

STANDARDNÍ KLASIFIKACE KOLOREKTÁLNÍCH KARCINOMŮ – REALITA, NEBO ILUZE?

CORRECT STAGING OF COLORECTAL CANCER – REALITY OR ILLUSION?

COUFAL O.¹, ŽALOUDEK J.¹, SVOBODNÍK A.², ŠEFR R.¹, PENKA I.¹, KAPLAN Z.¹, TOMÁŠEK J.³, FAIT V.¹

¹ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV A UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM MASARYKOVY UNIVERZITY V BRNĚ

² CENTRUM BIOSTATISTIKY A ANALÝZ MASARYKOVY UNIVERZITY V BRNĚ

³ ODDĚLENÍ KLINICKÉ ONKOLOGIE FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

Souhrn: Úvod: Nejdůležitějším prognostickým a prediktivním faktorem u kolorektálního karcinomu po kurativní resekci je stav regionálních mizních uzlin. Pro jeho určení podle pravidel TNM klasifikace má histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie standardně zahrnovat 12 a více uzlin. Kromě toho mají být vyšetřovány i některé další faktory s prokázaným prognostickým významem. **Cíl a metodika:** Na dvou tuzemských pracovištích jsme z údajů v operačních protokolech a ve zprávách o histopatologickém vyšetření resekátů kolorektálních karcinomů retrospektivně zjišťovali, jak jsou vyšetřovány regionální mizní uzliny a jaké další prognostické faktory má klinik k dispozici při rozhodování o adjuvantní léčbě a dispenzarizačním plánu. **Výsledky:** 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. Dále často nebyly k dispozici údaje o mikroskopickém vyšetření resekčního okraje, gradingu či angioinvasi. **Závěr:** Úroveň určování nejdůležitějších prognostických faktorů u kolorektálního karcinomu v praxi je nedostatečná. Je třeba zaměřit se na zlepšení této situace a na hledání nových charakteristik nádoru, které by jednoduchým způsobem umožnily stratifikovat pacienty pro individuálně optimální léčebně-dispenzarizační postup.

Klíčová slova: kolorektální karcinom – lymfatické uzliny – sentinelová uzlina – staging – pN – TNM klasifikace – prognostické faktory – prediktivní faktory

Summary: Background: Lymph node status is the most important prognostic and predictive factor in curatively resected colorectal cancer. According to TNM staging system, a minimum number of 12 regional lymph nodes is to be examined for the correct staging. In addition to the status of lymph nodes other important prognostic factors should be reported by the pathologist. **Methods:** A retrospective study was performed to analyze how many of regional lymph nodes were examined in colorectal cancer specimens in two hospitals (Czech Republic) during the last few years. Availability of other prognostic factors important for the management of the disease after surgery was always investigated. **Results:** In the hospital „A“, the examination of lymph nodes were not sufficient in 43,8% of 121 cases analyzed, in the hospital „B“, the number of examined lymph nodes was less than a minimum of 12 in all 162 cases. There were often no data available regarding to a histological examination of resection margins, grading and angioinvasion. **Conclusion:** Reporting of the standard and most important prognostic factors in colorectal cancer was not sufficient in two selected hospitals and it may not be much better in others. Search for the new prognostic and predictive factors, that would help us to stratify the patients for the optimal tailored therapy is surely needed, but the standard staging parameters, as are the lymph node involvement, resection margins, grading and angioinvasion, must not be forgotten as occurred to be in many cases of our study.

Key words: colorectal cancer – lymph nodes – sentinel node – staging – pN – TNM system – prognostic factors – predictive factors

ÚVOD

Kolorektální karcinom není z molekulárně-genetického a ani z klinického hlediska jednotným onemocněním. Nezávisle na jeho heterogenitě je však hlavní a nezpochybňovanou léčebnou metodou u nemetastatických forem chirurgická resekce, alespoň podle dnešních poznatků. Naproti tomu adjuvantní léčba či algoritmus dispenzarizačních vyšetření není u všech pacientů stejný. Klinická rozvaha vychází z individuálních charakteristik onemocnění označovaných jako prediktivní a prognostické faktory. Pod vlivem narůstajícího množství informací o rozdílných vlastnostech karcinomů na molekulární úrovni se zdá, že není daleko doba, kdy budeme charakteristiku nádoru určovat především molekulárně-genetickými testy. V současné době je však klinická významnost molekulárních parametrů stále ve fázi ověřování. A tak nám zatím nezbyvá, než spoléhat se na základní, především klinicko-histopatologické znaky, jejichž prognostická významnost byla prokázána.

V prvních dvou tabulkách jsou shrnuty dosavadní literární poznatky o významnosti nejčastěji diskutovaných prognostických a prediktivních faktorů (PF) po kurativní resekci kolorektálního karcinomu (tab. 1 [1] a tab. 2 [2]).

V praxi bychom měli mít vždy k dispozici alespoň základní údaje jako je pT, pN, R, angioinvasi, případně další. Za vůbec nejvýznamnější prognostický faktor je již od dob Dukesových považován stav regionálních lymfatických uzlin. Je současně i nejvýznamnějším prediktivním faktorem, protože identifikuje pacienty potenciálně profitující z adjuvantní chemoterapie. Záchyt metastáz v regionálních mizních uzlinách (pN1 nebo pN2) vymezuje stadium III (Dukes C). U tohoto stadia je, na rozdíl od některých případů stadia II, indikace adjuvantní

Tab. 1: Nezávislé prognostické faktory u kolorektálního karcinomu podle Hermaneka et al.

	PF spojené s nádorem	PF spojené s pacientem	PF spojené s léčbou
<i>Jisté</i>	pTNM, grading, venózní invaze	–	operující chirurg
<i>Pravděpodobné</i>	lokalizace, obstrukce či perforace, lymfatická a perineurální invaze, histologický obraz okraje nádoru, lymfocyty nebo lymfoidní agregáty v okolí nádoru	pohlaví, hladina CEA v séru	technika operace

Tab. 2: Prognostické faktory u kolorektálního karcinomu podle Compton et al.

<i>PF definitivně ověřené ve velkých studiích</i>	pT, pN, invaze do krevních či lymfatických cév, R (případně nádorové reziduum po resekci), hladina CEA před operací
<i>PF s opakovaně ověřenou platností, které mají být rutinně vyšetřovány, ale jejich význam musí být ještě ověřen v robustních studiích</i>	grading, případná infiltrace „radiálního“ resekčního okraje (u neperitonealizovaných tkání), ypTNM stadium (u předléčených nádorů)
<i>PF slibné, není však k dispozici dostatek dat pro zařazení do předchozích skupin</i>	histologický typ nádoru, histologické vlastnosti spojené s mikrosatelitovou instabilitou (MSI) (lymfatická odpověď hostitele, medulární nebo mucinózní typ), vysoký stupeň MSI, ztráta heterozygosity na 18q, konfigurace okraje nádoru
<i>PF zatím nedostatečně studované, aby mohl být kvantifikován jejich význam</i>	všechny molekulární markery kromě shora uvedených, obsah DNA, perineurální invaze, hustota kapilár, proteiny nebo sacharidy asociované s nádorovými buňkami, fibróza v okolí nádoru, zánětlivá odpověď v okolí nádoru, fokální neuroendokrinní diferenciace, centra organizující nukleoly (NOR), proliferace
<i>PF dobře prozkoumané, o nichž bylo zjištěno, že nemají žádnou prognostickou hodnotu</i>	velikost a makroskopická konfigurace nádoru

terapie po kurativní resekci všeobecně akceptována a doporučována.

Z hlediska validity určení pN byl opakovaně ověřován význam počtu patologem vyšetřených uzlin. Vyšetření šesti nebo méně uzlin je naprosto nedostatečné [3] a bylo prokázáno, že pacienti ve stadiu II (pN0, Dukes B) diagnostikovaném na základě vyšetření tak malého počtu uzlin mají horší prognózu, než pacienti ve stejném stadiu, u nichž bylo vyšetřeno uzlin více [4]. Četné práce se zabývají minimálním počtem uzlin, které je nutno vyšetřit, aby posouzení pN bylo validní. Předpokládá se, že s vyšetřením dalších uzlin nad tento počet se již zachyt metastatického uzlinového postižení nezvyšuje. „Minimální“ počet se podle různých pramenů liší a pohybuje se od 7 uzlin [5] výše. Některé práce však podporují názor, že žádný takový „minimální“ počet uzlin neexistuje a je vždy nutno vyšetřit všechny uzliny, včetně malých o velikosti 1 – 2 mm [6]. Malé uzliny však často při běžném histopatologickém vyšetření zůstávají přehlédnuty. Podle platné TNM klasifikace má histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie standardně zahrnovat 12 a více mizních uzlin [7]. K možnosti posouzení správnosti histopatologického vyšetření má být počet vyšetřených uzlin vždy uveden.

CÍL PRÁCE A METODIKA

Cílem naší práce bylo zjistit, můžeme-li tuzemské postupy klasifikace kolorektálních karcinomů považovat za standardní. Na dvou pracovištích jsme retrospektivně provedli analýzu případů kolorektálních karcinomů stadia cM0, kurativně resekovaných během několika posledních let. Zajímalo nás, jaké údaje jsou k dispozici pro pooperační stratifikaci dalšího léčebně-dispenzarizačního postupu ve vztahu k údajům, které by „lege artis“ k dispozici měly být. Data jsme čerpali z operačních protokolů a ze zpráv o výsledku histopatologického vyšetření. Protože během sledovaného období došlo ke změně v pravidlech pN klasifikace (zrušení statutu perivaskulárních a peritumorálních uzlin a zrušení kategorie pN3), zaměřili jsme se zejména na základní rozlišení pN0 (regionální lymfatické uzliny nepostiženy) a pN+ (minimálně 1 regionální lymfatická uzlina postižena).

Vzhledem k retrospektivnímu charakteru sběru údajů byla analýza dat studie provedena především za deskriptivním účelem. Cílem prezentovaných grafů je vizualizace základních dat, ve studii nebyla provedena žádná analýza srovnávací údaje z obou pracovišť. Srovnání počtu vyšetřených uzlin podle lokalizace nádoru a podle provedení neoadjuvantní terapie u nádorů konečníku bylo provedeno Mann-Whitney U testem. Data byla hodnocena na hladině významnosti $\alpha = 5\%$.

VÝSLEDKY

PRACOVISŤE A

Celkem jsme analyzovali 123 případů z období let 1998 – 2001.

Určování stadia pT

pT bylo výslovně uvedeno ve 119 případech. U 3 případů nebylo pT výslovně uvedeno, ale z popisů mikroskopického vyšetření bylo možné stadium určit. Jednou (tj. v 0,8 %) nebylo stadium pT určeno vůbec.

Určování stadia pN a počet vyšetřených uzlin

Stadium pN bylo určeno ve všech případech.

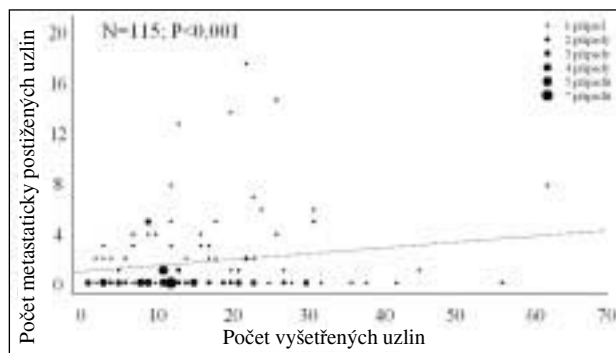
Z analýzy počtu vyšetřených uzlin byly vyjmuty dva resekáty totálních kolektomií se 61 (pN0) a 97 (pN+) vyšetřenými uzlinami. Celkem jsme tedy hodnotili 121 případů (73 případy pN0 a 48 případů pN+). Výsledky jsou shrnuty v tabulce (tab. 3). V 6 případech nebyl počet vyšetřených uzlin uveden, ale z popisu bylo evidentní, že uzliny byly vyšetřovány. V případech s uvedeným počtem vyšetřených uzlin bylo vyšetřeno 1 – 62 uzlin, typicky 13 uzlin (medián), průměrně 15,8 uzliny. Vztah mezi počtem vyšetřených uzlin a počtem metastaticky

Tab. 3: Analýza počtu vyšetřených uzlin (pracoviště A)

Počet vyšetřených uzlin	Počet případů	Počet případů pN+	Metastatická incidence ¹
Neuveden	6	1 (16,7 %)	–
1–5	18	5 (27,8 %)	17,5 %
6–10	20	8 (40,0 %)	19,6 %
11–15	31	12 (38,7 %)	9,8 %
16–20	14	8 (57,1 %)	13,4 %
21–25	14	7 (50,0 %)	12,1 %
26–30	9	3 (33,3 %)	8,0 %
31–35	3	2 (66,7 %)	11,7 %
36–40	2	0 (0,0 %)	0,0 %
41–45	2	1 (50,0 %)	1,1 %
46–50	–	–	–
51–55	–	–	–
56–60	1	0 (0,0 %)	0,0 %
61–65	1	1 (100,0 %)	12,9 %
Celkem	121	48 (39,7 %)	10,7 %

¹ Metastatická incidence: počet metastaticky postižených uzlin / počet vyšetřených uzlin

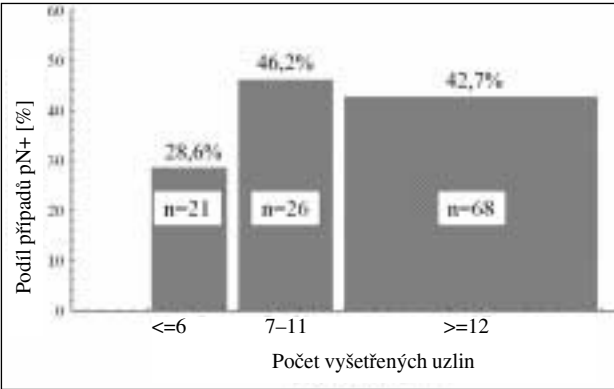
Obr. 1: Vztah mezi počtem vyšetřených uzlin a počtem metastaticky postižených uzlin u jednotlivých případů (pracoviště A)



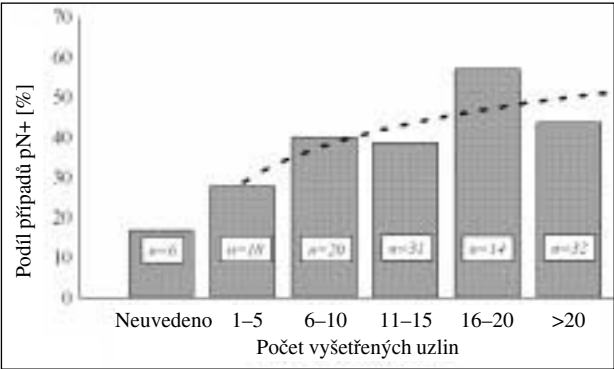
postižených uzlin u jednotlivých případů je zakreslen na obrázku (obr. 1).

Na dalších obrázcích je graficky znázorněn vztah mezi podílem pN+ případů a počtem vyšetřených uzlin (obr. 2a, obr. 2b). Z obrázku 2a vidíme, že v 68 případech (56,2%) bylo vyšetřeno alespoň 12 uzlin. V ostatních 53 případech (tj. 43,8 %) bylo vyšetřeno méně než 12 uzlin, anebo počet vyšetřených uzlin nebyl uveden. To znamená, že téměř polovina resekátů nebyla standardně vyšetřena! Dále je patrné výrazné navýšení pravděpodobnosti zachytu metastatického postižení při vyšetření minimálně 7 uzlin, toto naše pozorování je ve shodě s publikovanými výsledky [4].

Obr. 2a: Podíl případů pN+ podle počtu vyšetřených uzlin (pracoviště A)



Obr. 2b: Podíl případů pN+ podle počtu vyšetřených uzlin (pracoviště A)

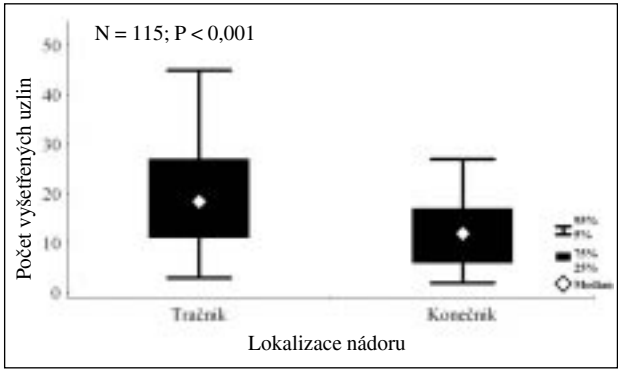


Otázka regresního vztahu mezi celkovým počtem vyšetřených uzlin a pravděpodobností zachytu metastaticky postižené uzliny, především pak mezní hranice počtu vyšetřených uzlin, od které již pravděpodobnost zachytu metastatického postižení roste jen nevýznamně, je i v současnosti předmětem diskusí v odborném tisku, jak jsme již zmínili v úvodu. Naše výsledky naznačují trend existence této hranice přibližně při počtu 11 – 20 vyšetřených uzlin (obr. 2b). Analýza rozdílů mezi počtem vyšetřených uzlin u nádorů tračnicku a konečnicku prokázala trend vyššího počtu vyšetřených uzlin u nádorů tračnicku, rozdíl je hodnocen jako statisticky signifikantní (tab. 4, obr. 3). Potenciální rozdíl mezi počtem vyšetřených uzlin u pacientů s radioterapií (RT) a u pacientů bez radioterapie v neoadjuvanci byl hodnocen u celkem 69 případů nádoru konečnicku

Tab. 4: Rozdíly v počtu vyšetřených uzlin u karcinomů tračnicku a konečnicku (pracoviště A)

Lokalizace nádoru	Počet případů	Počet vyšetřených uzlin				P-hodnota
		Průměr (SD)	Medián	Min/Max		
Tračník	46	20,4 (13,1)	18,5	3/62		0,001
Konečník	69	12,5 (7,7)	12,0	1/32		

Obr. 3: Počet vyšetřených uzlin podle lokalizace nádoru (pracoviště A)

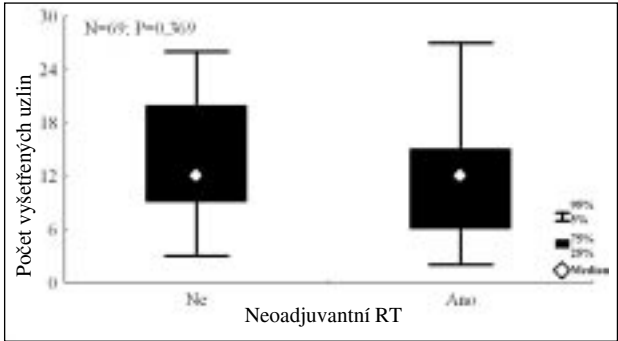


s uvedeným počtem vyšetřených uzlin v dokumentaci. Rozdíl v počtu vyšetřených uzlin mezi uvedenými skupinami pacientů nebyl signifikantní (tab. 5, obr. 4). Pokud jde o závislost pN na pT, zjistili jsme v našem souboru, že u dvou případů pTis nebyly regionální lymfatické uzliny postiženy, ale již u karcinomů stadia pT1 k lymfatickému postižení docházelo.

Tab. 5: Rozdíly v počtu vyšetřených uzlin u předozářených a nepředozářených nádorů konečnicku (pracoviště A)

Neoadjuvantní RT	Počet vyšetřených uzlin					P-hodnota
	Počet případů	Průměr (SD)	Medián	Min/Max		
Ne (nebo nezjištěno)	25	13,6 (7,8)	12,0	1/31		0,369
Ano	44	11,8 (7,7)	12,0	1/32		

Obr. 4: Počet vyšetřených uzlin podle aplikace neoadjuvantní radio-terapie (pracoviště A)



Určování ostatních prognostických faktorů

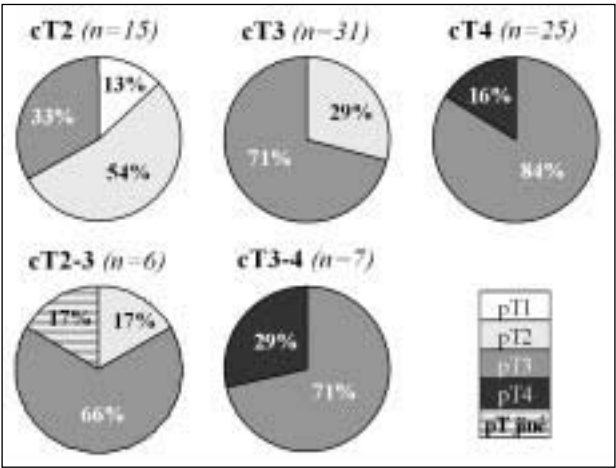
Grading nebyl stanoven u 44 případů karcinomů resekovaných po neoadjuvantní terapii. U karcinomů bez neoadjuvantní léčby (79 případů) byl grading popisován převážně slovními formulacemi, číselný parametr G byl uveden pouze ve 28 případech (35,5 %). Ve 2 ze zmíněných 79 případů (2,5 %) údaje o gradingu zcela chyběly.

Angioinvasi či propagace nádorových buněk. Z analyzovaných 123 případů byla zmínka o angioinvasi 5x, lymfangioinvasi 3x, angioinvasi i lymfangioinvasi 1x, perivaskulární propagaci 5x, lymfogenní propagaci 1x, perineurální propagaci 3x, perivaskulární a perineurální propagaci 4x.

Mikroskopické vyšetření resekčních linií. Údaje o mikroskopickém vyšetření alespoň jednoho (distálního či proximálního) resekčního okraje byly přítomny v 68 případech. V 55 případech (tj. 44,7 %) nebyla mikroskopie resekčního okraje zmíněna. Výsledek mikroskopického vyšetření „radiálního“ resekčního okraje nebyl uveden nikdy.

Soulad klinické a histopatologické klasifikace T (cT / pT)
Hodnotili jsme jen případy, kdy operatér do operačního protokolu nebo do žádanky k histopatologickému vyšetření uvedl cT klasifikaci nádoru. Výsledky jsou patrné z obrázku (obr. 5).

Obr. 5: Soulad klinické a histopatologické klasifikace (pracoviště A)



PRACOVISTĚ B

Celkem jsme analyzovali 162 případů z období let 1995 – 2000.

Určování stadia pT

pT bylo výslovně uvedeno ve 155 případech. U 2 případů nebylo pT výslovně uvedeno, ale z popisů mikroskopického vyšetření bylo možné stadium určit. Ve 4 případech byl nádor popsán jako „malignizovaný polyp s invazí do spodiny“. Jednou (tj. 0,6 %) nebylo pT stadium určeno vůbec s odvoláním na nepřehledný preparát.

Určování stadia pN a počet vyšetřených uzlin

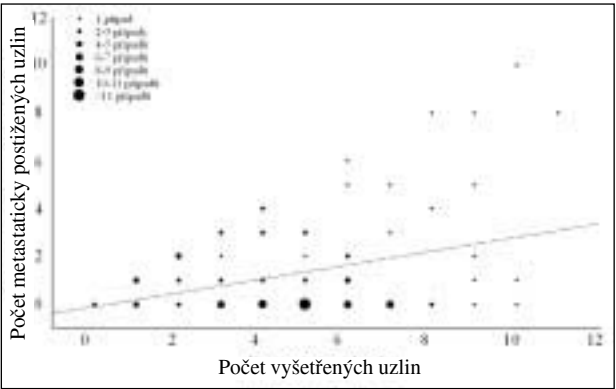
Stadium pN bylo výslovně uvedeno ve 145 případech. V 17 případech nebylo uvedeno výslovně, ale z popisu mikroskopického vyšetření bylo zřejmé, že 9× šlo o případy N0. 8× nebyla v popisu zmínka o mikroskopickém vyšetření uzlin, tedy pN nebylo určeno v 8 případech (4,9%). Z dalších analýz počtu vyšetřených uzlin byly vyjmuty dva resekáty totálních kolektomií. U těchto dvou případů nebyla v popisu histopatologického vyšetření resekátu zmínka o mikroskopickém vyšetření uzlin – jeden případ byl označen jako pN0 a u druhého nebyla klasifikace pN udána. Celkem jsme tedy hodnotili 160 případů (94 případů pN0, 59 případů pN+ a 7 případů pNX). Výsledky jsou shrnuty v tabulce (tab. 6). Ve 104 případech s udaným počtem vyšetřených uzlin bylo vyšetřeno 0 – 11 uzlin, typicky 5 uzlin (medián), průměrně 4,8 uzliny. Vztah mezi počtem vyšetřených uzlin a počtem metastaticky postižených uzlin u jednotlivých případů na pracovišti B je zakreslen na obrázku 6 (obr. 6).

Tab. 6: Analýza počtu vyšetřených uzlin (pracoviště B)

Počet vyšetřených uzlin	Počet případů	Počet případů pN+	Metastatická incidence ¹
0	2	0 (0,0 %)	–
Neuveden	56	11 (19,6 %)	–
1–5	65	29 (44,6 %)	25,6 %
6–10	36	18 (50,0 %)	25,3 %
11	1	1 (100,0 %)	72,7 %
Celkem	160	59 (36,9 %)	26,5 %

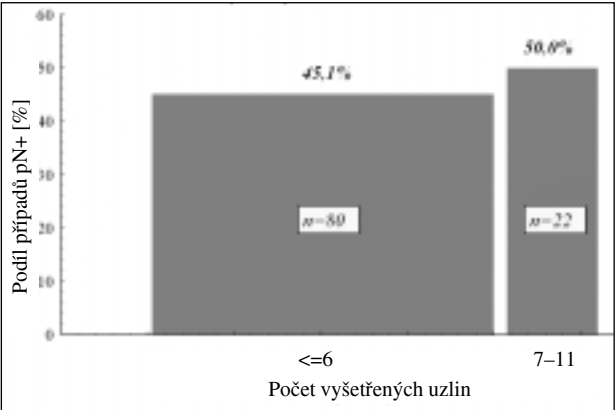
¹ Metastatická incidence: počet metastaticky postižených uzlin / počet vyšetřených uzlin

Obr. 6: Vztah mezi počtem vyšetřených uzlin a počtem metastaticky postižených uzlin u jednotlivých případů (pracoviště B)

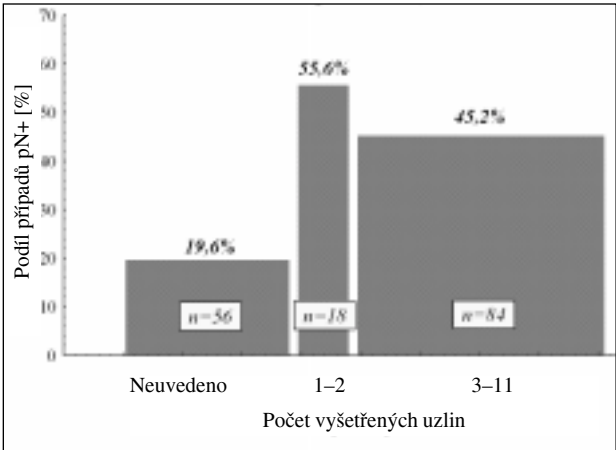


Na dalších obrázcích je graficky znázorněn vztah mezi podílem pN+ případů a počtem vyšetřených uzlin (obr. 7a, obr. 7b). Ze 104 případů s udaným počtem vyšetřených uzlin nebylo nikdy vyšetřeno alespoň 12 uzlin (obr. 7a). To znamená, že žádný resekát nebyl vyšetřen standardním způsobem! Vzhledem k extrémnímu počtu případů s neuvedeným počtem vyšetřených uzlin v dokumentaci (56 případů) a maximálnímu počtu 11 vyšetřených uzlin nebylo z údajů na pracovišti B možné podrobněji analyzovat vztah mezi počtem vyšetřených uzlin a pravděpodobností nálezu alespoň jedné metastaticky postižené uzliny. Z obrázku 7b je patrný poměrně vysoký podíl pN+ případů při vyšetření 1 – 2 uzlin. Možné důvody tohoto jevu zmíníme v diskusi.

Obr. 7a: Podíl případů pN+ podle počtu vyšetřených uzlin (pracoviště B)



Obr. 7b: Podíl případů pN+ podle počtu vyšetřených uzlin (pracoviště B)



Podrobněji jsme se zaměřili na případy s neuvedeným počtem vyšetřených uzlin klasifikované patologem jako pN0. Ve 32 případech nebyly podle popisu regionální uzliny patrně vůbec mikroskopicky vyšetřeny, a tedy měly být případy označeny pNX. Přičítáme-li k tomu ještě 7 případů patologem věcně správně označených jako pNX a dva výše zmíněné případy totální kolektomie, nebyly ve 41 případech ze 162, tedy více než v 1/4 případů regionální lymfatické uzliny vůbec mikroskopicky vyšetřeny!

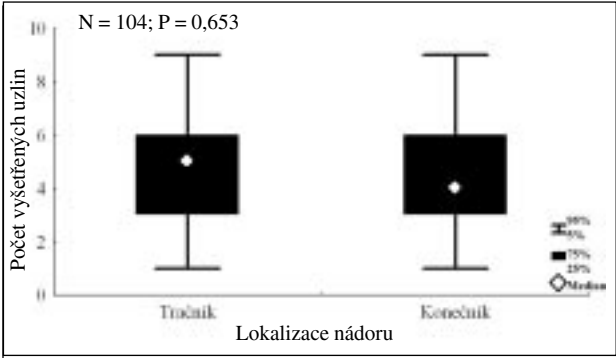
Z popisů vyšetření preparátů vyplynula řada nepřesností. Například jednou bylo místo regionálních lymfatických uzlin v mezokolon vyšetřeno pouze několik nepostižených uzlin z omenta, nebo bylo mikroskopicky vyšetřeno méně uzlin než bylo makroskopicky nalezeno, anebo byly některé případy klasifikovány jako pN2 (tzn. 4 a více postižených uzlin), ačkoli bylo popsáno vyšetření jen 3 nebo méně uzlin.

V resekátech karcinomů tračnicku bylo vyšetřeno relativně více uzlin než v resekátech karcinomů konečníku, rozdíl však nebyl statisticky významný (tab. 7, obr. 8).

Tab. 7: Rozdíly v počtu vyšetřených uzlin u karcinomů tračnicku a konečníku (pracoviště B)

Lokalizace nádoru	Počet případů	Počet vyšetřených uzlin			
		Průměr (SD)	Medián	Min/Max	P-hodnota
Tračník	63	4,8 (2,4)	5,0	0/10	0,653
Konečník	41	4,7 (2,6)	4,0	1/11	

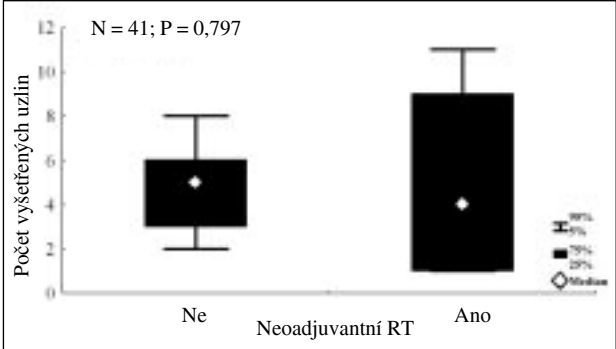
Obr. 8: Počet vyšetřených uzlin podle lokalizace nádoru (pracoviště B)



Tab. 8: Rozdíly v počtu vyšetřených uzlin u předozářených a nepředozářených nádorů konečníku (pracoviště B)

Neoadjuvantní RT	Počet vyšetřených uzlin				
	Počet případů	Průměr (SD)	Medián	Min/Max	P-hodnota
Ne (nebo nezjištěno)	26	4,6 (1,9)	5,0	1/9	0,797
Ano	15	4,9 (3,5)	4,0	1/11	

Obr. 9: Počet vyšetřených uzlin podle aplikace neoadjuvantní radio-terapie (pracoviště B)



Ani analýza na pracovišti B neprokázala rozdíl v počtu vyšetřených uzlin v resekátech po neoadjuvantní terapii v porovnání s resekáty, kde nádory nebyly před resekci ozářeny (tab. 8, obr. 9).

Určování ostatních prognostických faktorů

Grading byl popisován převážně slovními formulacemi. U karcinomů po neoadjuvantní radioterapii byl grading ve většině ze 31 případů uveden, pouze v 5 případech (tj. 16,1 %) uveden nebyl. U karcinomů bez předchozí neoadjuvantní léčby nebyl grading uveden v 5 ze 131 případů (tj. 3,8 %), z toho 4× byl nádor popsán jako malignizovaný adenomatózní polyp. Číselný parametr G však byl uveden celkově pouze v 8 případech (4,9 %).

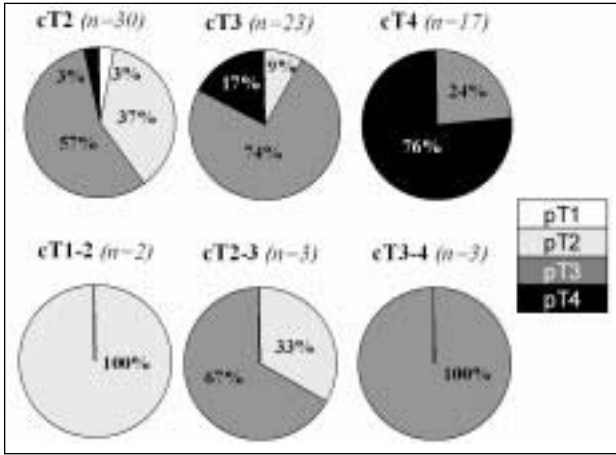
Angioinvasze či propagace nádorových buněk. Z analyzovaných 162 případů byla zmínka o angioinvasi 8×, lymfatické propagaci 1×, perineurální a lymfatické propagaci 1×.

Mikroskopické vyšetření resekčních linií. Údaje o mikroskopickém vyšetření alespoň jednoho (distálního či proximálního) resekčního okraje byly přítomny v 69 případech. V 93 případech (tj. 57,4 %) nebyla mikroskopie resekčního okraje zmíněna. Výsledek mikroskopického vyšetření „radiálního“ resekčního nebyl uveden nikdy.

Soulad klinické a histopatologické klasifikace T (cT / pT)

Hodnotili jsme jen případy, kdy operátor do operačního protokolu nebo do žádanky k histopatologickému vyšetření uvedl cT klasifikaci nádoru. Výsledky jsou patrné z obrázku (obr. 10).

Obr. 10: Soulad klinické a histopatologické klasifikace (pracoviště B)



DISKUSE

Riziko malého počtu vyšetřených uzlin tkví především v možnosti falešně negativního posouzení uzlinových metastáz (tzv. „understaging“). Protože postižení regionálních mízních uzlin je hlavním indikačním kritériem pro adjuvantní léčbu, nejsou v takovém případě léčeni někteří pacienti, kteří by z léčby mohli mít prospěch. Je tedy žádoucí, aby zejména u případů pN0 bylo histopatologicky vyšetřováno alespoň 12 uzlin, jak doporučují pravidla TNM klasifikace. I z našich výsledků z pracoviště A vyplývá, že procentuální podíl případů pN+ stoupá s počtem vyšetřených uzlin (obr. 2b).

Počet vyšetřených uzlin závisí na třech hlavních faktorech. Chirurg jej může ovlivnit objemem resekovaného mezokolon (mezorekta), konstituční faktory pacienta ovlivňují skutečný počet uzlin vyskytujících se v tomto objemu. Rozhodující význam má pak způsob vyšetření resekátu patologem. Sáhá od prosté „manuální metody“ vyhledávání uzlin v nativním či běžným způsobem fixovaném preparátu, přes fixaci po napnutí střevního závěsu na korkovou podložku až po používání speciálních projasňovacích fixačních metod, které usnadní vyhle-

dání zvláště menších uzlin [8] a vedou k vyššímu zachytu uzlinových metastáz [8, 9].

Principiálně poněkud odlišným přístupem je snaha o zvýšení zachytu uzlinových metastáz nikoli na podkladě vyšetření co nejvíce uzlin, ale na podkladě citlivějších metod schopných detekovat mikrometastázy. Běžně se z každé makroskopicky nalezené uzliny mikroskopicky vyšetřuje jeden či dva řezy přehledně barvené hematoxylinem a eozinem. Citlivější metody spočívají buď v prohlédnutí více řezů z jedné uzliny, přehledně barvení je možno doplnit imunohistochemickým vyšetřením, případně lze detekovat nádorové nukleové kyseliny metodou PCR. Je časově i finančně náročné provádět tyto metody na všech nalezených uzlinách, proto se v posledních letech věnuje úsilí aplikaci těchto metod jen na sentinelovou uzlinu. Nález mikrometastáz u případů, které by při běžném vyšetření byly hodnoceny jako pN0, je označován jako „upstaging“. Podle literatury k němu dochází s různou četností, dle výsledků Sahy a spol. přibližně v 15 % případů (14 %) [10]. Na případy s pouhými mikrometastázami však není možno nahlížet stejně jako na případy s metastázami detekovanými běžnou metodou. Klinický význam mikrometastáz totiž není zcela jasný. Přehledový článek Lina a kol. [11] shrnul dosavadní literární poznatky. Vyplývá z něj, že v některých sestavách byla frekvence rekurencí během pěti let statisticky významně vyšší u pacientů s mikrometastázami oproti pacientům bez mikrometastáz, řada prací ale prognostický význam mikrometastáz nepotvrdila. Stejně tak není jasný jejich prediktivní význam, tzn. jestli pacientům s mikrometastázami přináší prospěch adjuvantní chemoterapie.

Možnost redukovat vyšetření uzlin u kolorektálního karcinomu na pouhou sentinelovou uzlinu je sice lákavá, ale naráží na problém falešné negativity. V minulých letech se výskyt „skip metastáz“ udával jen do 3 %, ale nově pomocí PCR byly detekovány až u téměř 20 % pacientů [12]. V souboru Joostena byla falešná negativita sentinelové uzliny dokonce 60 % [13]. Nepostižená sentinelová uzlina u kolorektálního karcinomu tedy nemůže sloužit jako indikátor negativity spádových uzlin a vždy musejí být resekovány a vyšetřeny i ostatní regionální mizní uzliny.

Z obrázku 7b je vidět, že na pracovišti B byl poměrně vysoký procentuální podíl zachytu případů pN+ (55,6 %) při vyšetření pouhé 1 nebo 2 uzlin. Můžeme se jen domnívat, že šlo převážně o případy s makroskopicky patrnými metastázami, při kterých se patolog spokojil s odběrem jen jedné až dvou evidentně metastatických uzlin. Takový postup však nelze obhajovat už proto, že v literatuře je dobře dokumentován rozdílný prognostický význam stadií pN1 (maximálně 3 postižené uzliny) a pN2 (4 a více postižených uzlin) [14]. V případě vyšetření méně než 4 uzlin tak ani teoreticky nemůže být diagnostikováno prognosticky horší stadium pN2.

Omluvou pro nedostatečné vyšetřování uzlin nemohou být ani časné případy karcinomu (pT1). Jakmile nádor penetruje do submukózy obsahující lymfatické cévy, mohou být uzlinové metastázy přítomny [15], což se potvrdilo i v naší analýze. Musíme upozornit i na směrodatnost mikroskopického vyšetřování uzlin. Makroskopicky popisované uzliny nemohou být brány v úvahu, dokladem budiž i námi pozorovaný poznatek, že ne všechny struktury považované makroskopicky za lymfatickou uzlinu skutečně uzlinou jsou.

Nemáme jednoznačné vysvětlení pro malý rozdíl v celkovém podílu případů pN+ mezi oběma pracovišti (39,8 % respektive 36,4 %), než jaký by odpovídal značně rozdílným počtům vyšetřených uzlin (na pracovišti A bylo popisováno výrazně více vyšetřených uzlin – medián 13 – než na pracovišti B – medián 5). Odpovědi by mohl být rozdíl spíše v pečlivosti popisu než rozdíl v pečlivosti vyšetřování, ale důkazy chybí.

Na našich pracovištích (A a B) byl tedy celkový podíl případů pN+ ze všech kurativně resekovaných kolorektálních karcinomů 39,8 % resp. 36,4 %. Srovnávali jsme tento podíl s údaji ve světové literatuře. Ve velkých souborech pro pou-

žití standardní manuální metody detekce uzlin se podíl pN+ případů pohybuje většinou v rozmezí 30 – 50 % [8,15-17], ale při pečlivějším vyšetření s použitím projasňovacích technik, nebo při selekci případů s vysokým počtem vyšetřených uzlin se podíl zvyšuje až na cca 60 % [8] či dokonce 85 % (u pT3 stadií) [6]. Vezmeme-li dále v úvahu mikrometastázy nedetekované při běžném mikroskopickém vyšetření, nabízí se odvážná domněnka, že u podstatné většiny (ne-li u všech) případů kolorektálního karcinomu jsou regionální uzliny nádorovými buňkami v různé míře infiltrovány a záleží jen na podrobnosti vyšetření, kolik z těchto případů diagnostikujeme. Potom by současná kategorická klasifikace pN0 / pN+ (pN1, pN2) neodpovídala skutečnému stavu: uzliny nepostiženy / postiženy, ale pouze rozdělovala kontinuum postižení uzlin od ojedinělých karcinomových buněk, přes mikrometastázy, až po makroskopicky patrné uzlinové metastázy, přičemž hranice mezi jednotlivými kategoriemi pN by závisely na podrobnosti vyšetření uzlin v tom kterém případě. Obecně přijatelné kritérium indikace adjuvantní terapie by tak bylo možné stanovit jen na podkladě velmi přesné kvantitativní a vysoce reprodukovatelné metody. Spíše však lze vyvodit, že cesta zpřesňování indikací adjuvantní terapie jen na základě stavu regionálních mizních uzlin je v podstatě slepou uličkou a je třeba hledat a ověřovat význam dalších prediktorů biologické agresivity (prognostické faktory) a odpovědi na jednotlivé způsoby protinádorové léčby (prediktivní faktory).

Námi zjištěný vyšší počet vyšetřovaných uzlin u karcinomu tračnicku než u karcinomu konečníku se může odvíjet od anatomických faktorů objemově většího mezokolon v porovnání s mezorektem. Snad hraje roli i fakt chirurgem ne vždy důsledně dodržované zásady totální mezorektální excize. Navíc hranice mezi tračnickem a konečníkem bývá pojímána nejednotně.

Předoperační ozáření mezorekta by teoreticky mohlo vést k fibróze některých uzlin, což může jejich vyhledávání znesnadnit. Naše výsledky však nepodporují domněnku, že by radioterapie negativně ovlivňovala úspěšnost detekce uzlin při histopatologickém vyšetření.

Pro klasifikaci R by se údaje o mikroskopickém vyšetření resekční linie v některých jednoznačných případech mohly zdát jako postradatelné. Všeobecně je totiž známo, že mikroskopická infiltrace střešní stěny kolorektálním karcinomem nesáhá dále než několik málo milimetrů za makroskopicky patrný okraj nádoru. Ovšem mimo střešní stěnu – zejména v mezorektu – se někdy vyskytují nádorové satelity, které mohou přesahovat hranici vlastního nádoru až o několik centimetrů aborální směrem a zejména se šíří radiálně. Z toho důvodu je přijímaným chirurgickým standardem totální mezorektální excize. Z často citované analýzy 190 resekovaných karcinomů rekta vyšlo najevo, že u 25 % domnělých kurativních resekci byl radiální resekční okraj postižen nádorem. Nádorová infiltrace okraje byla významně spojena s četností lokálních recidiv (78 % oproti 10 % při R0 resekci) a s přežitím. [18] I z toho důvodu je mikroskopické vyšetření resekčních okrajů naprosto nezbytné pro správnou klasifikaci R a naše analýza odhaluje v tomto směru poměrně zásadní nedostatky na pracovištích A i B.

Soulad, respektive nesoulad cT a pT klasifikace v některých případech má být jen dokladem obtížného odhadu rozsahu nádoru pouze na základě klinického, paraklinického a peroperačně-chirurgického vyšetření. Klinické hodnocení úrovně penetrace střešní stěnou má význam hlavně u karcinomů konečníku (transrektální ultrasonografie, CT), ať už z hlediska indikace neoadjuvantních postupů, nebo eventuality šetrných zadních či transrektálních resekčních přístupů.

Náročnost sběru dat ve studii formou podrobného prohledávání chorobopisů pacientů hodnocených pracovišť poukázala na jeden další nepříznivý trend a to celkově nevyhovující formu zdravotnické dokumentace pro vedení parametrického záz-

namu pacientů. Dohledávání dat pro retrospektivní hodnocení je časově extrémně náročné a v podstatě neumožňuje komplotaci údajů ve formě vyhovující požadavkům na kvalitní retrospektivní studie.

ZÁVĚR

Na některých tuzemských pracovištích jsou resekáty kolorektálních karcinomů vyšetřovány zcela nedostatečně. Na jednom ze dvou sledovaných pracovišť dokonce ani v jednom ze 162 případů nebylo vyšetřeno standardně doporučených 12 uzlin a přibližně v jedné čtvrtině případů patrně nebyla mikroskopicky vyšetřena ani jedna lymfatická uzlina. Tak nikdy nebyl splněn základní předpoklad pro správné určení stadia pN považovaného za nejvýznamnější prognostický a prediktivní faktor po kurativní resekci kolorektálního karcinomu. Důvody je nutno hledat v nedostatečné radikalitě chirurgických výkonů a v nedůkladnosti histopatologického vyšetření. Závažné nedostatky jsme zaznamenali i při určování ostatních prognostických faktorů jako je grading, angioinvasze nebo mikroskopické vyšetření resekčních okrajů nezbytné pro stanovení R.

Z toho vyplývá, že nedostatečnost individualizace onkolo-

gické léčby solidních nádorů u dospělých pramení nejen z málo teoreticky objasněných vztahů mezi molekulárně genetickými vlastnostmi nádoru a fenotypovými projevy, ale také z nedostatečného praktického využívání již prokázaných souvislostí.

Do budoucna je našim přáním stratifikovat pacienty podle individuálních charakteristik nádoru a odtud pak stanovit individuální léčebně-dispenzarizační plán. Nezbyvá než věřit, že zavedení rutinního vyšetřování dosud běžně nestanovovaných, především molekulárních prognostických a prediktivních faktorů na sebe nenechá dlouho čekat a bude našim vodítkem pro volbu optimální strategie.

Jakkoli nadějně však může působit odhodlání posouvat diagnostiku k zatím nestandardním postupům (např. detekce cirkulujících nádorových buněk, individuální predikce chemorezistence, úroveň exprese enzymů fluoropyrimidinového metabolismu), vždy si musíme klást otázku, zda správně klasifikujeme nádory podle zásad dlouhodobě známých a již opakovaně prokázaných. Možná by nebylo marné zaměřit se občas právě na tento aspekt, abychom se při úvahách o „*lege artis*“ či „*standardnosti*“ nemuseli červenat.

Literatura

1. Hermanek P, Sobin LH. Colorectal carcinoma. In: Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds. Prognostic Factors in Cancer. New York, NY, Springer-Verlag NY Inc; 1995
2. Compton CC et al. Prognostic Factors in Colorectal Cancer – College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med, Vol 124, July 2000, p. 979 – 994
3. Cserni G et al. Nodal Staging of Colorectal Carcinomas from Quantitative and Qualitative Aspects. Can Lymphatic Mapping Help Staging? Pathology Oncology Research, Vol 5, No 4, 1999, p 291-296
4. 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, August 15, 1998 /Volume 83/ Number 4, p. 666-672
5. Cserni G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. J Clin Pathol 2002 May;55(5):386-90
6. Goldstein NS. 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 Feb;26(2):179-89
7. Sobin LH, Wittekind CH. TNM klasifikace zhoubných nádorů, 8. vydání 1997 (český překlad). Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha, 2000
8. Jin-ichi Hida et al. Metastases From Carcinoma of the Colon and Rectum Detected in Small Lymph Nodes by the Clearing Method. Journal of the American College of Surgeons. March 1994, Volume 178, p. 223-228
9. Koren et al. Lymph Node-Revealing Solution: Simple New Method for Detecting Minute Lymph Nodes in colon Carcinoma Dis Colon Rectum, Volume 40(4). April 1997.407-410
10. Saha S, Bilchik A, Wiese D, Espinosa M, Badin J, Ganatra BK, Desai D, Kaushal S, Singh T, Arora M. Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique-a multicenter trial. Ann Surg Oncol 2001 Oct;8(9 Suppl):94S-98S
11. Lin KM, Rodriguez F, Ota DM. The sentinel node in colorectal carcinoma. Mapping technique, pathologic assessment, and clinical relevance. Oncology (Huntingt) 2002 May;16(5):567-75, 580; discussion 580, 582, 585
12. Merrie AE, Phillips LV, Yun K, McCall JL. Skip metastases in colon cancer: assessment by lymph node mapping using molecular detection. Surgery 2001 Jun;129(6):684-91
13. Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, Pruszczyński M, Wobbes T, Ruers TJ. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. Br J Surg 1999 Apr;86(4):482-6
14. Hermanek P. Long-term results of a German prospective multicenter study on colo-rectal cancer. In: Recent Advances i Management of Digestive Cancer (Takahashi T, ed.). Tokyo: Springer-Verlag, 1993.
15. Hermanek P. Pathology of colorectal cancer. In: *Colorectal Cancer – A clinical guide to therapy*. (Bleiberg H, Kemeny N, Rougier P, Wilke W, eds.). Martin Dunitz Ltd, London 2002, p. 55 – 72.
16. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Bossola M, Vecchio FM, Doglietto GB, Crucitti F. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. Dis Colon Rectum. 1999 Feb;42(2):143-54; discussion 154-8.
17. Poller DN. Method of specimen fixation and pathological dissection of colorectal cancer influences retrieval of lymph nodes and tumour nodal stage. Eur J Surg Oncol. 2000 Dec;26(8):758-62.
18. Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. Lancet 1994 Sep 10;344(8924):707-11