

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VYŠETŘOVÁNÍ MÍZNÍCH UZLIN V RESEKÁTECH KARCINOMŮ KOLON A REKTA

FACTORS INFLUENCING THE EXAMINATION OF LYMPH NODES IN RESECTION SPECIMENS OF COLON AND RECTAL CANCER

COUFAL O.^{1a,2a}, SVOBODNÍK A.^{2a}, ŽALOUDEK J.^{1,2}, ŠEFR R.^{1a}, FAIT V.^{1a}, DUŠEK L.^{2a}, DOROCIÁK F.^{1b}

¹ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

^a ODDĚLENÍ CHIRURGICKÉ ONKOLOGIE

^b ODDĚLENÍ PATOLOGIE

² MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ

^a CENTRUM BIOSTATISTIKY A ANALÝZ MASARYKOVOY UNIVERZITY V BRNĚ

Souhrn: Východiska: Pro odhad prognózy a optimální volbu adjuvantní léčby má být po resekci karcinomu kolorekta histopatologicky vyšetřeno alespoň 12 lymfatických uzlin. Náš předchozí článek v Klinické onkologii naznačil, že v praxi tomu tak vždy nebývá. Cílem této práce bylo zjistit, které faktory mohou počet vyšetřovaných uzlin a záchyt případů s uzlinovými metastázami ovlivňovat. **Soubor a metody:** 285 pacientů po kurativní resekci karcinomu kolorekta na pracovištích A a B. Retrospektivní analýza, údaje čerpány z běžné zdravotnické dokumentace. Digitalizace dat a statistické vyhodnocení. **Výsledky:** Počet vyšetřených uzlin závisí zejména na pracovišti, kde se vyšetření provádí a na vyšetřujícím patologovi. Roli mohou hrát i ostatní faktory, jako operující chirurg, rozdíl mezi tračником a konečником, délka resekátu, použitá metoda zpracování resekátu a další. **Závěr:** Efektivita vyšetřování by se patrně dala zvýšit zohledněním kvalitativních vlastností uzlin - lokalizace a velikosti. Zatím však neexistují jednoznačná doporučení. Tedy je třeba respektovat stávající kvantitativní princip a zaměřit se na faktory, které mohou přispět k jeho lepší praktické realizaci.

Klíčová slova: karcinom kolorekta - lymfatické uzliny - TNM klasifikace - prognostické faktory - prediktivní faktory

Summary: Backgrounds: For the correct assessing of prognosis and the optimal choice of adjuvant therapy in colorectal cancer the minimum number of 12 lymph nodes should be histopathologically examined. Our previous article in Klinická onkologie showed that the reality often does not correspond to this recommendation. The objective of this analysis was to define the factors influencing the number of examined lymph nodes and the retrieval of lymphatic metastases in colorectal cancer resection specimens. **Subjects and Methods:** 285 patients in hospitals A and B (Czech Republic) undergoing the curative resection of the primary colorectal cancer. Retrospective analysis, standard medical case records as the primary data source. Digital data entry, statistical analysis. **Results:** The number of examined lymph nodes depends firstly on the hospital where the examination is performed and on the examining pathologist. Some other factors could be of importance, such as surgeon, the difference between the colon and the rectum, length of the specimen, method of the specimen processing and others. **Conclusions:** Considering the qualitative features of lymph nodes could probably increase the effectivity of histopathological examination. However, no definite recommendations taking these features into account are available yet. Therefore existing quantitative principles are to be respected and our effort should be focussed on the factors that help us to better clinical implementation of the current standards.

Key words: Colorectal cancer - lymph nodes - TNM system - prognostic factors - predictive factors

ÚVOD

Po kurativní resekci karcinomu kolorekta je nejdůležitějším prognostickým a prediktivním faktorem stav mízních uzlin [1, 2]. Pokud patolog při vyšetření resekátu konstatuje metastatické uzlinové postižení, snižuje to v očích onkologa šanci pacienta na vyléčení a zpravidla vede k indikaci adjuvantní chemoterapie.

Kontrolovanými studiemi bylo prokázáno, že správně indikovaná adjuvantní chemoterapie skutečně zlepšuje parametry přežití. Navíc se do ní, kromě dosavadního 5-fluorouracilu s leukovorinem, prosazují i nová cytostatika - irinotekan, oxaliplatin, případně capecitabin a perorální fluoropyrimidiny. To přináší nejen možnou vyšší účinnost, ale i toxicitu a náklady. Argumenty pro aplikaci chemoadjuvance musejí být proto řádně podloženy. Tak není divu, že chirurgické odstranění a následné vyšetření uzlin je značně důležité. Nejen z hlediska chirurgické terapie samotné, nýbrž i pro rozhodující diagnostické dopady do další zajišťovací léčby. Podle doporučení TNM má být v každém resekátu standardně vyšetřeno alespoň 12 lymfatických uzlin [3].

Náš článek „Standardní klasifikace kolorektálních karcinomů - realita, nebo iluze?“ publikovaný v Klinické onkologii v roce

2002 ukázal, jaký je skutečný stav hodnocení uzlin v klinické praxi, respektive ve dvou vybraných větších centrech, která se léčbou karcinomů kolorekta zabývají. Výsledky nebyly příliš povzbudivé. Na pracovišti A nebyly ve 43,8 % ze 121 případů uzliny vyšetřeny dostatečně, na pracovišti B dokonce ani jedenkrát ze 162 případů nebylo vyšetřeno alespoň 12 uzlin [4].

Ačkoli jsme původně neplánovali srovnávat mezi sebou výsledky pracovišť A a B, rozdíl byl patrný na první pohled. Proto jsme hledali faktory, které mohou celkový počet vyšetřených uzlin a záchyt uzlinových metastáz ovlivňovat. Teoreticky je lze rozdělit do 5 hlavních, ne zcela nezávislých skupin:

- *Pacient* (konstituční faktory – zejména kvantitativní a kvalitativní vlastnosti uzlin, věk, pohlaví, atd.)
- *Patologické poměry* (pokročilost nádoru, stav po neoadjuvantní léčbě nebo jiné faktory ovlivňující lymfatický systém)
- *Biologický materiál* (plocha či objem resekovaného mezokolon, mechanická a chemická alterace, atd.)
- *Metoda* (délka a způsob fixace, metoda detekce uzlin, počet řezů vyšetřených z každé uzliny, atd.)
- *Pracoviště a personál* (atmosféra pracoviště, pokyny vedoucích pracovníků, odborné dovednosti a znalosti, čas věnovaný relevantní činnosti, motivace, atd.)

Vzhledem k použité metodice jsme nemohli posoudit všechny zmíněné faktory, ale i tak jsme dospěli k poměrně zajímavým výsledkům.

SOUBOR PACIENTŮ A METODY

Analýza vychází ze stejného souboru jako v našem předchozím článku. Jednalo se o celkem 285 pacientů léčených v období let 1995 - 2001 na pracovištích A a B pro karcinom kolorekta jakéhokoli cT a cN. Podmínkou byla nepřítomnost klinických známek vzdálených metastáz. Všichni pacienti podstoupili resekční výkon, který byl chirurgem považován za kurativní. Data byla čerpána retrospektivně z běžné zdravotnické dokumentace, zejména operačních protokolů a zpráv o výsledku histopatologického vyšetření.

Srovnání počtu vyšetřených uzlin u jednotlivých případů mezi pracovišti A a B, srovnání metastatické incidence na pracovištích A a B, srovnání počtu uzlin vyšetřených patologem X na pracovišti A a na pracovišti B, srovnání počtu vyšetřených uzlin podle lokalizace nádoru (tračník / konečník) a podle provedení neoadjuvantní terapie u nádorů konečníku a srovnání počtu vyšetřených uzlin v závislosti na pohlaví bylo provedeno *Mann-Whitney U testem*.

Srovnání počtu případů s neuvedeným počtem vyšetřených uzlin mezi pracovišti A a B, srovnání podílu pN+ případů na pracovištích A a B, srovnání podílu případů s neuvedeným počtem vyšetřených uzlin u jednotlivých patologií souhrnně z pracovišť A i B a srovnání podílu případů pN+ mezi jednotlivými patologiemi bylo provedeno *M-L Chi-square testem*.

Srovnání počtu vyšetřených uzlin u jednotlivých stadií (y)pT, vztah mezi délkou resekátu a operačním výkonem, srovnání rozdílů v počtu vyšetřených uzlin u případů operovaných jednotlivými chirurgy a podle typu operačního výkonu bylo provedeno *Kruskal-Wallis testem*.

Vztah mezi počtem vyšetřených uzlin a věkem pacientů byl posouzen neparametrickou korelační analýzou s použitím Spearmanova korelačního koeficientu.

Data jsme hodnotili na hladině významnosti $\alpha = 5\%$.

VÝSLEDKY

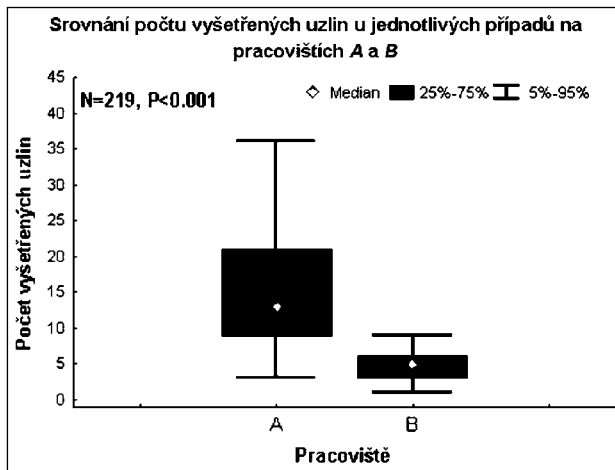
Vliv pracoviště a patologa na vyšetřování uzlin

a) Počet vyšetřených uzlin - vliv pracoviště

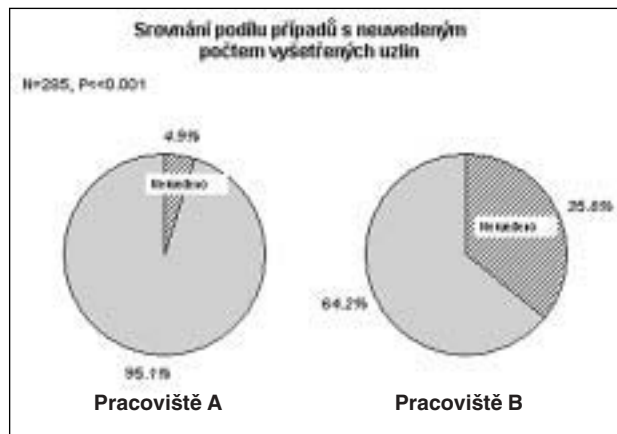
Statistická analýza potvrzuje na první pohled patrný fakt, že na pracovišti A bylo u jednotlivých případů vyšetřováno významně více uzlin (průměr 15,8; medián 13) než na pracovišti B (průměr 4,8; medián 5). Hodnotili jsme jen případy s uvedeným počtem vyšetřených uzlin (obr. 1).

Z druhého obrázku vyplývá statisticky vysoce významný rozdíl mezi oběma pracovišti i v zastoupení případů, kdy počet vyšetřených uzlin nebyl uveden (obr. 2).

Obr. 1: Srovnání počtu vyšetřených uzlin u jednotlivých případů na pracovištích A a B - rozdíl je statisticky významný.



Obr. 2: Srovnání podílu případů s neuvedeným počtem vyšetřených uzlin na pracovištích A a B - rozdíl je statisticky vysoce významný.



Na pracovišti B tedy vyšetřovali podstatně méně uzlin než na pracovišti A a často neuvedli, kolik uzlin bylo vyšetřeno.

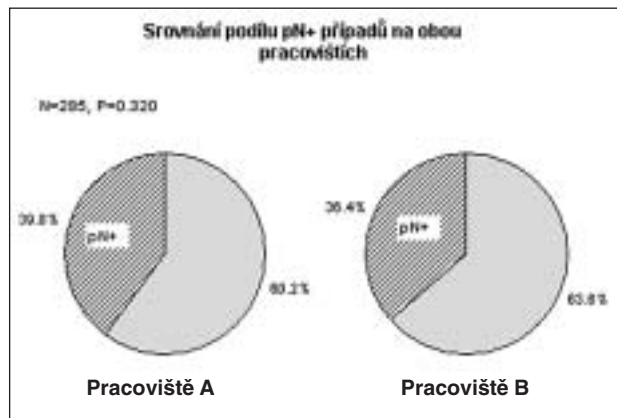
b) „Efektivita“ vyšetřování uzlin - vliv pracoviště

„Efektivitou“ v tomto případě rozumíme podíl počtu metastaticky postižených uzlin z celkového počtu vyšetřených uzlin u každého případu. Odborně se této veličině, udávané v procentech, říká „metastatická incidence“. Zjistili jsme přibližně dvojnásobný rozdíl mezi pracovišti A a B v průměrné hodnotě metastatické incidence. Zatímco na pracovišti A byla metastaticky postižená jen asi každá 7. - 8. vyšetřená uzlina (průměr metastatické incidence = 13,0%), na pracovišti B to byla téměř každá 3. - 4. uzlina (průměr metastatické incidence = 29,1%).

c) Záchyt případů pN+ - vliv pracoviště

Podíl případů se zachycenými uzlinovými metastázami (pN+) byl na pracovišti A 39,8% a na pracovišti B 36,4%. Rozdíl mezi oběma pracovišti není v tomto ohledu statisticky významný (obr. 3).

Obr. 3: Srovnání podílu případů pN+ na pracovištích A a B - rozdíl není statisticky významný.

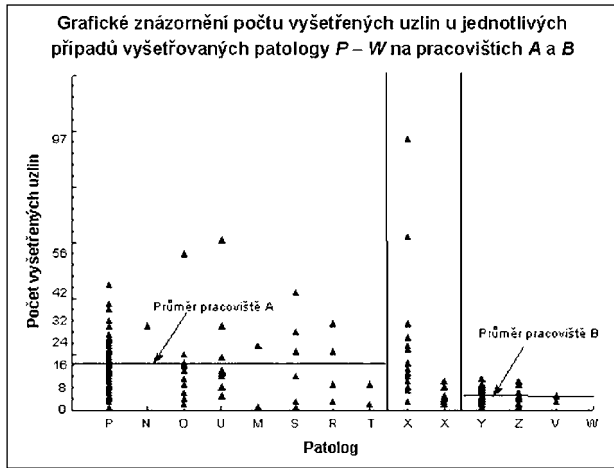


d) Počet vyšetřených uzlin - vliv patologa (a pracoviště)

Na obrázku jsou znázorněny počty vyšetřených uzlin u jednotlivých případů a jednotlivých patologií (obr. 4).

Obrázek zasluhuje podrobnější vysvětlení. Na ose y je vynesen počet vyšetřených uzlin. Trojúhelníky představují jednotlivé případy. Na ose x jsou jednotliví patologové označení písmeny. V levé části grafu jsou patologové pracoviště A, v pravé části patologové pracoviště B. Mezi nimi jsou dva sloupce odpovídající patologovi X. Patolog X pracoval na obou pracovištích. V levém sloupečku X jsou případy vyšetřované patologem X na pracovišti A, v pravém sloupečku X pak případy vyšetřované patologem X na pracovišti B.

Obř. 4: Grafické znázornění počtu vyšetřených uzlin u jednotlivých případů vyšetřovaných patologií P - W na pracovištích A a B. Levá část obrázku = patologové pracoviště A, pravá část obrázku = patologové pracoviště B. Patolog X působil na obou pracovištích.

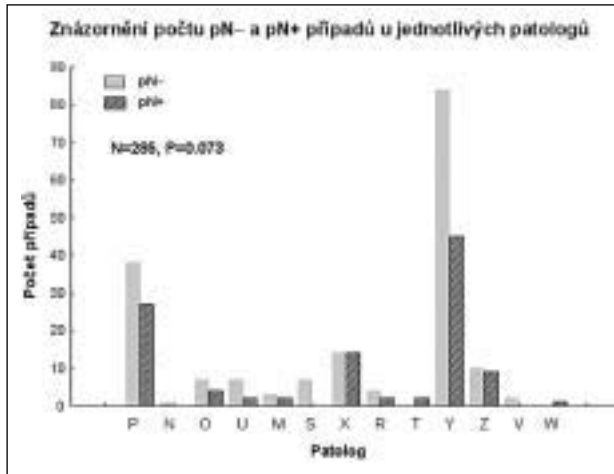


Vidíme, že při svém působení na pracovišti A vyšetřoval patolog X významně více uzlin (16 případů; medián 14, průměr 17,1) než na pracovišti B (11 případů; medián 5; průměr 5,9). Hodnotili jsme i počty případů s uvedeným a neuvedeným počtem vyšetřených uzlin u jednotlivých patologií společně pro obě pracoviště. Rozdíl mezi patologií byl statisticky významný ($n = 285, p < 0,001$). Zatímco někteří patologové uvedli počet vyšetřených uzlin vždy, patologové M, Y a Z jej neuvedli více než v jedné třetině vyšetřovaných případů.

e) Záchyt případů pN+ - vliv patologa

Záchyt případů pN+ jednotlivými patologií je vidět z obrázku (obr. 5). Případy, kdy nebyla nalezena žádná metastaticky postižená uzlina jsou označeny jako pN-.

Obř. 5: Znáozornění počtu pN- a pN+ případů u jednotlivých patologií; světle šedé sloupce znázorňují případy pN-, tmavější sloupce případy pN+.



Opticky jsou patrné rozdíly mezi patologií: patolog X zachytil uzlinové metastázy v polovině vyšetřovaných případů, zatímco patolog Y pouze přibližně v jedné třetině. Ze statistického hodnocení však vyplývá 7,3% pravděpodobnost, že rozdíly mezi patologií jsou v tomto směru způsobeny náhodou. Při hodnocení na hladině významnosti 5 % nepovažujeme tedy zjištěné rozdíly za významné, patrně k tomu přispěl i poměrně velký počet patologií vzhledem k celkovému počtu případů.

Vliv ostatních faktorů na počet vyšetřených uzlin

a) Lokalizace nádoru

Odděleně na obou pracovištích jsme sledovali, jak se liší počty vyšetřovaných uzlin mezi karcinomy tračnicku a konečnicku. Analýza na pracovišti A prokázala statisticky významně vyšší počet uzlin vyšetřovaných u nádorů tračnicku (36 případů; 3 - 62 uzlin; průměr 20,1; medián 18,5) než u nádorů konečnicku (79 případů; 1 - 56 uzlin; průměr 13,6; medián 12). Analýza na pracovišti B statisticky významný rozdíl neprokázala.

b) Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní radioterapie (případně chemo-radioterapie) bývá aplikována pouze u nádorů rekta. Do analýzy jsme proto zahrnuli pouze případy s diagnózou C.20 a uvedeným počtem vyšetřených uzlin. Těch bylo na pracovišti A 71 a na pracovišti B 45. Rozdíl v počtu vyšetřených uzlin mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný ani na jednom z hodnocených pracovištích.

c) Stadium (y)pT

Při souhrnném hodnocení obou pracovištích se statisticky významně lišil počet vyšetřovaných uzlin u jednotlivých stadií podle hloubky penetrace primárního nádoru střevní stěnou. Zahrnuli jsme jen případy s jednoznačně určenou kategorií (y)pT (1, 2, 3 nebo 4) a s uvedeným počtem vyšetřených uzlin. Nejvíce uzlin bylo vyšetřováno u nádorů stadia pT3 ($n = 214, p = 0,033$).

Při hodnocení pouze na pracovišti A byly rozdíly na hranici statistické významnosti. Při hodnocení pouze na pracovišti B se počty vyšetřených uzlin v závislosti na stadiu T téměř nelišily.

d) Pohlaví a věk pacienta

Neprokázali jsme statisticky významný nezávislý vliv ani jednoho z uvedených faktorů na počet vyšetřených uzlin.

e) Délka resekátu

Upozorňujeme, že námi hodnocenou délkou střevního resekátu je nutno považovat pouze za orientační údaj. Způsob měření nebyl standardizován, což mohlo výsledky výrazně ovlivnit. Hodnotili jsme jen případy, kdy patolog délku resekátu spontánně uvedl. Na pracovišti A to bylo 113 případů (z nich 2 případy totální kolektomie), na pracovišti B 78 případů (z nich 1 případ totální kolektomie).

Na pracovišti A nebyl zaznamenán statisticky signifikantní trend mezi délkou resekátu a počtem vyšetřených uzlin ($n = 13, p = 0,989$). Na pracovišti B byla zaznamenána statisticky významná pozitivní korelace ($n = 78, p = 0,018$).

f) Typ operačního výkonu a operující chirurg

Zaznamenali jsme rozdíl v délkách resekátů po jednotlivých typech operačních výkonů. Nejdelší byly logicky resekáty totálních kolektomií. I po vyřazení této skupiny byly zjištěny statisticky významné rozdíly. Převážně delší byly resekáty po pravostranných hemikolektomiích, kde však do celkové délky bylo započítáno i resekované terminální ileum. Delší byly také resekáty po levostranných hemikolektomiích, Milesových a Hartmannových resekcích. Spíše kratší byly přední resekáty rektosigmatu a resekáty sigmatu. Nejkratší byly resekáty transverza a extraanatomické segmentární resekáty. Mezi počtem vyšetřených uzlin u resekátů po jednotlivých operačních výkonech však ani na jednom pracovišti nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly.

Stejně tak jsme neprokázali vliv operujícího chirurga na počet vyšetřených uzlin.

DISKUSE

Rozdíl v počtu vyšetřovaných uzlin mezi pracovišti A a B

Výrazným zjištěním je rozdíl v počtu vyšetřovaných uzlin mezi oběma pracovišti. Přesnější definice faktorů, které se na rozdíl podílejí, není na základě dostupných informací možná. Vyjmenujeme některé předpoklady, k nimž jsme dospěli na základě literatury a konzultací s patologií obou pracovištích. Význam má čas věnovaný histopatologickému vyšetřování. Ten je určen mimo jiné objemem práce patologií, respektive počtem vyšetření, která musí patolog denně provést. Na pra-

covišti B byla vytiženost patologů v tomto směru vyšší a proto byl pravděpodobně i čas věnovaný vyšetření jednoho resektátu kratší.

Bez významu není ani atmosféra pracoviště, respektive pokyny vedoucích a motivace patologů. Zatímco na pracovišti A byla deklarována snaha patologů vyšetřit co nejvíce uzlin, na pracovišti B nebylo toto doporučení zdůrazňováno.

Literárně byl ověřen vliv použité metody detekce na celkový počet vyšetřených uzlin. Projasňovací techniky, které mohou usnadnit vyhledávání uzlin v resektátech [5, 6], nebyly aplikovány ani na jednom z hodnocených pracovišť. Pracoviště A i B používají rutinní formolovou fixační metodu. Zatímco na pracovišti B byly vyšetřovány téměř výhradně fixované resektáty, na pracovišti A byly někdy uzliny vyhledávány i v nativním preparátu. To může přispět k jejich snazší palpační identifikaci. Na pracovišti B v důsledku velkého objemu a tím ztížené organizace práce zřejmě někdy docházelo k nepatřičnému prefixování preparátů.

Vysoce významný je rozdíl v podílu případů s neuvedeným počtem vyšetřených uzlin. Na první pohled se sice nejedná z klinického hlediska o zásadní ukazatel, ale poskytuje informaci o validitě určení pN stadia. U případů bez záchytu uzlinových metastáz je nízký počet vyšetřených uzlin spojen s horší prognózou [7]. Ve sporných případech může uvedený počet vyšetřených uzlin přispět k indikační rozvaze o adjuvantní léčbě. Počet by měl být zmíněn vždy a jeho neuvedení není pro pathology z časového hlediska velkou úsporou.

Rada autorů se opakovaně snaží definovat „minimální počet“ lymfatických uzlin, které musejí být vyšetřeny, aby bylo posouzení pN validní. Předpoklad takového minimálního počtu je zohledněn v TNM klasifikaci – má být vyšetřeno minimálně 12 uzlin. Dvě novější práce však existenci minimálního počtu popírají [8, 9]. Uvedme bližší údaje z druhé citované práce publikované Csernim. Autor provedl retrospektivní analýzu obrovského souboru (8574 případů) kurativně resektovaných karcinomů stadia T3N0M0. Zaměřil se na souvislost počtu vyšetřených uzlin u každého případu s přežitím. Zjistil trvale rostoucí křivku pětiletého i desetiletého přežití se zvyšujícím se počtem vyšetřených uzlin až ke 40 a výše. Je tedy pravděpodobné, že „minimální počet“ skutečně neexistuje a má být vyšetřováno uzlin „co nejvíce“.

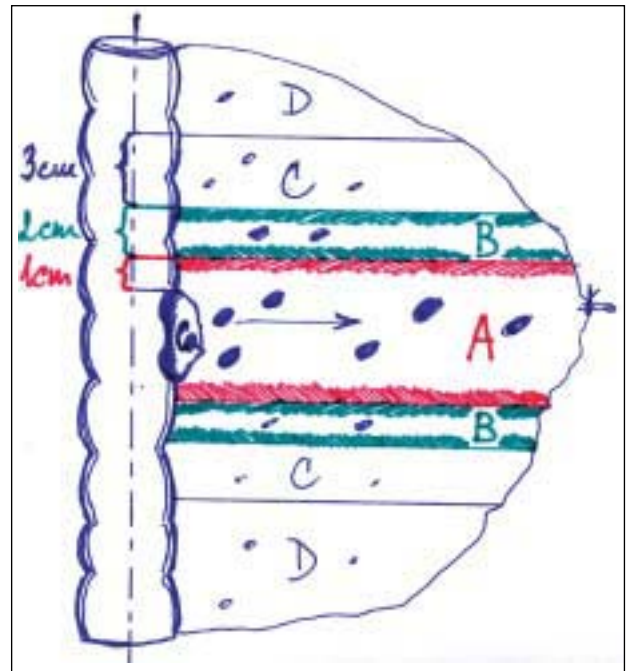
„Efektivita“ vyšetřování uzlin – metastatická incidence a záchyt případů pN+

Metastatická incidence na pracovišti B byla významně vyšší než na pracovišti A. Protože se jedná o podíl postižených uzlin ze všech vyšetřených uzlin, můžeme ji označit za ukazatel „efektivity“ vyšetřování. Tato vyšší efektivita na pracovišti B se promítá v záchytu případů pN+. I přes značný rozdíl v počtu vyšetřovaných uzlin mezi oběma pracovišti byl podíl záchytu pN+ případů velmi podobný! Tak se zdá, že neplatí jednoduchá závislost četnosti záchytu pN+ případů pouze na počtu vyšetřených uzlin a že by měly být zohledněny ještě jiné – kvalitativní vlastnosti regionálních lymfatických uzlin.

I touto otázkou se zabýval Cserni. Vysvětlení jeho závěrů vyžaduje podrobnější výklad: Směr lymfatického odtoku z oblastí tlustého střeva probíhá principiálně v souladu s cévním zásobením. Dá se předpokládat, že spíše budou metastaticky postiženy uzliny vřazené do průběhu lymfatických cév probíhajících ve směru hlavního lymfatického spádu. Jedná se v podstatě o koncept sentinelové uzliny, v tomto případě však určené pouze svým anatomickým umístěním, nikoli podrobným mapováním lymfatických cév. Na základě tohoto předpokladu rozdělil Cserni ve své práci regionální lymfatickou oblast u 100 hodnocených kolorektálních resektátů do frakcí A, B, C a D (obr. 6) [10].

Zjistil, že všechny nádory až na jeden byly klasifikovány správně jako pN0 / pN+ pouze pomocí vyšetření uzlin z frakce A. Všechny nádory až na jeden byly klasifikovány správně jako pN0 / pN1 / pN2 pouze pomocí vyšetření uzlin z frakcí A a B.

Obr. 6: Rozdělení lymfatické spádové oblasti u resektátu karcinomu kolorekta na frakce A, B, C a D volně podle Cserního; Ca = karcinom; hranice mezi frakcemi jsou orientovány kolmo na podélnou osu střeva; frakce A má hranice 1 cm orálně a aborálně od okrajů karcinomu, frakce B zahrnuje 2 cm široké oblasti mezokolon vedle frakce A, frakce C zahrnuje 3 cm široké oblasti vedle frakce B, zbytek mezokolon tvoří frakce D; šípka ukazuje hlavní směr lymfatické drenáže, ovály představují jednotlivé regionální uzliny.



Na základě těchto výsledků Cserni uzavírá, že mají být odbírány uzliny pouze z frakcí A a B, až pokud jsou nalezeny 3 pozitivní uzliny, pak mají být vyšetřeny uzliny i ze zbytku mezokolon [10].

V další své práci se Cserni zaměřil na srovnání velikosti nepostižených a postižených uzlin. Lymfatické uzliny byly signifikantně větší u resektátů pN+ než u resektátů pN0 (4,7 versus 4,3 mm). Postižené uzliny byly signifikantně větší než nepostižené uzliny (6,3 versus 4,2 mm), ovšem v jedné třetině pN+ resektátů měla největší uzlina průměr 5 mm nebo méně. Vyšetření 7 největších uzlin v každém resektátu správně identifikovalo 97 % případů pN+ a 98 % všech karcinomů. Autor uzavírá, že lymfatické uzliny nejsou ekvivalentní co do velikosti. Každá studie, která s tím nebude počítat, zakládá důvody pro chybná doporučení minimálního počtu uzlin pro spolehlivé určení pN0 karcinomů [11].

Diskuse s pathology námi hodnocených pracovišť naznačila, že závěry Cserního prací mohou do jisté míry vysvětlit přibližně dvojnásobnou metastatickou incidenci na pracovišti B v porovnání s pracovištěm A. Na pracovišti B se patologové skutečně zaměřovali na větší lymfatické uzliny nepřilíhající vzdáleně od primárního nádoru. Dělo se tak spíše na empirickém podkladě, zmíněné Cserního práce ještě nebyly publikovány a naše analýza tak zpětně vyzdvihla relevanci jeho závěrů.

Vliv jednotlivých patologů

Ukázali jsme, že existují interindividuální rozdíly mezi pathology jak v počtu vyšetřovaných uzlin, tak v podílu případů s neuvedeným počtem vyšetřených uzlin. Rozdíl v záchytu pN+ případů mezi pathology byl sice v naší analýze naznačen, ale neprokázali jsme statistickou významnost. Částečně to mohlo být způsobeno velkým počtem patologů vzhledem k celkovému počtu případů. Dá se předpokládat, že rozdíly mezi pathology jsou do značné míry určeny pracovištěm. Naznačuje to významný rozdíl v počtu vyšetřovaných uzlin patologem X na pracovišti A a na pracovišti B.

Vliv ostatních faktorů na počet vyšetřených uzlin

- Významný je vliv *lokalizace nádoru* - rozdíl mezi karcinomy tračnicku a konečnicku na pracovišti A. V literatuře již zazněl předpoklad, že v mezorektu a mezotransverzu může být méně uzlin než v tukovém závěsu zbývajícího tračnicku, ale definitivní závěry na toto téma neexistují [12]. Nejspíše hraje hlavní roli plocha či objem resekovaného mezokolona. Rozdíl nebyl zaznamenán na pracovišti B. Pravděpodobně proto, že na pracovišti B nebyli patologové vedeni snahou vyšetřit co nejvíce uzlin, ale zaměřovali se jen na omezený počet uzlin v blízkosti primárního nádoru.
- *Neoadjuvantní (radio)terapie* může vést k fibrózním změnám, což by vyhledávání uzlin znesnadnilo. Naopak vyvolaný zánět by mohl přispět ke zvětšení a snadnějšímu vyhledávání uzlin. Faktor radioterapie však nebyl významný natolik, abychom statisticky prokázali jeho vliv.
- Zjištěný vliv (*y*)*pT* se zdá mít logické vysvětlení. Na stadiu T1 a T2 je nahlíženo jako na časná, tedy postižení uzlin je méně pravděpodobné a vyšetření může být někdy neoprávněně zanedbáváno. Naopak nádory T4 budou patrně bez ohledu na stav uzlin zajištěny adjuvantní léčbou. Z tohoto pohledu by vyšetření uzlin bylo nejdůležitější právě u stadií pT3. Nelze ovšem zjistit, zda skutečně tyto důvody vedly ke zjištěným výsledkům.
- Vliv *pohlaví* na počet vyšetřených uzlin jsme neprokázali. Věk by mohl ovlivnit počty vyšetřených uzlin například z důvodu involuce lymfatického systému, v naší analýze se však tento předpoklad nepotvrdil.
- Dá se předpokládat, že počet vyšetřených uzlin souvisí s *délkou resekátu* za předpokladu odstranění odpovídající části mezokolona či mezorekta. Tedy alespoň v případech, kdy je patolog veden snahou vyšetřit co nejvíce uzlin. Naše výsledky hovoří v tomto směru poněkud překvapivě. Trend závislosti jsme prokázali pouze na pracovišti B, ovšem počet vyšetřených uzlin se s délkou resekátu zvyšoval jen velmi mírně. Opakovaně zdůrazňujeme hrubě orientační hodnotu uváděných délek resekátů. Bylo zjištěno, že délka střevního resekátu (měřeno na proximálním a distálním pěticentimetrovém úseku) se během krátké doby (10 – 20 minut) ex

vivo snižuje o 40 % a při následné fixaci o dalších téměř 20 % [13]. Změna délky se dá omezit bezprostředním napnutím preparátu na korkovou podložku, ale i tak přetrvávají značné rozdíly při měření chirurgem in vivo a patologem ex vivo [14]. Metoda měření délek v naší analýze nebyla standardizována.

- V souladu s anatomickými fakty jsme zaznamenali rozdíly v délkách resekátů po jednotlivých *typech operačních výkonů*, počty vyšetřených uzlin se však významně nelišily. Rozdíly jsme nezaznamenali ani mezi jednotlivými *chirurgy*. Z praktických zkušeností i z literatury je záměrné, že ne všichni chirurgové doržují stejné zásady radikality. V porovnání s počtem případů však byl v našem souboru velký počet chirurgů a počty jimi provedených operací byly nerovnoměrně rozloženy. Snad částečně i proto nebyl zaznamenán statisticky signifikantní trend.

ZÁVĚR

Způsob resekce spádové lymfatické oblasti a následné vyšetření odstraněných uzlin má v diagnostice karcinomu kolorekta zásadní důležitost. Výsledek se promítá do odhadu celkové prognózy pacienta a odtud i do zvoleného adjuvantního postupu.

Stále zůstává otevřená otázka, jak lze zvýšit efektivitu vyšetřování uzlin zohledněním jejich kvalitativní vlastností - lokalizace a velikosti. S přihlédnutím k literárním údajům i našim vlastním výsledkům se dá předpokládat, že koncept sentinelové uzliny, ať již na základě lymfatického mapování, nebo jednoduše anatomicky v analogii k Sorgiusově nebo Cabanasově uzlině, by mohl mít význam i u karcinomu kolorekta. Odpověď však stále není jednoznačná.

Tak nám zatím nezbyvá, než respektovat stávající kvantitativní princip. Leckterý chirurg prohlašuje, že odstraní vždy „všechny“ uzliny, stejně tak patolog se hájí, že vyšetří „všechny“ uzliny chirurgem dodané. Chtěli bychom naznačit, že podobné výroky patrně nemají absolutní platnost a že neškodí se občas ohlédnout za výsledky své běžné klinické práce. Pokud článek povede k zamyšlení, které oblasti bychom mohli zlepšit, pak nebyl napsán nadarmo.

Literatura

1. Hermanek, P., Sobin, L., H. Colorectal Carcinoma. In Hermanek, P., Henson, D., E., Hutter, R., V., P., Sobin, L., H. (eds). *Prognostic factors in cancer*. Springer-Verlag, New York 1995, s. 64 – 79.
2. Compton, C., C., Fielding, L., P., Burgart, L., J., Conley, B., Cooper, H., S., Hamilton, S., R., Hammond, M., F., Henson, D., E., Hutter, R., V., Nagle, R., B., Nielsen, M., L., Sargent, D., J., Taylor, C., R., Welton, M., Willet, C. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000, roč. 124, č. 7, s. 979 – 94.
3. Sobin, L., H., Wittekind, C., H. *TNM klasifikace zhoubných nádorů, páté vydání 1997 (česká verze)*. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha, 2000, ISBN 80-7280-025-6.
4. Coufal, O., Žaloudík, J., Svobodník, A., Šefr, R., Penka, I., Kaplan, Z., Tomášek, J., Fait, V. Standardní klasifikace kolorektálních karcinomů – realita, nebo iluze? *Klinická onkologie* 2002, roč. 15, č. 6, s. 219 – 225.
5. Hida, J., Mori, N., Kubo, R., Matsuda, T., Morikawa, E., Kitaoka, M., Sindo, K., Yasutomi, M. Metastases from carcinoma of the colon and rectum detected in small lymph nodes by the clearing method. *J Am Coll Surg* 1994, roč. 178, č. 3, s. 223 – 8.
6. Koren, R., Siegal, A., Klein, B., Halpern, M., Kyzer, S., Veltman, V., Gal, R. Lymph Node-Revealing Solution: Simple New Method for Detecting Minute Lymph Nodes in colon Carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997, roč. 40, č. 4, s. 407 – 10.

7. Caplin, S. et al. For Patients with Dukes B (TNM Stage II) Colorectal Carcinoma, Examination of Six or Fewer Lymph Nodes Is Related to Poor Prognosis. *Cancer* 1998, roč. 83, č. 4, s. 666 – 72.
8. Goldstein, N., S. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002, roč. 26, č. 2, s. 179 – 89.
9. Cserni, G., Vinh-hung, V., Burzykowski, T. Is There a Minimum Number of Lymph Nodes That Should Be Histologically Assessed for a Reliable Nodal Staging of T3N0M0 Colorectal Carcinomas? *Journal of Surgical Oncology* 2002, roč. 81, č. 2, str. 63 – 9.
10. Cserni, G., Tarján, M., Bori, R. Distance of Lymph Nodes From the Tumor – An Important Feature in Colorectal Cancer Specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2001, roč. 125, č. 2, str. 246 – 9.
11. Cserni, G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. *J Clin Pathol* 2002, roč. 55, č. 5, s. 386 – 90.
12. Cserni, G., Nodal staging of colorectal carcinomas and sentinel nodes. *J Clin Pathol* 2003, roč. 56, č. 5, s. 327 – 335.
13. Goldstein, N., S., Soman, A., Sacksner, J. Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. *Am J Clin Pathol* 1999, roč. 111, č. 3, s. 349 – 51.
14. Sondena, K., Kjellevoid, K., H. A prospective study of the length of the distal margin after low anterior resection for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1990, roč. 5, č. 2, s. 103 – 5.