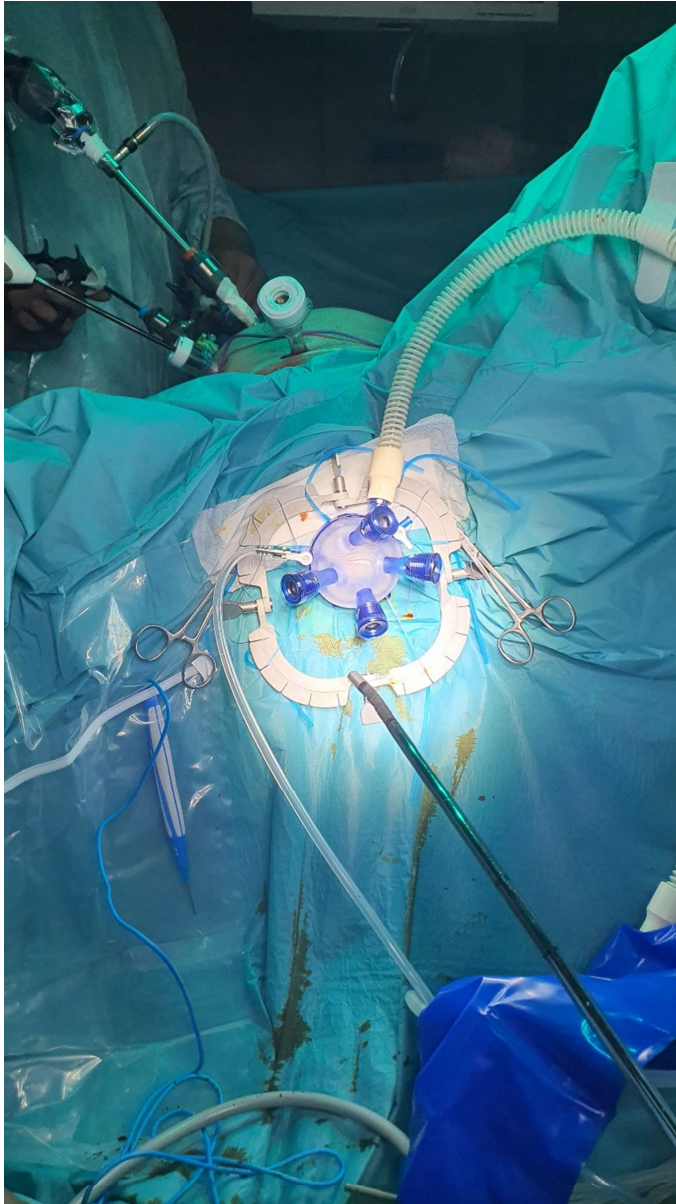
W celu rozpoczęcia zabiegu operacyjnego pacjent układany jest w pozycji ginekologicznej, tzw. pozycja Loyd Davis w butach Alena (51,65). W zabiegach z dostępem „od dołu” obraz pola operacyjnego z toru wizyjnego wyświetla się na monitorze ulokowanym nad głową pacjenta. Zespół operujący z dostępem brzuszny korzysta z drugiego monitora ustawionego po lewej stronie względem operowanego pacjenta.



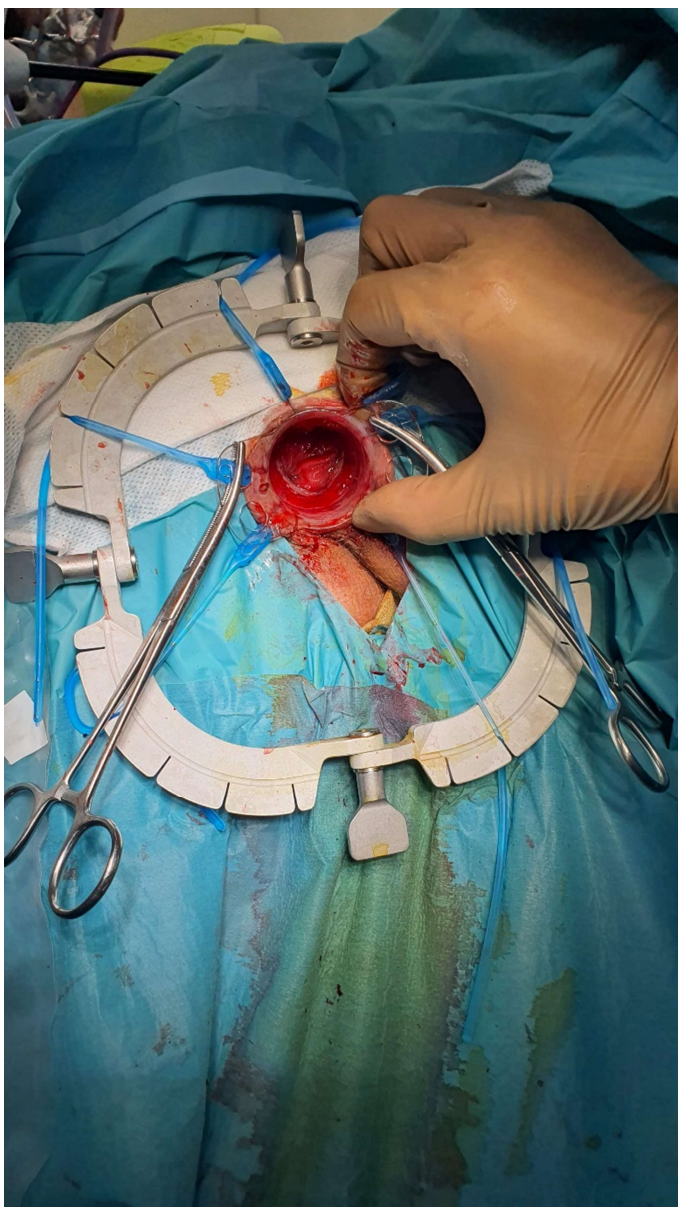
Rycina 3-2 Wyposażenie sali operacyjnej w DCO w czasie zabiegu TaTME z dwoma dostęпами. Obecne są dwa zespoły chirurgiczne z instrumentariuszkami dysponującymi osobnymi zestawami narzędzi.

W technice laparoskopowej wykorzystuje się standardowe narzędzia chirurgiczne takie jak: grasper atraumatyczny, haczyk, urządzenie odsysające. Jako tor wizyjny od strony jamy brzusznej użyto systemu firmy Olympus, wyposażonego w kamerę o kącie widzenia 30° o rozdzielczości full HD lub 4K oraz monitor o przekątnej 55 cali. Przy wykonywanych czynności elektrokoagulacji i zamykaniu naczyń użyto monopolarnego haczyka oraz urządzenia wysokiej energii do zamykania naczyń LigaSure (Medtronic, Minneapolis, MN USA).

Zabieg z dostępem „od dołu” rozpoczyna się od założenia retraktora o rozmiarze dostosowanym do pacjenta z haczykami mocowanymi do tkanek zwieracza odbytu (patrz Rycina 3-3, 3-4). Retraktor przymocowuje się do odbytu za pomocą 6-ciu elastycznych taśm Lone Star Disposable Retractors - CooperSurgical (CooperSurgical, Inc., Trumbull, CT USA) w celu zapewnienia dostępu operacyjnego i zabezpieczenia zwieracza przed nadmiernym rozciągnięciem i uszkodzeniem. Pole operacyjne dla narzędzi laparoskopowych w zabiegach „od dołu” zabezpiecza się platformą dostępową GelPOINT Patch, a także w części przypadków za pomocą portu TEM (Transanal Endoscopic Microsurgery, Richard Wolf GmbH, Niemcy). Platforma GelPOINT (Applied Medical, CA, USA) umożliwia wprowadzanie do pola operacyjnego maksymalnie do 4 narzędzi chirurgicznych.



Rycina 3-3 Port dostępowy wprowadzony do odbytnicy, używany w trakcie wykonywania procedury TaTME. Wokół portu widoczna ramka reaktora.



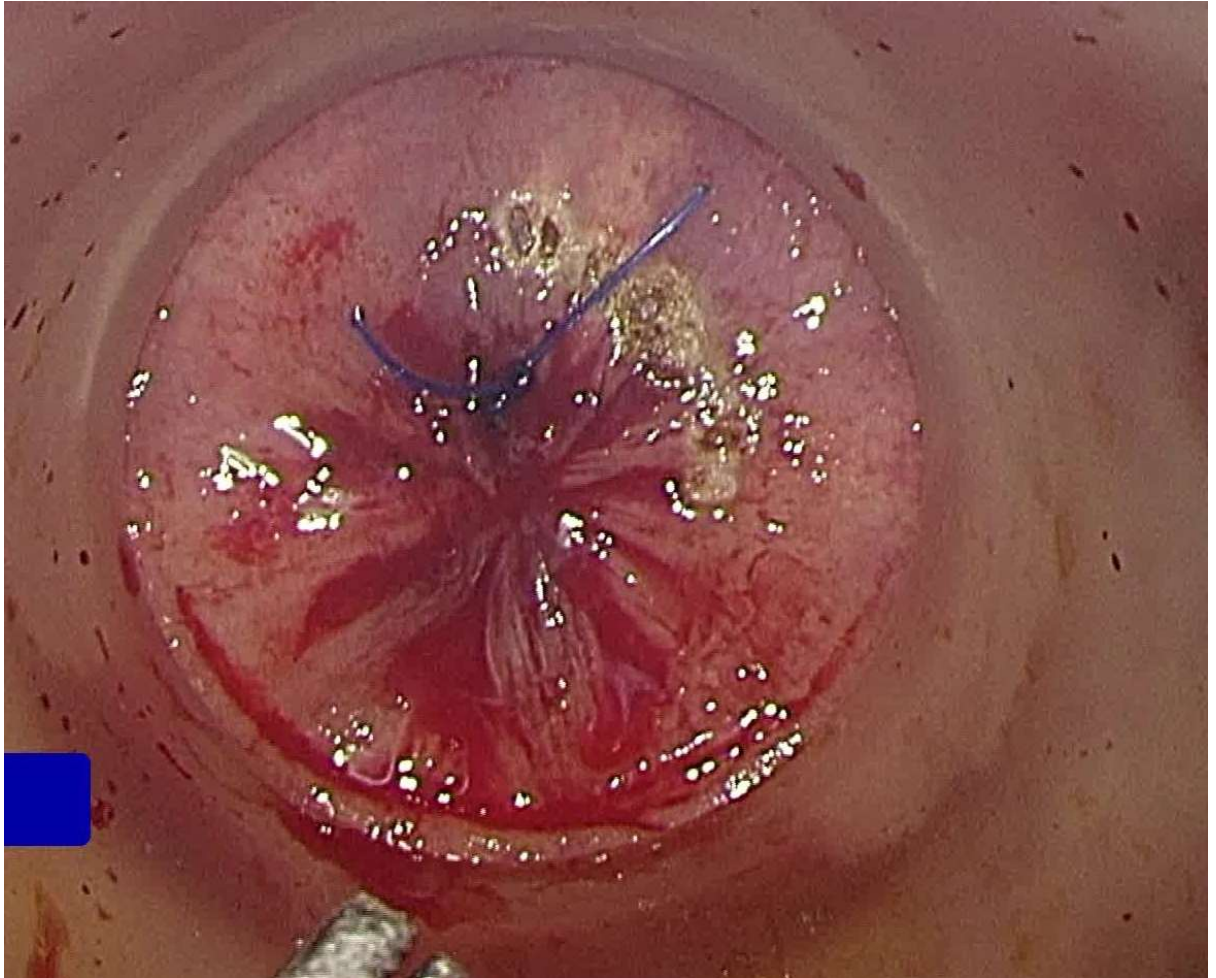
Rycina 3-4 Retraktor LoneStar z haczykami w czasie zabiegu TaTME.

W zabiegu z dostępem „od dołu” stosuje się tor wizyjny Olympus z kamerą o ruchomej głowicy lub kamerą sztywną o kącie widzenia 30 °. Przy prowadzeniu zabiegów operacyjnych z niewielkim polem operacyjnym stosuje się ewakuację ciągłą dymu z elektrokoagulacji, minimalizując przerwy oddymiania oraz utrzymując stałe ciśnienie odmy do zachowania dobrej widoczności oraz utrzymania stabilnego widoku pola operacyjnego (uniknięcia efektu „pulsującego pola operacyjnego” (51)). W celu niwelowania ruchów pulsujących pola operacyjnego stosuje się platformę dostępową GelPOINT Patch z workiem rezerwuarowym. Do celów oddymiania oraz wytworzenia nadciśnienia stosuje się insuflator ze zintegrowanym systemem oddymiania firmy Olympus. W czasie zabiegu do elektrokoagulacji wykorzystuje się standardowy, monopolarny haczyk.

3.3. Przebieg leczenia chirurgicznego

W ośrodku zabiegi operacyjne TaTME z wykorzystaniem dostępu brzuszego „dostępu od góry” rozpoczyna się od uzyskania dostępu operacyjnego; w przypadku zabiegu „na otwarto” „otwiera się jamę brzuszną z cięcia pośrodkowego. Zabieg techniką laparoskopową „od góry” rozpoczyna się od wkłucia igły Veressa w punkcie Palmera (51,92) celem wytworzenia odmy lub bezpośredniego wprowadzenia trokara optyki techniką Hassona (93,94). Następnie po wytworzeniu odmy do jamy brzusznej wprowadza się dwa trokary robocze. Po uzyskaniu dostępu do jamy brzusznej uwalnia się ewentualne zrosty i ocenia się narządy jamy brzusznej pod kątem obecności zmian przerzutowych, które mogą być przeciwwskazaniami do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego. Po zbadaniu jamy brzusznej zespół rozpoczyna zabieg. Preparowanie jelita rozpoczyna się od lokalizacji żyły kręzkowej dolnej przy dolnym brzegu trzustki. W dalszym etapie preparowanie odbywa się techniką „od środka na zewnątrz”. Stosowane jest wysokie podwiązanie tętnicy kręzkowej dolnej oraz pełne uruchomienie zagięcia śledzionowego okrężnicy. Zapewnia to uzyskanie wystarczająco mobilnej części jelita grubego oraz daje możliwość zespolenia jelita grubego z kikutem odbytnicy bez nadmiernego napięcia zespalanych części jelita. Ponadto pozwala to zmniejszyć ryzyko rozejścia zespolenia (44,45,66).

Po wytworzeniu odmy drugi zespół operatorów przystępuje do zabiegu TaTME z dostępem „od dołu”. Zespół ten rozpoczyna pracę od retrakcji zwieracza odbytu i wprowadzenia do odbytnicy platformy GelPOINT Patch dla dostępu laparoskopowego. Następnie operator ręcznie, pod kontrolą wzroku, wykorzystując nić monofilamentową, nierozpuszczalną wykonuje tzw. szew kapciuchowy (ang. *pure-stiring*) (51,92), celem zamknięcia światła dystalnego od guza odcinka jelita grubego (patrz Rycina 3-5). Przy zakładaniu wyżej opisanego szwu istotne jest zachowanie symetrii okrężnej szwu, a także dobór gęstości szycia w taki sposób, aby za każdym razem objąć przeciągnięciem nici pełną grubość ściany jelita, a w końcowym etapie szycia dociągnąć szew na tyle mocno, aby zachować szczelność zeszytego jelita oraz nie dopuścić do uszkodzenia szytych tkanek. Należy podkreślić, że nieszczelność zamknięcia w późniejszych fazach zabiegu może utrudniać uzyskanie odpowiedniego poziomu nadciśnienia w polu operacyjnym, jak również doprowadzić do rozdęcia esicy, utrudniając operowanie od strony brzusznej.



Rycina 3-5 Szew kapciuchowy zamykający światło jelita, założony na kikut odbytnicy. W centralnej części widoczna końcówka szwu monofilamentowego. Na obwodzie markowanie miejsca odcięcia jelita, wykonywane haczykiem monopolarnym (51,86).

W dalszym etapie płucze się kikut odbytnicy za pomocą roztworu Braunol (51,92). Następnie wykonuje się pełnościennie, okrężne przecięcie jelita, dystalnie od miejsca założenia szwu. W sytuacjach szczególnych, w przypadku bardzo nisko położonych guzów odbytnicy, zabieg nacięcia ściany jelita może poprzedzać założenie szwu kapciuchowego, gdyż pozwala to zwiększyć kontrolę wolnego marginesu dystalnego. Następnie od miejsca zachowanych mięśni zwieracza wykonuje się okrężne preparowanie mezorektum, zachowując ciągłość jego powięzi oraz kontynuuje pracę, usuwając wszystkie przyległe węzły chłonne, aż do osiągnięcia załamka otrzewnej. Preparowanie okrężne odbytnicy wykonuje się miarowo, ostrożnie dokonując cięcia tkanki w równym tempie z każdej strony lub przecinając warstwy tkanki w kolejności od tyłu, od przodu, a następnie po bokach mezorektum.

Zaleca się unikanie asymetrii w preparowaniu tkanki mezorektum, ponieważ może to prowadzić do uszkodzenia nerwów splotów podbrzuszných dolnych (95). Ryzyko powikłań związane z uszkodzeniem nerwów jest większe u mężczyzn, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas preparowania mezorektum w okolicach prostaty z przyległą

cewką moczową, pęcherzykami oraz przewodami nasiennymi wraz z naczyniami i nerwami, pokrytymi powięzią Denoviliersa (47,53). Uszkodzenie w/w struktur u mężczyzn może skutkować zaburzeniami funkcji seksualnych i trzymaniu moczu, zaś u kobiet uszkodzeniami dolnej i środkowej tylnej części ściany pochwy. W końcowym etapie preparowania połączenie pól operacyjnych obu zespołów dokonuje się w okolicy załamka otrzewnej. W ten sposób mezorektum, które zostało przygotowane przez zespół „od dołu”, udostępnia się do odcięcia przez zespół operujący „od góry”.

Następnym etapem w zabiegu laparoskopowym TaTME przed ostatecznym wykonaniem odcięcia jelita jest wykonanie cięcia nadłonowego Phannenstiela (96). W miejscu nacięcia zakłada się port (Alexis Wound Protector-Retractors, Applied Medical, USA), który ma chronić brzegi rany przed wnikaniem wszczepów nowotworowych a także ma umożliwić ponowne wytworzenie odmy. Poprzez założony port wyciąga się część dystalną wypreparowanej odbytnicy wraz z częścią esicy. Następnie zespół operacyjny ocenia stopień ukrwienia jelita grubego z wykorzystaniem systemu do wizualizacji perfuzji tkanek metodą fluorescencji podczerwieni (97,98) (NOVADAQ PINPOINT, Stryker, USA), a następnie wybiera miejsce odcięcia proksymalnego jelita (patrz Rycina 3-6). Tkankę jelita przeznaczoną do odcięcia identyfikuje się za pomocą kamery podczerwieni, podając pacjentowi dożylnie zieleń indocyjaninową. Proksymalne odcięcie odbytnicy z częścią esicy wykonuje się na granicy miejsc dobrze i słabo ukrwionych.



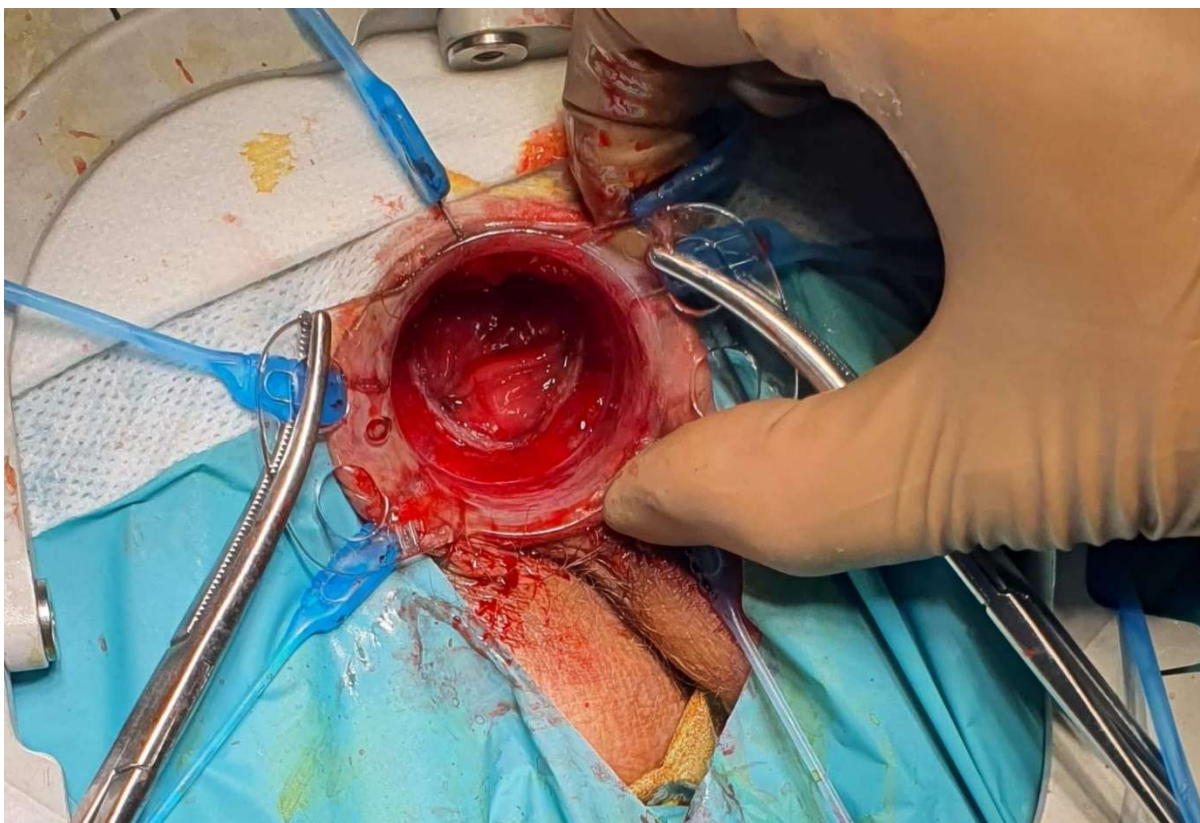
Rycina 3-6 Fragment jelita grubego z odbytnicą, wyciągnięty poprzez port Alexis. Kolor zielony w ścianie jelita jest widoczny w torze wizyjnym z systemem wizualizacji perfuzji tkanek metodą fluorescencji podczerwieni z użyciem zieleni indocyjaninowej (do oznaczenia prawidłowo ukrwionej tkanki).

Następnie wykonuje się zespolenie koloanalne za pomocą szwu mechanicznego lub ręcznego. Szycie mechaniczne wymaga użycia kowadełka staplera, które zakłada się na końcową część wyłonionego przez port jelita grubego, obszywając je nicią monofilamentową, nierozpuszczalną 2-0. W tym samym czasie zespół operacyjny „od dołu” zakłada szew kapciuchowy na kikut dystalny odbytnicy. Operator dociąga szew na tyle silnie, aby wytworzyć odmě a następnie zakłada stapler (patrz Rycina 3-7). Następnie zespół z dostępem „od góry” umieszcza jelito w jamie brzusznej, zamykając port i ponownie wytwarzając odmě. Zespół „od dołu” łączy kowadełko z pozostałą częścią staplera i po odpowiedniej adaptacji tkanek wykonuje zespolenie za pomocą staplera o średnicy 33 mm (stapler AutoSuture EEA, Medtronic, USA) (92). Następnie wykonuje się test szczelności zespolenia poprzez wytworzenie odmy w jamie otrzewnej. W przypadku stwierdzenia nieszczelności wykonuje się dodatkowo ręcznie pojedyncze szwy uszczelniające. W zabiegach TaTME zespolenie ręczne stosuje się wówczas, gdy nie ma możliwości zespolenia staplerem. Warunki te zachodzą w sytuacjach, gdy dystalny kikut odbytnicy jest zbyt krótki. To oznacza: (1) ryzyko szycia na całym obrzeżu; (2) ryzyko nieszczelności - brak możliwości szycia pełnej grubości ściany odbytnicy; (3) ryzyka mechanicznego uszkodzenia mięśnia zwieracza

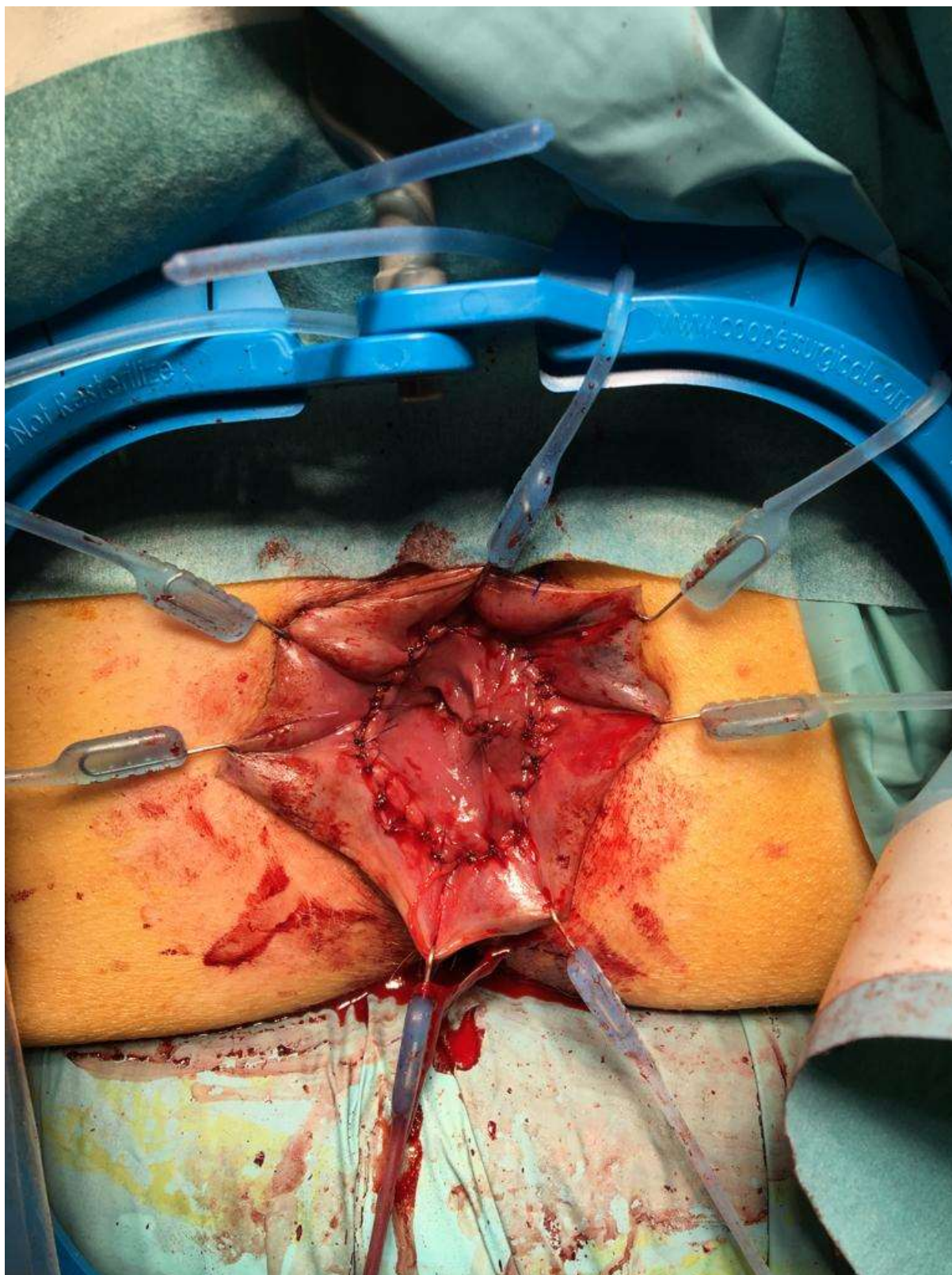
staplerem. Zabieg „od dołu” kończy się wykonaniem zespolenia ręcznego (patrz Rycina 3-8), które wykonuje się szwami pojedynczymi z użyciem nici monofilamentowej 3-0 (86).



Rycina 3-7 Zespolenie staplerowe wykonywane przez zespół „od dołu” po połączeniu kowadelka ze staplerem. Do zespolenia użyto widoczny stapler 33-mm (AutoSuture EEA do hemoroidów i wypadnięć z serii DST, Medtronic, USA).



Rycina 3-8 Zespoleńie uwidocznione w anoskopie wykonane przy użyciu staplera. Wokół anoskopu widoczne elastyczne linki z haczykami oraz ramkę reaktora.



Rycina 3-9 Zespolenie koloanalne na poziomej linii grzebieniastej po zabiegu TaTME z powodu niskiego raka odbytnicy. Zespolenie wykonano szwami pojedynczymi, nicią rozpuszczalną monofilamentową 3-0. Do uzyskania dobrej ekspozycji pola operacyjnego użyto reaktora LoneStar.

W następnym etapie zabiegu TaTME zespół „od góry” wykonuje się ileostomię odbarczającą (99) umiejscowioną po prawej stronie jamy brzusznej. Miejsce wyłonienia stomii zaznacza na skórze przed zabiegiem pielęgniarka stomijna. Wyłanianie ileostomii protekcyjnej jako standardowe postępowanie w zabiegu TaTME zostało wprowadzone w celu uniknięcia ciężkich powikłań związanych z nieszczelnością zespolenia oraz zwiększeniem szansy dla powodzenia leczenia oszczędzającego zwieracze (99). Następnie usuwa się trokary, a w przypadku trokarów o większej średnicy (10 mm lub wyżej) zakłada się szwy powięziowe i skórne. Miejsce cięcia nadłonowego zamyka się warstwowo, rozpoczynając szycie kolejno szwem ciągłym na otrzewną, następnie szwem powięzi (nić pętla 1-0) i kończąc szyciem tkanki podskórnej i skóry szwami pojedynczymi.

3.4. Analiza statystyczna

W pierwszym kroku analizy statystycznej dokonano charakterystyki badanej próby pod względem zmiennych ujętych w badaniu. Dane jakościowe przedstawiono w postaci liczb (n) i odsetków (%). Dane ilościowe (np. czas trwania choroby) przedstawiano w postaci średniej (M) i odchylenia standardowego (SD), mediany (Me), dolnego ($Q1$) i górnego kwartyła ($Q3$) oraz wartości skrajnych (Min-Max). Normalność rozkładu zmiennych ilościowych oszacowano za pomocą testu Shapiro-Wilka.

W celu sprawdzenia, czy w zależności od zastosowanej techniki (TaTME + otwarta vs TaTME + laparoscopia) grupy pacjentów różnią się między sobą w zakresie analizowanych zmiennych zależnych ilościowych wykonano testy istotności różnic międzygrupowych. W zależności od wyników testu normalności rozkładu zmiennych w analizowanych grupach ocenianej za pomocą testu Shapiro-Wilka (W) zastosowano testy t-Studenta lub nieparametryczny test U Manna-Whitneya. W celu ustalenia, czy istnieje zależność pomiędzy zmiennymi zależnymi kategorialnymi a zastosowaną techniką operacji (TaTME + otwarta vs TaTME + laparoscopia) wykonano testy niezależności χ^2 .

Do określenia istotnych predyktorów zastosowania techniki TaTMe laparoscopia przeprowadzono analizę regresji logistycznej. Zastosowano procedurę bootstrappingu, aby poradzić sobie z brakiem normalności rozkładu danych (100). Wyznaczono 95% przedziały ufności z poprawką na skośność (ang. *bias-corrected and accelerated bootstrap confidence intervals*; BCa) (100). W celu uzyskania wystarczająco dokładnych 95-procentowych przedziałów ufności BCa, przeprowadzono 5 000 prób bootstrapowych (101). Zmienne mierzone na skali porządkowej zostały przekodowane przy użyciu metody Dummy Coding

(zmienne kodowane: 0 = nie, 1 = tak). W modelu uwzględniono zmienne społeczno-demograficzne (płeć, wiek) oraz zmienne kliniczne (WHO, ASA, BMI, odległość od zwieracza, odległość od połączenia odbytowo odbytniczego [cm]). W modelu grupę odniesienia dla zmiennej płeć stanowiły kobiety, dla zmiennej WHO pacjenci zdrowi, dla zmiennej ASA grupą referencyjną były osoby z kategorią „1”. Ze względu na fakt, że tylko jedna osoba miała kat. ASA = 4, włączono ją do grupy ASA = 3.

W kolejnym kroku analizowano skuteczność techniki TaTMe laparoscopia, oceniając zmiany w wybranych parametrach. Przeprowadzono serię dwuczynnikowych analiz wariancji w schemacie mieszanym (technika (2) x czas pomiaru (3)). Zmienna technika była czynnikiem międzyobiektywnym (TaTMe laparoscopia vs TaTMe otwarta), a zmienna czas pomiaru była czynnikiem wewnątrzobiektywnym (pomiar przy przyjęciu vs po operacji vs przy wypisie). Weryfikowano wpływ obu czynników na zmienne zależne: poziom białka całkowitego, HGB, WBC, mocznika i kreatyniny. Sprawdzono normalność rozkładu dla obu grup w każdym z trzech pomiarów analizowanych zmiennych za pomocą testu W Shapiro-Wilka. W przypadku niespełnienia założenia o normalności rozkładu dokonano analizy przypadków odstających. W przypadku wykrycia obserwacji odstającej dokonano analizy normalności rozkładu po usunięciu obserwacji. Jeśli zabieg ten nie przyniósł pożądanych efektów w zakresie rozkładu analizowanej zmiennej, wartości zmiennej były poddane transformacji Box–Cox’a. Założenie o równości macierzy kowariancji sprawdzano za pomocą testu Boxa. Stwierdzenie nieistotnego statystycznie wyniku testu Boxa pozwalało na przeprowadzenie analizy wariancji. Założenie o sferyczności wariancji weryfikowano za pomocą testu *W* Mauchly’ego. Istotny statystycznie wynik testu wskazuje na niespełnienie założenia o sferyczności. W takim przypadku, w celu zminimalizowania skutków braku sferyczności, zastosowano poprawkę Greenhouse-Geisser (G-G). Istotne statystycznie wyniki testu ANOVA wskazujące, że przynajmniej jeden spośród trzech dokonanych pomiarów analizowanych parametrów, różni się istotnie od pozostałych, wymagały zastosowania porównań wielokrotnych. W tym celu wykorzystano testy post-hoc z poprawką Bonferroni’ego, który oparty jest na statystyce *t* Studenta i koryguje obserwowany poziom istotności ze względu na fakt realizacji porównań wielokrotnych.

W celu określenia istotnych predyktorów czasu pobytu w szpitalu i długości trwania zabiegu przeprowadzono analizę regresji wielozmiennowej. Zastosowano procedurę bootstrappingu, aby uwzględnić brak normalności rozkładu danych (100). Wyznaczono 95% przedziały ufności z korektą na skośność (ang. *bias-corrected and accelerated bootstrap confidence intervals*; BCa) (100). W celu uzyskania wystarczająco dokładnych 95-procentowych BCa, przeprowadzono 5 000 prób bootstrapowych. Podczas estymacji

parametrów modelu przeprowadzono odpowiednie testy w celu sprawdzenia, czy pomiędzy zmiennymi nie występuje współliniowość. Obliczono współczynniki inflacji wariancji (VIF). Statystyka VIF dostarcza miary współliniowości między predyktorami w analizie regresji wielokrotnej. Ogólna zasada mówi, że VIF wyższy niż 10 wskazuje na wysoką korelację pomiędzy predyktorami. Jednakże, zgodnie z bardziej restrykcyjnymi kryteriami w literaturze, potencjalny problem współliniowości istnieje, gdy wartość VIF jest większa niż 3 lub 5. Aby sprawdzić, czy założenie o niezależności reszt zostało spełnione, oszacowano statystykę Durбина-Watsona. Wartość tej statystyki może się wahać od 0 do 4 i sugeruje, że wartości mniejsze niż 1 lub większe niż 3 wskazują na problemy ze spełnieniem założenia o niezależności reszt. W modelu uwzględniono następujące zmienne: wiek, technika operacji, leczenie przedoperacyjne, nieszczelność zespolenia, zespolenie (ręczne vs stapler), WHO, odległość od połączenia odbytowo odbytniczego [cm].

3.5. Zaobserwowane powikłania

Szczegółowych rodzajów powikłań nie uwzględniono w analizie statystycznej z uwagi na ich bardzo duże zróżnicowanie i małą liczebność rozpoznań (patrz Tabela 3-1).

Tabela 3-1 Zaobserwowane liczebności dla poszczególnych powikłań.

L.P.	Typ powikłania	Liczebność
1.	Krwawienie, martwica zespolenia, niewydolność krążenia, uszkodzenie mięśnia sercowego, niewydolność oddechowa, duszność, trudności w odksztuszaniu, zgon	1
2.	Atonia jelit/ wymioty leczone zachowawczo	3
3.	Zakażenie układu moczowego (ZUM)	2
4.	Atonia pęcherza moczowego/ trudności w oddawaniu moczu	2
5.	Wodobrzusze w przebiegu marskości wątroby	1
6.	Ropnie wewnątrzbrzuszne wymagająca reoperacji	1
7.	Jatrogenne uszkodzenie jelita cienkiego	1
8.	Krwawienie z okolicy zespolenia z miejscową martwicą śluzówki	1
9.	Zaostrzenie niewydolności krążenia i nerek	1
10.	Krwawienie z okolicy kości krzyżowej wymagające dwóch reoperacji	1
11.	Anemizacja wymagająca przetoczenia	1
12.	Nieszczelność zespolenia, leczona VAC	2
13.	Nieszczelność zespolenia leczona zachowawczo	2
14.	Nieszczelność zespolenia, ze względu na ropień i rozsiew konwersja do ASAR	1

15.	Opóźniony powrót perystaltyki, krwiałk śród otrzewnowy leczony zachowawczo	1
16.	Neuropraksja kończyny górnej lewej, niedrożność przewodu pokarmowego leczony operacyjnie	1

4. WYNIKI BADAŃ

4.1. Statystyki opisowe próby badawczej

W analizie uwzględniono 87 pacjentów z diagnozą nisko położonego raka odbytnicy w wieku od 31 do 86 lat ($M = 62.37$; $SD = 10.09$). Większość badanych stanowili mężczyźni ($n = 69$; 79.31%). Opis badanej próby przedstawiono w Tabeli 4-1.

Tabela 4-1 Opis statystyczny badanej próby ($N = 87$)

Zmienna	N	M	SD	Mdn.	Min	Max	Q1	Q3
Wiek	87	62.37	10.09	63.00	31.00	86.00	58.00	69.00
BMI	87	26.37	3.31	25.97	19.50	37.25	24.39	27.80
Sfinktomanometria spoczynkowa ARD [mmhg]	84	15.04	15.286	10.00	0	70	1.00	21.50
Sfinktomanometria wysiłkowa AMD [mmhg]	84	130.13	70.136	120.00	25	300	72.50	183.25
Sfinktomanometria średnia Mittel [mmhg]	84	63.51	39.385	60.50	9	199	32.75	88.00
Odległość od zwieracza cm	87	3.86	1.85	4.00	0.00	8.00	3.00	5.00
Odległość od połączenia odbytowo odbytniczego [cm]	86	2.55	1.55	3.00	0.00	6.00	1.00	4.00
Czas zabiegu w [min]	87	216.38	50.06	210.00	120.00	365.00	180.00	245.00
Pobyt w szpitalu [dni]	87	7.92	6.32	6.00	3.00	50.00	5.00	9.00

Zmienna	Kategoria	Liczność	Procent [%] ^a	Procent [%] ^b
Technika	TaTME + laparoscopia	55	63.22	63.22
	TaTME + otwarta	32	36.78	36.78
Płeć	Kobiety	18	20.69	20.69
	Mężczyźni	69	79.31	79.31
BMI	Norma	31	35.63	35.63
	Nadwaga	46	52.87	52.87
	Otyłość	10	11.49	11.49
WHO	Zdrowi	67	77.01	77.01
	Gorsze zdrowie	20	22.99	22.99
ASA	1	5	5.75	5.75
	2	68	78.16	78.16
	3	13	14.94	14.94
	4	1	1.15	1.15
Leczenie przedoperacyjne	NIE	25	28.74	28.74

	TAK		62	71.26	71.26			
Rodzaj leczenia	RTH		36	41.38	41.38			
	CHTH-2		1	1.15	1.15			
	RTH+CHTH		23	26.44	26.44			
Zespolecie	Wycięcie miejscowe		2	2.30	2.30			
	Stapler		45	51.72	52.94			
	Ręczne		40	45.98	47.06			
Ileostomia protekcyjna	Nie		4	4.60	4.60			
	Tak		83	95.40	95.40			
Clavien-Dindo za pobyt	0		63	72.41	72.41			
	I		5	5.75	5.75			
	II		8	9.20	9.20			
	IIIa		1	1.15	1.15			
	IIIb		6	6.90	6.90			
	IVa		3	3.45	3.45			
	V		1	1.15	1.15			
Clavien-Dindo	lekkie ≤2	76		87.36	87.36			
	ciężkie >2		11	12.64	12.64			
Powikłania wg Clavien-Dindo	Nie		63	72.41	72.41			
	Tak		24	27.59	27.59			
Powikłania okołoperacyjne	Nie		68	78.16	78.16			
	Tak		19	21.84	21.84			
Reoperacja	Nie		77	88.51	90.59			
	Tak		8	9.20	9.41			
Rehospitalizacja z powodu powikłań	Nie		83	95.40	97.65			
	Tak		2	2.30	2.35			
Rozpoznanie histopatologiczne	Adenocarcinoma G2		56	64.37	65.88			
	Adenocarcinoma G1		19	21.84	22.35			
	Adenocarcinoma G3		4	4.60	4.71			
	Niskoźródnicowany rak neuroendokryny		1	1.15	1.18			
	Adenocarcinoma G3 w polipie		1	1.15	1.18			
	Adenocarcinoma w polipie oraz NET G3		1	1.15	1.18			
	Adenocarcinoma mucinous		1	1.15	1.18			
	Adenocarcinoma mucinosum G3		2	2.30	2.35			
	Adenocarcinoma		77	88.51	90.59			
	NEC G3		8	9.20	9.41			
Węzły	N	M	SD	Mdn.	Min	Max	Q1	Q3
Zajęte	83	0,81	1,77	0,00	0,00	7,00	0,00	0,00
Pobrane	84	14,39	6,78	13,00	2,00	40,00	9,00	18,00
Margines radialny [cm]			N		Procent [%]^a		Procent [%]^b	
	Nie		2		2.30		2.35	
	Tak		83		95.40		97.65	
	N	M	SD	Mdn.	Min	Max	Q1	Q3
	54	1,13	0,87	0,95	0,05	5,00	0,50	1,50

Margines proksymalny [cm]		N	Procent [%]^a			Procent [%]^b	
Nie		2	2.30			2.35	
Tak		83	95.40			97.65	
N	M	SD	Mdn.	Min	Max	Q1	Q3
63	17,47	7,39	18,00	0,20	38,00	13,00	22,00
Margines dystalny [cm]		N	Procent [%]^a			Procent [%]^b	
Nie		2	2.30			2.35	
Tak		83	95.40			97.65	
N	M	SD	Mdn.	Min	Max	Q1	Q3
74	2,66	11,88	1,00	0,08	101,00	0,50	1,35
Nieszczelność zespolenia		N	Procent [%]^a			Procent [%]^b	
		78	89.66			91.76	
		7	8.05			8.24	
Leczenie nieszczelności	Nie	4	4.60			57.14	
	Tak	3	3.45			42.86	
Nieszczelność wyleczona	Nie	4	4.60			66.67	
	Tak	2	2.30			33.33	

Adnotacja: ^a – % z odpowiedzi wszystkich badanych; ^b – % z ważnych odpowiedzi

4.2. Wyniki leczenia operacyjnego: technika TaTMe laparoscopia vs TaTMe otwarta

W celu sprawdzenia czy czas zabiegu i długość pobytu w szpitalu różnią się w zależności od zastosowanej techniki wykonano testy istotności różnic międzygrupowych za pomocą t-studenta oraz testu U Mana-Whitneya. Normalność rozkładu zmiennych w analizowanych grupach oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka (*W*). Wyniki przedstawiono w Tabeli 4-2.

4.2.1. Technika TaTMe laparoscopia vs TaTMe otwarta: czas zabiegu

Ze względu na niespełnienie założenia o normalności rozkładu zmiennej czas zabiegu w grupie TaTMe + otwarta ($W_{TaTMe + otwarta}(32) = .91, p = .013$; $W_{TaTMe + laparoscopia}(55) = .98, p = .674$) przeprowadzono nieparametryczny test dla dwóch prób niezależnych Test U Manna-Whitneya. Wyniki testu pokazały, że czas zabiegu był istotnie dłuższy w przypadku techniki TaTMe + laparoscopia ($M_{rang} = 50.61, M = 230.00, SD = 49.23$) niż w przypadku techniki TaTMe + otwarta ($M_{rang} = 32.64, M = 192.97, SD = 42.86$), $U = 516.500, p = .001$ (zob. Tabela 4-2).

4.2.2. Technika TaTMe laparoscopia vs TaTMe otwarta: pobyt w szpitalu

Ze względu na niespełnienie założenia o normalności rozkładu zmiennej pobyt w szpitalu w obu analizowanych grupach ($W_{TaTMe + otwarta}(32) = .80, p < .001$; $W_{TaTMe + laparoscopia}(55) = .44, p < .001$) przeprowadzono nieparametryczny test dla dwóch prób niezależnych Test U Manna-Whitneya. Wyniki testu wskazały, że pobyt w szpitalu był istotnie dłuższy w przypadku techniki TaTMe + otwarta ($M_{rang} = 63.69, M = 9.44, SD = 3.50$) niż w przypadku techniki TaTMe + laparoscopia ($M_{rang} = 32.55, M = 7.04, SD = 7.38$), $U = 250.000, p = .001$.

4.2.3. Technika TaTMe laparoscopia vs TaTMe otwarta: wolny margines proksymalny (CRM)

Rozkład zmiennej wolny margines proksymalny spełniał założenia o normalności w obu analizowanych grupach ($W_{TaTMe + otwarta}(22) = .98, p = .815$; $W_{TaTMe + laparoscopia}(41) = .97, p < .267$). Przeprowadzono test t-Studenta porównań międzygrupowych dla dwóch prób niezależnych. Wyniki testu wskazują, że wolny margines proksymalny był istotnie częstszy w przypadku techniki TaTMe + laparoscopia ($M = 19.24; SD = 7.56$) niż w przypadku techniki TaTMe + otwarta ($M = 14.17, SD = 5.89$), $t(61) = -2.731, p = .008$.

Tabela 4-2 Analiza różnic pomiędzy pacjentami operowanymi techniką TaTMe + otwarta TaTMe + laparoscopia ($N = 87$).

Zmienna zależna	Technika	N	M	SD	M_{rang}	U Manna-Whitneya	df	p
Czas zabiegu w min.	TaTMe + laparoscopia	55	230.00	49.23	50.61	516.500	87	< .001
	TaTMe + otwarta	32	192.97	42.86	32.64			
Pobyt w szpitalu [dni]	TaTMe + laparoscopia	55	7.04	7.38	32.55	250.000	87	< .001

	TaTME + otwarta	32	9.44	3.50	63.69		
		<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t-Studenta</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Wolny margines proksymalny [cm]	TaTME + laparoskop ia	41	19.24 39	7.56	-2.731	61	.008
	TaTME + otwarta	22	14.16 82	5.89			

4.3. Analiza związków pomiędzy techniką operacji a powikłaniami

W pracy użyto test niezależności χ^2 w celu ustalenia, czy istnieje zależność pomiędzy dwiema zmiennymi kategorialnymi: powikłania wg CD (<2 vs >2) i techniką operacji (TaTME + otwarta vs TaTME + laparoscopia). Wyniki testu χ^2 nie wykazały istotnego związku między powikłaniami a techniką ($\chi^2(1, 87) = 1.709$; $p = .191$) (zob. Tabela 4-3).

Tabela 4-3 Wyniki testu χ^2 zależności między techniką operacji a powikłaniami ($N = 87$).

Technika		Clavien_Dindo		Ogółem
		≤2	>2	
TaTME + otwarta	N	26	6	32
	% z technika	81.3%	18.8%	100.0%
	% z powikłania	34.2%	54.5%	36.8%
	% z ogółem	29.9%	6.9%	36.8%
	Reszta skorygowana	-1.3	1.3	
TaTME + laparoscopia	N	50	5	55
	% z technika	90.9%	9.1%	100.0%
	% z powikłania	65.8%	45.5%	63.2%
	% z ogółem	57.5%	5.7%	63.2%
	Reszta standaryzowana	.3	-.7	
	Reszta skorygowana	1.3	-1.3	
Podsumowanie		$\chi^2(1, 87) = 1.709$; $p = .191$; $\phi = -0.14$		

4.4. Czynniki predykcyjne zastosowania techniki operacyjnej: TaTME laparoskopowo vs TaTME otwarta

W celu określenia istotnych predyktorów zastosowania techniki TaTME wspomaganą laparoskopowo przeprowadzono analizę regresji logistycznej. Wyniki przedstawiono w Tabeli

4-4.

Model okazał się istotny statystycznie ($\chi^2 = 18.32$; $p = .019$), wyjaśniając 26.2% wariacji uzyskanych wyników (R^2 Nagelkerkego = .262). Test Hosmera i Lemeshowa był nieistotny statystycznie ($\chi^2 = 6.95$; $p = .542$), co oznaczało, że dane są dobrze dopasowane do modelu. Zatem model pozwalał na prawidłową klasyfikację 69.8% przypadków. Wyniki analizy regresji logistycznej wskazały, że istotnymi predyktorami leczenia za pomocą techniki TaTME + laparoscopia był wiek, WHO, kategoria ASA i odległość od zwieracza [cm]. Natomiast płeć, leczenie przedoperacyjne, BMI i odległość od połączenia odbytowo odbytniczego [cm] nie przewidywały istotnie zastosowanej techniki operacyjnej. Okazało się, że wraz z każdym rokiem życia prawdopodobieństwo operacji z zastosowaniem techniki TaTME + laparoscopia była istotnie wyższa o ok 14% (OR = 1.14; 95% Bca: 0.028–0.451). Osoby z gorszym zdrowiem (WHO) miały o ok. 82% mniejszą szansę na operację z zastosowaniem techniki TaTME + laparoscopia niż osoby z dobrym zdrowiem (OR = 0.18; 95% Bca: - 3.511– -0.698). Z kolei im większa odległość od zwieracza [cm], tym szansa na zastosowanie techniki TaTME + laparoscopia spadała o ok. 47% (OR = 0.53; 95% Bca: - 1.627 – -0.012). Pacjenci z kategorią ASA 2 mieli o ok. 98.9% mniejszą szansę zastosowanie techniki TaTME + laparoscopia niż osoby z kategorią ASA 1 (OR = 0.011; 95% Bca: - 24.084 – -3.372). Iloraz szans pacjentów z kategorią ASA 3 i 4 na operację metodą TaTME + laparoscopia był również o 99% niższa niż osób z kategorią ASA 1 (OR = 0.01; 95% Bca: - 24.482 – -2.798).

Tabela 4-4 Podsumowanie analizy regresji logistycznej dla zmiennej zależnej technika operacji ($N = 87$).

DV: Technika operacji (TaTME + laparoscopia)								
Predyktory	B	SE	Wald's χ^2	df	p	Exp(B) OR	95% Bca CI	
							dolny	górnny
(stała)	-5.499	11.412	4.310	1	.044	0.004	-25.789	20.509
Wiek	0.130	0.060	9.643	1	< .001	1.139	0.028	0.451
Mężczyźni (ref. Kobiety)	-0.191	1.941	0.080	1	.803	0.826	-2.251	1.286
BMI	0.132	0.123	2.452	1	.142	1.141	-0.126	0.517
WHO(ref. Złe zdrowie)	-1.696	1.262	5.179	1	.027	0.183	-3.511	-0.698

Odległość od zwieracza [cm]	-0.645	0.537	3.137	1	.094	0.525	-1.627	-0.012
Odległość od połączenia odbytowo odbytniczego [cm]	0.716	0.622	2.890	1	.119	2.046	-0.469	2.752
ASA 2 (ref. 1)	-4.467	10.066	6.466	2	.007	0.011	-24.084	-3.372
ASA 3/4 (ref.1)	-4.581	10.263	6.455	1	.015	0.010	-24.482	-2.798

Podsumowanie modelu:

Hosmer-Lemeshow test: $\chi^2(8) = 6.948; p = .542;$

Dokładność klasyfikacji: 69.8%;

Nagelkerke $R^2 = 0.262; \chi^2(8) = 18.32; p = .019$

4.5. Analiza parametrów morfologicznych krwi w zależności od techniki operacyjnej oraz czasu pomiaru

W celu oceny skuteczności leczenia przeprowadzono serię dwuczynnikowych analiz wariacji w schemacie mieszanym ('technika' (2) x 'czas pomiaru' (3)), gdzie zmienna 'technika' była czynnikiem międzyobiektywnym (TaTME laparoscopia vs TaTME otwarta), a zmienna czas pomiaru była czynnikiem wewnątrzobiektywnym (pomiar przy przyjęciu vs po operacji vs przy wypisie). Weryfikowano wpływ obu czynników na zmienne zależne: poziom białka całkowitego, HGB, WBC, mocznika i kreatyniny.

4.5.1 Wyniki analizy białka całkowitego

Pomiaru poziomu białka całkowitego dokonano u 41 pacjentów w trzech pomiarach czasu: przy przyjęciu, po operacji, przy wypisie. Czternaście osób zostało poddanych operacji za pomocą techniki TaTME + laparoscopia (n = 14), natomiast 27 pacjentów zostało zoperowanych przy użyciu metody TaTME + otwarta (n = 27). Rozkład zmiennej zależnej białko całkowite było zbliżone do rozkładu normalnego w dwóch analizowanych grupach w każdym z czasów pomiaru (zob. Tabela 4-5).

Tabela 4-5 Wyniki testu rozkładu normalności zmiennej poziom białka całkowitego w analizowanych grupach badanych

Białko całkowite	Technika	Statystyka W	Shapiro-Wilk	
			df	Istotność
Przy przyjęciu	TaTME + otwarta	.962	27	.401
	TaTME + laparoscopia	.989	14	.999
Po operacji	TaTME + otwarta	.972	27	.651
	TaTME + laparoscopia	.880	14	.058
Przy wypisie	TaTME + otwarta	.958	27	.337
	TaTME + laparoscopia	.989	14	.999

Wyniki testu Boxa równości macierzy kowariancji okazał się być nieistotne statystycznie, co pozwoliło na przeprowadzenie analizy ($F = 0.339$; $p = .917$). Sprawdzone następnie założenie o sferyczności wariancji za pomocą testu W Mauchly'ego. Wynik testu był istotny statystycznie ($\chi^2(2) = 6.637$, $p = 0.036$). W celu zminimalizowania skutków braku sferyczności zastosowano poprawkę Greenhouse-Geisser (G-G). Statystyki opisowe dla zmiennej białko całkowite w analizowanych grupach dla trzech pomiarów prezentuje Tabela 4-6.

Tabela 4-6 Statystyki opisowe dla zmiennej białko całkowite w zależności od czasu pomiaru i techniki operacyjnej.

Poziom białka całkowitego	Technika	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>
Przy przyjęciu	TaTME + otwarta	7.3852	.37180	27
	TaTME + laparoscopia	7.4071	.34073	14
	Ogółem	7.3927	.35734	41
Po operacji	TaTME + otwarta	5.5815	.54068	27
	TaTME + laparoscopia	5.7500	.49264	14
	Ogółem	5.6390	.52482	41
Przy wypisie	TaTME + otwarta	6.3852	.71828	27
	TaTME + laparoscopia	6.3357	.66287	14
	Ogółem	6.3683	.69190	41

Wyniki analizy wariancji ANOVA (patrz Tabela 4-7) w schemacie mieszanym wskazały na istotny efekt główny zmiennej wewnątrzgrupowej czas pomiaru białka całkowitego, $F(1.724,67.227) = 172.75$; $p < .001$, $\eta^2 = .816$. Czas pomiaru wyjaśniał 81.6%

wariancji zmiennej poziom białka całkowitego. Efekt główny zmiennej technika był nieistotny statystycznie, $F(1,39) = .107$; $p = .746$; co oznaczało, że poziom białka nie zależał od rodzaju zastosowanej techniki. Efekt interakcji czasu pomiaru i techniki również był nieistotny statystycznie, $F(1.724,67.227) = .703$; $p = .478$

Tabela 4-7 Wyniki analizy wariancji w schemacie mieszanym dla zmiennej białko całkowite.

Efekt	df	F	P	partial η^2
Czas pomiaru ^{G-G}	1.724, 67.227	172.748	< .001	.816
Technika	1, 39	0.107	.746	.003
Czas pomiaru*	1.724, 67.227	0.703	.478	.018
Technika ^{G-G}				

Adnotacja. ^{G-G} – poprawka na brak sferyczności Greenhouse-Geisser

Wyniki testów post-hoc z poprawką Bonferroni'ego dla zmiennej czas pomiaru białka całkowitego (patrz Tabela 4-8) wskazały, że:

1. Białko przy przyjęciu było najwyższe i okazało się istotnie wyższe ($M = 7.39$) niż białko po operacji ($M = 5.58$; $p < .001$) i przy wypisie ($M = 6.37$; $p < .001$).
2. Białko po operacji było najniższe, jego poziom był istotnie niższy niż przy wypisie ($p < .001$).

Tabela 4-8 Wyniki testów post-hoc dla zmiennej czas pomiaru białka całkowitego.

(I)	(J)	Różnica	SE	p^b	95% PU dla różnicy ^b	LL	UL
poziom białka	poziom białka	średnich (I-J)					
1	2	1.730*	.074	< .001	1.546	1.915	
	3	1.036*	.107	< .001	.769	1.302	
2	1	-1.730*	.074	< .001	-1.915	-1.546	
	3	-.695*	.098	< .001	-.939	-.450	

Adnotacja. PU – przedział ufności; LL – Dolna granica przedziału ufności (ang. lower limit); UL – Górna granica przedziału ufności (ang. upper limit); 1 – poziom białka całkowitego przy przyjęciu; 2 – poziom białka całkowitego po operacji; 3 – poziom białka całkowitego przy wypisie

*. Różnica średnich jest istotna na poziomie .001.

b. Poprawka dla porównań wielokrotnych - Bonferroniego.

4.5.2. Wyniki analizy hemoglobiny (HGB)

Pomiaru poziomu HGB dokonano u 85 pacjentów w trzech pomiarach czasu: przy przyjęciu, po operacji, przy wypisie. Pięćdziesiąt trzy osoby zostały poddane operacji za pomocą techniki TaTME + laparoscopia ($n = 53$), natomiast 32 pacjentów zostało zoperowanych przy użyciu metody TaTME + otwarta ($n = 32$). Rozkład zmiennej zależnej HGB przy przyjęciu odbiegał istotnie od rozkładu normalnego w grupie TaTME + otwarta, $W(32) = 0.918$; $p = .018$ (zob. Tabela 4.9). W grupie odnotowano obserwację odstającą. Po usunięciu obserwacji, rozkład zmiennej HGB był zbliżony do rozkładu normalnego (Tabela 4-9), co pozwoliło na przeprowadzenie analizy wariancji w schemacie mieszanym.

Tabela 4-9 Wyniki testu rozkładu normalności zmiennej poziom HGB w analizowanych grupach badanych przed i po transformacji danych.

HGB	Technika	Shapiro-Wilk (1)			Shapiro-Wilk (2)		
		<i>W</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>W</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Przy	TaTME + otwarta	.918	32	.018	.961	31	.319
przyjęc	TaTME +	.961	53	.085	.961	53	.085
iu	laparoscopia						
Po	TaTME + otwarta	.973	32	.596	.971	31	.553
operacj	TaTME +	.990	53	.928	.990	53	.928
i	laparoscopia						
Przy	TaTME + otwarta	.951	32	.151	.946	31	.121
wypisie	TaTME +	.985	53	.743	.985	53	.743
	laparoscopia						

Adnotacja. (1) – wyniki testu Shapiro-Wilk’a przed usunięciem obserwacji odstającej; (2) – wyniki testu Shapiro-Wilk’a po usunięciu obserwacji odstającej

Wynik testu Boxa równości macierzy kowariancji okazał się być nieistotny statystycznie ($F = 0.976$; $p = .440$), co pozwoliło na przeprowadzenie analizy wariancji. Sprawdzone następnie założenie o sferyczności wariancji za pomocą testu *W* Mauchly'ego. Wynik testu by istotny statystycznie ($\chi^2(2) = 12.48$, $p = 0.002$), w związku z czym zastosowano poprawkę Greenhouse-Geisser (G-G). Statystyki opisowe dla zmiennej HGB w analizowanych grupach dla trzech pomiarów prezentuje Tabela 4-10.

Tabela 4-10 Statystyki opisowe dla zmiennej HGB w zależności od czasu pomiaru i techniki operacyjnej.

Poziom HGB	Technika	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>
Przy przyjęciu	TaTME + otwarta	14.2032	1.29215	31
	TaTME + laparoscopia	13.5792	1.28113	53
	Ogółem	13.8095	1.31283	84
Po operacji	TaTME + otwarta	12.6097	1.44899	31
	TaTME + laparoscopia	11.4755	1.50970	53
	Ogółem	11.8940	1.57796	84
Przy wypisie	TaTME + otwarta	11.4226	1.72872	31
	TaTME + laparoscopia	11.5547	1.52751	53
	Ogółem	11.5060	1.59565	84

Wyniki analizy wariancji ANOVA w schemacie mieszanym (zob. Tabela 4-11) wskazały na istotny efekt główny zmiennej wewnątrzgrupowej czas pomiaru HGB, $F(1.75, 143.509) = 139.81$; $p < .001$, $\eta^2_p = .630$. Czas pomiaru wyjaśniał 63% wariancji zmiennej poziom HGB. Efekt główny zmiennej technika był nieistotny statystycznie, $F(1,82) = 3.694$; $p = .058$; co oznacza, że poziom HGB nie zależał od rodzaju zastosowanej techniki. Efekt interakcji czasu pomiaru HGB i techniki był istotny statystycznie, $F(1.75, 143.509) = 8.96$; $p < .001$, $\eta^2_p = .099$.

Tabela 4-11 Wyniki analizy wariancji w schemacie mieszanym dla zmiennej HGB.

Efekt	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	partial η^2
Czas pomiaru ^{G-G}	1.75, 143.509	139.809	< .001	.630
Technika	1, 82	3.694	.058	.043
Czas pomiaru*	1.75, 143.509	8.964	< .001	.099
Technika ^{G-G}				

Adnotacja. ^{G-G} – poprawka na brak sferyczności Greenhouse-Geisser

Wyniki testów post-hoc z poprawką Bonferroni’ego dla zmiennej czas pomiaru HGB (zob. Tabela 4-12) wskazały, że:

1. Poziom HGB przy przyjęciu było istotnie wyższe ($M = 13.81$) niż HGB po operacji ($M = 11.89$), $p < .001$; i przy wypisie ($M = 11.51$), $p < .001$
2. Poziom HGB po operacji było istotnie wyższe niż HGB przy wypisie, $p = .003$

Tabela 4-12 Wyniki testów post-hoc dla zmiennej czas pomiaru HGB.

(I) poziom HGB	(J) poziom HGB	Różnica średnich (I-J)	SE	p^b	95% PU dla różnicy ^b	
					LL	UL
1	2	1.849	.119	< .001	1.558	2.139
	3	2.403	.167	< .001	1.995	2.810
2	1	-1.849	.119	< .001	-2.139	-1.558
	3	.554	.161	.003	.160	.948

Adnotacja. PU – przedział ufności; LL – Dolna granica przedziału ufności (ang. lower limit); UL – Górna granica przedziału ufności (ang. upper limit); 1 – poziom HGB przy przyjęciu; 2 – poziom HGB po operacji; 3 – poziom HGB przy wypisie

*. Różnica średnich jest istotna na poziomie .001.

b. Poprawka dla porównań wielokrotnych - Bonferroniego.

Analiza testów Post-hoc z poprawką Bonferroni’ego dla efektu interakcji (patrz Tabela 4-13) wskazała, że poziom HGB w grupie pacjentów operowanych techniką TaTME na „otwarto” przy przyjęciu ($M = 14.20$) był istotnie wyższy niż po operacji ($M = 12.61$) i przy wypisie ($M = 11.42$), $p < .001$. Poziom HGB po operacji w tej grupie badanych był też istotnie wyższy niż przy wypisie. Natomiast poziom HGB w grupie pacjentów operowanych laparoskopową techniką TaTME przy przyjęciu ($M = 13.58$) był istotnie wyższy niż po operacji ($M = 11.47$) i przy wypisie ($M = 11.55$), $p < .001$; jednakże poziom HGB po operacji w tej grupie badanych nie różnił się istotnie od poziomu HGB przy wypisie, $p = 1.00$.

Tabela 4-13 Porównania parami poziomem HGB w różnych pomiarach czasowych w obu analizowanych grupach pacjentów.

Technika	(I) poziom HGB	(J) poziom HGB	Różnica średnich (I- J)	SE	p^b	95% PU dla różnicy ^b	
						LL	UL
TaTME + otwarta	1	2	1.594*	.189	< .001	1.132	2.055
		3	2.781*	.265	< .001	2.134	3.428
	2	1	-1.594*	.189	< .001	-2.055	-1.132
		3	1.187*	.256	< .001	.561	1.813
TaTME + laparoscopia	1	2	2.104*	.145	< .001	1.751	2.457
		3	2.025*	.202	< .001	1.530	2.519

	2	1	-2.104*	.145	< .001	-2.457	-1.751
		3	-.079	.196	1.000	-.558	.400

Adnotacja. PU – przedział ufności; LL – Dolna granica przedziału ufności (ang. lower limit); UL – Górna granica przedziału ufności (ang. upper limit); 1 – poziom HGB przy przyjęciu; 2 – poziom HGB po operacji; 3 – poziom HGB przy wypisie

*. Różnica średnich jest istotna na poziomie .001.

b. Poprawka dla porównań wielokrotnych - Bonferroniego.

4.5.3. Wyniki analizy białych ciałek (WBC)

Pomiaru poziomu WBC dokonano u 84 pacjentów w trzech pomiarach czasu: przy przyjęciu, po operacji, przy wypisie. Pięćdziesiąt dwie osoby zostały poddane operacji za pomocą techniki TaTME + laparoscopia (n = 52), natomiast 32 pacjentów zostało zoperowanych przy użyciu metody TaTME wspartą chirurgią otwartą (n = 32). Rozkład zmiennej zależnej WBC przy przyjęciu odbiegał istotnie od rozkładu normalnego w grupie TaTME + laparoscopia, $W(52) = 0.886$; $p < .001$ i przy wypisie w grupie TaTME + otwarta, $W(32) = 0.927$; $p = .033$ (patrz Tabela 4-14). Przeprowadzono transformację danych Box-Cox'a dla zmiennej WBC. Po dokonanych przekształceniu rozkład zmiennej WBC był zbliżony do rozkładu normalnego (patrz Tabela 4-14), co pozwoliło na przeprowadzenie analizy wariancji w schemacie mieszanym.

Tabela 4-14 Wyniki testu rozkładu normalności zmiennej poziom WBC w analizowanych grupach badanych przed i po transformacji danych.

Poziom WBC	Technika	Shapiro-Wilk(1)			Shapiro-Wilk(2)		
		<i>W</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>W</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Przy przyjęciu	TaTME + otwarta	.965	32	.383	.976	32	.676
	TaTME + laparoscopia	.886	52	< .001	.987	52	.850
Po operacji	TaTME + otwarta	.980	32	.800	.971	32	.529
	TaTME + laparoscopia	.967	52	.152	.976	52	.365
Przy wypisie	TaTME + otwarta	.927	32	.033	.963	32	.339
	TaTME + laparoscopia	.977	52	.391	.987	52	.829

Adnotacja. (1) – wyniki testu Shapiro-Wilk'a przed transformacją Box-Cox'a; (2) – wyniki testu Shapiro-Wilk'a po transformacji Box-Cox'a

Wynik testu Boxa równości macierzy kowariancji okazał się być nieistotny statystycznie, co pozwoliło na przeprowadzenie analizy ($F = 0.855$; $p = .527$). Sprawdzone

następnie założenie o sferyczności wariancji za pomocą testu *W* Mauchly'ego. Wynik testu był istotny statystycznie ($\chi^2(2) = 90.14, p < 0.001$), w związku z czym zastosowano poprawkę Greenhouse-Geisser (G-G). Statystyki opisowe dla zmiennej WBC w analizowanych grupach dla trzech pomiarów prezentuje Tabela 4-15.

Tabela 4-15 Statystyki opisowe dla zmiennej WBC w zależności od czasu pomiaru i techniki operacyjnej.

Poziom WBC	Technika	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>
Przy przyjęciu	TaTME + otwarta	1.2198	.10354	32
	TaTME + laparoscopia	1.1880	.10624	52
	Ogółem	1.2001	.10573	84
Po operacji	TaTME + otwarta	7.0384	1.80060	32
	TaTME + laparoscopia	6.2475	1.57085	52
	Ogółem	6.5488	1.69601	84
Przy wypisie	TaTME + otwarta	2.8793	.55005	32
	TaTME + laparoscopia	2.6419	.62662	52
	Ogółem	2.7324	.60641	84

Wyniki analizy wariancji ANOVA w schemacie mieszanym (zob. Tabela 4-16) wskazały na istotny efekt główny zmiennej wewnątrzgrupowej czas pomiaru WBC, $F(1.197, 98.123) = 696.051; p < .001, \eta^2_p = .895$. Czas pomiaru wyjaśniał 89.5% wariancji zmiennej poziom WBC. Efekt główny zmiennej technika był istotny statystycznie, $F(1,82) = 5.523; p = .021, \eta^2_p = .063$; co oznacza, że poziom WBC zależał od rodzaju zastosowanej techniki. Technika operacji wyjaśniała 6.3% zmienności zmiennej WBC. Efekt interakcji czasu pomiaru HGB i techniki był nieistotny statystycznie, $F(1.197, 98.123) = 3.418; p = .06, \eta^2_p = .040$.

Tabela 4-16 Wyniki analizy wariancji w schemacie mieszanym dla zmiennej WBC.

Efekt	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	partial η^2
Czas pomiaru ^{G-G}	1.197, 98.123	696.051	<.001	.895
Technika	1, 82	5.523	.021	.063
Czas pomiaru*	1.197, 98.123	3.418	.060	.040
Technika ^{G-G}				

Adnotacja. ^{G-G} – poprawka na brak sferyczności Greenhouse-Geisser

Wyniki testów post-hoc z poprawką Bonferroni'ego dla zmiennej czas pomiaru WBC

(Tabela 17) wskazały, że:

1. WBC przy przyjęciu było istotnie niższe ($M = 1.20$) niż WBC po operacji ($M = 6.55$), $p < .001$; i przy wypisie ($M = 2.73$), $p < .001$
2. WBC po operacji było istotnie wyższe niż WBC przy wypisie, $p < .001$

Tabela 4-17 Wyniki testów post-hoc dla zmiennej czas pomiaru WBC

(I) poziom WBC	(J) poziom WBC	Różnica		p^b	95% PU dla różnicy ^b	
		średnich (I-J)	SE		LL	UL
1	2	-5.439	.181	< .001	-5.882	-4.996
	3	-1.557	.064	< .001	-1.714	-1.400
2	1	5.439	.181	< .001	4.996	5.882
	3	3.882	.175	< .001	3.454	4.310

Adnotacja. PU – przedział ufności; LL – Dolna granica przedziału ufności (ang. lower limit); UL – Górna granica przedziału ufności (ang. upper limit); 1 – poziom WBC przy przyjęciu; 2 – poziom WBC po operacji; 3 – poziom WBC przy wypisie

*. Różnica średnich jest istotna na poziomie .001.

b. Poprawka dla porównań wielokrotnych - Bonferroniego.

Analiza efektu dla zmiennej technika (zob. Tabela 4-18) wskazała, że poziom WBC w grupie pacjentów operowanych laparoskopową techniką TaTME ($M = 3.36$, $SD = 0.67$) był istotnie niższy niż w grupie pacjentów operowanych techniką TaTME „na otwarty” ($M = 3.71$, $SD = 0.67$).

Tabela 4-18 Porównania parami poziomem WBC w zależności od techniki operacji.

Technika	M	SD	Różnica		p^b	95% PU dla różnicy ^b	
			średnich (I- J)	SE		LL	UL
(I) TaTME + laparoscopia	3.359	0.67					
(J) TaTME + otwarta	3.712	0.67	-0.353*	.150	.0	-0.652	-0.054

Adnotacja. PU – przedział ufności; LL – Dolna granica przedziału ufności (ang. lower limit); UL – Górna granica przedziału ufności (ang. upper limit); 1 – poziom WBC przy przyjęciu; 2 – poziom WBC po operacji; 3 – poziom WBC przy wypisie

*. Różnica średnich jest istotna na poziomie .05.

b. Poprawka dla porównań wielokrotnych - Bonferroniego.

4.5.4. Wyniki analizy mocznika

Pomiaru poziomu mocznika dokonano u 77 pacjentów w trzech pomiarach czasu: przy przyjęciu, po operacji, przy wypisie. Czterdzieści siedem osób zostało poddanych operacji za pomocą techniki TaTME + laparoscopia ($n = 47$), natomiast 30 pacjentów zostało zoperowanych przy użyciu metody TaTME + otwarta ($n = 30$). Rozkład zmiennej zależnej mocznik przy przyjęciu odbiegał istotnie od rozkładu normalnego w grupie TaTME + otwarta, $W(47) = 0.909$; $p < .001$; a także przy wypisie w grupie TaTME + laparoscopia, $W(47) = 0.616$; $p < .001$ (zob. Tabela 4.19). Odnotowano dwa przypadki odstające. Po usunięciu obserwacji odstających rozkład zmiennej mocznik odbiegał istotnie od rozkładu normalnego. Przeprowadzono transformację danych Box–Cox’a dla zmiennej mocznik. Po dokonanych przekształceniu rozkład zmiennej mocznik był zbliżony do rozkładu normalnego (zob. Tabela 4-19), co pozwoliło na przeprowadzenie analizy wariancji w schemacie mieszanym. Ostatecznie w analizowanej próbie było 46 pacjentów operowanych techniką TaTME + laparoscopia oraz 29 osób operowanych techniką TaTME + otwarta.

Tabela 4-19 Wyniki testu rozkładu normalności zmiennej poziom mocznik w analizowanych grupach badanych przed i po transformacji danych.

Mocznik	Technika	Shapiro-Wilk (1)			Shapiro-Wilk (2)		
		<i>W</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>W</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Przy przyjęciu	TaTME + otwarta	.963	30	.374	.967	29	.473
	TaTME + laparoscopia	.909	47	.001	.978	46	.530
Po operacji	TaTME + otwarta	.964	30	.387	.973	29	.657
	TaTME + laparoscopia	.980	47	.596	.986	46	.832
Przy wypisie	TaTME + otwarta	.936	30	.069	.979	29	.813
	TaTME + laparoscopia	.616	47	< .001	.951	46	.051

Adnotacja. (1) – wyniki testu Shapiro-Wilk’a przed transformacją Box–Cox’a; (2) – wyniki testu Shapiro-Wilk’a po usunięciu przypadków odstających i po transformacji Box–Cox’a

Wynik testu Boxa równości macierzy kowariancji okazał się być nieistotny statystycznie, co pozwoliło na przeprowadzenie analizy ($F = 0.403$; $p = .878$). Sprawdzone założenie o sferyczności wariancji za pomocą testu *W* Mauchly’ego. Wynik testu by istotny statystycznie ($\chi^2(2) = 8.35$, $p = 0.015$), w związku z czym zastosowano poprawkę Greenhouse-

Geisser (G-G). Statystyki opisowe dla zmiennej mocznik w analizowanych grupach dla trzech pomiarów prezentuje Tabela 4-20.

Tabela 4-20 Statystyki opisowe dla zmiennej mocznik w zależności od czasu pomiaru i techniki operacyjnej.

Poziom mocznika	Technika	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>
Przy przyjęciu	TaTME + otwarta	2.1959	.11622	29
	TaTME + laparoscopia	2.1925	.09986	46
	Ogółem	2.1938	.10572	75
Po operacji	TaTME + otwarta	11.3595	2.72115	29
	TaTME + laparoscopia	11.4167	2.70277	46
	Ogółem	11.3946	2.69161	75
Przy wypisie	TaTME + otwarta	8.9993	2.17093	29
	TaTME + laparoscopia	8.7467	1.95276	46
	Ogółem	8.8443	2.02916	75

Wyniki analizy wariancji ANOVA w schemacie mieszanym (zob. Tabela 4-21) wskazały na istotny efekt główny zmiennej wewnątrzgrupowej czas pomiaru mocznika, $F(1.803, 131.589) = 521.114$; $p < .001$, $\eta^2_p = .877$. Czas pomiaru wyjaśniał 87.7% wariancji zmiennej poziom mocznik. Efekt główny zmiennej technika był nieistotny statystycznie, $F(1,73) = 0.044$; $p = .835$, $\eta^2_p = .001$; co oznaczało, że poziom mocznika nie zależał od rodzaju zastosowanej techniki. Efekt interakcji czasu pomiaru mocznika i techniki był nieistotny statystycznie, $F(1.803, 131.589) = 0.156$; $p = .835$, $\eta^2_p = .002$.

Tabela 4-21 Wyniki analizy wariancji w schemacie mieszanym dla zmiennej mocznik.

Efekt	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	partial η^2
Czas pomiaru ^{G-G}	1.803, 131.589	521.114	< .001	.877
Technika	1, 73	0.044	.835	.001
Czas pomiaru*	1.803, 131.589	0.156	.835	.002
Technika ^{G-G}				

Adnotacja. ^{G-G} – poprawka na brak sferyczności Greenhouse-Geisser

Wyniki testów post-hoc z poprawką Bonferroni'ego dla zmiennej czas pomiaru mocznika (patrz Tabela 4-22) wskazały, że:

1. Mocznik przy przyjęciu był istotnie niższy ($M = 2.19$) niż mocznik po operacji ($M = 11.39$), $p < .001$; i przy wypisie ($M = 8.84$), $p < .001$
2. Mocznik po operacji był istotnie wyższy niż mocznik przy wypisie, $p < .001$.

Tabela 4-22 Wyniki testów post-hoc dla zmiennej czas pomiaru mocznika.

(I)	(J)	95% PU dla różnicy ^b				
poziom mocznika	poziom mocznika	Różnica średnich (I-J)	SE	p^b	LL	UL
1	2	-9.194	.315	< .001	-9.965	-8.423
	3	-6.679	.241	< .001	-7.269	-6.088
2	1	9.194	.315	< .001	8.423	9.965
	3	2.515	.321	< .001	1.729	3.301

Adnotacja. PU – przedział ufności; LL – Dolna granica przedziału ufności (ang. lower limit); UL – Górna granica przedziału ufności (ang. upper limit); 1 – poziom mocznika przy przyjęciu; 2 – poziom mocznika po operacji; 3 – poziom mocznika przy wypisie

*. Różnica średnich jest istotna na poziomie .001.

b. Poprawka dla porównań wielokrotnych - Bonferroniego.

4.5.5. Wyniki analizy kreatyniny

Pomiaru poziomu kreatyniny dokonano u 79 pacjentów w trzech pomiarach czasu: przy przyjęciu, po operacji, przy wypisie. Czterdzieści osiem osób zostało poddanych operacji za pomocą techniki TaTME + laparoscopia ($n = 48$), natomiast 31 pacjentów zostało zoperowanych przy użyciu metody TaTME + otwarta ($n = 31$). Rozkład zmiennej zależnej kreatynina po operacji odbiegał istotnie od rozkładu normalnego w grupie TaTME + laparoscopia, $W(48) = 0.936$; $p = .011$; a także w grupie TaTME + otwarta, $W(31) = 0.930$; $p < .045$ (zob. Tabela 4.23). Odnotowano dwa przypadki odstające. Po usunięciu obserwacji odstających rozkład zmiennej odbiegał istotnie od rozkładu normalnego. Wykonano transformację danych za pomocą przekształcenia Box-Cox'a dla zmiennej kreatynina. Po dokonanej transformacji rozkład zmiennej kreatynina był zbliżony do rozkładu normalnego (zob. Tabela 4-23), co pozwoliło na przeprowadzenie analizy wariancji w schemacie mieszanym. Ostatecznie w analizowanej próbie było 46 pacjentów operowanych techniką TaTME wspartą laparoskopowo oraz 31 osób operowanych techniką TaTME „na otwarty”.

Tabela 4-23 Wyniki testu rozkładu normalności zmiennej poziom kreatyniny w analizowanych grupach badanych przed i po transformacji Box-Cox'a.

Kreatynina	Technika	Shapiro-Wilk (1)			Shapiro-Wilk (2)		
		<i>W</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>W</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Przy	TaTME + otwarta	.973	31	.619	.971	31	.535
przyjęciu	TaTME + laparoscopia	.979	48	.537	.984	46	.757
Po	TaTME + otwarta	.930	31	.045	.943	31	.102
operacji	TaTME + laparoscopia	.936	48	.011	.987	46	.876
Przy	TaTME + otwarta	.947	31	.130	.954	31	.202
wypisie	TaTME + laparoscopia	.987	48	.883	.981	46	.636

Adnotacja. (1) – wyniki testu Shapiro-Wilk’a przed transformacją Box–Cox’a; (2) – wyniki testu Shapiro-Wilk’a po usunięciu przypadków odstających i po transformacji Box–Cox’a.

Test Boxa równości macierzy kowariancji okazał się być nieistotny statystycznie, co pozwoliło na przeprowadzenie analizy ($F = 2.062$; $p = .054$). Sprawdzono założenie o sferyczności wariancji za pomocą testu *W* Mauchly’ego. Wynik testu był nieistotny statystycznie ($\chi^2(2) = 0.26$, $p = 0.878$), co oznacza, że założenie zostało spełnione. Statystyki opisowe dla zmiennej kreatyniny w analizowanych grupach dla trzech pomiarów prezentuje Tabela 4-24.

Tabela 4-24 Statystyki opisowe dla zmiennej kreatyniny w zależności od czasu pomiaru i techniki operacyjnej.

Kreatynina	Technika	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>
Przy przyjęciu	TaTME + otwarta	.3343	.12120	31
	TaTME + laparoscopia	.2769	.15130	46
	Ogółem	.3000	.14197	77
Po operacji	TaTME + otwarta	.3252	.09826	31
	TaTME + laparoscopia	.2771	.13817	46
	Ogółem	.2965	.12522	77
Przy wypisie	TaTME + otwarta	.3774	.13858	31
	TaTME + laparoscopia	.3380	.14959	46
	Ogółem	.3538	.14563	77

Wyniki analizy wariancji ANOVA w schemacie mieszanym (zob. Tabela 4-25) wskazały na istotny efekt główny zmiennej wewnątrzgrupowej czas pomiaru kreatyniny, $F(2, 150) = 521.114$; $p < .001$, $\eta^2_p = .149$. Czas pomiaru wyjaśniał 14.9% wariancji zmiennej

poziom kreatyniny. Efekt główny zmiennej technika był nieistotny statystycznie, $F(1,75) = 2.889$; $p = .093$, $\eta^2_p = .037$; co oznacza, że poziom kreatyniny nie zależał od rodzaju zastosowanej techniki. Efekt interakcji czasu pomiaru kreatyniny i techniki był nieistotny statystycznie, $F(2, 150) = 0.267$; $p = .766$, $\eta^2_p = .004$.

Tabela 4-25 Wyniki analizy wariancji w schemacie mieszanym dla zmiennej kreatynina.

Efekt	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	partial η^2
Czas pomiaru	2, 150	13.109	< .001	.149
Technika	1, 75	2.889	.093	.037
Czas pomiaru*	2, 150	0.267	.766	.004
Technika				

Wyniki testów post-hoc z poprawką Bonferroni'ego dla zmiennej czas pomiaru kreatyniny (zob. Tabela 4-26) wskazały, że:

Poziom kreatyniny przy przyjęciu był istotnie niższy ($M = 0.30$) niż poziom kreatyniny przy wypisie ($M = 0.35$), $p < .001$

Tabela 4-26 Wyniki testów post-hoc dla zmiennej czas pomiaru kreatyniny.

(I)	(J)	95% PU dla różnicy ^b				
poziom kreatyniny	poziom kreatyniny	Różnica średnich (I-J)	SE	<i>p</i> ^b	LL	UL
1	2	.004	.013	1.000	-.026	.035
	3	-.052	.012	.000	-.082	-.022
2	1	-.004	.013	1.000	-.035	.026
	3	-.057	.012	.000	-.086	-.027

Adnotacja. PU – przedział ufności; LL – Dolna granica przedziału ufności (ang. lower limit); UL – Górna granica przedziału ufności (ang. upper limit); 1 – poziom kreatyniny przy przyjęciu; 2 – poziom kreatyniny po operacji; 3 – poziom kreatyniny przy wypisie

*. Różnica średnich jest istotna na poziomie .001.

b. Poprawka dla porównań wielokrotnych - Bonferroniego.

4.6. Analiza czynników predykcyjnych długości pobytu w szpitalu z wykorzystaniem regresji wieloczynnikowej

W celu określenia istotnych predyktorów czasu pobytu w szpitalu przeprowadzono analizę

regresji wielozmiennowej. Zastosowano procedurę bootstrappingu, aby uwzględnić brak normalności rozkładu danych (100). Wyznaczono 95% przedziały ufności BCa z korektą na skośność W celu uzyskania wystarczająco dokładnych 95-procentowych BCa, przeprowadzono 5 000 prób bootstrapowych. W modelu uwzględniono następujące zmienne: wiek, technika operacji, leczenie przedoperacyjne, nieszczelność zespolenia, zespolenie (ręczne vs stapler), WHO, odległość od połączenia odbytowo odbytniczego [cm].

Podczas estymacji parametrów modelu przeprowadzono odpowiednie testy w celu sprawdzenia, czy pomiędzy zmiennymi nie występuje współliniowość. Obliczono współczynniki inflacji wariancji (VIF). Aby sprawdzić, czy założenie o niezależności reszt zostało spełnione, oszacowano statystykę Durbina-Watsona. W analizowanym modelu wartości VIF wahały się od 1,02 do 1,75 wskazując na brak współliniowości predyktorów (patrz Tabela 4-27). Wartość statystyki Durbina-Watsona wskazywała na to, że założenie o niezależności reszt zostało spełnione (DW = 2.05).

Model okazał się istotny statystycznie ($F(7, 76) = 7.30; p < .001$), wyjaśniał 34.7% wariancji ($R^2_{adj} = .347$). Wyniki analizy regresji pokazały, że istotnymi predyktorami pobytu w szpitalu były zastosowana technika oraz nieszczelność zespolenia. Okazało się, że osoby, które operowano za pomocą techniki TaTME + laparoscopia są krócej hospitalizowane niż osoby operowane techniką TaTME + otwarta ($\beta = -0.354; B = -3.232; 95\% \text{ BCa: } -4.719; -1.950$). Z kolei pobyt w szpitalu osób z nieszczelnością był dłuższy niż u osób bez nieszczelności ($\beta = 0.494; B = 7.86; 95\% \text{ BCa: } 1.727-14.573$). Pozostałe zmienne nie przewidywały istotnie długości pobytu w szpitalu (patrz Tabela 4-27).

Tabela 4-27 Podsumowanie modelu regresji wielokrotnej dla zmiennej czas pobytu w szpitalu ($N = 87$).

Predyktory	B	SE	β	t	p	95% Bca CI	VIF
(stała)	9.622	2.950		3.432	.007	4.810– 15.429	
Wiek	.001	.043	.002	.022	.985	-0.105– 0.086	1.396
Technika	-3.232	.795	-.354	-3.841	.001	-4.719– -1.950	1.080
Leczenie przedoperacyjne (ref. nie)	.217	1.086	.023	.252	.852	-2.194– 2.305	1.023
Zespolenie stapler (ref. ręczne)	-.143	.955	-.017	-.144	.888	-2.320– 1.458	1.754

Nieszczelność zespolenia (ref. nie)	7.864	3.535	.494	5.271	.043	1.727– 14.573	1.115
WHO (ref. zdrowi)	.989	.723	.092	.916	.196	-0.490– 2.395	1.286
Odl. od połączenia o-o [cm]	-.437	.342	-.154	-1.322	.232	-1.115– 0.351	1.729
Podsumowanie modelu							
R = .634; R ² = .402; R ² adj = .347							
F(7, 76) = 7.30; p < 0.001.							
Durbin-Watson = 2.05							

Adnotacja. Odl. od połączenia o-o [cm] – odległość od połączenia odbytowo-odbytniczego [cm].

4.7. Analiza czynników predykcyjnych czasu trwania zabiegu za pomocą regresji wieloczynnikowej

Metoda analizy statystycznej jest analogiczna z powyżej opisaną (dla zmiennej zależnej pobyt w szpitalu). W modelu uwzględniono następujące zmienne: wiek, technika operacji, leczenie przedoperacyjne, zespolenie (ręczne vs stapler), odległość od połączenia odbytowo-odbytniczego [cm]. W analizowanym modelu wartości VIF wahały się od 1,01 do 1,64 wskazując na brak współliniowości predyktorów (patrz Tabela 4-28). Wartość statystyki Durbina-Watsona wskazywała na to, że założenie o niezależności reszt zostało spełnione (DW = 1.78).

Model okazał się istotny statystycznie ($F(5, 80) = 4.92; p < .001$), wyjaśniał 18.7% wariacji ($R^2_{adj} = .187$). Wyniki analizy regresji wykazały, że istotnymi predyktorami czasu trwania operacji były zastosowana technika oraz wiek. Okazało się, że u osób, które operowano za pomocą techniki TaTME + laparoscopia czas zabiegu był dłuższy o ok. 33 min niż u pacjentów operowanych techniką TaTME wspartą chirurgią otwartą ($\beta = 0.318; B = 32.895; 95\% \text{ BCa: } 13.618 - 53.666$). Z każdym rokiem życia czas zabiegu był dłuższy o 1.41 min ($\beta = 0.284; B = 1.41; 95\% \text{ BCa: } 0.447 - 2.388$). Pozostałe zmienne nie przewidywały istotnie czasu zabiegu (patrz Tabela 4-28).

Tabela 4-28 Podsumowanie modelu regresji wielokrotnej dla zmiennej czas trwania zabiegu ($N = 87$).

Predyktory	<i>B</i>	<i>SE</i>	β	<i>t</i>	<i>p</i>	95% Bca CI	VIF
(stała)	109.340	31.005		3.401	.001	50.208 – 171.045	
Wiek	1.411	.485	.002	2.816	.005	0.447 – 2.388	1.067
Technika	32.895	9.873	-	3.185	.001	13.618 – 53.666	1.042
			.354				
Leczenie przedoperacyjne (ref. nie)	10.049	10.946	.023	.929	.372	-11.320 – 31.504	1.009
Zespolenie stapler (ref. ręczne)	16.191	13.373	-	1.420	.220	-9.326 – 44.177	1.611
			.017				
Odl. od połączenia o-o [cm]	-6.499	5.014	-	-	.203	-16.200 – 2.868	1.646
			.154	1.599			
Podsumowanie modelu							
R = .485; R ² = .235; R ² adj = .187							
F(5, 80) = 4.92; p < .001.							
Durbin-Watson = 1.78							

Adnotacja. Odl. od połączenia o-o [cm] – odległość od połączenia odbytowo-odbytniczego [cm]

4.8. Analiza wystąpienia powikłań Clavien-Dindo z wykorzystaniem regresji logistycznej

W celu weryfikacji predyktorów istotnych dla wystąpienia jakichkolwiek powikłań wg klasyfikacji Clavien-Dindo (brak powikłań vs powikłania stopień I-V) przeprowadzono analizę regresji logistycznej. Zastosowano procedurę bootstrappingu, aby poradzić sobie z brakiem normalności rozkładu danych (100). Wyznaczono 95% przedziały ufności z korektą na skośność (ang. *bias-corrected and accelerated bootstrap confidence intervals*; BCa) (100). W celu uzyskania wystarczająco dokładnych 95-procentowych BCa, przeprowadzono 5 000 prób bootstrapowych (101).

W modelu uwzględniono zmienne społeczno-demograficzne (płeć, wiek) oraz zmienne kliniczne (technika operacji, leczenie przedoperacyjne, zespolenie (ręczne vs stapler), WHO, odległość od połączenia odbytowo odbytniczego [cm]). W modelu grupę odniesienia dla zmiennej technika operacji – TaTMe + otwarta, dla zmiennej leczenie przedoperacyjne – brak leczenia, dla zmiennej zespolenie grupą referencyjną było zespolenie ręczne, dla zmiennej WHO - pacjenci zdrowi). Wyniki przedstawiono w Tabeli 4-29.

Model okazał się istotny statystycznie ($\chi^2 = 22.65$; $p < .001$), wyjaśniał 34.2% wariacji

(R^2 Nagelkerkego = .342). Test Hosmera i Lemeshowa był nieistotny statystycznie ($\chi^2 = 5.68$; $p = .684$), co oznacza, że dane są dobrze dopasowane do modelu. Model pozwalał na prawidłową klasyfikację 72.6% przypadków. Wyniki analizy regresji logistycznej wskazują, że istotnymi predyktorami wystąpienia jakichkolwiek powikłań wg klasyfikacji Clavien-Dindo był rodzaj zespolenia (ręczne vs stapler). Natomiast takie zmienne jak wiek, leczenie przedoperacyjne, technika operacji, WHO, odległość od połączenia odbytowo odbytowego [cm] nie przewidywały istotnie wystąpienia powikłań ocenianego wg klasyfikacji C-D. Okazało się, że osoby, u których zastosowano zespolenie staplerem miały o ok. 89% mniejszy iloraz szans na wystąpienie powikłań niż osoby z zespoleniem ręcznym (OR = 0.11; 95%BCa: -4,050; -1,498).

Tabela 4-29 Podsumowanie analizy regresji logistycznej dla zmiennej zależnej wystąpienia powikłań wg klasyfikacji C-D ($N = 87$).

DV: Powikłania C-D								
Predyktory	B	SE	Wald' s χ^2	df	p	Exp(B)) OR	95% BCa CI	
							dolny	górnny
(stała)	-3.100	5.792	2.198	1	.163	0.045	-	-0.359 10.782
Wiek	0.032	0.056	0.832	1	.447	1.032	-0.054	0.211
Technika	-0.818	0.847	1.795	1	.195	0.441	-2.300	0.210
Leczenie przedoperacyjne (ref. nie)	1.724	4.986	5.092	1	.018	5.605	-0.388	38.428
Zespolenie stapler (ref. ręczne)	-2.237	3.323	5.778	1	.006	0.107	-4.050	-1.498
WHO (ref. zdrowi)	0.828	2.332	1.051	1	.328	2.288	-1.387	3.493
Odl. od połączenia o-o [cm]	-0.047	0.362	0.030	1	.879	0.954	-0.709	0.590
Podsumowanie modelu:	Hosmer-Lemeshow test: $\chi^2(8) = 6.948$; $p = .542$; Dokładność klasyfikacji: 69.8%; Nagelkerke $R^2 = 0.262$; $\chi^2(6) = 22.65$; $p < .001$							

Adnotacja. Odl. od połączenia o-o [cm] – odległość od połączenia odbytowo-odbytowego [cm]

5. DYSKUSJA

W pracy analizowano powikłania oraz krótkoterminowe wyniki około- i pooperacyjne leczenia chirurgicznego nisko położonego raka odbytnicy z wykorzystaniem dostępu przezodbytowego-brzusznego do całkowitego wycięcia mezorektum (TaTME). Porównano wyniki leczenia całkowicie laparoskopowego zabiegu TaTME z zabiegiem TaTME wspartym chirurgią otwartą w dostępie od strony jamy brzusznej. TaTME to relatywnie nowa procedura chirurgiczna łącząca resekcję odbytnicy wykonywaną dotychczas z dostępu brzuszego z dodatkowym wykorzystaniem dostępu przezodbytowego endoskopowego. W założeniach ma ona zapewniać wysokie bezpieczeństwo operowanych pacjentów, przynosząc wymierne krótkoterminowe korzyści dla pacjentów leczonych z powodu niskiego raka odbytnicy (65). W związku z tym w pracy badano bezpieczeństwo pacjentów operowanych obydwoima metodami TaTME, biorąc pod uwagę ich skuteczność onkologiczną, bezpieczeństwo oraz występowanie powikłań u operowanych chorych. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że zastosowanie w pełni zaadoptowanej laparoskopowej techniki operacyjnej TaTME w porównaniu do techniki operacyjnej TaTME z dostępem otwartym jest metodą o zbliżonym poziomie bezpieczeństwa.

Analiza wyników około- i pooperacyjnych wykazała, że czas zabiegu wykonanego w przypadku w pełni zaadoptowanej laparoskopowej metody TaTME był istotnie dłuższy niż w przypadku techniki TaTME z brzusznyim dostępem “na otwarty”. Uzyskane wyniki są porównywalne z innymi pracami (102) analizującymi czasu trwania zabiegu, bowiem zabiegi TaTME wspomagane laparoskopowe są zazwyczaj dłuższe niż zabiegi wykonywane “na otwarty” (72). Jednakże dłuższy czas laparoskopowego TaTME, badanego w niniejszej pracy, przekładał się na krótszą hospitalizację. Niemniej jednak nie wykazano istotnych różnic co do częstości występowania powikłań pomiędzy obydwoima metodami.

Dalsza analiza pokazała, że technika laparoskopowa TaTME może przynosić korzyści w zakresie wyników onkologicznych. W szczególności analiza wolnego marginesu proksymalnego PRM pokazała, że w grupie operowanej laparoskopową techniką TaTME margines ten był istotnie dłuższy w porównaniu do zastosowania otwartej techniki operacyjnej TaTME. W związku z tym można przypuszczać, że dłuższy wolny margines proksymalny w przypadku zabiegu laparoskopowego w dalszej perspektywie może potencjalnie wpływać na poprawę wyników długoterminowych leczenia onkologicznego. Należałoby to uwzględnić w obserwacji długoterminowej operowanych chorych.

Wyniki ponadto pokazały, że w grupie laparoskopowej TaTME nie zaobserwowano różnic w odsetkach powikłań pooperacyjnych w porównaniu z grupą TaTME „na otwarty”. Podobnie analiza wyników za pomocą testu niezależności nie wykazała istotnych związków między powikłaniami a techniką operacyjną. Wyniki dostarczają jednak pośrednich dowodów na to, że laparoskopowa technika TaTME może przynosić korzyści w odniesieniu do krótkoterminowych wyników leczenia pacjentów z rakiem odbytnicy, biorąc pod uwagę wybrane czynniki predykcyjne. Wykorzystując analizę regresji logistycznej stwierdzono, że istotnymi czynnikami predykcyjnymi zastosowania laparoskopowej techniki TaTME był wiek pacjenta, jego stan zdrowia mierzony kategorią WHO oraz wyniki w skali anestezjologicznej ASA. Wyniki potwierdzają zatem ogólnie obserwowalną zależność, że u osób starszych bezpieczniejszą techniką operowania nowotworu odbytnicy może być TaTME wsparta laparoskopią. W innych badaniach potwierdza się również częstsze zastosowanie laparoskopowej TaTME dla tej grupy wiekowej, gdyż technikę tę uznaje się jako mniej inwazyjną z mniejszą liczbą powikłań (72).

Jeśli chodzi o różnice w parametrach okołoperacyjnych, to analiza zależności między użytą techniką operacyjną (TaTME laparoscopia vs TaTME) a czasem pomiaru poziomu hemoglobiny pokazała, że poziom hemoglobiny w grupie laparoskopowego TaTME spadał, stabilizując się na ustalonym poziomie po operacji. W przypadku zaś techniki operacyjnej TaTME wspomaganej dostępem otwartym poziom hemoglobiny systematycznie obniżał się aż do wypisu. To potwierdza ogólnie akceptowane założenie o bezpieczeństwie procedury laparoskopowej TaTME, ponieważ u chorych poddanych leczeniu laparoskopowym TaTME zachodzić będzie mniejsza utrata krwi w kolejnych dobach hospitalizacji i tym samym może świadczyć o mniejszym urazie operacyjnym.

Kolejnymi dowodami na krótkoterminowe korzyści wynikające z zastosowania laparoskopowej techniki TaTME była analiza czynników predykcyjnych długości pobytu w szpitalu oraz trwania zabiegu. Wyniki analizy pokazały, że osoby z nisko położonym rakiem odbytnicy operowane za pomocą techniki TaTME wspomaganej laparoskopią są krócej hospitalizowane w porównaniu do osób operowanych „otwartą” techniką TaTME. Analiza ponadto wykazała, że długość czasu trwania zabiegu zależała od użytej techniki operacyjnej oraz wieku. U pacjentów operowanych z zastosowaniem techniki TaTME + laparoscopia czas zabiegu był dłuższy o ok. 33 min w porównaniu do czasu trwania dla zabiegów techniką TaTME z dostępem otwartym. To sugeruje, że laparoskopowa technika TaTME jest bezpieczna, gdyż dłuższy czas trwania może być potencjalnie skorelowany z krótszym czasem pobytu. Co więcej, analiza regresji wykazała, że istotnym predykatorem czasu hospitalizacji są

powikłania w postaci nieszczelności, niemniej jednak efekt ten nie zależał od użytej techniki operacyjnej.

Ważnym odkryciem w badaniu dotyczącym skuteczności leczenia chirurgicznego TME były wyniki analizy powikłań okołoperacyjnych, mierzonych w skali Calviena-Dindo. Wykazano, że ciężkość powikłań pozostawała w istotnym związku z rodzajem wykonywanego zespolenia. Pacjenci, u których wykonano zespolenie staplerem cechowali się o ok. 89% mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia powikłań niż osoby z zespoleniem ręcznym (OR = 0.11). Wynik ten pokazuje, że bezpieczeństwo zabiegów resekcji odbytnicy TaTME można istotnie zwiększyć, wykorzystując w zabiegach stapler, co skutkowało będzie mniejszą liczbą powikłań pooperacyjnych. Stąd też w planowaniu leczenia u chorych, u których nie jest możliwe zastosowanie staplera konieczne jest informowanie o ryzyku częstszych powikłań (103–105). W badaniu potwierdziły się niektóre efekty dla czynników prognostycznych istotnych dla efektywności leczenia chirurgicznego nisko położonego raka odbytnicy z użyciem metody TaTME. Okazało się, że zabiegi chirurgiczne TaTME istotnie wydłużają się wraz z wiekiem pacjentów. W badaniu okazało się, że z każdym rokiem życia czas zabiegu był dłuższy o około 1.41 min. Jednakże nie wiązało się to z większą częstością występowania powikłań. Ten wynik można również uznać za ważny prognostyk przy planowaniu leczenia operacyjnego u starszych chorych.

Laparoskopowy zabieg przezodbytowego całkowitego wycięcia mezorektum (TaTME) to wciąż relatywnie nowa technika chirurgiczna leczenia raka odbytnicy. Ta technika operacyjna w porównaniu z techniką TaTME wspartą chirurgią otwartą pozwala osiągnąć porównywalne pozytywne rezultaty leczenia wraz z akceptowalną częstością powikłań i wynikami onkologicznymi zabiegu. Przedstawione w pracy badania dowodzą, że wynik leczenia zabiegu laparoskopowego TaTME pod względem wybranych parametrów krótkoterminowych są porównywalne z zabiegiem TaTME wspartych chirurgią otwartą. Uzyskane w pracy wyniki pokazują, że wykorzystująca dostęp przezodbytowy procedura operacyjna TaTME spełnia zasadnicze cele leczenia operacyjnego w przypadku chorych z nisko położonym rakiem odbytnicy, która może wpływać na poprawę bezpieczeństwa prowadzonego leczenia. Poprzez lepszą wizualizację pola operacyjnego umożliwia zaoszczędzenie splotów nerwowych i w perspektywie daje to szanse na poprawę funkcji zaoszczędzonych zwieraczy i poprawę jakości życia chorych po leczeniu. Niemniej jednak potrzebne są wieloośrodkowe randomizowane badania kontrolowane do dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa TaTME oraz ustalenie wskazań do użycia tej metody.

6. WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonego badania sformułowano następujące konkluzje:

1. Obie analizowane techniki, TaTME laparoskopowo i TaTME wspomagane chirurgią otwartą, są równie bezpieczne pod względem częstości i ciężkości powikłań.
2. Znamienny wpływ na wystąpienie powikłań wg klasyfikacji Clavien-Dindo miał rodzaj wykonanego zespolenia. W przypadku zespolenia staplerowego ryzyko powikłań było niższe. Stosowanie zespoлей staplerowych powinno być rutynowym postępowaniem w zabiegach TaTME.
3. Dłuższy czas trwania zabiegu operacyjnego metodą laparoskopową TaTME nie wiązał się z większą częstością powikłań.
4. Czas hospitalizacji po zabiegach laparoskopowych TaTME był znamienne krótszy, co wskazuje na szybszy przebieg rekonwalescencji i może wynikać z mniejszego urazu operacyjnego.
5. Krwawienie śród- i okołoperacyjne oceniane na podstawie wielkości spadku stężenia hemoglobiny we krwi było mniejsze u pacjentów operowanych techniką laparoskopową TaTME.
6. Starszy wiek pacjentów był czynnikiem, który niezależnie od zastosowanej techniki operacyjnej przyczyniał się do wydłużenia czasu trwania zabiegów nie wiążąc się z większą częstością powikłań.

7. BIBLIOGRAFIA

1. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [Internet]. [cited 2022 May 6]. Available from: <http://onkologia.org.pl/raporty/>

2. Huruk-Kuchinka A. Wartość prognostyczna e-kadheryny, beta-kateniny i wimentyny wraz ze zjawiskiem tumor budding w raku odbytnicy i ich związek z wybranymi czynnikami kliniczno-patologicznymi (Doctoral dissertation). Jan Kochanowski University in Kielce; 2020.

3. Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, Reguła J, Mróz A, Hołdakowska A, et al. Rectal cancer (C20). *Oncol Clin Pract.* 2021;16(6):338–57.
4. Brown G, Kirkham A, Williams GT, Bourne M, Radcliffe AG, Sayman J, et al. High-Resolution MRI of the Anatomy Important in Total Mesorectal Excision of the Rectum. *Am J Roentgenol.* 2004;182(2):431–9.
5. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv22–40.
6. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2018;28(4):1465–75.
7. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Ne.* 2020;18(7):806–15.
8. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons; 2016.
9. Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, Reguła J, Mróz A, Hołdakowska A, et al. Rectal cancer (C20). *Oncol Clin Pract.* 2021;16(6):338–57.
10. Harpaz N, Saxena R. Large intestine. *Modern Surgical Pathology.* 1st ed. N W, RJ C, S S, LM W, editors. Philadelphia: Saunders; 2003. 749–852 p.
11. Akkoca AN, Yamik S, Özdemir ZT, Cihan FG, Sayar S, Cincin TG, et al. TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med.* 2014;9(7):2828–35.
12. Turnbull RB. The No-Touch Isolation Technique of Resection. *Jama.* 1975;231(11):1181–2.
13. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Ne.* 2022;20(10):1139–67.
14. Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, Reguła J, Mróz A, Hołdakowska A, et al. Rectal cancer (C20). *Oncol Clin Pract.* 2021;16(6):338–57.
15. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv22–40.
16. Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D, Group EGW. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2013;24(suppl_6):vi73–80.

17. Bębenek M, Wojnar A. Infralevator Lymphatic Drainage of Low-Rectal Cancers: Preliminary Results. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(4):887–92.
18. Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(5):560–7.
19. Świdarska M, Choromańska B, Dąbrowska E, Konarzewska-Duchnowska E, Choromańska K, Szczurko G, et al. The diagnostics of colorectal cancer. *Contemp Oncol*. 2014;18(1):1–6.
20. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol*. 2018;28(4):1465–75.
21. Battersby NJ, How P, Moran B, Stelzner S, West NP, Branagan G, et al. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model. *Ann Surg*. 2016;263(4):751–60.
22. Pugh SA, Shinkins B, Fuller A, Mellor J, Mant D, Primrose JN. Site and Stage of Colorectal Cancer Influence the Likelihood and Distribution of Disease Recurrence and Postrecurrence Survival. *Ann Surg*. 2016;263(6):1143–7.
23. Burdan F, Sudol-Szopinska I, Staroslawska E, Kolodziejczak M, Klepacz R, Mocarska A, et al. Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. *Eur J Med Res*. 2015;20(1):4.
24. D’Souza N, Babberich MPM de N tot, d’Hoore A, Tiret E, Xynos E, Beets-Tan RGH, et al. Definition of the Rectum. *Ann Surg*. 2019;Publish Ahead of Print(NA;):NA;
25. Lambregts DMJ, Bogveradze N, Blomqvist LK, Fokas E, Garcia-Aguilar J, Glimelius B, et al. Current controversies in TNM for the radiological staging of rectal cancer and how to deal with them: results of a global online survey and multidisciplinary expert consensus. *Eur Radiol*. 2022;32(7):4991–5003.
26. Velde CJH van de, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):1.e1-1.e34.
27. Bębenek M. Abdominosacral Amputation of the Rectum for Low Rectal Cancers: Ten Years of Experience. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(8):2211–7.
28. Dulk M den, Putter H, Collette L, Marijnen CAM, Folkesson J, Bosset JF, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: The European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer*. 2009;45(7):1175–83.
29. D’Souza N, Babberich MPM de N tot, d’Hoore A, Tiret E, Xynos E, Beets-Tan RGH, et al. Definition of the Rectum. *Ann Surg*. 2019;Publish Ahead of Print(NA;):NA;

30. D'Souza N, Lord A, Shaw A, Patel A, Balyasnikova S, Tudyka V, et al. The sigmoid take-off: An anatomical imaging definition of the rectum validated on specimen analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(9):1668–72.
31. Hazen SJA, Sluckin TC, Horsthuis K, Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH, Tanis PJ, et al. Evaluation of the implementation of the sigmoid take-off landmark in the Netherlands. *Colorectal Dis.* 2022;24(3):292–307.
32. Hunter CJ, Garant A, Vuong T, Artho G, Lisbona R, Tekkis P, et al. Adverse Features on Rectal MRI Identify a High-risk Group that May Benefit from More Intensive Preoperative Staging and Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(4):1199–205.
33. Hunter CJ, Garant A, Vuong T, Artho G, Lisbona R, Tekkis P, et al. Adverse Features on Rectal MRI Identify a High-risk Group that May Benefit from More Intensive Preoperative Staging and Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(4):1199–205.
34. Taylor FGM, Swift RI, Blomqvist L, Brown G. A Systematic Approach to the Interpretation of Preoperative Staging MRI for Rectal Cancer. *Am J Roentgenol.* 2008;191(6):1827–35.
35. Bipat S, Niekel MC, Comans EFI, Nio CY, Bemelman WA, Verhoef C, et al. Imaging modalities for the staging of patients with colorectal cancer. *Neth J Medicine.* 2012;70(1):26–34.
36. Chand M, Siddiqui MR, Swift I, Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroentero.* 2016;22(4):1721–6.
37. Hassan C, East J, Radaelli F, Spada C, Benamouzig R, Bisschops R, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(08):775–94.
38. Ramirez M, Schierling S, Papaconstantinou H, Thomas JS. Management of the Malignant Polyp. *Clin Colon Rect Surg.* 2008;21(04):286–90.
39. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet.* 2009;373(9666):821–8.
40. Hermanek P, Hermanek P, Hohenberger W, Klimpfinger M, Köckerling F, Papadopoulos T. The pathological assessment of mesorectal excision: implications for further treatment and quality management. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18(4):335–41.
41. Garlipp B, Ptok H, Schmidt U, Stübs P, Scheidbach H, Meyer F, et al. Factors influencing the quality of total mesorectal excision. *Brit J Surg.* 2012;99(5):714–20.
42. Ahadi M, Sokolova A, Brown I, Chou A, Gill AJ. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology.* 2021;53(4):454–61.

43. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, Gamboa-Domínguez A. Tumour budding in rectal cancer. A comprehensive review. *Contemp Oncol*. 2018;22(2):61–74.
44. Baxter NN, Garcia-Aguilar J. Organ Preservation for Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(8):1014–20.
45. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Brit J Surg*. 1982;69(10):613–6.
46. Tejedor P, Sagias F, Celentano V, Khan JS. Nerve-Sparing Total Mesorectal Excision and Pelvic Neuroanatomy for Colorectal Surgeons. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(12):1548–9.
47. Liu J, Huang P, Liang Q, Yang X, Zheng Z, Wei H. Preservation of Denonvilliers’ fascia for nerve-sparing laparoscopic total mesorectal excision: A neuro-histological study. *Clin Anat*. 2019;32(3):439–45.
48. Bębenek M, Pudełko M, Cisarż K, Balcerzak A, Tupikowski W, Wojciechowski L, et al. Therapeutic results in low-rectal cancer patients treated with abdominosacral resection are similar to those obtained by means of anterior resection in mid- and upper-rectal cancer cases. *European J Surg Oncol Ejs*. 2007;33(3):320–3.
49. Huang YM, Huang YJ, Wei PL. Outcomes of robotic versus laparoscopic surgery for mid and low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy and the effect of learning curve. *Medicine*. 2017;96(40):e8171.
50. Bębenek M, Tupikowski W, Cisarż K, Balcerzak A, Wojciechowski L, Stankowska A, et al. Preoperative Treatment Does Not Improve the Therapeutic Results of Abdominosacral Amputation of the Rectum. *World J Surg*. 2012;36(7):1686–92.
51. Cassinotti E, Palazzini G, Porta MD, Grosso I, Boni L. Transanal total mesorectal excision (TaTME): tips and tricks of a new surgical technique. *Ann Laparosc Endosc Surg*. 2017;2:111–111.
52. Alessa M. Understanding the Anatomy of the Denonvilliers Fascia: Review Article. *J Coloproctology*. 2021;41(02):193–7.
53. Ghareeb WM, Wang X, Chi P, Zheng Z, Zhao X. Anatomy of the perirectal fascia at the level of rectosacral fascia revisited. *Gastroenterology Rep*. 2022;10(1):goac001-.
54. Lee JM, Kim NK. Essential Anatomy of the Anorectum for Colorectal Surgeons Focused on the Gross Anatomy and Histologic Findings. *Ann Coloproctology*. 2018;34(2):59–71.
55. Simunovic M, Grubac V, Zbuk K, Wong R, Coates A. Role of the status of the mesorectal fascia in the selection of patients with rectal cancer for preoperative radiation therapy: a retrospective cohort study. *Can J Surg*. 2018;61(5):332–8.
56. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, Pas MHGM van der, Klerk ESM de L de, et al. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer. *New Engl J Medicine*. 2015;372(14):1324–32.

57. Pas MH van der, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):210–8.
58. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2015;314(13):1346–55.
59. Jeong SY, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang SB, Lim SB, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):767–74.
60. Stevenson ARL, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebiski VJ, et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2015;314(13):1356–63.
61. Feliciotti F, Guerrieri M, Paganini AM, Sanctis AD, Campagnacci R, Perretta S, et al. Long-term results of laparoscopic versus open resections for rectal cancer for 124 unselected patients. *Surg Endosc.* 2003;17(10):1530–5.
62. Duepre HJ, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. Does means of access affect the incidence of small bowel obstruction and ventral hernia after bowel resection? Laparoscopy versus laparotomy. *J Am Coll Surgeons.* 2003;197(2):177–81.
63. Lujan J, Valero G, Biondo S, Espin E, Parrilla P, Ortiz H. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surg Endosc.* 2013;27(1):295–302.
64. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Brit J Surg.* 2010;97(11):1638–45.
65. Lacy AM, Tasende MM, Delgado S, Fernandez-Hevia M, Jimenez M, Lacy BD, et al. Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Outcomes after 140 Patients. *J Am Coll Surgeons.* 2015;221(2):415–23.
66. Denost Q, Adam JP, Rullier A, Buscail E, Laurent C, Rullier E. Perineal Transanal Approach. *Ann Surg.* 2014;260(6):993–9.
67. Cassinotti E, Palazzini G, Porta MD, Grosso I, Boni L. Transanal total mesorectal excision (TaTME): tips and tricks of a new surgical technique. *Ann Laparosc Endosc Surg.* 2017;2:111–111.
68. Hasegawa H, Okabayashi K, Tsuruta M, Ishida T, Asahara F, Coleman MG. Evolution of surgery for rectal cancer: Transanal total mesorectal excision~new standard or fad?~. *J Anus Rectum Colon.* 2018;2(4):115–21.

69. Rubinkiewicz M, Czerwińska A, Zarzycki P, Małczak P, Nowakowski M, Major P, et al. Comparison of Short-Term Clinical and Pathological Outcomes after Transanal versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision for Low Anterior Rectal Resection Due to Rectal Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Medicine*. 2018;7(11):448.
70. An Y, Roodbeen SX, Talboom K, Tanis PJ, Bemelman WA, Hompes R. A systematic review and meta-analysis on complications of transanal total mesorectal excision. *Colorectal Dis*. 2021;23(10):2527–38.
71. Helbach MV, Deijen CL, Velthuis S, Bonjer HJ, Tuynman JB, Sietses C. Transanal total mesorectal excision for rectal carcinoma: short-term outcomes and experience after 80 cases. *Surg Endosc*. 2016;30(2):464–70.
72. Ma B, Gao P, Song Y, Zhang C, Zhang C, Wang L, et al. Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of oncological and perioperative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal excision. *Bmc Cancer*. 2016;16(1):380.
73. group T 2015 ES of C collaborating, Battersby N, Bhangu A, Chaudhri S, El-Hussuna A, Frasson M, et al. Relationship between method of anastomosis and anastomotic failure after right hemicolectomy and ileo-caecal resection: an international snapshot audit. *Colorectal Dis*. 2017;19(8).
74. Simo V, Tejedor P, Jimenez LM, Hernan C, Zorilla J, Arrredondo J, et al. Oncological safety of transanal total mesorectal excision (TaTME) for rectal cancer: mid-term results of a prospective multicentre study. *Surg Endosc*. 2021;35(4):1808–19.
75. Choy KT, Yang TWW, Prabhakaran S, Heriot A, Kong JC, Warriar SK. Comparing functional outcomes between transanal total mesorectal excision (TaTME) and laparoscopic total mesorectal excision (LaTME) for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(6):1163–74.
76. Wang X, Zheng Z, Yu Q, Ghareeb WM, Lu X, Huang Y, et al. Impact of Surgical Approach on Surgical Resection Quality in Mid- and Low Rectal Cancer, A Bayesian Network Meta-Analysis. *Frontiers Oncol*. 2021;11:699200.
77. Deijen CL, Tsai A, Koedam TWA, Helbach MV, Sietses C, Lacy AM, et al. Clinical outcomes and case volume effect of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2016;20(12):811–24.
78. Hol JC, Oostendorp SE van, Tuynman JB, Sietses C. Long-term oncological results after transanal total mesorectal excision for rectal carcinoma. *Tech Coloproctol*. 2019;23(9):903–11.
79. Albert M, Aka AA. Complication profile of transanal total mesorectal excision and how it differs. *Ann Laparosc Endosc Surg*. 2020;5(0):28–28.
80. Lei P, Ruan Y, Yang X, Fang J, Chen T. Trans-anal or Trans-abdominal total mesorectal excision? A systematic review and meta-analysis of recent comparative studies on perioperative outcomes and pathological result. *Int J Surg*. 2018;60:113–9.

81. Patel SV, Zhang L, Elsolh B, Yu D, Chadi SA. Spin in articles about minimally invasive transanal total mesorectal excision: an assessment of the current literature. *Colorectal Dis.* 2019;21(1):8–14.
82. Atallah S, Sylla P, Wexner SD. Norway versus The Netherlands: will taTME stand the test of time? *Tech Coloproctol.* 2019;23(9):803–6.
83. Chen Y, Guo R, Xie J, Liu Z, Shi P, Ming Q. Laparoscopy Combined With Transanal Endoscopic Microsurgery for Rectal Cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Techniques.* 2015;25(5):399–402.
84. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, Pas MHGM van der, Klerk ESM de L de, et al. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer. *New Engl J Medicine.* 2015;372(14):1324–32.
85. Wu Z, Zhou W, Chen F, Wang W, Feng Y. Short-term Outcomes of Transanal versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Cancer.* 2019;10(2):341–54.
86. Lacy AM, Tasende MM, Delgado S, Fernandez-Hevia M, Jimenez M, Lacy BD, et al. Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Outcomes after 140 Patients. *J Am Coll Surgeons.* 2015;221(2):415–23.
87. Marks JH, Nassif GJ, Marks G. Intersphincteric Resection for Low Rectal Tumors. 2012;153–8.
88. Pisarska M, Gajewska N, Małczak P, Wysocki M, Witowski J, Torbicz G, et al. Defunctioning ileostomy reduces leakage rate in rectal cancer surgery - systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2018;9(29):20816–25.
89. Jiang T, Ma J, Zheng M. Controversies and consensus in transanal total mesorectal excision (taTME): Is it a valid choice for rectal cancer? *J Surg Oncol.* 2021;123(S1):S59–64.
90. Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W. Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: significance of intraoperative anastomotic testing. *European J Surg Oncol Ejs.* 2003;29(3):239–43.
91. Pędziwiatr M, Pisarska M, Kisielewski M, Major P, Mydlowska A, Rubinkiewicz M, et al. ERAS protocol in laparoscopic surgery for colonic versus rectal carcinoma: are there differences in short-term outcomes? *Med Oncol.* 2016;33(6):56.
92. Lacy AM, Tasende MM, Delgado S, Fernandez-Hevia M, Jimenez M, Lacy BD, et al. Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Outcomes after 140 Patients. *J Am Coll Surgeons.* 2015;221(2):415–23.
93. Sangrasi AK, Memon AI, Memon MM, Abbasi MR, Laghari AA, Qureshi JN. A Safe Quick Technique for Placement of the First Access Port for Creation of Pneumoperitoneum. *J Soc Laparoendosc Surg.* 2011;15(4):504–8.

94. Aust TR, Kayani SI, Rowlands DJ. Direct optical entry through Palmer's point: a new technique for those at risk of entry-related trauma at laparoscopy. *Gynecol Surg*. 2010;7(3):315–7.
95. Chew MH, Yeh YT, Lim E, Seow-Choen F. Pelvic autonomic nerve preservation in radical rectal cancer surgery: changes in the past 3 decades. *Gastroenterology Rep*. 2016;4(3):173–85.
96. Kössler-Ebs JB, Grummich K, Jensen K, Hüttner FJ, Müller-Stich B, Seiler CM, et al. Incisional Hernia Rates After Laparoscopic or Open Abdominal Surgery—A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg*. 2016;40(10):2319–30.
97. Nardi PD, Elmore U, Maggi G, Maggiore R, Boni L, Cassinotti E, et al. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2020;34(1):53–60.
98. Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2018;22(1):15–23.
99. Pisarska M, Gajewska N, Małczak P, Wysocki M, Witowski J, Torbicz G, et al. Defunctioning ileostomy reduces leakage rate in rectal cancer surgery - systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(29):20816–25.
100. Haukoos JS, Lewis RJ. Advanced Statistics: Bootstrapping Confidence Intervals for Statistics with “Difficult” Distributions. *Acad Emerg Med*. 2005;12(4):360–5.
101. AA, Mooney CZ, Duval RD. Bootstrapping: A Nonparametric Approach to Statistical Inference. *J Am Stat Assoc*. 1994;89(427):1150.
102. An Y, Roodbeen SX, Talboom K, Tanis PJ, Bemelman WA, Hompes R. A systematic review and meta-analysis on complications of transanal total mesorectal excision. *Colorectal Dis*. 2021;23(10):2527–38.
103. Hanson M, Pitt D. Informed consent for surgery: risk discussion and documentation. *Can J Surg*. 2017;60(1):69–70.
104. Agozzino E, Borrelli S, Cancellieri M, Carfora FM, Lorenzo TD, Attena F. Does written informed consent adequately inform surgical patients? A cross sectional study. *Bmc Med Ethics*. 2019;20(1):1.
105. Convie LJ, Carson E, McCusker D, McCain RS, McKinley N, Campbell WJ, et al. The patient and clinician experience of informed consent for surgery: a systematic review of the qualitative evidence. *Bmc Med Ethics*. 2020;21(1):58.

8. Streszczenie w języku polskim

Wstęp

W praktyce klinicznej leczenia nisko położonych guzów odbytnicy powszechnie stosuje się zabieg całkowitego usunięcia mezorektum TME (ang. Total Mesorectal Excision). Zabiegi te wykonywane są zarówno z wykorzystaniem dostępu otwartego, jak i laparoskopowego. Jednakże w przypadku laparoskopowych zabiegów TME w nisko położonych guzach odbytnicy istnieje wysokie ryzyko konwersji do zabiegu otwartego, co może skutkować zwiększeniem liczby powikłań i gorszymi rokowaniami. W Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii od 2016 roku w miejsce powyższych technik coraz częściej stosowana jest technika operowania z połączonym dostępem przezbrzusznym i przezodbytowym TaTME (ang. Transanal Total Mesorectal Excision), która umożliwia resekcję nisko położonych guzów odbytnicy z możliwością zachowania zwieraczy i lepszych krótkoterminowych wyników onkologicznych.

Cel pracy

Celem pracy była analiza powikłań około- i pooperacyjnych u pacjentów z niskimi guzami odbytnicy po zabiegach operacyjnych przeprowadzonych za pomocą laparoskopowej metody TaTME oraz metody TaTME wspomaganą chirurgią otwartą z dostępem od strony jamy brzusznej.

Materiał i metody

Analizie poddano 87 pacjentów z rozpoznaniem nisko położonego raka odbytnicy, których leczono chirurgicznie w Dolnośląskim Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii w okresie od maja 2016 r. do marca 2020 r. Pacjentów dzielano do dwóch grupy, tj. grupy chorych leczonych chirurgicznie metodą TaTME wspartej w całości laparoskopowo oraz grupy leczonej metodą TaTME wspomaganą chirurgią otwartą od strony jamy brzusznej. Powikłania oceniano według klasyfikacji Clavien-Dindo. W celu porównania technik operacyjnych wykorzystano metody statystyczne. Krótkoterminowe wyniki onkologiczne analizowano pod względem istotności różnic międzygrupowych. Następnie analizowano skuteczność obydwu technik operacyjnych TaTME, oceniając zmiany wybranych parametrów morfologicznych i

biochemicznych za pomocą serii analiz wariancji. W celu określenia istotnych predyktorów zastosowania techniki wykorzystano analizę regresji logistycznej i analizę wielozmiennowej.

Wyniki

Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały, że obydwie metody (TaTME+laparoscopia vs TaTME+otwarta) cechują się porównywalnym poziomem bezpieczeństwa, pod względem częstości i ciężkości powikłań. Nie wykazano istotnego związku między techniką operacji TaTME a liczbą powikłań wg klasyfikacji Clavien-Dindo. W analizie regresji logistycznej wykazano, że rodzaj zastosowanego zespolenia esiczo-odbytniczego (staplerowe vs ręczne) był niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia powikłań wg klasyfikacji Clavien-Dindo. W przypadku techniki TaTME wspomaganą laparoskopią czas zabiegu był dłuższy przy jednoczesnym krótszym czasie trwania hospitalizacji pacjentów. U pacjentów operowanych laparoskopową techniką TaTME częściej stwierdzano wolny margines proksymalny w badaniu histopatologicznym wyciętego preparatu odbytnicy. Istotnymi predyktorami dla leczenia techniką TaTME wspartej laparoskopowo były wiek pacjenta, niższa klasa sprawności w skali WHO, niższa grupa ASA i większa odległość guza od zwieracza odbytu oceniana przed zabiegiem operacyjnym w badaniach obrazowych. Analiza zależności między użytą techniką operacyjną a poziomem HGB pokazała, że poziom hemoglobiny w grupie laparoskopowego TaTME spadał, stabilizując się na ustalonym poziomie po operacji. W przypadku TaTME „na otwarty” poziom hemoglobiny systematycznie obniżał się aż do wypisu.

Wnioski

1. Stwierdzono, że obie analizowane techniki, TaTME laparoskopowo i TaTME wspomaganą chirurgią otwartą, są równie bezpieczne pod względem częstości i ciężkości powikłań.
2. Ponadto wykazano istotną zależność między wystąpieniem powikłań wg klasyfikacji Clavien-Dindo a typem zespolenia kolo-analnego. W przypadku zespolenia staplerowego ryzyko powikłań było niższe. Stosowanie zespolień staplerowych powinno być rutynowym postępowaniem w zabiegach TaTME.
3. Badanie wykazało, że dłuższy czas trwania zabiegu operacyjnego metodą laparoskopową TaTME nie wiązał się z większą częstością powikłań.

4. Stwierdzono ponadto, że czas hospitalizacji po zabiegach laparoskopowych TaTME był znamienne krótszy, co wskazuje na szybszy przebieg rekonwalescencji i może wynikać z mniejszego urazu operacyjnego.
5. Krwawienie śród- i okołoperacyjne oceniane na podstawie wielkości spadku stężenia hemoglobiny we krwi było mniejsze u pacjentów operowanych techniką laparoskopową TaTME.
6. Ważnym czynnikiem predykcyjnym był wiek pacjentów; niezależnie od zastosowanej techniki operacyjnej w przypadku starszych pacjentów czas trwania zabiegów wydłużał się, nie wiążąc się z większą częstością powikłań.

9. Streszczenie w języku angielskim

Introduction

TME (Total Mesorectal Excision) is the standard therapeutic procedure for patients with low rectal tumors. This procedure can be performed using both: open and laparoscopic accesses. However, laparoscopic TME procedure in low rectal tumors has a higher risk of conversion than open surgery, which may result in increased complications rates and a worse prognosis. TaTME (Transanal Total Mesorectal Excision) surgery technique with combined transabdominal and transanal access has been increasingly used at the Lower Silesian Centre for Oncology, Pulmonology and Haematology since 2016 in place of the above techniques, which allows to preserve sphincter and achieves better short-term oncological outcomes in low rectal tumor patents.

Objectives

The aim of this study was to analyse perioperative and postoperative complications in patients with low rectal tumors after surgical procedures performed using laparoscopic TaTME and TaTME- open surgery assisted in abdominal access.

Material and methods

Eighty-seven patients diagnosed with low rectal cancer who were surgically treated at the Lower Silesian Centre for Oncology, Pulmonology and Haematology between May 2016 and March 2020 were analysed. Patients were divided into two groups, i.e., the group treated

surgically with TaTME supported entirely by laparoscopic surgery and the group treated with TaTME with open surgery. Complications were assessed according to the Clavien-Dindo classification. Statistical methods were used to compare surgical techniques. Short-term oncological outcomes were analysed for the significance of intergroup differences. The efficacy of both TaTME techniques was analysed by examining changes in selected morphological and biochemical parameters using a series of analyses of variance. Logistic regression and multivariate analyses were used to identify significant predictors of technique use.

Results

The analyses showed that both methods (TaTME+laparoscopy vs TaTME+open) had a comparable levels of safety in terms of complications rates and severity. There was no significant association between the technique of TaTME and the number of complications according to the Clavien-Dindo classification. Logistic regression analysis showed that the type of colo-anal anastomosis used (stapler vs manual) was the predictor of the Clavien-Dindo complications. For the laparoscopy-assisted TaTME technique, the operation time was longer, with a shorter duration of patient hospitalisation. Patients operated on with the laparoscopic TaTME technique were more likely to have a free proximal margin on histopathological examination of the resected rectal specimen. Significant predictors for treatment with the laparoscopic-assisted TaTME technique were the patient age, lower WHO performance class, lower ASA group, and the greater tumor distance from the anal sphincter as assessed by preoperative imaging. Analysis of the relationship between the surgical technique used and the time of measurement of HGB levels showed that haemoglobin in the laparoscopic TaTME group decreased and stabilized its level after surgery. In the open TaTME group, haemoglobin levels decreased steadily until discharge.

Conclusions

1. Both analyzed techniques, laparoscopic TaTME all and TaTME assisted by open surgery, were equally safe in terms of complication rates and severity.
- 2 The significant relationship was shown between the incidence of Clavien-Dindo complications and the type of colo-anal anastomosis. The risk of complications was lower with stapler anastomosis. The application of stapler anastomoses should be routine in TaTME procedures.

- 3 The study showed that a longer duration of laparoscopic TaTME surgery was not associated with a higher rate of complications.
4. It was found that hospital stay time after laparoscopic TaTME procedures were significantly shorter, indicating faster recovery and possibly due to less surgical trauma.
5. As indicated by the blood haemoglobin level, intra- and perioperative bleeding was lower in patients operated with laparoscopic TaTME.
6. The patient age was a significant predictor, irrespective of the surgical technique, older patients had a longer duration of surgery and no increase of complications rates.

10. Spis tabel

Tabela 1-1 Klasyfikacja TNM raka jelita grubego (edycja VIII) (8).....	9
Tabela 1-2 Zmodyfikowana klasyfikacja guza wg Dukes'a z uwzględnieniem 5-letniego przeżycia pacjentów [%].....	11
Tabela 3-1 Zaobserwowane liczebności dla poszczególnych powikłań.....	48
Tabela 4-1 <i>Opis statystyczny badanej próby (N = 87)</i>	49
Tabela 4-2 Analiza różnic pomiędzy pacjentami operowanymi techniką TaTME + otwarta TaTME + laparoscopia (N = 87).	52
Tabela 4-3 <i>Wyniki testu chi2 zależności między techniką operacji a powikłaniami (N = 87)</i> .53	
Tabela 4-4 Podsumowanie analizy regresji logistycznej dla zmiennej zależnej technika operacji (N = 87)......	54
Tabela 4-5 Wyniki testu rozkładu normalności zmiennej poziom białka całkowitego w analizowanych grupach badanych	56
Tabela 4-6 Statystyki opisowe dla zmiennej białko całkowite w zależności od czasu pomiaru i techniki operacyjnej.....	56
Tabela 4-7 Wyniki analizy wariancji w schemacie mieszanym dla zmiennej białko całkowite.	57
Tabela 4-8 Wyniki testów post-hoc dla zmiennej czas pomiaru białka całkowitego.	57
Tabela 4-9 Wyniki testu rozkładu normalności zmiennej poziom HGB w analizowanych grupach badanych przed i po transformacji danych.	58
Tabela 4-10 Statystyki opisowe dla zmiennej HGB w zależności od czasu pomiaru i techniki operacyjnej.....	59
Tabela 4-11 Wyniki analizy wariancji w schemacie mieszanym dla zmiennej HGB.	59
Tabela 4-12 Wyniki testów post-hoc dla zmiennej czas pomiaru HGB.....	60
Tabela 4-13 Porównania parami poziomu HGB w różnych pomiarach czasowych w obu analizowanych grupach pacjentów.	60
Tabela 4-14 Wyniki testu rozkładu normalności zmiennej poziom WBC w analizowanych grupach badanych przed i po transformacji danych.	61
Tabela 4-15 Statystyki opisowe dla zmiennej WBC w zależności od czasu pomiaru i techniki operacyjnej.....	62
Tabela 4-16 Wyniki analizy wariancji w schemacie mieszanym dla zmiennej WBC.	62
Tabela 4-17 Wyniki testów post-hoc dla zmiennej czas pomiaru WBC	63
Tabela 4-18 Porównania parami poziomu WBC w zależności od techniki operacji.....	63
Tabela 4-19 Wyniki testu rozkładu normalności zmiennej poziom mocznik w analizowanych grupach badanych przed i po transformacji danych.	64
Tabela 4-20 Statystyki opisowe dla zmiennej mocznik w zależności od czasu pomiaru i techniki operacyjnej.	65
Tabela 4-21 Wyniki analizy wariancji w schemacie mieszanym dla zmiennej mocznik.....	65
Tabela 4-22 Wyniki testów post-hoc dla zmiennej czas pomiaru mocznika.....	66
Tabela 4-23 Wyniki testu rozkładu normalności zmiennej poziom kreatyniny w analizowanych grupach badanych przed i po transformacji Box-Cox'a.	66
Tabela 4-24 Statystyki opisowe dla zmiennej kreatynina w zależności od czasu pomiaru i techniki operacyjnej.	67
Tabela 4-25 Wyniki analizy wariancji w schemacie mieszanym dla zmiennej kreatynina....	68
Tabela 4-26 Wyniki testów post-hoc dla zmiennej czas pomiaru kreatyniny.	68
Tabela 4-27 Podsumowanie modelu regresji wielokrotnej dla zmiennej czas pobytu w szpitalu (N = 87).	69

Tabela 4-28 Podsumowanie modelu regresji wielokrotnej dla zmiennej czas trwania zabiegu (N = 87).....	71
Tabela 4-29 Podsumowanie analizy regresji logistycznej dla zmiennej zależnej wystąpienia powikłań wg klasyfikacji C-D (N = 87).	72

11. Spis załączników

Załącznik nr 1: Opinia komisji bioetycznej Nr KB-289/2019

12. Spis rycin

Rycina 1-1 Preparat pooperacyjny. Odbytnica z guzem i mezorektum wycięta w technice TaTME. W środku widoczna nić szwu kapciuchowego zamykającego światło jelita. Jakość wycięcia mezorektum oceniana wg klasyfikacji Quirke'a (39).....	20
Rycina 1-2 Preparat pooperacyjny. Odbytnica z guzem i mezorektum wycięta w technice TaTME, Widok od strony przedniej. Jakość wycięcia mezorektum oceniana wg klasyfikacji klasyfikacji Quirke'a (39).....	21
Rycina 1-3 Preparat pooperacyjny. Odbytnica z guzem i mezorektum wycięta w technice TaTME. Widok od strony tylnej z widocznym klipsem naczyniowym na tętnicy kręzkowej dolnej. Jakość wycięcia mezorektum oceniana wg klasyfikacji klasyfikacji Quirke'a (39) ...	21
Rycina 3-1 Wyposażenie sali operacyjnej DCO w czasie zabiegu TaTME z dwoma dostępami. Jako tor wizyjny od strony jamy brzusznej użyto systemu firmy Olympus, wyposażony w kamerę o kącie widzenia 30° o rozdzielczości 4K oraz monitor o przekątnej 55 cali.....	35
Rycina 3-2 <i>Wyposażenie sali operacyjnej w DCO w czasie zabiegu TaTME z dwoma dostępami. Obecne są dwa zespoły chirurgiczne z instrumentariuszkami dysponującymi osobnymi zestawami narzędzi.</i>	36
Rycina 3-3 Port dostępowy wprowadzony do odbytnicy, używany w trakcie wykonywania procedury TaTME. Wokół portu widoczna ramka retraktora.	37
Rycina 3-4 Retraktor LoneStar z haczykami w czasie zabiegu TaTME.	38
Rycina 3-5 Szew kapciuchowy zamykający światło jelita, założony na kikut odbytnicy. W centralnej części widoczna końcówka szwu monofilamentowego. Na obwodzie markowanie miejsca odcięcia jelita, wykonywane haczykiem monopolarnym (51,86).	40
Rycina 3-6 <i>Fragment jelita grubego z odbytnicą, wyciągnięty poprzez port Alexis.</i>	42
Rycina 3-7 Zespolecie staplerowe wykonywane przez zespół „od dołu” po połączeniu kowadełka ze staplerem. Do zespolenia użyto widoczny stapler 33-mm (AutoSuture EEA do hemoroidów i wypadnięć z serii DST, Medtronic, USA).....	43
Rycina 3-8 <i>Zespolecie uwidocznione w anoskopie wykonane przy użyciu staplera. Wokół anoskopu widoczne elastyczne linki z haczykami oraz ramkę retraktora.</i>	44
Rycina 3-9 <i>Zespolecie koloanalne na poziomie linii grzebieniastej po zabiegu TaTME z powodu niskiego raka odbytnicy. Zespolecie wykonano szwami pojedynczymi, nicią rozpuszczalną monofilamentową 3-0. Do uzyskania dobrej ekspozycji pola operacyjnego użyto retraktora LoneStar.</i>	45