

W raku odbytnicy ocena zajęcia przez nowotwór regionalnych węzłów chłonnych jest czynnikiem prognostycznym nawrotu miejscowego i przeżycia całkowitego oraz czynnikiem predykcyjnym stosowanego leczenia uzupełniającego. Według Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem wymagane jest zbadanie minimum 12 węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym, w celu wykluczenia obecności w nich przerzutów nowotworowych. Im większa liczba zbadanych węzłów chłonnych, tym częściej stwierdza się ich zajęcie przez nowotwór. Wpływ przedoperacyjnej radioterapii na patologiczną ocenę węzłów chłonnych po operacji nie został określony. Badanie własne miało na celu przeanalizowanie liczby ocenianych węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym u 120 chorych na raka odbytnicy leczonych w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w latach 1999–2004 oraz przegląd piśmiennictwa dotyczącego tego zagadnienia. Chorzy poddawani byli przedoperacyjnej hipofrakcjonowanej radioterapii w skróconym czasie leczenia (5x5Gy, 5 dni), a następnie byli leczeni operacyjnie średnio w ciągu 7 dni po zakończeniu radioterapii.

Oceniono liczbę znalezionych i zajętych nowotworowo węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym. Liczba zbadanych węzłów chłonnych mieściła się w zakresie od 0 do 29, mediana 8. U 28 chorych (23,33 proc.) zbadano 12 lub więcej węzłów chłonnych, a u 6 chorych (5 proc.) nie znaleziono i nie oceniono węzłów chłonnych pooperacyjnie. W grupie 57 chorych wystopniowanych pooperacyjnie jako pN0 u 8 chorych (14,04 proc.) cechę tę ustalono na podstawie więcej niż 12 zbadanych węzłów chłonnych, u 13 chorych (22,81 proc.) na podstawie 10–12 zbadanych węzłów chłonnych, a nie znaleziono i nie oceniono żadnych węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym u 6 chorych (10,53 proc.). Właściwa ocena zajęcia przez nowotwór regionalnych węzłów chłonnych dotyczy tylko części chorych z rakiem odbytnicy. Wpływ stosowania przedoperacyjnej radioterapii na prawidłową ocenę zajęcia regionalnych węzłów chłonnych i jej znaczenie prognostyczne i predykcyjne w raku odbytnicy wymaga dalszych badań klinicznych.

Słowa kluczowe: rak odbytnicy, ocena zajęcia przez nowotwór węzłów chłonnych, radioterapia przedoperacyjna.

Ocena regionalnych węzłów chłonnych w trakcie skojarzonego leczenia raka odbytnicy

Lymph node evaluation during combination treatment of rectal cancer

Monika Grzela¹, Wiesława Windorbska¹, Roman Makarewicz²

¹Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

²Katedra Onkologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wstęp

W raku odbytnicy właściwa ocena zajęcia przez nowotwór regionalnych węzłów chłonnych jest – obok głębokości naciekania ściany jelita – ważnym czynnikiem prognostycznym nawrotu miejscowego i przeżycia całkowitego oraz czynnikiem predykcyjnym stosowanego leczenia uzupełniającego [1].

Klasyfikacja TNM AJCC/UICC wymaga w celu właściwego wystopniowania cechy pN0 zbadania w materiale pooperacyjnym minimum 12 regionalnych węzłów chłonnych [2].

Baxter i wsp. opublikowali w 2005 r. raport danych *National Cancer Institute*, oceniający liczbę węzłów chłonnych zbadanych w materiale pooperacyjnym w grupie 117 tys. chorych z inwazyjnym rakiem jelita grubego, w tym odbytnicy, leczonych w USA w latach 1988–2001. Tylko u 37 proc. chorych zbadano 12 lub więcej węzłów chłonnych, a u 6,5 proc. chorych w ogóle ich nie oceniono. Mediana liczby zbadanych węzłów chłonnych wyniosła 9 [1]. Autorzy wnioskuje, że mniej niż 50 proc. chorych miało właściwie ocenione zaawansowanie choroby w odniesieniu do zajęcia regionalnych węzłów chłonnych, co przekłada się na kwalifikację i leczenie uzupełniające oraz rokowanie przebiegu choroby.

Badanie własne miało na celu przeanalizowanie liczby ocenianych węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym u chorych na raka odbytnicy oraz przegląd piśmiennictwa dotyczącego tego zagadnienia.

Materiał i metody

Przeanalizowano wyniki badań pooperacyjnych 120 chorych leczonych z powodu raka odbytnicy w Centrum Onkologii w Bydgoszczy od lutego 1999 r. do grudnia 2004 r. Chorzy poddawani byli przedoperacyjnej hipofrakcjonowanej radioterapii w skróconym czasie leczenia (5x5Gy, 5 dni), a następnie leczeni operacyjnie średnio w ciągu 7 dni po zakończeniu radioterapii.

Ocena histopatologiczna materiału operacyjnego oparta była na klasyfikacji pTNM AJCC/UICC z 1997 r. oraz na zmodyfikowanej klasyfikacji Astlera-Collera.

Oceniono liczbę znalezionych i zajętych nowotworowo węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym.

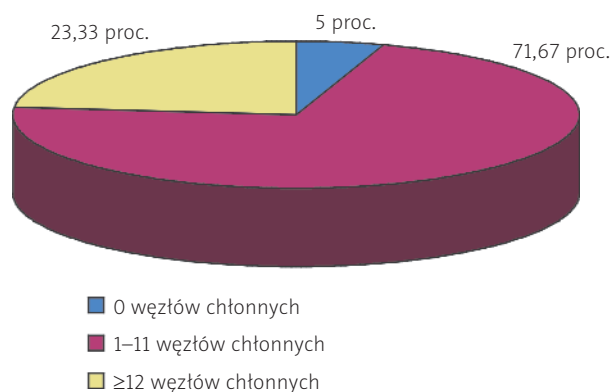
Wyniki

W badanej grupie 120 chorych liczba znalezionych węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym mieściła się w zakresie od 0 do 29, mediana 8.

U 28 chorych (23,33 proc.) zbadano 12 i więcej węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym, a u 6 chorych (5 proc.) nie znaleziono i nie oceniono węzłów chłonnych pooperacyjnie (ryc. 1.).

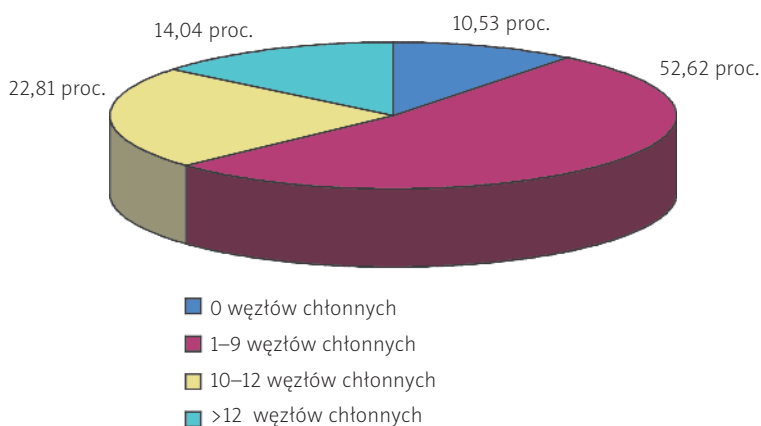
Lymph node status is the strongest predictor of tumor recurrence and overall survival for patients with colorectal cancer and is associated with the increased use of adjuvant treatment. The International Union Against Cancer requires at least 12 negative nodes in a surgical specimen to be present to confirm adequate staging in node negative patients. The percentage of patients with lymph node involvement has been shown to increase with the number of lymph nodes recovered. The impact of preoperative radiotherapy on pathologic lymph node evaluation has not yet been quantified. The purpose of this study was to analyse the number of recovered lymph nodes in the surgical specimen in 120 patients treated in the Cancer Center in Bydgoszcz from 1999 to 2004 and to review the literature. Patients underwent short-term preoperative radiotherapy (5x5 Gy, 5 days) and surgical treatment within 7 days after radiotherapy. The number of lymph nodes recovered and the number of positive lymph nodes were abstracted from patients' pathology reports. The median number of lymph nodes examined was 8 (0-29). Only 28 (23.33%) patients had 12 or more lymph nodes examined and 6 (5%) patients had no lymph nodes recovered from the surgical specimen. In a group of 57 pN0-patients only 8 (14.04%) had more than 12 lymph nodes examined, 13 (22.81%) had 10-12 lymph nodes examined and 6 (10.53%) had no lymph nodes recovered from the surgical specimen. A few rectal cancer patients underwent adequate lymph node staging. Additional research is crucial to evaluate the effect of lymph node staging on the outcome for rectal cancer patients who undergo preoperative radiotherapy.

Key words: rectal cancer, lymph node staging, preoperative radiotherapy.



Ryc. 1. Liczba zbadanych węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym chorych na raka odbytnicy

Fig. 1. Number of lymph nodes examined in a specimen in patients with rectal cancer



Ryc. 2. Liczba zbadanych węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym chorych na raka odbytnicy wystopniowanych jako pN0

Fig. 2. Number of lymph nodes examined in a specimen in pN0 patients with rectal cancer

W grupie 57 chorych wystopniowanych pooperacyjnie jako pN0 u 8 chorych (14,04 proc.), cechę tę ustalono na podstawie co najmniej 12 zbadanych węzłów chłonnych, u 13 chorych (22,81 proc.) na podstawie 10–12 zbadanych węzłów chłonnych, a nie znaleziono i nie oceniono żadnych węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym u 6 chorych (10,53 proc.) (ryc. 2.).

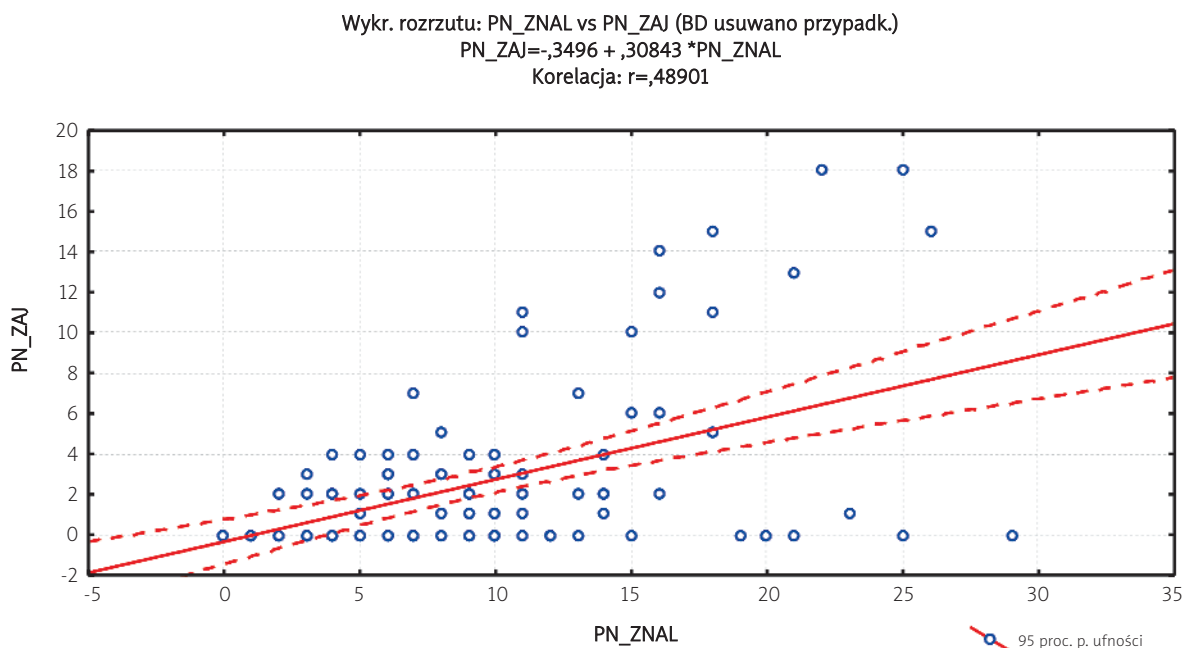
W badanej grupie 120 chorych liczba zajętych nowotworowo węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym mieściła się w zakresie od 0 do 18, mediana 1. Stwierdzono istotną statystycznie ($p < 0,001$; $r = 0,49$) zależność pomiędzy liczbą znalezionych a zajętych nowotworowo węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym (ryc. 3.).

Dyskusja

Rekomendowane liczby węzłów chłonnych, które należy ocenić w preparacie pooperacyjnym w raku jelita grubego, w tym odbytnicy, różnią się.

Union Internationale Contra le Cancer (UICC) określa, że 12 zbadanych węzłów stanowi minimalną liczbę potrzebną do określenia cechy pN [2]. Także na Światowym Kongresie Gastroenterologii w Sydney w 1990 r. uzgodniono liczbę 12 węzłów chłonnych jako wystarczającą do właściwego wystopniowania stanu węzłów chłonnych w preparacie pooperacyjnym [3].

Goldstein i wsp. stwierdzili, że liczba chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w raku jelita grubego, w tym odbytnicy, wzrosła, gdy zbadano



Ryc. 3. Zależność pomiędzy liczbą znalezionych i zajętych nowotworowo węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym
Fig. 3. Correlation between the number of lymph nodes found in a specimen and the number of tumor-positive lymph nodes

17–20 węzłów chłonnych, zalecając konieczność oceny minimum 17 węzłów w materiale pooperacyjnym [4].

Wong i wsp. w swojej analizie stwierdzili, że chorzy z cechą pN0 mieli znacząco mniejszą liczbę zbadanych węzłów chłonnych niż chorzy z cechą pN+ (14 vs 20 węzłów), zalecając badanie przynajmniej 14 węzłów chłonnych dla prawidłowej oceny ich stanu [5].

Joseph i wsp. wykazał, że dokładność oceny zajęcia węzłów chłonnych zależy od liczby węzłów znalezionych i zbadanych przez patologa w preparacie pooperacyjnym. Na podstawie analizy 1 535 chorych ocenili, że liczba zbadanych węzłów konieczna do oceny ich zajęcia z 85-proc. prawdopodobieństwem powinna być większa niż 40 dla stopnia zaawansowania T1/T2, a równa 40 dla stopnia T3 raka jelita grubego, w tym odbytnicy [6].

Zbadanie większej liczby węzłów chłonnych w preparacie pooperacyjnym zwiększa prawdopodobieństwo znalezienia w nich przerzutów [5, 6].

Sarli i wsp. przeanalizowali przeżycia chorych na raka jelita grubego, w tym odbytnicy, w stopniach zaawansowania II (pN0) i III (pN+) po radykalnym leczeniu operacyjnym. Wyniki przeżyć 5-letnich w grupie pN0, gdy oceniono 9 węzłów chłonnych lub mniej, były porównywalne z wynikami przeżyć w grupie pN1 (51,3 vs 52,6 proc.). Autorzy stwierdzają, że rokowanie w II stopniu zaawansowania raka jelita grubego, w tym odbytnicy, zależy od liczby ocenionych węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym i jest gorsze, gdy oceniono niewielką ich liczbę [7].

Tepper i wsp. w analizowanej grupie chorych na raka odbytnicy wykazali, że 5-letnie przeżycia w stopniu II są odpowiednio o 14 i 9 proc. niższe, gdy oceniono 0–4 i 5–9 węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym, w porównaniu z grupą, w której oceniono co najmniej 14 węzłów chłonnych [8].

Miller i wsp. analizowali różnice w liczbie ocenionych węzłów chłonnych i wykrywalności w nich przerzutów w raku jelita grubego, w tym odbytnicy, w zależności od ośrodka, w którym chory był leczony. Klasyfikowali ośrodki w zależności od liczby chorych z rozpoznaniem raka jelita grubego leczonych w danym ośrodku w określonym czasie. Analizowali także wpływ wieku, płci czy indeksu masy ciała (MBI) chorego na liczbę ocenionych węzłów chłonnych. Wykazali wpływ ośrodka leczącego na prawidłowość oceny regionalnych węzłów chłonnych, odnosząc się zarówno do jakości leczenia operacyjnego, jak i do metodologii oceny materiału pooperacyjnego przez histopatologa. Odsetek chorych z obecnością przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych wzrastał w tej analizie wraz z liczbą zbadanych węzłów w materiale pooperacyjnym do wartości 14 węzłów chłonnych. Zbadanie większej ich liczby nie powodowało wykrycia przerzutów regionalnych u większego odsetka chorych. Młodszy wiek, mniejszy indeks masy ciała i płeć żeńska były czynnikami korzystnymi w ocenie materiału pooperacyjnego większej liczby węzłów chłonnych [9].

W nowych badaniach, w których stosowano technikę chirurgiczną całkowitego wycięcia mezorektum (TME), znaczenie prognostyczne zajęcia węzłów chłonnych dla ryzyka nawrotu miejscowego nie jest jasne [10, 11]. Oczekuje się, że ostateczna analiza holenderskiego badania klinicznego z zastosowaniem TME [12] wykaże, czy stan węzłów chłonnych jest czynnikiem rokowniczym niezależnym od szerokości marginesu radialnego wyciętych tkanek mezorektum [10].

Istotnym zagadnieniem w ocenie pooperacyjnej węzłów chłonnych jest stosowane leczenie przedoperacyjne. Istnieje niewiele doniesień na temat wpływu przedoperacyjnej radioterapii na ocenę pooperacyjną węzłów chłonnych i jej znaczenia jako czynnika prognostycznego i predykcyjnego.

W holenderskim badaniu klinicznym, w którym stosowano przedoperacyjnie hipofrakcjonowaną radioterapię w skróconym czasie leczenia, średnia liczb zbadanych węzłów chłonnych w grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone i w grupie leczonych tylko operacyjnie wyniosła odpowiednio 7,7 i 9,7 ($p < 0,001$). Nie było różnic w liczbie zajętych węzłów chłonnych pomiędzy obydwoma badanymi grupami chorych [12].

W materiale własnym, w grupie chorych, w której stosowano przedoperacyjnie taki sam schemat radioterapii przedoperacyjnej, mediana ocenionych pooperacyjnie węzłów chłonnych wyniosła 8.

Przedoperacyjna radiochemioterapia frakcjonowana konwencjonalnie zmniejsza zaawansowanie guza, wpływając również na stan regionalnych węzłów chłonnych, a w 10–20 proc. przypadków powoduje całkowitą histopatologiczną odpowiedź nowotworu [13].

Baxter i wsp. porównali pooperacyjną ocenę węzłów chłonnych w grupach chorych otrzymujących przedoperacyjnie radiochemioterapię i leczonych wyłącznie operacyjnie. Mediana ocenionych węzłów chłonnych wyniosła odpowiednio 7 i 10 ($p < 0,0001$), nie znaleziono węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym odpowiednio u 16 i 7,5 proc. chorych ($p < 0,0001$), oceniono pooperacyjnie ≥ 12 węzłów chłonnych odpowiednio u 20 i 33 proc. chorych ($p < 0,0001$) [13].

Konieczne są dalsze badania kliniczne, by wyjaśnić rzeczywiste znaczenie prognostyczne czy predykcyjne pooperacyjnej oceny węzłów chłonnych po zastosowanym leczeniu przedoperacyjnym [13]. Lekarz kwalifikujący do leczenia uzupełniającego po przeprowadzonym leczeniu przedoperacyjnym, na podstawie danych uzyskanych z pooperacyjnego badania histopatologicznego, musi opierać się także na innych informacjach. Baxter i wsp. sugerują, że chorzy leczeni przedoperacyjnie powinni mieć ustalony stopień zaawansowania przedoperacyjnie i dopóki nie okaże się on wyższy śródoperacyjnie lub w badaniu pooperacyjnym, tak ocenione zaawansowanie powinno decydować o zastosowaniu lub nie uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej [13]. Mimo obarczonych błędem metod diagnostycznych stosowanych w przedoperacyjnej ocenie zaawansowania raka odbytnicy, takie postępowanie pozwala wykluczyć obniżenie zaawansowania miejscowo-regionalnego po zastosowanym leczeniu przedoperacyjnym [13].

Problematyczne w przypadkach stosowanego leczenia przedoperacyjnego jest opieranie się na systemie TNM, który nie uwzględnia leczenia neoadjuwantowego, nie pozwala więc na prognozowanie przebiegu choroby i ustalanie dalszego leczenia [14]. Anatomiczną lokalizację i rozległość nowotworu w momencie jego wykrycia określają przede wszystkim możliwości diagnostyczne, jakimi dysponuje się w danym momencie. To charakterystyka biologiczna nowotworu i badania molekularne guza, a nie jego szeroko pojęta lokalizacja w momencie wykrycia powinny stać się podstawą ustalania taktyki skojarzonego leczenia choroby nowotworowej [14].

Wnioski

1. Właściwa ocena zajęcia przez nowotwór regionalnych węzłów chłonnych dotyczy tylko części chorych z rakiem odbytnicy.

2. Wpływ stosowania przedoperacyjnej radioterapii na prawidłową ocenę i znaczenie zajęcia regionalnych węzłów chłonnych w raku odbytnicy wymaga dalszych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Baxter NN. Lymph node evaluation often substandard in colorectal cancer. *J National Cancer Inst* 2005; 97: 219-25.
2. Pandey R. SGPGI: Staging of Colorectal Cancer. *Pathol Semin* (serial online) April 18, 1999 (<http://www.sgpgi.ac.in/path/seminars/ccastage.html>).
3. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 325-44.
4. Goldstein NS, Weldon S, Coffey M, et al. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma: Trends over time and a recommendation for minimum number of lymph nodes to be removed. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 209-16.
5. Wong JH, Severino R, Honnebler MB, et al. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2896-900.
6. Joseph N, Sigurdson E, Hanlon A, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer based on the number of lymph nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 13.
7. Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 272-9.
8. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 157-63.
9. Miller EA, Woosley J, Christopher FM, et al. Hospital to hospital variation in lymph node detection after colorectal resection. *Cancer* 2004; 101: 1065-71.
10. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001; 357: 497-504.
11. Heriot AG, Grundy A, Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. *Br J Surg* 1999; 86: 17-28.
12. Kapiteijn E, Marijnen C A M, Nagtegaal I D et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
13. Baxter NN, Arden MM, Rothenberger DA, et al. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population – based analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 61: 426-31.
14. Burke HB. Outcome prediction and future of TNM staging system. *J National Cancer Inst* 2004; 96: 1408-9.

Adres do korespondencji

dr med. **Monika Grzela**
Zakład Teleradioterapii
Centrum Onkologii
ul. I. Romanowskiej 2
85-796 Bydgoszcz
tel. +48 52 374 34 84
e-mail: mong@byd.net.pl