

Podstawową metodą leczenia raka jelita grubego i odbytnicy jest całkowite usunięcie guza w obrębie tkanek zdrowych. W grupie chorych, u których podejrzewa się podwyższone ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej lub przerzutów, wskazane jest zastosowanie radioterapii jako składowej leczenia radykalnego czy też chemioterapii będącej standardowym leczeniem uzupełniającym. Niestety, obecnie stosowane czynniki rokownicze nie umożliwiają podziału pacjentów na grupy kliniczne w zależności od określonego rokowania. Ostatnio coraz większą rolę zaczynają spełniać laboratoryjne czynniki rokownicze, jako suplement prognostyczny wypełniający lukę pozostawioną przez nieprecyzyjne rokowniczo czynniki kliniczne. Dokładna identyfikacja czynników niekorzystnych rokowniczo pozwoliłaby na wyodrębnienie grupy chorych wymagających bardziej agresywnego leczenia, poprawiając tym samym współczynnik przeżywalności.

Niniejsza praca jest wyselekcjonowanym przeglądem grupy laboratoryjnych i klinicznych czynników rokowniczych, które są pomocne do planowania optymalnego leczenia uzupełniającego chorych leczonych chirurgicznie z powodu raka jelita grubego i odbytnicy. Oceniano takie czynniki laboratoryjne, jak NLR – stosunek ilościowy neutrofilii do limfocytów we krwi obwodowej, CRP – białko ostrej fazy, CEA – antygen rakowo-łagodny, monocyt, dimer D, oraz kliniczne – naciekanie ściany jelita przez guz, zaawansowanie węzłowe (N), obecność przerzutów odległych (M), skalę Dukesa, stopień zróżnicowania guza (G) oraz obecność naciekania naczyń przez guza.

Na podstawie powyższych rozważań można stwierdzić, że tylko uwzględniając zarówno laboratoryjne, jak i kliniczne czynniki prognostyczne można precyzyjnie określić rokowanie chorych na raka jelita grubego i odbytnicy. Optymalne czynniki prognostyczne powinny być łatwo dostępne, dobrze wystandaryzowane, a także spełniać swą rolę w różnych grupach pacjentów. Idealnie wpasowują się w ten opis laboratoryjne czynniki rokownicze, wymagające jednak dalszego potwierdzenia ich wartości. Wprowadzenie czynników laboratoryjnych do standardu w celu precyzyjnego oszacowania rokowania u pacjentów z rakiem jelita grubego, może znacząco usprawnić podejmowanie decyzji klinicznych. Zaletą tego typu rozwiązania jest fakt, że pomimo wymiernych korzyści koszt dodatkowych badań (dimer D, CRP) zwiększa koszt diagnostyki jedynie o ok. 50 zł.

**Słowa kluczowe:** jelito grube, rak, czynniki rokownicze.

## Czynniki prognostyczne w raku jelita grubego – co możemy dodać do standardu?

*Prognostic factors in colon cancer – what can we add to the standards?*

Daniel Maliszewski, Tomasz Jastrzębski, Kamil Drucis, Andrzej Kopacz

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Akademia Medyczna w Gdańsku

### Wstęp

Rak jelita grubego (łącznie z odbytnicą) zajmuje drugie miejsce w zachorowaniach na nowotwory złośliwe zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn. Stanowi drugą przyczynę zgonów u mężczyzn (po raku płuca) i trzecią (po raku sutki i szyjki macicy) u kobiet. Zgodnie ze statystykami w Polsce rozpoznaje się rocznie ok. 11 tys. przypadków raka jelita grubego i odbytnicy. Z powodu tego nowotworu co roku umiera 8 tys. chorych. Współczynnik śmiertelności w krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych wynosi 60% [1]. W Polsce jest on znacznie wyższy, co pozwala domniemywać, że po odpowiedniej modyfikacji diagnostyki lub metod leczenia możliwe jest znaczne jego obniżenie. Podstawową metodą leczenia raka jelita grubego i odbytnicy jest całkowite usunięcie guza w obrębie tkanek zdrowych. Niestety, bardzo często dochodzi do wznowy miejscowej lub pojawienia się przerzutów umiejscowionych w wątrobie, płucach, miednicy mniejszej lub otrzewnej [2]. W grupie chorych, u których podejrzewa się zwiększone ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej lub przerzutów, wskazane jest zastosowanie radioterapii jako składowej leczenia radykalnego, czy też chemioterapii będącej standardowym leczeniem uzupełniającym. Ocena prognostyczna stanowi ważny element przy dobraniu właściwej metody leczenia chorych na raka jelita grubego i odbytnicy. Niestety, obecnie stosowane czynniki rokownicze nie umożliwiają podziału pacjentów na grupy kliniczne w zależności od określonego rokowania. Ostatnio coraz większą rolę zaczynają odgrywać laboratoryjne czynniki rokownicze, jako suplement prognostyczny wypełniający lukę pozostawioną przez nieprecyzyjne rokowniczo czynniki kliniczne. Dokładna identyfikacja czynników niekorzystnych rokowniczo pozwoliłaby na wyodrębnienie grupy chorych wymagających bardziej agresywnego leczenia, poprawiając tym samym współczynnik przeżywalności. Niniejsza praca jest wyselekcjonowanym przeglądem grupy laboratoryjnych i klinicznych czynników rokowniczych będących pomocnymi do planowania optymalnego leczenia uzupełniającego chorych leczonych chirurgicznie z powodu raka jelita grubego i odbytnicy.

### Laboratoryjne czynniki rokownicze

Jest to grupa czynników rokowniczych zbadana w dużo mniejszym stopniu niż prognostyczne czynniki kliniczne, aczkolwiek dająca dużo większe nadzieje na precyzyjne oszacowanie rokowania. W przypadku przyjęcia ścisłych kryteriów, precyzyjna kalkulacja prognostyczna możliwa jest już na podstawie jednokrotnego pobrania krwi. Do ww. grupy zalicza się stosunek ilościowy neutrofilii do limfocytów we krwi obwodowej (ang. *neutrophile lymphocyte ratio* – NLR), białko ostrej fazy (ang. *C-reactive protein* – CRP), antygen rakowo-łagodny (ang. *carcinoembryonic antigen* – CEA), monocyt oraz dimer D.

An essential part of colorectal cancer treatment is total tumour resection. In a group of patients in whom we suspect increased risk of local recurrences or distant metastases, radiotherapy is recommended as an obligatory part of radical treatment and chemotherapy as a routine complementary treatment. Unfortunately, prognostic factors which are used nowadays do not allow us to divide patients into clinical groups, as far as prognosis is concerned. Recently, laboratory prognostic factors have become an increasingly important prognostic supplement, which may help us to close the gap created by imprecise clinical prognostic factors. Precise identification of unbeneficial prognostic factors would allow us to determine the group of patients who need more aggressive treatment and lead to increase in survival rate.

This article is a short review of laboratory and clinical prognostic factors which may be helpful in planning optimal treatment in patients with colorectal cancer. We analyzed such laboratory factors as NLR (neutrophile lymphocyte ratio), CRP (C-reactive protein), monocytes, CEA (carcinoembryonic antigen) and D-dimer, and the following clinical factors: infiltration of the intestine wall, lymph node involvement, presence of distant metastases, Dukes Scale, grading and blood vessel infiltration.

In conclusion, our findings clearly show that we are unable to evaluate the prognosis in patients with colorectal cancer correctly without analyzing both laboratory and clinical prognostic factors. Optimal prognostic factors should be easy available, well standardized and should work properly in every group of patients. This is the perfect description of laboratory prognostic factors which, however, need further investigation of their prognostic value. An indisputable advantage is also the fact that funds spent on additional laboratory tests (CRP, D-dimer) increase the cost of the whole diagnostics only by 50 zloty.

**Key words:** colon, cancer, prognostic factors.

## Stosunek ilościowy neutrofilii do limfocytów we krwi obwodowej

Stosunek ilościowy neutrofilii do limfocytów we krwi obwodowej, czyli NLR, jest wskaźnikiem stanu zapalnego zachodzącego w organizmie człowieka. Według Halazun i Malik NLR >5:1 jest postrzegany jako niekorzystny czynnik rokowniczy w raku jelita grubego [3, 4]. Uważa się, że wzrost NLR jest oznaką odpowiedzi zapalnej gospodarza na obecność toczącego się procesu nowotworowego (ang. *inflammatory response to tumour* – IRT). Martwica guza i uszkodzenie tkanek spowodowane przez proces rozrostowy prowadzą do wystąpienia IRT. Efektem tego jest nasilenie procesów zapalnych, a ponadto zahamowanie procesu apoptozy, nasilenie angiogenezy guza i uszkodzenie DNA [3]. Krążące neutrofile, zawierające czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), mają także proangiogeny wpływ na rozwój guza nowotworowego. Konsekwencją tych procesów jest wystąpienie nawrotów i przerzutów odległych po zabiegu operacyjnym. Powyższa zależność została zaobserwowana zarówno w przypadku wycięcia guza, jak i wtórnej resekcji zmian przerzutowych [3].

Związek pomiędzy stanem zapalnym a występowaniem nowotworów został dostrzeżony już 150 lat temu przez Rudolfa Virchowa. Zaobserwował on zależność pomiędzy naciekiem leukocytarnym tkanki guza a rozwojem nowotworu. Ponadto wykryto, że w grupie chorych na choroby zapalne jelit, u których włączono do leczenia niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kwas acetylosalicylowy, nastąpił spadek ryzyka zachorowania na raka jelita grubego o 50%. Co więcej, dowiedziono, że immunologiczna odpowiedź organizmu gospodarza na nowotwór jest czynnikiem limfocytozależnym, a guzy nacieczone na mniejszym stopniu przez limfocyty charakteryzują się gorszym rokowaniem [4]. Niektóre badania wykazują, że inhibitory cyklooksygenazy drugiej (COX-2) wykazują aktywność antyangiogenną poprzez hamowanie działania VEGF, tym samym zapobiegając wystąpieniu nawrotów i przerzutów w raku jelita grubego [4]. Wykazano, że przedoperacyjne podanie rekombinowanego ludzkiego czynnika wzrostu kolonii granulocytarno-makrofagowych (ang. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* – GM-CSF) powoduje wzrost wątrobowej populacji komórek dendrytycznych, wzrost interakcji z limfocytami T CD8+, prowadząc do wzrostu aktywności immunologicznej wątroby i mechanizmów obronnych organizmu [4]. Na podstawie powyższych wyników trudno odrzucić związek pomiędzy pojawieniem się stanu zapalnego a progresją raka jelita grubego. Rolę NLR >5:1 jako niekorzystnego czynnika prognostycznego w raku jelita grubego potwierdził Halazun [3]. W grupie chorych operowanych z powodu przerzutów do wątroby z powodu raka jelita grubego (ang. *colorectal liver metastases* – CRLM) wykazał on pozytywną wartość prognostyczną NLR dla wystąpienia nawrotów ze skutecznością 78%, a dla oszacowania wcześniejszego zgonu – 71%. Ponadto udowodnił, że w grupie chorych, u których NLR było większe aniżeli 5:1, ryzyko wcześniejszego zgonu i wystąpienia nawrotów choroby nowotworowej jest znamienne większe [3]. Badanie przeprowadzone przez Halazuna jest kolejnym argumentem identyfikującym NLR jako prostą metodę selekcji pacjentów z gorszym rokowaniem już w okresie okołoperacyjnym. Wprowadzenie rutynowego oznaczania NLR już w okresie przedoperacyjnym i porównanie z innymi czynnikami prognostycznymi w raku jelita grubego i odbytnicy może w znaczący sposób usprawnić podejmowanie decyzji klinicznych w okresie pooperacyjnym.

## Białko C-reaktywne

Białko C-reaktywne (CRP) jest to białko ostrej fazy produkowane w wątrobie [7]. Norma laboratoryjna wynosi mniej niż 10 mg/l. Zwiększone stężenie CRP informuje o toczącym się miejscowym procesie zapalnym, wystąpieniu martwicy tkanek lub też wskazuje na pojawienie się zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej (ang. *systemic inflammatory reaction syndrome* – SIRS). Ponadto wartość stężenia CRP >10 mg/l jest uznawana za niezależny, niekorzystny rokowniczo czynnik w raku jelita grubego i odbytnicy [5–7]. Wraz ze zwiększeniem stę-

żenia CRP zwiększa się stężenie cytokin (zwłaszcza IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$ ), wzrasta również wydzielanie czynników wzrostu promujących wzrost guza nowotworowego. Prowadzi to do progresji nowotworu i naciekania okolicznych struktur, a także upośledzenia odpowiedzi układu immunologicznego gospodarza [5, 7]. Dowiedziono także, że zwiększone stężenie CRP jest użytecznym wskaźnikiem pojawienia się przerzutów metachronicznych w wątrobie [7]. Cały czas są prowadzone badania nad wprowadzeniem CRP do *kanonu* czynników rokowniczych wykonywanych rutynowo w okresie przedoperacyjnym. Canna przedstawił skalę prognostyczną dla pierwotnego raka jelita grubego uwzględniającej klasyfikację Dukesa – oceniającej rozrost guza pierwotnego i CRP – jako wskaźnika odpowiedzi zapalnej gospodarza na nowotwór. Powyższe badanie pokazało, że ocena obu tych czynników umożliwia precyzyjny dobór dalszego postępowania klinicznego nawet u pacjentów pierwotnie niekwalifikujących się do leczenia uzupełniającego [5]. W 2007 r. Ishizuka zaproponował *Glasgow Prognostic Scale* (GPS), 3-stopniową klasyfikację prognostyczną opartą na ocenie zwiększonego stężenia CRP i hipoalbuminemii jako czynników niekorzystnych rokowniczo u chorych na raka jelita grubego i odbytnicy. W tej skali: 0 – nie występuje żaden z powyższych czynników rokowniczych, 1 – występuje jeden czynnik rokowniczy, 2 – występują oba czynniki rokownicze. Ishizuka wykazał wysoką wartość prognostyczną *Glasgow Prognostic Scale* w ocenie rokowania u pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy [7]. W 2006 r. McMillan przeprowadził porównanie pomiędzy GPS a zmodyfikowaną wersją – mGPS [6, 8], w której: 0 – stężenie CRP w normie, hipoalbuminemia bez znaczenia, 1 – zwiększone stężenie CRP, hipoalbuminemia (–), 2 – zwiększone stężenie CRP, hipoalbuminemia (+). Dowiódł on, że hipoalbuminemia nie jest niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, a raczej efektem rozpadu białek w wyniku IRT [6]. Powyższe badania wskazują, jak istotnym czynnikiem prognostycznym jest stężenie CRP. Żadne z nich nie kwestionuje roli CRP jako czynnika rokowniczego, a raczej bada, jakie inne czynniki rokownicze należałoby oceniać wraz z CRP, aby pozytywna wartość prognostyczna była jak najwyższa.

### Monocyty

Monocyty są podgrupą leukocytów i stanowią 5–8% wszystkich krwinek białych. Podwyższenie ich poziomu u pacjentów z rakiem jelita grubego związane jest przypuszczalnie z odpowiedzią immunologiczną gospodarza na nowotwór. Leith zakwalifikował podwyższony poziom monocytów jako niezależny czynnik rokowniczy u pacjentów z pierwotnym rakiem jelita grubego [8]. Również Sasaki określił przedoperacyjny poziom monocytów  $>300/\text{mm}^3$  jako niezależny czynnik prognostyczny u pacjentów po resekcji guzów przerzutowych w wątrobie z powodu raka jelita grubego i odbytnicy [15]. Fakt, że pomiar poziomu monocytów nie wychodzi poza rutynowe pobranie krwi, jest dodatkowym czynnikiem przemawiającym za zawarciem go w protokole diagnostycznym.

### Antygen rakowo-łódowy

Antygen rakowo-łódowy (ang. *carcinoembryonic antigen* – CEA) został opisany po raz pierwszy przez Golda i Freedmana w 1965 r. Jest to glikoproteina należąca do rodziny immu-

noglobulin, w warunkach fizjologicznych jego silną ekspresję można stwierdzić w komórkach płodowych jelita, trzustki i wątroby, a słabą w dojrzałych komórkach nabłonka przewodu pokarmowego, w szczególności jelita grubego. Za zwiększone uważa się stężenie większe od  $5 \mu\text{g/l}$ . Wykazano, że antygen ten odgrywa znaczącą rolę w adhezji komórkowej, odpowiedzi immunologicznej oraz apoptozie komórkowej. Udział CEA w rozwoju zmian nowotworowych typuje go na potencjalny niezależny czynnik rokowniczy w raku jelita grubego i odbytnicy. Już w 1997 r. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej zwróciło uwagę na czułość prognostyczną CEA w raku jelita grubego i odbytnicy: *jeżeli resekcja ognisk przerzutowych byłaby klinicznie wskazana, zaleca się pomiar pooperacyjny CEA w osoczu co 2, 3 mies. u pacjentów w stadium II i III choroby. Jeżeli żaden inny test nie jest dostępny, aby wskazać odpowiedź na leczenie u chorych z rakiem jelita grubego i odbytnicy, CEA powinno być mierzone na początku leczenia i co 2, 3 mies. podczas leczenia* [9]. W 2001 r. Watine dokonał metaanalizy 14 badań klinicznych dotyczących wartości diagnostycznej CEA w raku jelita grubego i odbytnicy, opublikowanych w latach 1988–1999. Siedem z 14 badań odrzuciło CEA jako niezależny czynnik rokowniczy, aczkolwiek pozostałe 7, w tym 2 badania z największą liczbą pacjentów i 4 najnowsze badania, potwierdziły jego wartość rokowniczą [9]. Na podstawie powyższej metaanalizy Watine wysnuł następujące wnioski: 1) wartość prognostyczna czynników przedoperacyjnych i pooperacyjnych powinna być rozpatrywana osobno (pooperacyjna wartość prognostyczna CEA powinna zostać zweryfikowana w następnych badaniach klinicznych), 2) wraz z CEA powinny być oceniane takie kliniczne czynniki prognostyczne, jak zajęcie marginesu cięcia chirurgicznego, stopień zaawansowania klinicznego ogniska pierwotnego (T), czas od resekcji ogniska pierwotnego do pojawienia się przerzutów oraz objętość przerzutów, 3) w celu uzyskania wiarygodnych wyników powinny zostać ustalone jasne wytyczne dotyczące laboratoryjnej i przedlaboratoryjnej metodologii pomiarów CEA [9]. W 2003 r. Kama przedstawił *Skalę prognostyczną dla raka jelita grubego i odbytnicy* (PSCRC), udowadniając tym samym przewagę prognostyczną skali wieloczynnikowej nad wartością predykcyjną uzyskaną przy pomiarze jednego czynnika. Za czynniki istotne rokowniczo uznał poziom CEA, obecność przerzutów do węzłów chłonnych, obecność przerzutów odległych, stopień zróżnicowania guza (G), doszczętność wycięcia guza (R), lokalizację guza pierwotnego, obecność unaczynienia guza [11]. W roku 2004 pojawiło się kolejne badanie kliniczne wykazujące predykcyjną wartość podwyższonego poziomu CEA w zaawansowanym raku jelita grubego i odbytnicy [10]. Ze względu na dużą wartość prognostyczną i możliwość wpływu na przebieg leczenia Europejska Grupa ds. Markerów Nowotworowych (EGTM) zaleca przedoperacyjne oznaczenie stężenia CEA w surowicy pacjentów z rozpoznanym rakiem jelita grubego. Liczne badania wskazują, że zwiększone stężenie CEA powinno powrócić do normy ( $<5 \mu\text{g/l}$ ) w ciągu 6 tyg. po kompletnej resekcji raka jelita grubego. Brak pooperacyjnej normalizacji stężenia tego markera we krwi sugeruje obecność choroby resztkowej lub przerzutów odległych. Seryjne oznaczenia stężenia CEA w surowicy pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu pozwalają na wykrycie choroby

nawrotowej lub przerzutowej (z 80-procentową czułością i 70-procentową swoistością) z 5-miesięcznym wyprzedzeniem w stosunku do badań obrazowych. W związku z tym EGTM zaleca stosowanie seryjnych oznaczeń CEA co 2–3 mies. w ciągu pierwszych 3 lat od diagnozy, a następnie co 6 mies. w celu monitorowania przebiegu raka jelita grubego [16].

### Dimer D

Dimer D jest to produkt rozpadu usieciowanej fibryny. Fibryna powstaje w procesie krzepnięcia, a także w przypadku wykrzepiania wewnątrznaczyniowego i powstawania skrzepiny. Czop fibrynowy jest fizjologicznie rozkładany przez układ fibrynolityczny krwi, głównie przez plazminę [12, 13]. Pod wpływem plazminy powstaje dimer D. U zdrowego człowieka stężenie dimeru D zawiera się w zakresie kilku – kilkaset µg/ml. Zwiększone wartości stężenia dimeru D występują u chorych na DIC, z incydentami zakrzepowo-zatorowymi czy też z zawałem mięśnia sercowego [14]. Ponadto wykryto zwiększone stężenie dimeru D u chorych na raka płuc, prostaty, szyjki macicy, jelita grubego [12, 14] oraz jajnika i raka gruczołu piersiowego [14]. Usieciowana fibryna w macierzy zewnątrzkomórkowej guza (ang. *extracellular matrix* – ECM) stanowi solidną podstawę dla śródbłonkowej migracji komórek podczas angiogenezy czy też naciekania otoczenia lub tworzenia przerzutów przez nowotwór. Monocyty i komórki śródbłonka są odpowiedzialne za uwalnianie czynników krzepnięcia. Aktywator plazminogenu typu urokinazowego bierze ponadto udział w zacieraniu granicy pomiędzy guzem a organizmem gospodarza, tym samym ułatwiając mu naciekanie okolicznych tkanek [14]. Ocena wartości stężenia dimeru D jako czułego markera powyższych zmian miałaby wpłynąć na precyzyjną ocenę skuteczności leczenia mającego na celu zatrzymanie angiogenezy guza. Potwierdzona zależność pomiędzy stopniem naciekania guza i przerzutami do węzłów chłonnych a stężeniem dimeru D pozwala przypuszczać, że jest to także ważny czynnik rokowniczy u chorych na raka jelita grubego [13]. Powyższe zagadnienia zostały ujęte w pracy Gang Xu [13]. Obserwował on silną korelację pomiędzy przedoperacyjnym stężeniem dimeru D a zaawansowaniem węzłowym i skalą Dukesa. Dodatkowo wykluczył korelację pomiędzy stężeniem dimeru D a lokalizacją lub stopniem zróżnicowania guza [13]. Z kolei Oya wykrył, że u chorych na raka jelita grubego i odbytnicy stężenie dimeru D jest znacznie większe niż u osób z chorobami zapalnymi jelit [14]. Według Oya przedoperacyjne stężenie dimeru D zwiększało się wraz z wielkością guza, głębokością naciekania oraz zaawansowaniem w skali TNM. Na podstawie powyższych badań określił on przedoperacyjne stężenie dimeru D silnym czynnikiem prognostycznym w raku jelita grubego i odbytnicy – umieszczając go tuż za zaawansowaniem węzłowym i stężeniem przedoperacyjnym CEA [14]. W 2004 r. Blackwell zaprezentował wyniki pierwszego badania pokazującego bezpośrednią zależność pomiędzy ciągłym pomiarem stężenia dimeru D a zmianami w progresji choroby nowotworowej i przeżyciem w przebiegu raku jelita grubego [12]. Powyższe badania pozwalają umieścić przedoperacyjne stężenie dimeru D na liście potencjalnych czynników prognostycznych oznaczanych rutynowo w raku jelita grubego i odbytnicy.

### Kliniczne czynniki rokownicze

Kliniczne czynniki prognostyczne w raku jelita grubego są grupą dużo lepiej poznaną niż czynniki laboratoryjne. Zalicza się do nich naciekanie ściany jelita przez guz [18–20], zaawansowanie węzłowe (N) [18–20], obecność przerzutów odległych (M) [19, 20], skalę Dukesa [19, 20], stopień zróżnicowania guza (G) [19] oraz obecność naciekania naczyń przez guza [19, 20]. Jest to grupa niezależnych czynników o udowodnionej wartości prognostycznej w raku jelita grubego i odbytnicy. Wadą w porównaniu z grupą czynników laboratoryjnych jest w większości przypadków dopiero pooperacyjna możliwość stosunkowo precyzyjnej oceny rokowania. Ponadto najwyższe wartości predykcyjne czynniki te osiąągają w połączeniu z wybranymi czynnikami laboratoryjnymi.

### Podsumowanie

Na podstawie powyższych rozważań można stwierdzić, że tylko uwzględniając zarówno laboratoryjne, jak i kliniczne czynniki prognostyczne można precyzyjnie określić rokowanie u chorych z rakiem jelita grubego i odbytnicy. Optymalne czynniki prognostyczne powinny być łatwo dostępne, dobrze wystandaryzowane, a także spełniać swą rolę w różnych grupach pacjentów. Idealnie wpasowują się w ten opis laboratoryjne czynniki rokownicze, wymagające jednak dalszego potwierdzenia ich wartości prognostycznej. W porównaniu z klinicznymi czynnikami rokowniczymi wykazują się dużo większą precyzją pomiaru oraz możliwością przeprowadzenia wcześniejszej i praktycznie bezinwazyjnej diagnostyki. Tylko połączenie obu grup czynników usprawni znacząco proces podejmowania decyzji klinicznych, a także umożliwi lepsze zrozumienie mechanizmu choroby nowotworowej. Zdefiniowanie skali prognostycznej dla pacjentów z rakiem jelita grubego, uwzględniającej zarówno kliniczne, jak i laboratoryjne skutki choroby nowotworowej pozwoli na wyselekcjonowanie i podział pacjentów na grupy wg rokowania, a tym samym dobrać optymalnego sposobu leczenia dla poszczególnych grup. Tym bardziej, że koszt dodatkowych badań (Dimer D, CRP) zwiększa koszt diagnostyki jedynie o ok. 50 zł.

### Piśmiennictwo

1. Kordek R, Jassem J, Jeziorski A, Kornafel J, Krzakowski M, Pawłęga J. Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Wydanie III. Via Medica, Gdańsk 2007.
2. Welch JP, Donaldson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 1979; 189: 496-502.
3. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 55-60.
4. Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, Aldoori A, Al-Mukhtar A, Gomez D, Lodge JP, Toogood GJ. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2007; 246: 806-14.
5. Canna K, McMillan DC, McKee RF, McNicol AM, Horgan PG, McArdle CS. Evaluation of a cumulative prognostic score based on the systemic inflammatory response in patients undergoing potentially curative surgery for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1707-9.
6. McMillan DC, Crozier JE, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 881-6.

7. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K. Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 1047-51.
8. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JE, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 1266-70.
9. Watine J, Miédougé M, Friedberg B. Carcinoembryonic antigen as an independent prognostic factor of recurrence and survival in patients resected for colorectal liver metastases: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1791-9.
10. Bannura G, Cumsille MA, Contreras J, Barrera A, Melo C, Soto D. Carcinoembryonic antigen (CEA) as an independent prognostic factor in colorectal carcinoma. *Rev Med Chile* 2004; 132: 691-700.
11. Kama NA, Kologlu M, Reis E, Doganay M, Atli M, Dolapci M. A prognostic score for colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1356-61.
12. Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, Novotny W, Snyder S, Dewhirst M, Greenberg C. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 77-82.
13. Xu G, Zhang Y, Huang W. Relationship between plasma D-dimer levels and clinicopathologic parameters in resectable colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 922-3.
14. Oya M, Akiyama Y, Okuyama T, Ishikawa H. High preoperative plasma D-dimer level is associated with advanced tumor stage and short survival after curative resection in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 388-94.
15. Sasaki A, Kai S, Endo Y, et al. Prognostic value of preoperative peripheral blood monocyte count in patients with colorectal liver metastasis after liver resection. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 596-602.
16. Garcia-Avello A, Galindo-Alvarez J, Martinez-Molina E, Cesar-Perez J, Navarro JL. Coagulative system activation and fibrinolytic system inhibition activities arise from tumoral draining vein in colon carcinoma. *Thromb Res* 2001; 104: 421-5.
17. Kamiński M. Znaczenie markera nowotworowego CEA. *Lekarz Onkolog* 2006. Dostępne na: [www.lekarzonkolog.pl/mod/archiwum/6621\\_znaczenie\\_markera\\_nowotworowego.html](http://www.lekarzonkolog.pl/mod/archiwum/6621_znaczenie_markera_nowotworowego.html)
18. Johnson; *Cancer staging and treatment* 2003; 2-5.
19. Saclarides TJ, Millikan KW, Godellas KW. *Surgical Oncology: An algorithmic approach*. Springer-Verlag, New York 2003.
20. Gordon PH. *Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus*. 2007; III edition.

#### Adres do korespondencji

dr hab. med. **Tomasz Jastrzębski**  
Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej  
Akademia Medyczna w Gdańsku  
ul. Dębinki 7  
80-211 Gdańsk  
e-mail: [jasek@post.pl](mailto:jasek@post.pl)