

**Wstęp:** Najważniejszym czynnikiem rokowniczym w raku jelita grubego jest stopień zaawansowania, stąd znaczenie jego precyzyjnego określenia.

**Cel pracy:** Określenie wpływu liczby zbadanych regionalnych węzłów chłonnych na jakość oceny cechy N(+) u chorych leczonych radykalnie z powodu raka jelita grubego.

**Materiał i metody:** Retrospektywna ocena obejmowała 114 chorych na raka jelita grubego z cechą N(+), leczonych chemioterapią adjuwantową w latach 1999–2007 w 4. Szpitalu Wojskowym we Wrocławiu. Wyodrębniono chorych operowanych planowo (n=100) i operowanych w trybie nagłym (n=14); operowanych w ośrodkach specjalistycznych (n=97) i na powiatowych oddziałach chirurgii (n=17) oraz dokonano podziału chorych na leczonych w latach 1999–2003 (n=62) i 2004–2007 (n=52).

**Wyniki:** Liczba węzłów chłonnych poddawanych badaniu pooperacyjnemu wahała się od 1 do 29 (średnia – 4,8; mediana – 3,5). Najczęściej badano 1 (14%), 2 (14,9%), 3 (21%) lub 4 węzły chłonne (13,1%). Dwanaście lub więcej węzłów chłonnych (wymóg klasyfikacji TNM) oceniono zaledwie u 7 chorych (6,1%). Wykazano istotny statystycznie związek ( $p=0,004$ ) między liczbą ocenionych regionalnych węzłów chłonnych a rodzajem ośrodka (specjalistyczny – oceniono średnio 5,1 węzłów chłonnych; powiatowy – średnio 2,9 węzłów chłonnych).

**Wnioski:** U większości chorych ocenia się mniej regionalnych węzłów chłonnych niż to jest niezbędne do zróżnicowania cechy N 1 vs N 2 w ramach N(+). Większa liczba regionalnych węzłów chłonnych oceniana u operowanych w ośrodkach specjalistycznych sugeruje lepszą jakość oceny cechy N.

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, czynniki prognostyczne, stopień zaawansowania.

## Wpływ liczby zbadanych regionalnych węzłów chłonnych na jakość oceny cechy N(+) u chorych leczonych radykalnie z powodu raka jelita grubego

*Influence of the number of assessed lymph nodes on the quality of N stage assessment in radically treated patients with colon cancer*

Grzegorz Świątoniowski<sup>1</sup>, Szymon Brużewicz<sup>2</sup>, Tomasz Kuniej<sup>3</sup>,  
Elżbieta Suder<sup>4</sup>, Tomasz Kłaniewski<sup>1</sup>, Włodzimierz Molenda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Higieny, Akademia Medyczna we Wrocławiu

<sup>3</sup>Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu

<sup>4</sup>Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej, Akademia Medyczna we Wrocławiu

### Wstęp

Niezadowalające wyniki leczenia chirurgicznego raka jelita grubego (okrężnicy i esicy) legły u podstaw poszukiwania czynników prognostycznych pozwalających na określenie grupy pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyści terapeutyczne z leczenia chemicznego o założeniu adjuwantowym. Czynnikiem prognostycznym o największej istotności klinicznej jest stopień zaawansowania choroby nowotworowej [1, 2]. Prowadzone badania pozwalają żywić nadzieję, że ten klasyczny czynnik prognostyczny ma szansę zostać uzupełniony o czynniki molekularne związane z mechanizmami dokonującego się procesu nowotworzenia. Na szczególną uwagę zdaje się zasługiwać obecność delekcji alleli chromosomu 18q w komórkach guza, która wiąże się z większą agresywnością procesu nowotworowego, większym stopniem nacieknięcia naczyń oraz gorszym rokowaniem u pacjentów leczonych radykalnie [3]. Z gorszą prognozą – wyrażoną przeżyciem całkowitym i 5-letnim przeżyciem wolnym od choroby – koreluje także wysoka ekspresja syntazy tymidylowej w komórkach raka jelita grubego [4].

Mimo tych obiecujących wyników, głównym czynnikiem prognostycznym raka jelita grubego warunkującym postępowanie terapeutyczne pozostaje stopień zaawansowania choroby nowotworowej. O ile w III stopniu zaawansowania wg TNM chemioterapia adjuwantowa przynosi bezsprzeczną korzyść kliniczną, o tyle decyzja o jej zastosowaniu w stopniu II jest nadal przedmiotem licznych kontrowersji [5–7]. W przypadku raka jelita grubego słabym punktem określenia zaawansowania jest precyzja w ocenie cechy N, warunkowana głównie – choć oczywiście nie jedynie – liczbą ocenionych regionalnych węzłów chłonnych. Powoduje to, że jakość oceny cechy N może mieć implikacje zarówno rokownicze, jak i terapeutyczne. Ma to szczególne znaczenie przy określeniu cechy N(–), niemniej także chorzy z cechą N(+) nie są grupą homogeną, gdyż liczba zajętych przerzutami regionalnych węzłów chłonnych wiąże się z rokowaniem.

Celem niniejszej pracy było określenie wpływu liczby zbadanych regionalnych węzłów chłonnych na jakość oceny cechy N(+) u chorych leczonych radykalnie z powodu raka jelita grubego.

**Background:** Stage of the disease is the most important prognostic factor in colon cancer, and therefore should be precisely determined.

**Aim of the study:** The aim of this study was to determine the influence of the number of assessed lymph nodes on the quality of the N stage assessment in radically treated patients with colon cancer.

**Material and methods:** 144 patients with nose-positive colon cancer treated with adjuvant chemotherapy in years 1999–2007 in the Military Hospital in Wrocław. Elective (n=100) or emergency (n=14) surgery was performed in the specialist surgery centre (n=97) and regional surgery department (n=17) in years 1999–2003 (n=62) and 2004–2007 (n=52).

**Results:** The number of assessed lymph nodes was between 1 and 29 (average – 4.8; median – 3.5). In the majority of cases only a few lymph nodes were examined: one (14%), two (14.9%) three (21%) or four (13.1%). 12 or more lymph nodes (which is required in the TNM classification) were assessed only in 7 patients (6.1%). A statistically significant ( $p=0.004$ ) relationship between the number of assessed lymph nodes and type of surgery centre was confirmed (specialist centre – average 5.1 lymph nodes, regional surgery departments – average 2.9 lymph nodes).

**Conclusions:** In the majority of patients fewer lymph nodes are assessed than is needed to differentiate between stage N1 and N2. More lymph nodes were assessed in specialist surgical centres, which suggests better quality assessment of the N stage.

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

## Materiał i metody

Retrospektywna ocena obejmowała 114 chorych leczonych chemicznie (z założeniem, że jest to leczenie uzupełniające) z powodu raka jelita grubego w latach 1999–2007 w Klinice Chorób Wewnętrznych 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką we Wrocławiu, u których na podstawie histopatologicznej oceny materiału pooperacyjnego rozpoznano istnienie cechy N(+). Leczenie obejmowało radykalny zabieg operacyjny (wykonywany w różnych ośrodkach chirurgicznych) i półroczną adjuwantową chemioterapię, wg standardu 5-fluorouracyl 425 mg/m<sup>2</sup> + leukoworyna 20 mg/m<sup>2</sup>, przez 5 dni co 4 tyg. [8]. U 10 chorych z uwagi na istnienie resekcyjnych zmian przerzutowych w wątrobie wykonano jednocześnie metastazektomię. Pacjenci byli w wieku od 34 do 79 lat, mediana wynosiła 57,4 roku.

Wyodrębniono chorych, u których przeprowadzono planowy zabieg operacyjny (n=100), i chorych operowanych w trybie nagłym z powodu niedrożności (n=13) bądź perforacji jelita (n=1) oraz chorych operowanych w ośrodkach specjalistycznych (n=97) (w Klinice Chirurgii 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką, akademickich bądź specjalistycznych ośrodkach chirurgicznych Wrocławia) i na powiatowych oddziałach chirurgii (n=17). Dodatkowo – w celu oceny potencjalnej zmiany jakości procedur terapeutycznych w badanym przedziale czasu – dokonano podziału chorych na leczonych w latach 1999–2003 (n=62) i 2004–2007 (n=52).

Analizie poddano opisy badań histopatologicznych, przy czym uwzględniono:

- typ histopatologiczny nowotworu wg WHO – w każdym wypadku był to gruczolakorak,
- stopień zróżnicowania histologicznego (G),
- liczbę zbadanych regionalnych węzłów chłonnych i liczbę węzłów zajętych procesem przerzutowym,
- cechę T.

Uzyskane rezultaty poddano analizie statystycznej przy użyciu pakietu Statistica 5, Version 97 (StatSoft®). Różnice między badanymi grupami oceniano za pomocą testu U Manna-Whitneya. Poziom istotności statystycznej określono jako  $p<0,05$ .

## Wyniki

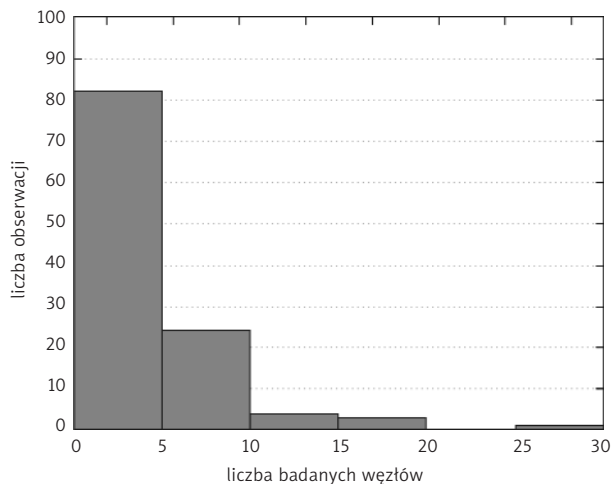
### Liczba ocenionych węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym

Liczba węzłów chłonnych, których ocenę histopatologiczną uzyskiwano przed podjęciem decyzji chemioterapeutycznych, wahała się w granicach od 1 do 29 (średnia – 4,8; mediana – 3,5). Warty podkreślenia jest fakt, że najliczniej reprezentowana była grupa chorych, u których oceniono znikomą liczbę regionalnych węzłów chłonnych: 1 (n=16, tj. 14%), 2 (n=17, tj. 14,9%), 3 (n=24, tj. 21%) lub 4 (n=15, tj. 13,1%). Wymaganą do klasyfikacji TNM liczbę zbadanych 12 lub więcej węzłów chłonnych oceniono zaledwie u 7 chorych (6,1%). Liczbę ocenionych regionalnych węzłów chłonnych przedstawiono na ryc. 1.

Zakres liczby węzłów chłonnych zajętych przerzutem wynosił od 1 do 29 (średnia – 2,9; mediana – 2).

Związek między liczbą ocenionych (i zajętych procesem przerzutowym) węzłów chłonnych a charakterem zabiegu (planowy vs w trybie pilnym), rodzajem ośrodka chirurgicznego, okresem, w którym było prowadzone leczenie, oraz wybranymi cechami histopatologicznymi nowotworu

Wykazano istotny statystycznie związek ( $p=0,004$ ) między liczbą ocenionych regionalnych węzłów chłonnych a rodzajem ośrodka, w którym prowadzone było leczenie chirurgiczne. W ośrodkach specjalistycznych oceniono średnio 5,1 węzłów chłonnych, podczas gdy na powiatowych oddziałach chirurgii – średnio 2,9 węzłów chłonnych. Nie wykazano związku między liczbą



**Ryc. 1.** Liczba węzłów chłonnych poddana ocenie histopatologicznej  
**Fig. 1.** Number of histopathologically assessed lymph nodes

**Tabela 1.** Cecha T a liczba zajętych przerzutem regionalnych węzłów chłonnych

**Table 1.** T-feature and number of metastatic regional lymph nodes

Cecha T	T2	T3	T4
średnio węzłów przerzutowych	1,3	2,6	4,8

ocenionych regionalnych węzłów chłonnych a okresem leczenia (do 2003 r. vs po 2004 r.), charakterem zabiegu (planowy vs w trybie pilnym) i cechami histopatologicznymi nowotworu.

Wykazano ponadto istotny statystycznie ( $p=0,016$ ) związek między cechą T a liczbą zajętych przerzutem regionalnych węzłów chłonnych. Związek ten zobrazowano w tab. 1.

Przy  $p \leq 0,05$ ,  $r=0,48$  stwierdzono istnienie korelacji między liczbą zbadanych i zajętych procesem przerzutowym regionalnych węzłów chłonnych.

## Dyskusja

Coraz lepsze poznanie biologii nowotworów jelita grubego powinno skutkować wyselekcjonowaniem precyzyjnych czynników prognostycznych i predykcyjnych, pozwalających na racjonalne planowanie skojarzonego leczenia onkologicznego. W sytuacji, kiedy zasadniczym czynnikiem rokowniczym jest stopień zaawansowania raka, dokładne jego określenie odgrywa rolę pierwszoplanową. O ile rzetelne ustalenie cechy T nie budzi zwykle większych trudności, o tyle cecha N, której określenie wymaga zbadania znacznej liczby regionalnych węzłów chłonnych, jest często klasyfikowana niewłaściwie. Liczba poddanych ocenie histopatologicznej regionalnych węzłów chłonnych jest czynnikiem limitującym poprawność określenia cechy N, niemniej sporo kontrowersji budzi też dokładność i metodyka oceny każdego z badanych węzłów chłonnych pod kątem wystąpienia przerzutu.

Istnieją dość duże kontrowersje dotyczące liczby regionalnych węzłów chłonnych, którą trzeba poddać ocenie hi-

stopatologicznej, aby cecha N została określona w sposób miarodajny. Na początku lat 90. XX w. sugerowano, że wystarczającą liczbą jest 6 węzłów chłonnych [9], natomiast analiza 196 przypadków dokonana z końcem lat 90. XX w. wskazywała na konieczność oceny 14 węzłów chłonnych [10]. Klasyfikacja TNM uznaje za celowe zbadanie minimum 12 węzłów chłonnych [11]. Wyniki badania przeprowadzonego przez autorów niniejszej pracy pokazują jednoznacznie, że liczba poddawanych ocenie histopatologicznej regionalnych węzłów chłonnych po radykalnym zabiegu onkologicznym jest za mała do precyzyjnego określenia cechy N. W ocenianym materiale kryterium oceny 12 regionalnych węzłów chłonnych zostało spełnione zaledwie u 6,1% pacjentów. Na podkreślenie zasługuje związek pomiędzy liczbą ocenionych regionalnych węzłów chłonnych a rodzajem ośrodka, w którym prowadzone było leczenie chirurgiczne – ośrodki specjalistyczne wykazują przewagę nad oddziałami powiatowymi. Co ciekawe, nie zaobserwowano podobnej przewagi, porównując leczenie w pierwszej połowie okresu, z którego pochodził materiał autorów (lata 1999–2003) z leczeniem w drugiej jego połowie (lata 2004–2007).

Problem niedodiagnozowania cechy N jest szczególnie istotny w przypadku określania cechy N(-). W tej grupie chorych zbyt mała liczba zbadanych regionalnych węzłów chłonnych może wiązać się z gorszą prognozą. W badaniu obejmującym ocenę efektów radykalnego leczenia 108 chorych na raka jelita grubego w stopniu zaawansowania B wg Dukesa w modyfikacji Astlera-Collera wykazano, że ocena mniej niż 14 regionalnych węzłów chłonnych po zabiegu operacyjnym jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym ( $p=0,01$ ) [12].

## Wnioski

1. Liczba ocenionych po radykalnym zabiegu operacyjnym regionalnych węzłów chłonnych jest w zdecydowanej większości przypadków zbyt mała do prawidłowego określenia stopnia zaawansowania choroby nowotworowej – czyli do zróżnicowania cechy N 1 vs N 2 w ramach N(+).

2. U chorych operowanych w ośrodkach specjalistycznych poddawano ocenie większą liczbę regionalnych węzłów chłonnych niż u chorych operowanych na powiatowych oddziałach chirurgii, co sugeruje lepszą jakość oceny cechy N.

## Piśmiennictwo

- Blomqvist P, Ekblom A, Nyrén O, Krusemo U, Bergström R, Adami HO. Survival after colon cancer 1973-1990 in Sweden. Convergence between catchment areas. *Ann Surg* 1997; 225: 208-16.
- Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999; 23: 721-6.
- Lanza G, Matteuzzi M, Gafà R, Orvieto E, Maestri I, Santini A, del Senno L. Chromosome 18q allelic loss and prognosis on stage II and III colon cancer. *Int J Cancer* 1998; 79: 390-5.
- Sakamoto J, Hamashima H, Suzuki H, et al. Thymidylate synthase expression predict prognosis of curatively resected colorectal carcinoma patients registered in an adjuvant immunochemotherapy clinical trial (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A1031.

5. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1356-63.
6. Figueredo A, Germond C, Maroun J, Browman G, Walker-Dilks C, Wong S. Adjuvant therapy for stage II colon cancer after complete resection. *Cancer Prev Control* 1997; 1: 379-92.
7. Jagoditsch M, Lisborg PH, Jatzko GR, Wette V, Kropfisch G, Denk H, Klimpfing M, Stettner HM. Long-term prognosis for colon cancer related to consistent radical surgery: multivariate analysis of clinical, surgical, and pathologic variables. *World J Surg* 2000; 24: 1264-70.
8. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1407-18.
9. Hernanz F, Revuelta S, Redondo C, Madrazo C, Castillo J, Gómez-Fleitas M. Colorectal adenocarcinoma: quality of the assessment of lymph node metastases. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 373-6.
10. Wong JH, Severino R, Honnebler MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2896-900.
11. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. *AJC Cancer Staging Manual Philadelphia*, Lippincott-Raven Publisher 1997; 83-5.
12. Burdy G, Panis Y, Alves A, Nemeth J, Lavergne-Slove A, Valleur P. Identifying patients with T3-T4 node-negative colon cancer at high risk of recurrence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1682-8.

**Adres do korespondencji**

dr med. **Grzegorz Świątoniowski**  
Klinika Chorób Wewnętrznych  
4. Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu  
ul. R. Weigla 5  
50-981 Wrocław  
tel. +48 71 766 05 07  
e-mail: grzegorz1@gazeta.pl