

Lek. Piotr Nowaczyk

**Biopsja węzła wartowniczego w raku jelita grubego – wskazania i technika,  
czynniki warunkujące skuteczność, wpływ mikroprzerzutów na przeżycia odległe**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Dr hab. n. med. Dawid Murawa

Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I  
Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Poznań 2014

*Serdecznie dziękuję Panu Dr hab. n. med. Dawidowi Murawie  
za opiekę, kierownictwo naukowe, wszechstronną pomoc oraz serdeczność.*

*Serdecznie dziękuję całemu Zespołowi Oddziału Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I  
Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu  
za umożliwienie realizacji tematu, cenne uwagi oraz okazaną życzliwość.*

*Pracę dedykuję Żonie, córce, Rodzicom i najbliższej Rodzinie.*

## Spis treści

1. Wykaz skrótów .....	5
2. WSTĘP .....	7
2.1. Historia diagnostyki i leczenia raka jelita grubego .....	7
2.2. Istotne z punktu widzenia chirurga aspekty anatomiczne jelita grubego .....	8
2.3. Sytuacja epidemiologiczna raka jelita grubego w Polsce i na świecie .....	14
2.4. Czynniki ryzyka i etiologia raka jelita grubego .....	17
2.5. Objawy kliniczne .....	20
2.6. Metody diagnostyczne oraz ocena klinicznego stopnia zaawansowania .....	22
2.7. Klasyfikacje oraz metody oceny histopatologicznej raka jelita grubego .....	24
2.8. Leczenie raka okrężnicy w zależności od stadium zaawansowania .....	28
2.9. Chemioterapia w leczeniu adjuwantowym oraz leczenie systemowe przerzutowego raka jelita grubego .....	34
2.10. Rokowanie i obserwacja po leczeniu .....	38
2.11. Idea oraz rys historyczny badań układu chłonnego i biopsji węzła wartowniczego .....	39
2.12. Mikroprzerzuty do węzłów chłonnych w raku jelita grubego .....	41
3. CEL PRACY .....	44
4. MATERIAŁ I METODY .....	45
4.1. Charakterystyka badanej grupy .....	45
4.2. Kryteria włączenia .....	46
4.3. Procedura mapowania limfatycznego podczas biopsji węzła wartowniczego w raku jelita grubego .....	47
4.4. Opracowanie histopatologiczne węzła wartowniczego .....	49
4.5. Parametry biopsji węzła wartowniczego oceniane w raku jelita grubego .....	51
4.6. Analiza uzyskanych parametrów w zależności od cech antropometrycznych badanej populacji oraz cech choroby nowotworowej .....	53
4.7. Analiza wpływu mikroprzerzutów w węzłach wartowniczych na przeżycia .....	55
4.8. Analiza statystyczna .....	56
5. WYNIKI .....	57

5.1. Wyniki biopsji węzła wartowniczego w raku jelita grubego .....	57
5.2. Wpływ cech antropometrycznych badanej populacji na wyniki biopsji węzła wartowniczego	58
5.3. Wpływ śródoperacyjnego obrazu choroby nowotworowej oraz cech makroskopowych i parametrów histopatologicznych guza na wyniki mapowania limfatycznego.....	62
5.4. Wpływ mikroprzerzutów w węzłach wartowniczych na przeżycia .....	64
6. DYSKUSJA i OMÓWIENIE WYNIKÓW .....	71
6.1. Wstęp – aktualny stan wiedzy w zakresie diagnostyki układu chłonnego, techniki oraz standardów klinicznych biopsji węzła wartowniczego i analizy histopatologicznej w raku okrężnicy .....	71
6.2. Wyniki biopsji węzła wartowniczego oraz analiza diagnostyki układu chłonnego .....	76
6.3. Wpływ czynników antropometrycznych na wyniki biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy .....	82
6.4. Analiza cech klinicznych, obrazu śródoperacyjnego oraz makroskopowych i mikroskopowych parametrów guza w kontekście wyników biopsji węzła wartowniczego.....	85
6.5. Biologiczne znaczenie mikroprzerzutów w raku jelita grubego .....	90
6.6. Perspektywy leczenia wczesnego raka jelita grubego – leczenie oszczędzające krezkę? Przyszłość biopsji węzła wartowniczego w raku jelita grubego .....	94
7. WNIOSKI .....	98
8. STRESZCZENIE .....	99
9. SUMMARY .....	102
10. PIŚMIENNICTWO .....	105
11. SPIS TABEL .....	120
12. SPIS RYCIN .....	122

## 1. Wykaz skrótów

<b>5-Fu</b>	-	5-fluorouracyl
<b>AFAP</b>	-	poronny wariant FAP (ang. attenuated FAP)
<b>AJCC</b>	-	Amerykański Komitet do Walki z Rakiem (ang. American Joint Committee on Cancer)
<b>ALD</b>	-	nietypowy spływ chłonny (ang. aberrant lymphatic drainage)
<b>AUC</b>	-	pole pod krzywą (ang. Area Under Curve)
<b>BMI</b>	-	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
<b>BWW</b>	-	biopsja węzła wartowiczego
<b>CAPOX</b>	-	schemat chemioterapii składający się z oksaliplatyny i kapecytabiny
<b>CEA</b>	-	antygen karcinoembryonalny, rakowopłodowy (ang. carcinoembryonic antigen)
<b>CHTH</b>	-	chemioterapia
<b>EGFR</b>	-	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
<b>EMR</b>	-	endoskopowa resekcja śluzówkowa (ang. endoscopic mucosal resection)
<b>ESD</b>	-	endoskopowa resekcja podśluzówkowa (ang. endoscopic submucosal dissection)
<b>ESMO</b>	-	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. European Society for Medical Oncology)
<b>FAP</b>	-	rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. familial adenomatous polyposis)
<b>FOBT</b>	-	badanie kału na krew utajoną (ang. fecal occult blood test)
<b>FOLFOX-4</b>	-	schemat chemioterapii składający się z 5-fluorouracylu, leukoworyny i oksaliplatyny
<b>FOLFIRI</b>	-	schemat chemioterapii składający się z 5-fluorouracylu, leukoworyny i irinotekanu
<b>H+E</b>	-	barwienie hematoksyliną i eozyną
<b>HNPCC</b>	-	zespół Lyncha, dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (ang. hereditary non-polyposis colorectal cancer)
<b>IHC</b>	-	barwienie immunohistochemiczne
<b>IKN</b>	-	izolowane komórki nowotworowe
<b>IQR</b>	-	przedział międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
<b>JG</b>	-	jelito grube

<b>KRAS</b>	- gen kodujący białko sygnałowe, wpływające na aktywację czynników wzrostu
<b>LVFU2</b>	- schemat chemioterapii składający się z 5-fluorouracylu i leukoworyny
<b>M2-PK</b>	- dimerowy izoenzym kinazy pirogronianowej
<b>ML</b>	- mapowanie limfatyczne
<b>MOSAIC</b>	- badanie kliniczne: Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer
<b>MP</b>	- mikroprzerzut
<b>NCCN</b>	- Narodowa Sieć Nowotworowa (ang. The National Comprehensive Cancer Network)
<b>nie-WW</b>	- węzeł niewartowniczy
<b>NSABP-C07</b>	- badanie kliniczne: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, Protocol C-07
<b>PET-TK</b>	- pozytronowa emisyjna tomografia komputerowa
<b>PUO</b>	- Polska Unia Onkologii
<b>RJG</b>	- rak jelita grubego
<b>ROK</b>	- rak okrężnicy
<b>RT-PCR</b>	- reakcja łańcuchowa polimerazy z udziałem odwrotnej transkryptazy (ang. reverse transcriptase polimerase chain reaction)
<b>SDE</b>	- stopień detekcji
<b>TK</b>	- tomografia komputerowa
<b>UCH</b>	- układ chłonny
<b>USG</b>	- ultrasonografia
<b>VEGF</b>	- czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
<b>WCO</b>	- Wielkopolskie Centrum Onkologii
<b>WCH</b>	- węzeł chłonny
<b>WFN</b>	- wyniki fałszywie negatywne
<b>WW</b>	- węzeł wartowniczy
<b>XELOX</b>	- schemat chemioterapii składający się z oksaliplatyny i kapecytabiny

## 2. WSTĘP

### 2.1. Historia diagnostyki i leczenia raka jelita grubego

Hipokrates jako pierwszy leczył choroby okolicy odbytu 400 lat przed naszą erą – przypalał bądź wypalał guzki krwawnicze rozgrzanym żelazem, przetoki tej okolicy zaopatrywał opatrunkiem z setonem. Historia operacyjnego leczenia jelit sięga starożytności – pierwsze wzmianki o możliwości szycia jelit pochodzą od Celsusa, który wymieniał je wśród sposobów pomocy rannym w walce gladiatorom. W VII wieku naszej ery Paul z Aeginy (625 – 690) przedstawił technikę chirurgicznego zaopatrzenia zarośnięcia odbytu na podstawie wcześniejszych prac Heliodorusa, Leonidasa i Antyllusa. Zabiegi związane z szyciem jelit znane były także przedstawicielom Szkoły w Salerno (Roger Frugardi ok. 1170, Mondino da Luzzi 1275 – 1326), jednak przez kilka stuleci nikt nie podejmował prób leczenia raka. W 1367 ukazała się praca autorstwa Johna Arderne, opisująca podstawy chirurgii anorektalnej. W 1593 Fabricius Hildanus z powodzeniem wykonał zabieg zaopatrzenia agenezji odbytu poprzez nacięcie i użycie wziernika odbytniczego. Podobne zabiegi wykonano w XVII wieku jeszcze kilkakrotnie. Kolejne wzmianki o zabiegach jelita grubego (JG) pojawiają się dopiero w wieku XVII – autorem pierwszej kolostomii był Alexis Littre (1658 – 1726). Prawdopodobnie pierwszy zabieg polegający na wycięciu odbytnicy wykonany został w 1739 r. przez Faget’a. Kolejny etap postępu w leczeniu chorób JG to wprowadzenie do praktyki klinicznej szwu surowicówkowego – zaproponował go Antoine Lambert (uczeń Guillaume’a Dupuytrena w Paryżu), a zastosował po raz pierwszy w Berlinie Johann Friedrich Diffenbach (1792 – 1851). Postęp w technice operacyjnej nie zmieniał jednak sceptycznych opinii dotyczących możliwości wyleczenia raka jelit grubego (RJG) – dowodem są słowa Percival’a Pott’a (1714 – 1788) „chciałbym choć raz zobaczyć, że to się powiodło”. W 1776 Pillore wykonał cekostomię z powodu raka dolnego odcinka jelita. W 1826 r. ukazał się opis Jacques’a Lisfranc’a (1790 – 1847) dziewięciu przypadków wycięcia odbytnicy, z których trzy zakończyły się zgonem. W 1839 Nelaton po raz pierwszy wyłonił przetokę na rozdętym jelicie proksymalnie do przeszkody. Żyjący w latach 1801 – 1868 Teale był zwolennikiem laparotomii z powodu niedrożności. W 1873 pojawiło się doniesienie Masona dotyczące 80 przypadków kolostomii w niedrożności z 32,5% śmiertelnością. W 1879 roku Billroth wykonał wycięcie esicy oraz wyłonił proksymalny odcinek jelita jako ostateczną kolostomię. Pierwsze wycięcie jelit z powodu raka z zespoleniem przypisywane jest Jeanowi Francisowi Reybardowi – rok 1884. W końcu XIX wieku operacje raka odbytnicy polegały na szerokim wycięciu od strony krocza oraz pozostawieniu otwartej rany z przetoką. Jako pierwszy zachowanie odbytu i zespolenie z nim pozostałego jelita zaproponował J. Hochenegg. Pionierską resekcję brzuszno-kroczową wykonał w 1884 roku V. Czerny, który pierwotnie chciał dokonać operacji jedynie z dostępu kroczowego. W następnym roku P. Kraske zaproponował dostęp krzyżowy. Jednak dopiero w roku 1896 wykonano pierwszą planową resekcję brzuszno-kroczową, nie zyskała ona jednak popularności.

W roku 1895 wprowadzono badanie rektoskopowe (Howard Kelly z Johns Hopkins). W 1901 roku W. Alingham zaproponował planową kolostomię przed resekcją odbytnicy, co doprowadziło do znacznego zmniejszenia śmiertelności okołoperacyjnej. W 1905 Mikulicz dopracował i spopularyzował resekcję w przypadku niedrożności. Do rozpowszechnienia resekcji brzuszno-kroczonej doprowadził Ernest Miles, który w 1908 roku zaproponował własną modyfikację tego zabiegu. W 1923 Henri Hartmann opisał leczenie raka dystalnej okrężnicy powodującego niedrożność. Technikę wycięcia przedniego przedstawił w 1928 roku F. Rankin, któremu zawdzięczamy również dopracowanie techniki kolostomii. W 1932 Cuthbert Dukes zaproponował klasyfikację raka odbytnicy. W 1934 niemiecki lekarz Kirschner wprowadził jednoczasowy dostęp do resekcji brzuszno-kroczonej od strony brzucha i odbytu. Resekcję przednią z jednoczesnym wykonaniem zespolenia i zachowaniem zwieraczy zaproponowali w 1948 r. C.F. Dixon i współpracownicy [1, 2].

Pierwsze pojedyncze opisy operacyjnego leczenia JG w Polsce powstały przy udziale Polikarpa Girsztowta (1827 – 1877) i Władysława Matlakowskiego (1850 – 1895) [1, 3, 4]. W tamtym okresie zabiegi te wykonywano rzadko, czego dowodem są słowa Leona Kryńskiego z opublikowanych w 1913 dwóch przypadków – „Operacje na kiszce grubej należą do najtrudniejszych w chirurgii żołądkowo-jelitowej”. W okresie międzywojennym JG operowali już wszyscy czołowi chirurdzy polscy. Jednymi z najbardziej cenionych w tym zakresie byli Maksymilian Rutkowski (1867 – 1947) oraz Kornel Michejda (1887 – 1960), o którym mówiło się, że „był jednym z najwybitniejszych w Europie chirurgów operujących jelito grube objęte procesem nowotworowym” [1, 5, 6, 7].

## **2.2. Istotne z punktu widzenia chirurga aspekty anatomiczne jelita grubego**

Jako JG zdefiniować możemy odcinek jelita pomiędzy jelitem krętym a linią grzebieniastą, położoną z reguły 2 cm proksymalnie od kanału odbytu. Klasyczny podział wyróżnia kątnicę, okrężnicę (a w niej okrężnicę wstępującą, poprzeczną, zstępującą, esowatą), odbytnicę i kanał odbytu. Z punktu widzenia embriogenezy okrężnicę dzielimy na prawą (kątnica, okrężnica wstępująca, zagięcie wątrobowe, proksymalna część poprzecznicy) oraz lewą (dystalna część poprzecznicy, zagięcie śledzionowe, okrężnica zstępująca, esica). Kątnica jest początkowym odcinkiem JG położonym poniżej ujścia jelita cienkiego w prawym dole biodrowym. Położona jest wewnątrzotrzewnowo, zwykle nie posiada krezki, w jej dolnym biegunie znajduje się wyrostek robaczkowy, zlokalizowany wewnątrzotrzewnowo i posiadający krezkę. Położenie wyrostka w stosunku do kątnicy i innych narządów jest zmienne. Wstępnica zlokalizowana jest zewnątrzotrzewnowo i przebiega jako przedłużenie jelita ślepego ku górze, gdzie przechodzi zgięciem wątrobowym (położonym w linii pachowej środkowej na wysokości 8 żebra) w okrężnicę poprzeczną. Ta część JG przebiega od prawego do lewego podżebrza, łącząc górne końce okrężnicy wstępującej i zstępującej, przechodząc zagięciem śledzionowym w zstępnice. Lewe zagięcie znajduje się w linii pachowej środkowej na wysokości 7

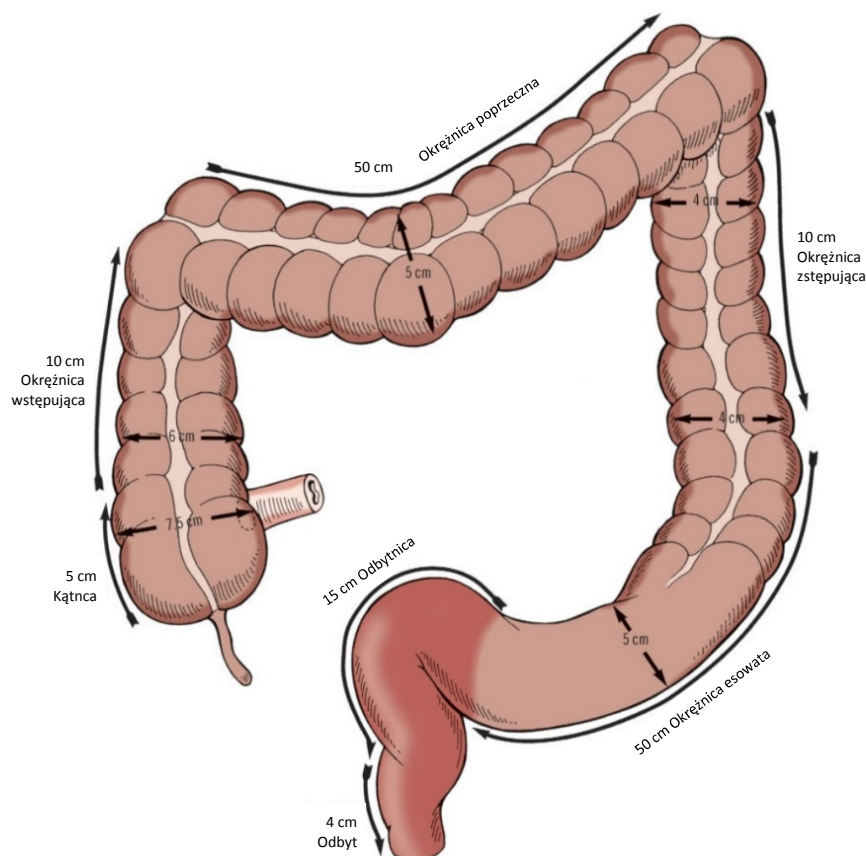


żebra, sama poprzecznicą położona jest wewnątrzotrzewnowo, posiada kreskę i wykazuje dużą ruchomość, schodząc do dolnego brzegu trzustki, a czasem aż do wysokości kręgu L2. Kolejnym odcinkiem jest położona zewnątrzotrzewnowo zstępnica, która biegnie od zagięcia śledzionowego do wysokości lewego grzebienia biodrowego, gdzie przechodzi w okrężnicę esowatą. Esica przebiega od grzebienia biodrowego do wysokości S2/3 i wytwarzając pętle w kształcie litery S przechodzi w odbytnicę. Położona jest wewnątrzotrzewnowo na kresce i wykazuje dużą ruchomość. Na całej długości okrężnica posiada cechy, pozwalające obiektywnie odróżnić ją od jelita cienkiego. Są to:

- taśmy okrężnicy, a więc pasma podłużnej błony mięśniowej biegnące od wyrostka robaczkowego do odbytnicy; wyróżnia się taśmę swobodną, taśmę kreskową oraz taśmę sieciową,
- wypuklenia okrężnicy oraz fałdy i wcięcia półksiężycowate, które wynikają z odcinkowego pogrubienia okrężnej błony mięśniowej i napięcia taśm,
- przyczepki sieciowe, a więc wypełnione tkanką tłuszczową wypustki błony surowiczej pokrywającej okrężnicę.

Ostatni odcinek JG to odbytnica, która biegnie w przedłużeniu okrężnicy esowatej, kończąc się odbytem w okolicy kroczonej. Odbytnica składa się z części miednicznej, położonej w miednicy mniejszej do przodu od kości krzyżowej i guzicznej, wytwarzającej łuk wypukły ku tyłowi, tworzący zgięcie krzyżowe oraz części odbytowej, czyli kanału odbytu, tworzącej łuk wypukły ku przodowi – zgięcie kroczone. Dolny odcinek części miednicznej jest uwypuklony i nazywa się go bańką. Tylko górne odcinki powierzchni przedniej i bocznych części miednicznej pokryte są otrzewną. Wewnętrzna warstwa okrężna mięśniówki w części odbytowej tworzy zwieracz wewnętrzny odbytu, na zewnątrz błona mięśniowa części odbytowej objęta jest przez mięśnie poprzecznie prążkowane, tworzące zwieracz zewnętrzny odbytu. Błona śluzowa odbytnicy w części miednicznej tworzy 3 stałe fałdy poprzeczne, zaś w części odbytowej formuje 5 – 10 pionowych słupów odbytu [2, 9, 10].

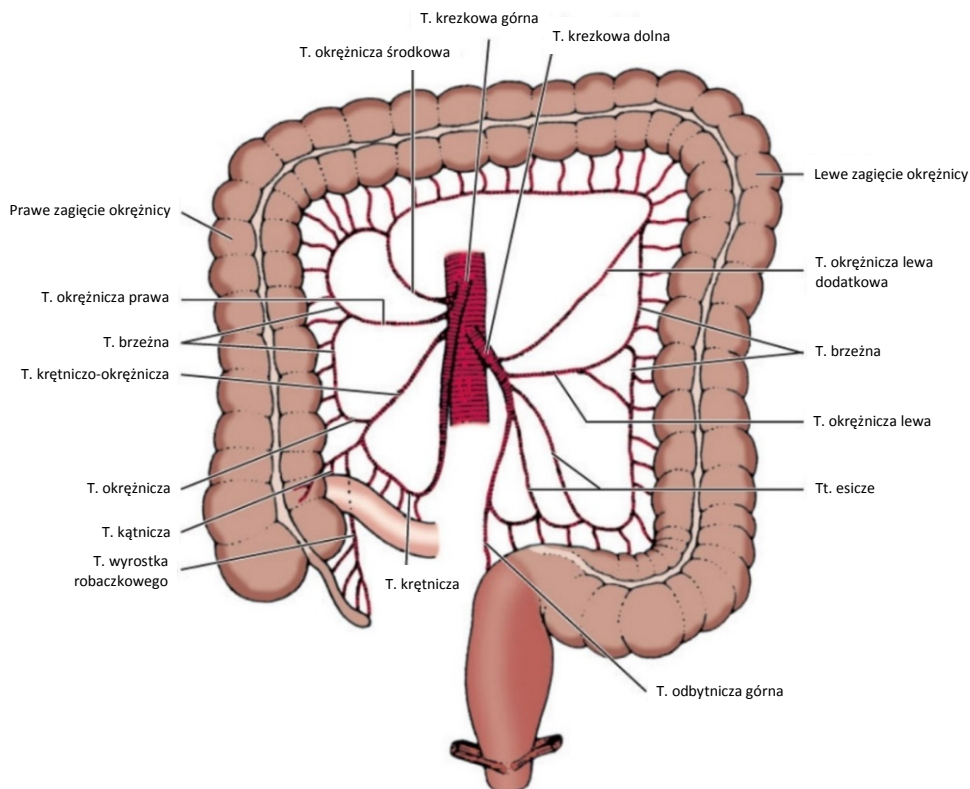
W opracowaniach anatomicznych brak jednomyślności co do długości i średnicy poszczególnych części JG. Długość całego JG określa się między 1,3 – 1,8 m. Okrężnica nieco wydłuża się w przebiegu życia osobniczego. Średnica jelita jest największa przy kątnicy, a następnie stopniowo zmniejsza się w kierunku odbytnicy, poszerzając się ponownie na poziomie jej bańki. Średnice te są większe u mężczyzn niż u kobiet, jednak całkowita długość jelit i ich powierzchnia jest mniejsza u mężczyzn [2]. Uśrednione pomiary długości i średnicy poszczególnych odcinków przedstawia Rycina 1.



Rycina 1. Uśrednione długości oraz średnice poszczególnych odcinków jelita grubego. Źródło: [2].

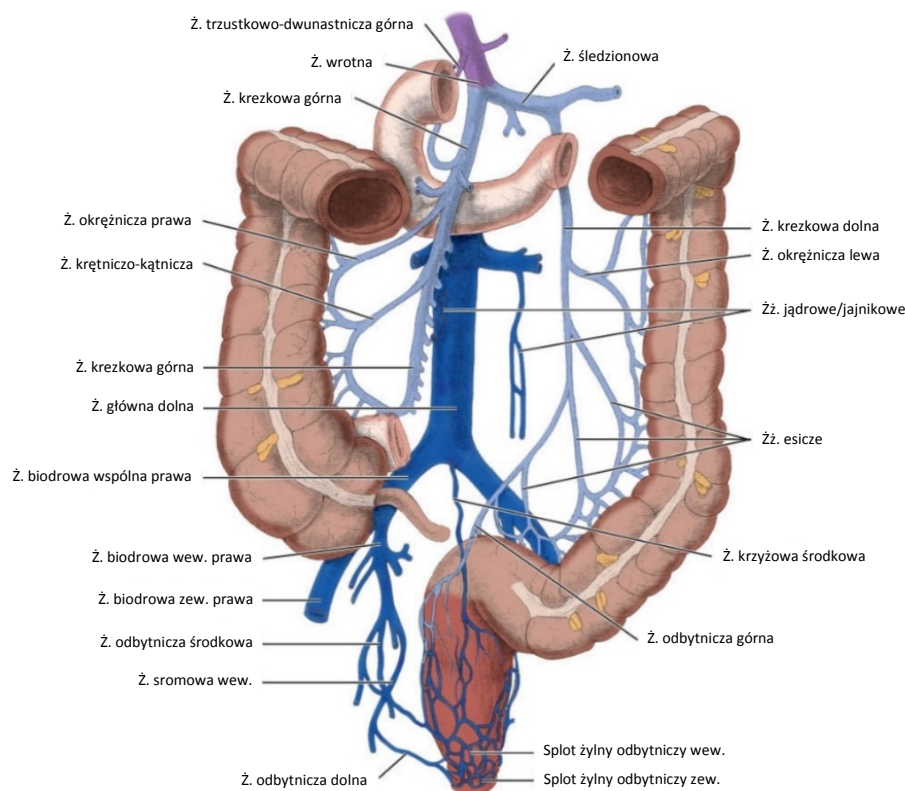
JG unaczynione jest przez tętnice kręzkowe górną i dolną oraz poprzez gałęzie tętnicy biodrowej wewnętrznej (Rycina 2.). Unaczynienie jest konsekwencją rozwoju embriogenetycznego – część proksymalną unaczyniają gałęzie tętnicy kręzkowe górnej – tętnica okrężnicza prawa, środkowa i krętniczo-okrężnicza, zaś okrężnicę zstępującą i esowatą gałęzie tętnicy kręzkowej dolnej – tętnica okrężnicza lewa, tętnice esicze oraz tętnica odbytnicza górna. Największą gałęzią tętnicy kręzkowej górnej jest tętnica okrężnicza środkowa, dzieląca się na gałąź prawą i lewą. Gałąź prawa łączy się z tętnicą okrężniczą prawą oraz tętnicą krętniczo-okrężniczą, gałąź lewa z tętnicą marginalną. Wszystkie naczynia okrężnicze łączą się w pętle, które rozciągają się od dystalnej części jelita krętego aż do dystalnej esicy, tworząc tętnicę marginalną – tętnicę brzezną Drummonda, położoną ok. 1 cm od ściany jelita. Połączenia te są najmniej wykształcone w rejonie zgięcia śledzionowego. Od naczyń marginalnych odchodzą krótkie i długie naczynia zaopatrujące ścianę jelita. Po podwiązaniu tętnicy kręzkowej dolnej ukrwienie okrężnicy utrzymane jest dzięki tętnicy marginalnej, za pośrednictwem lewej gałęzi tętnicy okrężniczej środkowej. Trzecim źródłem unaczynienia są parzyste tętnice odbytnicze środkowa i dolna. Tętnice odbytnicze środkowe odchodzą od tętnic biodrowych wewnętrznych, dochodząc do odbytnicy wraz z podtrzymującymi ją więzadłami. Są to naczynia stosunkowo niewielkie. Tętnice odbytnicze dolne, zaopatrujące okolicę odbytu, odchodzą od tętnic

sromowych wewnętrznych – ze względu na te uwarunkowania w zmianach nisko zlokalizowanych konieczne jest rozległe wycięcie tej okolicy [2, 9, 10, 11].



Rycina 2. Unaczynienie tętnicze jelita grubego. Źródło: [2].

Spływ żylny z JG odbywa się doływami żyły krętkowej górnej i dolnej oraz doływami żyły biodrowej wewnętrznej (Rycina 3.). Odpowiada on unaczynieniu tętniczemu. Krew z proksymalnej części okrężnicy zbierana jest przez żyłę krętkową górną, która po połączeniu z żyłą śledzionową tworzy żyłę wrotną. Krew z części dystalnej zbierana jest przez żyłę krętkową dolną, która uchodzi do żyły śledzionowej [2, 9, 10].



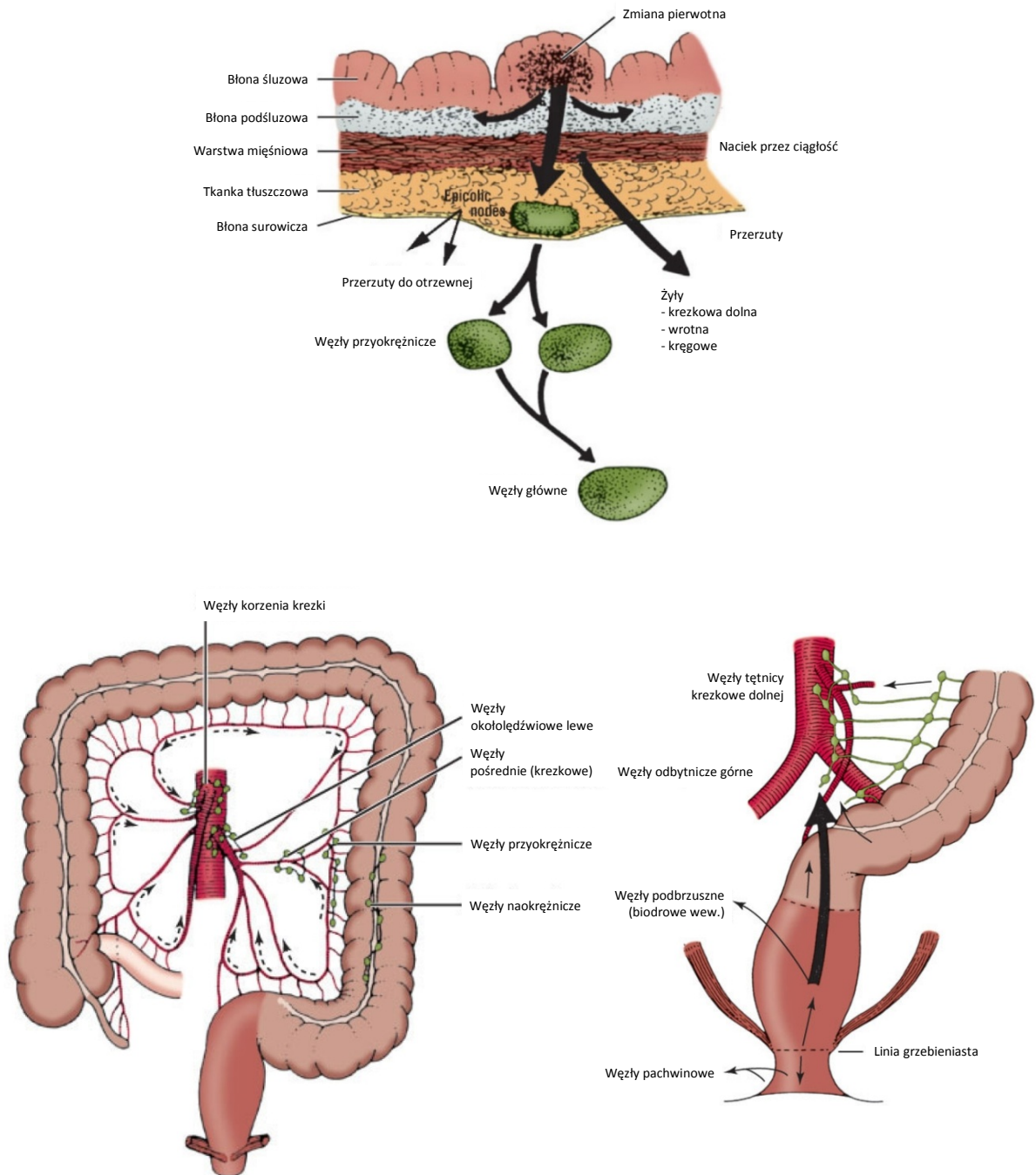
Rycina 3. Spływ żylny z jelita grubego. Źródło: [2].

Układ naczyń chłonnych ma przebieg podobny do naczyń krwionośnych (Rycina 4.). Dlatego częściowemu wycięciu okrężnicy powinno towarzyszyć usunięciu UCH z rejonu naczyń kręzkowych górnych lub dolnych. Węzły chłonne (WCH) JG dzieli się na 4 grupy:

1. WCH naokrężnicze, zlokalizowane podsurowicówkowo w ścianie jelita.
2. WCH przyokrężnicze, zlokalizowane wzdłuż tętnicy brzeżnej.
3. WCH pośrednie, umiejscowione wzdłuż przebiegu naczyń tętniczych, wśród nich:
  - WCH krętniczno – okrężnicze, które dzielą się na przedkątnicze, zakątnicze oraz wyrostka robaczkowego, chłonka odpływa wzdłuż tętnicy krętniczno-okrężniczej do węzłów kręzkowych górnych;
  - WCH okrężnicze, odprowadzają one chłonkę z okrężnicy, leżą w krezce okrężnicy w tkance podotrzewnowej – węzły okrężnicze lewe, środkowe i prawe, odprowadzają one chłonkę do węzłów kręzkowych górnych i dolnych;
  - WCH kręzkowe dolne, leżą w krezce okrężnicy esowatej oraz wzdłuż tętnicy odbytniczej górnej, zbierają chłonkę z esicy i górnej części odbytnicy;
4. WCH główne, w okolicy odejścia tętnic kręzkowych górnej i dolnej, należą tu węzły korzenia kręzki, węzły okołoaortalne i węzły okołolędźwiowe lewe.

W dolnej części odbytnicy naczynia chłonne biegną na przebiegu tętnicy odbytniczej środkowej i dolnej. Okoliczne WCH odbytniczo-okrężnicze i przyodbytnicze, położone w okolicy bańki odbytnicy,

zbierają chłonkę z dolnej części odbytnicy i okolicy odbytu, odprowadzając ją do węzłów biodrowych wewnętrznych i pachwinowych powierzchownych (kanał odbytu) [2, 9, 10, 11].



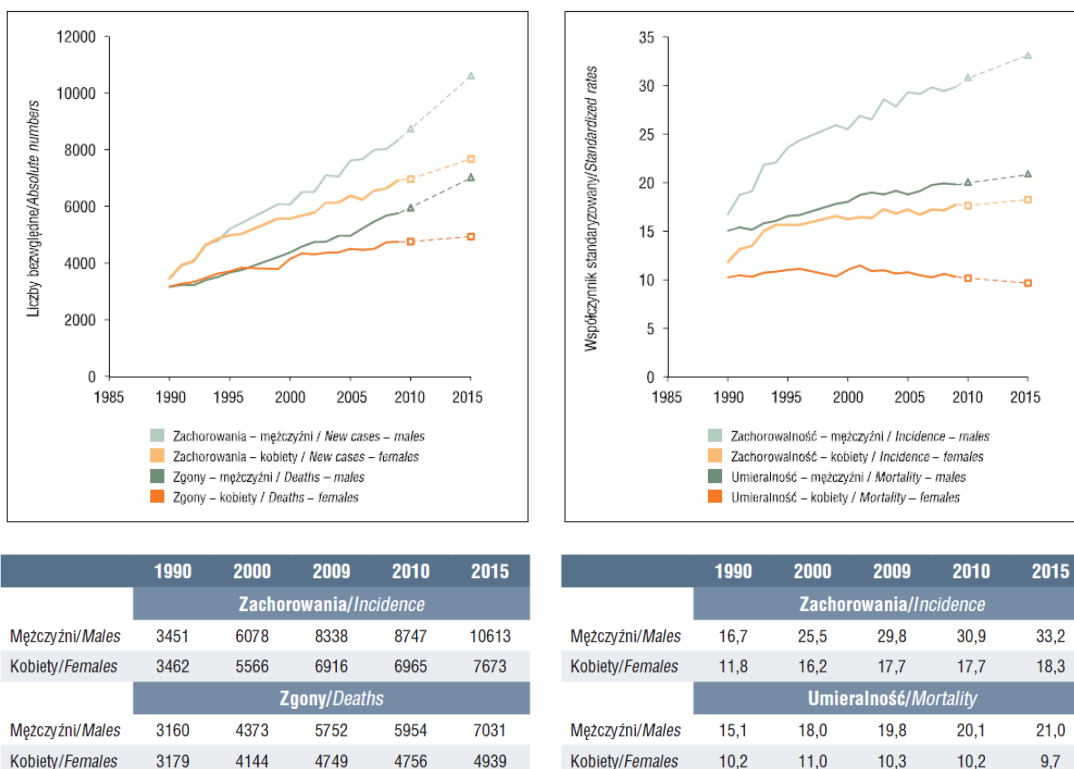
Rycina 4. Spływ chłonny ze ściany jelita grubego oraz układ chłonny jelita grubego. Źródło: [2].

### 2.3. Sytuacja epidemiologiczna raka jelita grubego w Polsce i na świecie

Nowotwory to narastający problem zdrowotny i ekonomiczny współczesnego świata. Systematyczny wzrost liczby zachorowań od drugiej połowy XX wieku najlepiej ilustruje sytuacja, gdzie w Polsce w 1963 roku zmarło z powodu nowotworów złośliwych 34 500 osób, zaś w roku 2009 liczba ta wyniosła 94 000, a więc prawie trzykrotnie więcej. Dodatkowo trendy i prognoza umieralności na nowotwory w Polsce wykazują tendencję wzrostową [12, 13, 14].

RJG zajmuje globalnie trzecie miejsce w zachorowalności i czwarte w śmiertelności z powodu nowotworów złośliwych (odpowiednio ponad 1,36 mln i ponad 694 tys. w 2012 r.). Szacunki epidemiologiczne mówią, że w ciągu całego życia ok. 6% ludzi na świecie zachoruje na RJG, a 40% z nich umrze. Aktualnie w krajach o niższym ryzyku zachorowania obserwuje się wzrost liczby RJG, w krajach o znacznym ryzyku mamy do czynienia ze stabilizacją czy nawet spadkiem zachorowalności, szczególnie w młodszej grupie chorych. Średnio około 70% chorych na RJG ma ponad 65 lat [15, 16].

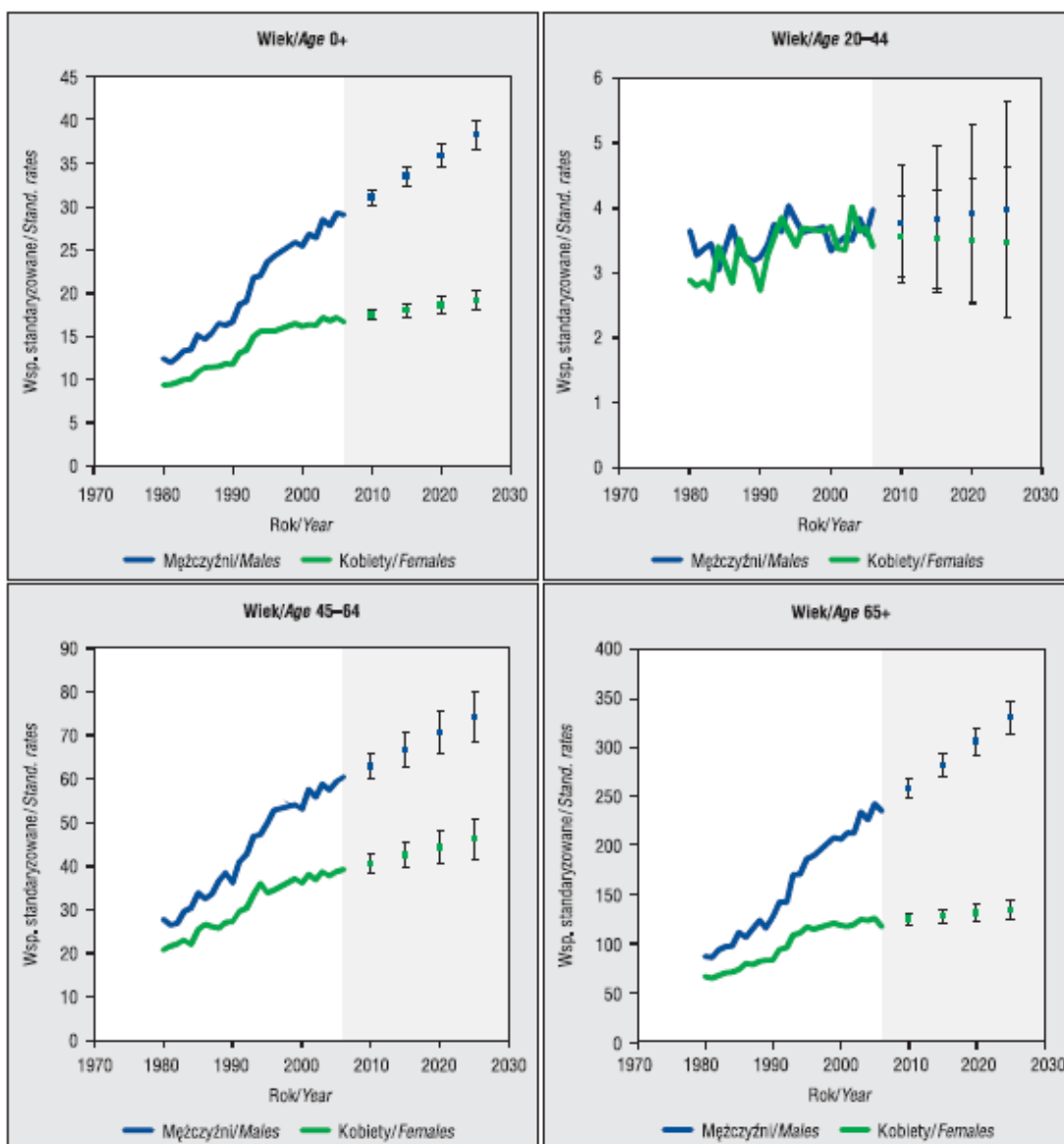
W Polsce od 40 lat obserwuje się rosnącą liczbę zachorowań i zgonów. Dynamika wzrostu tego procesu jest w naszym kraju najwyższa w stosunku do wszystkich nowotworów – szacuje się, że zachorowalność na RJG rośnie w tempie 2,5 % rocznie, od połowy lat 60 XX wieku wzrastając 5-krotnie [17, 18]. Zachorowalność i umieralność wśród mężczyzn charakteryzuje się najwyższą dynamiką, zaś u kobiet notuje się wzrost zachorowalności i zahamowanie umieralności (w Europie Zachodniej i USA ta sytuacja trwa od kilku dekad). Aktualne i prognozowane liczby bezwzględne nowych zachorowań i zgonów oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności przedstawiono na Rycinie 5. Nowotwory okrężnicy i odbytnicy traktowane jako jedna grupa są w Polsce drugim, po raku płuc, rejestrowanym nowotworem pod względem zachorowalności, stanowiąc ponad 10% zachorowań i zgonów [12, 13, 14]. Zapadalność na RJG wśród kobiet i mężczyzn przedstawia się różnie dla różnych przedziałów wiekowych. Współczynniki zachorowalności w przedziale wieku 45-69 u mężczyzn i 35-84 u kobiet wykazują wykładniczą zależność od wieku, w pozostałych przedziałach widoczny jest liniowy związek współczynników z wiekiem. Takie ukształtowanie krzywych przemawia za istotnym wpływem narządowych chorób współistniejących, stanowiących dodatkowe czynniki obciążające, pojawiające się wraz z wiekiem. Najwyższą zachorowalność w naszym kraju notuje się między 55 a 79 r.ż. u mężczyzn i 50-79 r.ż. u kobiet [13, 14, 18, 19]. W Polsce RJG w roku 2009 był drugą przyczyną zgonów u mężczyzn i trzecią u kobiet. Od połowy XX wieku liczba zgonów na RJG rosła u obu płci. Tempo to, przede wszystkim u kobiet, było jednak mniejsze w porównaniu z zachorowalnością. Zmniejszenie tempa wzrostu umieralności nastąpiło dopiero na początku lat 90-tych ubiegłego wieku (szczególnie w populacji kobiet) [13, 14, 20].



Rycina 5. Liczby bezwzględne nowych zachorowań i zgonów oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności – prognoza na lata 2010 i 2015. Źródło: [13].

Istotnym z epidemiologicznego punktu widzenia wskaźnikiem wyleczalności nowotworów są 5-letnie przeżycia względne, których analiza pozwala na porównanie skuteczności leczenia poszczególnych schorzeń nowotworowych. Analiza wskaźników tych przeżyć w Polsce w ramach programu EUROCARE-4 wykazała, że w stosunku do Europy Zachodniej są one niższe średnio o ponad 10 punktów procentowych (z dużą rozpiętością od 0,5 do 26 punktów procentowych). Największe różnice dotyczą właśnie RJG oraz raka szyjki macicy i sięgają średnio ok. 14 punktów procentowych. Wiek chorego, determinujący możliwości zastosowania najbardziej efektywnej terapii, wydaje się być istotnym czynnikiem wpływającym na 5-letnie przeżycia w poszczególnych nowotworach. Pacjenci z młodszych grup wiekowych (14 – 44, 45 – 54 lat) mają większe 5-letnie przeżycia, niż ci w najstarszych grupach wiekowych (65 – 74, 75 – 99 lat). Dodatkowo, tak jak w większości nowotworów, w zależności od grupy wiekowej przeżycia w RJG są od 2 do 14 punktów procentowych wyższe u kobiet niż u mężczyzn [12, 14, 18, 21, 22, 23].

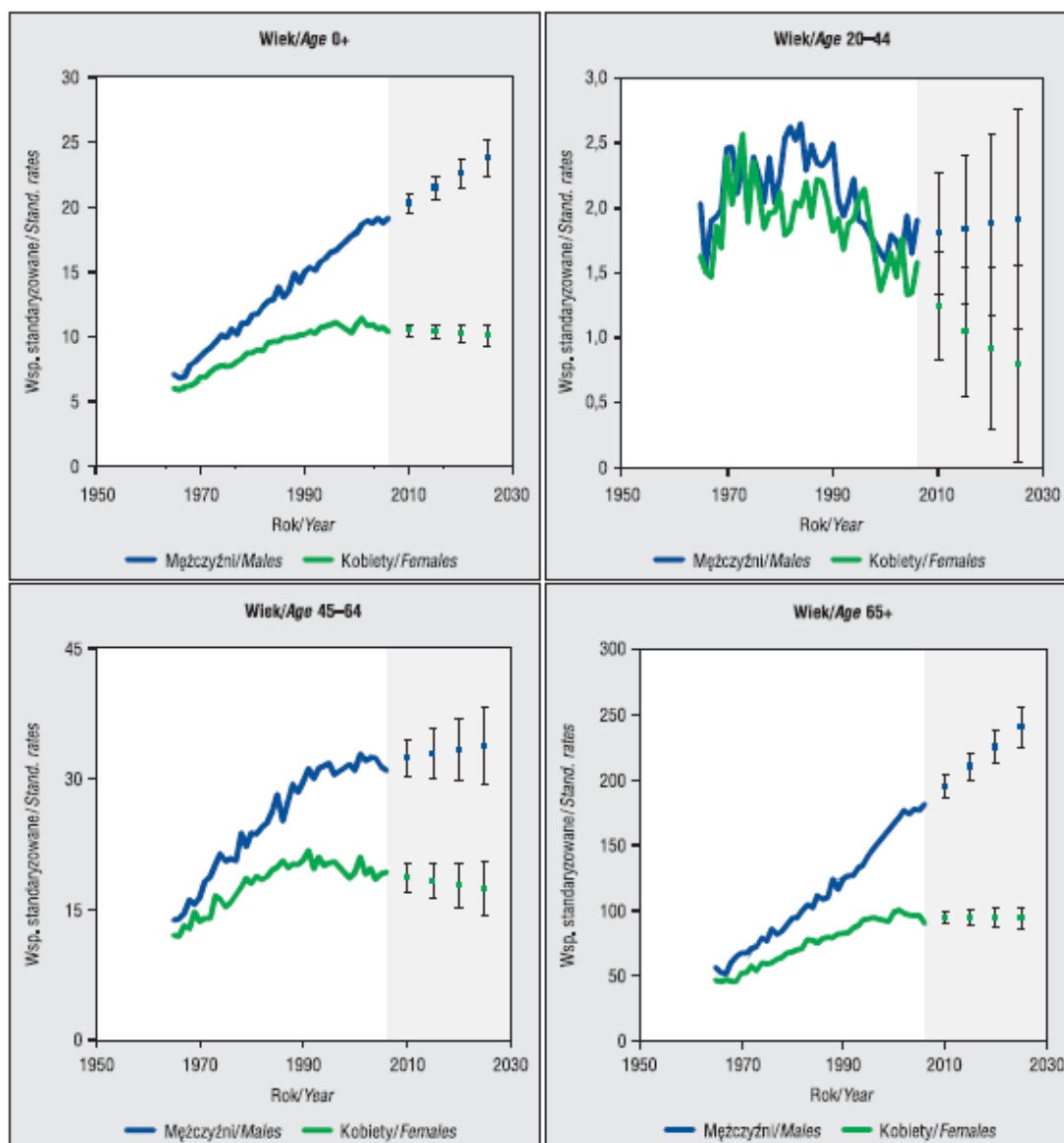
Trendy wzrostowe w zachorowalności i liczbie zgonów z powodu RJG zgodnie z prognozą ulegną utrzymaniu. Liczbę zachorowań na RJG w roku 2025 szacuje się na 15500 u mężczyzn i 9100 u kobiet (odpowiadające wielkości za poprzednie lata – Ryciny 6. i 7.). Największego przyrostu zachorowań, niezależnie od płci, spodziewać się należy w najstarszych grupach wiekowych, a więc u pacjentów po 65 r.ż. [12, 14, 18, 20, 23, 24].



Rycina 6. Trendy zachorowalności na nowotwory złośliwe jelita grubego w Polsce w latach 1980 – 2006, prognoza do 2025 roku. Źródło: [14].

W ciągu najbliższych 20 lat zgodnie z szacunkami ilość zgonów ulegnie niemal podwojeniu w populacji mężczyzn oraz wzrośnie o ok. 1/3 u kobiet. Z danych szacunkowych wynika, że 80% zgonów z powodu RJG będzie dotyczyła pacjentów powyżej 65 r.ż. W grupie osób w wieku średnim (45-64 r.ż.) wśród mężczyzn do 2025 roku następować będzie wzrost liczby zgonów, a później stabilizacja, u kobiet stan ten utrzyma się na podobnym poziomie. Wśród pacjentów między 25 a 44 r.ż. liczba zgonów u mężczyzn utrzyma się na stałym poziomie, u kobiet nastąpi jej spadek [12, 14].





Rycina 7. Trendy umieralności na nowotwory złośliwe jelita grubego w Polsce w latach 1980 – 2006, prognoza do 2025 roku. Źródło: [14].

## 2.4. Czynniki ryzyka i etiologia raka jelita grubego

RJG powstaje w większości na podłożu gruczolaka uszypułowanego, rzadziej nieuszypułowanego. Czynniki ryzyka związane z powstaniem RJG podzielić można na 2 grupy:

- czynniki wewnętrzne (genetyczne, stany przedrakowe)
- czynniki zewnętrzne (środowiskowe).

65-85% RJG to nowotwory sporadyczne, powstające na skutek nakładania się mutacji protoonkogenów, genów mutatorowych i supresorowych (np. APC, DCC, p53), prowadzących do rozrostu nabłonka gruczolowego, powstania gruczolaka a następnie raka poprzez inaktywację onkogenów (np. KRAS). W przerzutowym raku jelita grubego częstość mutacji KRAS sięga 50% [12, 25, 26, 27, 28].

Inne czynniki ryzyka genetycznego związane są z unieczynnieniem genów naprawczych (mutatorowych). W grupie tej znajduje się dziedziczny rak niezwiązany z polipowatością (hereditary non-polyposis colorectal cancer – HNPCC). HNPCC obejmuje zespół Lyncha I (rak związany tylko z jelitem grubym) oraz zespół Lyncha II (współistnienie raka jelita grubego z rakiem jajnika, żołądka, skóry lub nerki). Mutacje genów naprawczych (hMLH1 i hMLH-12) powodują rozrost nabłonka, czego następstwem jest niestabilność mikrosatelitarna, oprócz HNPCC obserwowana także w 15% raków sporadycznych. Przyczyną nowotworów w zespole Lyncha jest mutacja 6 genów odpowiedzialnych za naprawę DNA, defekt ten jest przekazywany w rodzinie jako cecha autosomalna dominująca, stwierdzany jest również w 3 – 5% wszystkich RJG. Aktualnie zespół Lyncha rozpoznaje się na podstawie kryteriów Bethesda lub zmodyfikowanych kryteriów amsterdamskich II. W rodzinach spełniających te kryteria ryzyko zachorowania na RJG wynosi ok. 80% [12, 16, 25, 26, 27, 28].

Do stanów przedrakowych w JG zaliczamy przede wszystkim: gruczolaki, zespoły polipowatości (zespół polipowatości rodzinnej – FAP, zespół Gardnera, zespół Turcota, zespół Peutza i Jeghersa) oraz nieswoiste choroby zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna) [12, 16]. Polipy gruczolakowate są zmianami niezłośliwymi, wykazują jednak zdolność do przemiany złośliwej. Wśród nich wyróżniamy: gruczolaki cewkowe (75% polipów gruczolakowatych, 5% z nich to zmiany złośliwe), gruczolaki kosmkowe (10% gruczolaków, w 40% z nich ognisko raka), gruczolaki cewkowo-kosmkowe (15% gruczolaków, 20% to polipy złośliwe). Znaczenie ma również wielkość polipów – polip gruczolakowaty < 1 cm wiąże się z 0,5-1% ryzykiem obecności raka inwazyjnego, w polipach > 2 cm – ryzyko to wynosi 10-50% [28]. W FAP liczba polipów jelita grubego może sięgać tysięcy, ryzyko rozwoju raka u obu płci po 40 r.ż. sięga 100%. W mniej agresywnym, poronnym wariantcie FAP (ang. attenuated FAP, AFAP) powstaje mniej polipów (10-100), rozwijają się one w późniejszym wieku, a ryzyko nowotworu złośliwego jest mniejsze. W dziedzicznym autosomalnie dominującym zespole Peutza-Jeghersa w 20-63% przypadków stwierdza się mutację inaktywującą genu STK11 – w tej grupie ryzyko RJG ocenia się na 10-20%. W polipowatości młodzieńczej stwierdza się mutację somatyczną dotyczącą w 50% genu supresorowego LKB, z ryzykiem RJG 10-38% w tej grupie. Niezależnie od płci, u 5% chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego występuje zagrożenie RJG. Ryzyko to zwiększa się w sytuacji rozległego zajęcia jelita, trwania choroby powyżej 8 lat oraz współistnienia pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Ryzyko zachorowania wzrasta również u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna – względne ryzyko zachorowania oszacowano na 2,59 [12, 16, 25, 26, 27, 28].

Inne stany kliniczne, które wiąże się ze zwiększonym ryzykiem RJG to: przebycie niektórych zabiegów operacyjnych – cholecystektomia, zespolenie moczowodowo-okrężnicze. Według szacunków ok. 10% osób z RJG (głównie w prawej części okrężnicy) przeszło cholecystektomię – być może brak wchłaniania przez pęcherzyk żółciowy niektórych rakotwórczych związków metabolizmu wątrobowego oraz zwiększona synteza bakteryjnych wtórnych kwasów tłuszczowych stanowią istotny

czynnik ryzyka po tym zabiegu operacyjnym. Dodać należy, że ok. 2-6% przypadków RJG współistnieje z nowotworami w innych lokalizacjach, u mężczyzn najczęściej z rakiem żołądka, u kobiet z rakiem piersi i narządów rodnych. Zmiany te występują przede wszystkim metachronicznie, rzadziej synchronicznie. Zaznaczyć należy, że ryzyko ponownego zachorowania jest również znacznie większe u pacjentów z RJG w wywiadzie [21, 23, 28, 29, 30].

Czynniki ryzyka zewnętrzne, środowiskowe podzielić można na 2 kategorie – związane ze stylem życia oraz związane z sytuacją socjoekonomiczną. Czynniki związane ze stylem życia to przede wszystkim nawyki żywieniowe, a więc dieta bogata w czerwone mięso, tłuszcze nasycone, ubogobłonnikowa, bogata w żelazo oraz witaminę E, żywność modyfikowana genetycznie, grillowana z obecnością nitrozoamin, wysoko przetworzona, zawierająca metale ciężkie i fenole typu dioksyn, stabilizowana i konserwowana chemicznie. Wymienione składniki żywienia wydłużają pasaż przez jelito grube. Wywierają one bezpośrednie działanie poprzez kontakt karcinogenów z błoną komórkową oraz działanie pośrednie poprzez zwiększenie produkcji kwasów tłuszczowych, co niekorzystnie wpływa na jelitową florę bakteryjną, indukując syntezę prekursorów związków rakotwórczych. Te działania mogą być potęgowane niekorzystnym wpływem bakterii beztlenowych – *Clostridium* spp. i *Bacteroides* spp. W patogenezie RJG ważną rolę odgrywają procesy wolnorodnikowe – reaktywne formy tlenu w jądrach komórkowych prowadzą do translokacji genów, powstawania dimerów nukleotydowych i aktywacji protoonkogenów. W tym patomechanizmie rolę odgrywa dieta z niewielką zawartością witamin A, D, C oraz minerałów śladowych i folianów – przede wszystkim wapnia, selenu, cynku, miedzi i manganu, a więc związków odpowiedzialnych za aktywną obronę antyoksydacyjną oraz procesy ochrony i naprawy komórek, jak również hamujących proliferację komórek nabłonka krypt JG. Do czynników ryzyka związanych ze stylem życia zaliczamy również otyłość (głównie centralną), palenie tytoniu, alkohol, nawykowe zaparcia i brak wysiłku fizycznego. Stwierdzono, że u pacjentów z tzw. zespołem metabolicznym (nadciśnienie tętnicze, zwiększony obwód pasa, hipertrójglicydemia, niski poziom cholesterolu HDL, cukrzyca/hiperglikemia) istnieje umiarkowany, pozytywny związek z częstością zachorowania na RJG u mężczyzn. Jeśli chodzi o palenie tytoniu to udowodniono jego związek z powstawaniem gruczolaków jelita, a więc prekursorów RJG. W tych przypadkach okres indukcji genetycznej pomiędzy ekspozycją a diagnozą trwa ok. 3 do 4 dekad, zaś obecnie w USA przyjmuje się, że 1 na 5 przypadków RJG może być związanych z paleniem tytoniu. Stwierdzono również, że suplementacja hormonalna estrogenami i progesteronem (nie w przypadku samego estrogenu) w okresie postmenopauzalnym zmniejsza częstość zachorowania na RJG [12, 16, 31, 32, 33, 34, 35]. Poza estrogenami zidentyfikowano wiele substancji, mających działanie chemoprewencyjne w genecie RJG. Należą do nich: sulforafan zawarty w kalafiorze i brokułach, fenylobutyrat zawarty w błonniku pokarmowym, niesteroidowe leki przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy, celekoksyb i rofekoksyb, sulindak). Wśród innych substancji podkreśla się rolę resweratolu zawartego w skórce czerwonych winogron, jagodach i orzeszkach ziemnych, metforminy, mesalazyny, wapnia, probiotyków, galusanu

epigalokatechiny (zawarty w zielonej herbacie), hesperydyny, zawartej w owocach cytrusowych, witaminy D3, kurkuminy czy apigeniny zawartej w czosnku [16, 28, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42].

Czynniki ryzyka zachorowania na RJG związane z sytuacją socjoekonomiczną to: wiek, rasa biała, przynależność do niektórych społeczności etnicznych – Żydzi, kobiety po licznych porodach, zanieczyszczenie środowiska – np. azbest, promieniowanie jonizujące, fenole. Najwyższą zachorowalność na RJG stwierdza się w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych (46,3-51,7/100 tys.), umiarkowaną w Europie Południowej i Wschodniej (23,6-33,8/100 tys.), a najniższą w Afryce (1,6-5,9/100 tys.). W epidemiologicznych analizach porównawczych, przeprowadzonych na emigrantach z krajów o wysokim bądź niskim ryzyku zachorowania udowodniono, że za 80% zachorowań na RJG odpowiedzialne są czynniki środowiskowe [12, 19, 29, 43, 44].

## **2.5. Objawy kliniczne**

Nowotwór JG przebiega z reguły bezobjawowo, objawy pojawiają się relatywnie późno w rozwoju choroby i są początkowo dość niespecyficzne [16]. Objawy kliniczne RJG zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Guz w obrębie wstępnicy najczęściej wiąże się z niedokrwistością, osłabieniem i obecnością ciemnej krwi w stolcu. Nowotwór w obrębie poprzecznicy manifestuje się częściej bólami brzucha. Zmiany w zstępnicy i esicy wiążą się z występowaniem krwi w stolcu, natomiast odbytnicy z krwawieniem, uczuciem niepełnego wypróżnienia się, bolesnym oddawaniem stolca, bólem brzucha, osłabieniem oraz długotrwałym naprzemiennym występowaniem biegunek i zaparć [1, 45, 46]. Symptomatologię ze względu na lokalizację guza w prawej bądź lewej połowie JG przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Objawy raka jelita grubego w zależności od lokalizacji guza. Źródło: [28].

<b>Objawy</b>	<b>Lewa połowa jelita grubego (%)</b>	<b>Prawa połowa jelita grubego (%)</b>	<b>łącznie (%)</b>
<b>Krwawienie utajone</b>	76	76	76
<b>Bóle brzucha</b>	57	60	59
<b>Zmiana rytmu wypróżnień</b>	60	37	56
<b>Krwawienie jawne</b>	66	14	52
<b>Chudnięcie</b>	35	42	36
<b>Niedokrwistość</b>	25	74	34
<b>Wyczuwalny guz</b>	8	32	14
<b>Wzdęcie brzucha</b>	12	16	13
<b>Brak łaknienia</b>	8	26	11
<b>Gorączka</b>	10	12	11
<b>Niedrożność</b>	7	5	6

W badaniach populacyjnych w Wielkiej Brytanii wykazano, że krwawienie z odbytu oraz zmiana zwyczaju wypróżnień (luźne stolce i zwiększenie liczby defekacji) to objawy wysokiego ryzyka zachorowania na RJG. Z kolei w innym badaniu brytyjskim udowodniono, że krwawienie z odbytu, utrata wagi, ból brzucha, biegunki, zaparcia, nieprawidłowy wynik badania odbytu, niski poziom hemoglobiny, pozytywny wynik testu na krew utajoną w kale są niezależnie związane z tym nowotworem. Istotność tych objawów wzrastała u chorych > 70 r.ż. oraz przy występowaniu objawów w zespołach [45, 46, 47, 48]. Krwawienie z odbytu okazuje się najczęstszym początkowym objawem związanym z rakiem odbytnicy, a jego obecność wiąże się z występowaniem choroby w niższym stadium zaawansowania. Pojawienie się krwawienia z odbytu w połączeniu ze zmianą rytmu wypróżnień występuje częściej u chorych z RJG niż samo krwawienie. Anemia, występująca głównie u chorych z guzami prawej połowy okrężnicy, świadczy o większym zaawansowaniu choroby i związana jest ze zwiększoną śmiertelnością [49, 50, 51, 52, 53]. Porównując objawy pochodzące z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak: zmiana zwyczaju wypróżnień, ból brzucha, nietrzymanie stolca, uczucie parcia, obecność śluzu w odbycie stwierdzana podczas badania per rectum, krwawienie z odbytu, zmiany produkcji gazów, uczucie wzdęcia, anoreksja, utrata wagi, złe samopoczucie w grupie chorych na RJG z grupą kontrolną w dwóch przedziałach wiekowych (powyżej 70 r.ż. i poniżej 70 r.ż.) udowodniono, że w grupie chorych poza wzdęciami występowały znacznie częściej wszystkie analizowane objawy. Udowodniono również, że objawy dotyczące przewodu pokarmowego są dość powszechne i częstsze u osób po 70 roku życia [54]. Objawami często występującymi przed pojawieniem się stanu nagłego, wymagającego interwencji chirurgicznej (perforacja, niedrożność), są utrata wagi, ból brzucha i biegunka. Dość często pacjenci zgłaszają się z takimi właśnie objawami do lekarza rodzinnego ok. miesiąc przed wystąpieniem stanu nagłego. Stany nagłe częściej związane są

z występowaniem nowotworu w okrężnicy – warto więc zwrócić uwagę na anemię, jako objaw związany z nowotworem w tej lokalizacji [55]. Pomimo, że u mężczyzn RJG występuje częściej, to u kobiet częściej manifestują się objawy kliniczne. Dodatkowo wystąpienie objawów w kombinacjach podwaja ryzyko zachorowania w stosunku do wystąpienia tylko jednego z nich [56]. Udowodniono, że długość występowania objawów nie ma związku ze stadiem zaawansowania raka [57].

## **2.6. Metody diagnostyczne oraz ocena klinicznego stopnia zaawansowania**

Podstawę postawienia diagnozy stanowi endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia), która umożliwia wykrycie guza oraz pobranie wycinków, jednocześnie umożliwiając kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne). W ostatnich latach znaczenie zyskują mniej inwazyjne od kolonoskopii metody, takie jak kolonografia (wirtualna kolonoskopia) metodą tomografii komputerowej (TK). Istotnym elementem na początku procesu leczniczego jest oznaczenie stężenia antygenu karcinoembrionalnego (CEA) u każdego chorego. Poziom ten istotny jest głównie nie jako element mówiący o zaawansowaniu choroby, ale jako wyjściowy próg stanowi punkt odniesienia w monitorowaniu choroby. Jego czułość w I i II stopniu zaawansowania wynosi 36%, w III 74%, a w nowotworze przerzutowym 83% przy poziomie 2,5 mg/dl przyjętym jako górna granica normy [16, 28, 46].

Badanie diagnostycznym używanym jako jeden z testów przesiewowych jest badanie kału na krew utajoną (ang. FOBT) w wersji chemicznej lub immunohistochemicznej – badaniu należy poddać 2 próbki z 3 kolejnych stolców, pozytywny wynik chociaż 1 z 6 próbek (występuje u 1-5% pacjentów) stanowi wskazanie do kolonoskopii. U 10% z dodatnim testem stwierdza się raka inwazyjnego, u 20-30% z rakiem proces jest zaawansowany. Wadą jest niska czułość – wynik ujemny otrzymuje się nawet u 75% chorych z RJG [12, 16, 26, 28, 46, 58, 59]. W ostatnich latach obserwowany jest szybki rozwój badań mających na celu identyfikację nowych, przydatnych i skutecznych zwłaszcza w skriningu RJG markerów. Obiecującym markerem wydaje się być dimerowy izoenzym kinazy pirogronianowej (M2-PK), którego stwierdzenie w kale umożliwia identyfikację dzielących się komórek nowotworowych. Monitorowanie poziomu M2-PK jest pozytywnie skorelowane ze stopniem zaawansowania schorzenia podstawowego, a jego czułość w diagnostyce RJG szacowana jest na 68,8-91%, ze swoistością na poziomie 71,9-100% [12, 46, 60, 61].

Obok postawienia diagnozy coraz bardziej istotne stają się właściwe przedoperacyjne określenie stopnia zaawansowania nowotworu, szczególnie w obliczu nowych i coraz skuteczniejszych metod leczenia okołoperacyjnego. Stopień zaawansowania określa się, wykonując w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji guza następujące badania obrazowe: badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej i miednicy mniejszej, TK jamy brzusznej i miednicy mniejszej (ocena przerzutów, ocena węzłów krezki i okolicy guza oraz węzłów zaotrzewnowych, wielkość guza i naciekanie struktur

okolicznych); rentgenogram i/lub TK klatki piersiowej (przerzuty odległe); endoskopowe USG; rezonans magnetyczny – głębokość nacieku w ścianie odbytnicy, ocena węzłów mezorektum oraz nacieku na narządy sąsiednie, określenie wskazań do radioterapii przedoperacyjnej [28, 46].

Każdy pacjent ze zdiagnozowanym, potencjalnie resekcyjnym ROK powinien mieć wykonane TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej celem oceny zarówno lokalnego zaawansowania jak i stanu węzłów chłonnych, przerzutów odległych czy stopnia zagrożenia powikłaniami ostrymi, takimi jak niedrożność. Inaczej ustala się zakres badań u chorych z przerzutami odległymi. Przy podejrzeniu przerzutów i niejasnym obrazie TK oraz braku możliwości jednoznacznej weryfikacji miejsce znajduje badanie pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET-TK). Badanie to powinno być także wykonane przed ostateczną kwalifikacją do zabiegu operacyjnego u chorych z potencjalnie resekcyjnymi przerzutami w TK celem wykluczenia innych, niewidocznych ognisk przerzutowych. Rola PET-TK, szczególnie w monitorowaniu leczenia i ocenie nawrotów, przy wzroście dostępności do tego badania, będzie rosła [28, 46].

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ang. European Society of Medical Oncology – ESMO), każdy chory z ROK w ramach klinicznej oceny stopnia zaawansowania powinien mieć:

- Szczegółowo zebrany wywiad, z uwzględnieniem rodzinnego wystąpienia RJG, polipów oraz innych nowotworów.
- Badanie kliniczne, szczególnie w kierunku hepatomegalii, wodobrzusza, limfadenopatii. U kobiet konieczne wykluczenie synchronicznych nowotworów piersi, jajnika, endometrium.
- Pełną kolonoskopię lub proktosigmoidoskopię w połączeniu z wlewem kontrastowym (przy wykluczeniu niedrożności i perforacji).
- RTG klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej jako badania wystarczające.

Wykonanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej jest jednak bardziej odpowiednim postępowaniem. Rezonans magnetyczny może być zastosowany przy bardziej zaawansowanej chorobie, jego użycie ogranicza się jednak raczej do przypadków raka odbytnicy. Badanie PET-TK czy immunoscyntygrafia jako metody w trakcie oceny przydatności klinicznej powinny być wykorzystywane raczej w przypadkach wątpliwych, do odróżnienia blizny od guza po poprzednim zabiegu czy radioterapii. PET-TK zastosowanie powinien znaleźć również u chorych z przerzutami, głównie w wątrobie, kwalifikowanym do zabiegu operacyjnego, dla wykluczenia innych ognisk choroby.

- Śródoperacyjną ocenę stopnia zaawansowania (u chorych zakwalifikowanych do zabiegu): dokładna ocena wątroby (wraz z USG śródoperacyjnym, które umożliwi wykrycie ukrytych zmian u 15% chorych, u 5% zmiany te są pojedyncze i możliwe jest wykonanie jednoczasowej resekcji), węzłów chłonnych, miejscowego zaawansowania guza – grubości nacieku ściany, nacieku narządów sąsiednich. Zabieg operacyjny wymaga resekcji odpowiedniej liczby węzłów – przynajmniej 12

(zwłaszcza zmiany wczesne – odpowiednia limfadenektomia znacząco poprawia w tej grupie prognozę) [16].

## 2.7. Klasyfikacje oraz metody oceny histopatologicznej raka jelita grubego

RJG z morfologicznego punktu widzenia to gruczolakorak zbudowany ze struktur cewkowych. Postacie takie jak rak sygnetowatokomórkowy, czy rzadko spotykany drobnokomórkowy charakteryzują się gorszym rokowaniem. Lokalizacyjnie guz pierwotny najczęściej znajduje się w odbytnicy (30-50%), esicy (15-20%), wstępnicy (14%), poprzecznicy (9%) i zstępnicy (6%) [28]. Decyzje terapeutyczne do niedawna podejmowano w oparciu o klasyfikację Dukes'a czy jej modyfikację według Astler'a-Coller'a (Tabela 2.).

Tabela 2. Klasyfikacje zaawansowania raka jelita grubego według Dukes'a i według Astler'a-Coller'a

Klasyfikacja według Dukes'a		Zmodyfikowana klasyfikacja według Astler'a-Coller'a	
<b>A</b>	rak nie przekracza ściany jelita	<b>A</b>	rak ograniczony do błony śluzowej
<b>B</b>	rak przekracza ścianę jelita do surowicówki lub tkanki tłuszczowej okołodbytniczej	<b>B1</b>	rak dochodzi do błony mięśniowej ale jej nie przekracza
		<b>B2</b>	rak nacieka całą ścianę jelita, bez zajęcia węzłów chłonnych
		<b>B3</b>	rak nacieka narządy sąsiednie, bez zajęcia węzłów chłonnych
<b>C</b>	przerzuty w węzłach chłonnych	<b>C1</b>	jak w B1, ale z zajęciem węzłów chłonnych
		<b>C2</b>	jak w B2, ale z zajęciem węzłów chłonnych
		<b>C3</b>	jak w B3, ale z zajęciem węzłów chłonnych
<b>D</b>	przerzuty odległe	<b>D</b>	przerzuty odległe

Obecnie zgodnie z aktualizowanymi kilka razy w roku zaleceniami amerykańskich ekspertów (ang. The National Comprehensive Cancer Network – NCCN) ocena preparatu pooperacyjnego musi umożliwiać określenie cech klasyfikacji Tumor Node Metastasis (ang. TNM – Tabele 3., 4. i 5.), gdzie cecha T określa wielkość guza, cecha N mówi o stopniu zajęcia węzłów chłonnych, a cecha M o obecności przerzutów odległych. TNM jest systemem podwójnym, odnoszącym się do klinicznego (cTNM) i histopatologicznego (pTNM) zaawansowania nowotworu. Obecnie obowiązująca jest siódma edycja klasyfikacji TNM z 2010 według Amerykańskiego Komitetu do Walki z Rakiem (ang. American Joint Committee on Cancer – AJCC) [46, 62].



Tabela 3. Klasyfikacja TNM – 7. Edycja według AJCC

<b>Guz pierwotny</b>	
<b>Tx</b>	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
<b>T0</b>	Brak cech guza pierwotnego
<b>Tis</b>	Rak in situ (wewnątrz nabłonkowy lub naciekający błonę podstawną)
<b>T1</b>	Guz nacieka warstwę podśluzową
<b>T2</b>	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą
<b>T3</b>	Guz przekracza błonę mięśniową właściwą, naciekając warstwę podsukowiczą oraz tkanki okołokręnicze lub okołodbytnicze
<b>T4a</b>	Guz nacieka powierzchnię otrzewnej trzewnej
<b>T4b</b>	Guz bezpośrednio nacieka lub przylega do innych narządów lub struktur
<b>Regionalne węzły chłonne</b>	
<b>Nx</b>	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
<b>N1</b>	Przerzuty w 1 – 3 węzłów chłonnych
<b>N1a</b>	Przerzut w 1 węźle chłonnym
<b>N1b</b>	Przerzuty w 2 – 3 węzłach chłonnych
<b>N1c</b>	Depozyty nowotworowe w warstwie podsukowiczej lub w niepokrytych otrzewną tkankach okołokręniczych lub okołodbytniczych, bez przerzutów do węzłów
<b>N2</b>	Przerzuty w 4 lub więcej węzłach chłonnych
<b>N2a</b>	Przerzuty w 4 – 6 węzłach chłonnych
<b>N2b</b>	Przerzuty w $\geq 7$ węzłach chłonnych
<b>Przerzuty odległe</b>	
<b>M0</b>	Nie stwierdza się przerzutów odległych
<b>M1a</b>	Przerzuty odległe ograniczone do 1 narządu
<b>M1b</b>	Przerzuty odległe do > 1 narządu lub przerzuty do otrzewnej

Tabela 4. TNM – stopnie zaawansowania

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
	T2	N1a	M0
	T2	N1b	M0
<b>IIIB</b>	T1	N2b	M0
	T2	N2a	M0
	T2	N2b	M0
	T3	N1a	M0
	T3	N1b	M0
	T3	N2a	M0
	T4a	N1/N1c	M0
<b>IIIC</b>	T3	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4a	N2b	M0
	T4b	N1 – N2	M0
<b>IVA</b>	każdy T	każdy N	M1a
<b>IVB</b>	każdy T	każdy N	M2b

Tabela 5. Porównanie klasyfikacji Dukes'a, Astler'a-Coller'a oraz 7. Edycji TNM

<b>Klasyfikacja według Dukes'a</b>	<b>Zmodyfikowana klasyfikacja według Astler'a-Coller'a</b>	<b>7. edycja TNM</b>
A	A	I
A	B1	I
B	B2	IIA
B	B2	IIB
B	B3	IIC
C	C1	IIIA lub IIIB
C	C2	IIIB lub IIIC
C	C3	IIIC
D	D	IVA i IVB

Dodatkowo, zgodnie z zaleceniami ESMO i NCCN, badanie histopatologiczne powinno zawierać ocenę inwazji naczyń, nacieku tkanki okołonnerwowej, radykalności resekcji (cecha R), łącznie z podaniem marginesów chirurgicznych (proksymalny, dystalny i okrężny). Wskazane jest dodatkowo umieszczenie informacji o stopniu złośliwości histologicznej nowotworu, wielkości marginesu radialnego oraz odsetka żywych komórek nowotworowych u pacjentów po przedoperacyjnej chemioterapii (CHTH). Przedrostka „p” używa się dla oceny histopatologicznej stopnia zaawansowania, przedrostek „yp” (ypTNM) oznacza staging patologiczny, ale u chorych po leczeniu neoadjuwantowym. W ROK margines okrężny oznacza najmniejszy margines do granicy guza w miejscu niepokrytym błoną surowiczą czy otrzewną (od przestrzeni zaotrzewnowej). Margines okrężny powinien być oceniony we wszystkich odcinkach okrężnicy niepokrytych otrzewną. Pozytywny margines okrężny jest negatywnym czynnikiem prognostycznym w zakresie wznowy miejscowej (38,2% przy pozytywnym marginesie a 10% przy negatywnym) i przeżyć całkowitych. W kontekście radykalności resekcji R0 oznacza resekcję radyklaną bez komórek nowotworu w żadnym z marginesów, R1 – oznacza zabieg nieradykalny w ocenie mikroskopowej, zaś resekcja R2 odnosi się do sytuacji, w której pozostawione zostają makroskopowo zmienione przez nowotwór tkanki. Dodatkową istotną cechą ocenianą według najnowszej klasyfikacji TNM są pozawęzłowe depozyty nowotworowe, zwane również depozytami okołowęzłowymi czy guzkami satelitarnymi. Zmiany te określone są jako nieregularne depozyty nowotworowe zlokalizowane w tkance okołookrężniczej lub okołodbytnicznej, w których nie stwierdza się utkania węzła chłonного, ale które znajdują się w obrębie drenażu limfatycznego guza pierwotnego. Zmian tych nie klasyfikuje się jako WCH całkowicie zmienionych przerzutowo. Większość z nich wywodzi się z miejsc bezpośredniej inwazji naczyń czy, rzadziej, nerwów. Stwierdzenie depozytów nowotworowych związane jest ze znacznym pogorszeniem przeżyć wolnych od choroby oraz przeżyć całkowitych (w grupie N0 przy stwierdzeniu depozytów 5-letnie przeżycia spadają z 91,5% do 37%) [16, 28, 46].

Bardzo istotna jest ocena węzłów, których, zgodnie z zaleceniami ESMO, NCCN i Polskiej Unii Onkologii (PUO), opisanych w preparacie powinno być minimum 12. Wykazano, że im większa ilość zbadanych WCH, tym dłuższe są przeżycia pacjentów, zarówno w grupie z jak i bez przerzutów w UCH [16, 28, 63]. Nie do końca poznano mechanizm tej korelacji. Pierwotnie sugerowano, że analiza większej liczby węzłów prowadzi do dokładniejszej oceny stopnia zaawansowania i lepszej kwalifikacji do dalszego leczenia – nie potwierdziły tego najbardziej aktualne doniesienia. Ważniejszy wydaje się fakt, że rozległość i jakość leczenia chirurgicznego ma wpływ na zakres zbadanych WCH. Liczba węzłów okazuje się także zmienna w zależności od wieku pacjenta, jego płci oraz zaawansowania i lokalizacji guza. Koreluje ona także ze stopniem odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi – w grupie chorych z większą odpowiedzią immunologiczną przeciwko guzowi łatwiej odnaleźć WCH i dlatego ci chorzy mają lepszą prognozę. Podaje się także związek zakresu zbadanego materiału węzłowego z biologią guza – chorzy z niestabilnością mikrosatelitarną mają większą liczbę badanych WCH oraz

lepsze przeżycia [16, 28, 63, 64, 65]. Liczba przebadanych węzłów może mieć szczególne znaczenie w niektórych sytuacjach klinicznych, np. w guzach T4, w celu zapewnienia optymalnej oceny stopnia zaawansowania (większe ryzyko przerzutów do UCH). Podobnie u chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych (pN0) – grupę, w której nie stwierdzając przerzutów do węzłów oceniono ich poniżej 12 traktuje się jako ocenioną suboptymalnie i zaleca się traktować ją jako grupę zwiększonego ryzyka [16, 28, 46, 66]. Niestety w codziennej praktyce klinicznej okazuje się, że zalecenia dotyczące adekwatnej limfadenektomii nie są przestrzegane i nawet ponad 50% analizowanych preparatów zawiera mniejszą od 12 liczbę węzłów [67].

W związku z coraz szerszym stosowaniem terapii z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, w przypadku RJG szczególnie przeciwciał przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor – EGFR), u chorych na nowotwór w stadium IV zachodzi potrzeba zbadania czynnika predykcyjnego dla tej terapii – określenie stanu genu KRAS metodami molekularnym (wykluczenie mutacji aktywujących w kodonie 12. oraz 13.), jak również immunohistochemicznego potwierdzenia obecności białka EGFR w minimum 1% komórek nowotworowych [28].

## **2.8. Leczenie raka okrężnicy w zależności od stadium zaawansowania**

Zasadniczą metodą terapii w ROK jest leczenie chirurgiczne, uznawane za radykalne także w pewnej grupie chorych z przerzutami odległymi. CHTH uzupełniająca zdecydowanie zwiększa odsetek wyleczeń w grupie z dużym ryzykiem nawrotu, natomiast jako leczenie paliatywne znacznie wydłuża czas życia. Rola radioterapii w leczeniu chorych z ROK, w przeciwieństwie do raka odbytnicy, jest marginalna [28, 46]. Postępowanie lecznicze ustala się w zależności od stopnia zaawansowania i technicznych możliwości wykonania resekcji.

### *Rak w polipie*

Po zdiagnozowaniu raka w obrębie polipa każdorazowo, jeśli istnieją warunki, wykonać powinno się całkowitą endoskopową polipektomię. Wymagana jest dokładna analiza materiału wraz z histopatologiem, celem dokładnej oceny histologicznych czynników ryzyka. Podejmowanie decyzji o leczeniu operacyjnym opiera się analizując niepewności związane z przebiegiem choroby oraz ryzyko operacyjne. Wśród niekorzystnych czynników ryzyka najważniejsze to stopień 4 inwazji polipa, czyli naciek błony podśluzowej ściany jelita poniżej polipa oraz obecność komórek nowotworowych w linii cięcia. Pod uwagę należy wziąć również inwazję naczyń krwionośnych i limfatycznych czy niski stopień zróżnicowania (G3) nowotworu. Stworzono kilka systemów oceny zaawansowania do oceny agresywności polipów, takich jak ocena nacieku warstwy podśluzowej (sm1, sm2, sm3 – naciek w obrębie powierzchniowej, środkowej czy głębokiej trzeciej grubości podśluzówki), naciek szypuły

polipa czy ocenę nacieku całej grubości mięśniówki śluzówki. Jeśli niekorzystne czynniki histologiczne obecne są w obrębie polipa z rakiem u pacjenta ze średnim ryzykiem operacyjnym, wówczas zaleca się odcinkową resekcję chirurgiczną. Endoskopowa polipektomia z odpowiednim programem badań kontrolnych jest wystarczająca w przypadku uszypułowanych polipów z rakiem w obrębie głowy polipa i bez niekorzystnych czynników ryzyka. Podobnie leczone mogą być zmiany z naciekiem w obrębie szypuły, ale z czystymi marginesami polipektomii i korzystnymi czynnikami histologicznymi. Uszypułowane raki w formie polipowatej leczone są według tych samych kryteriów jak uszypułowane polipy z rakiem. Rak inwazyjny w nieuszypułowanej zmianie polipowatej zwykle traktowany jest jako polip z 4 stopniem inwazji. W związku z tym i tutaj u pacjentów ze średnim ryzykiem operacyjnym zalecanym leczeniem jest resekcja [16, 28].

#### *Zlokalizowana choroba nowotworowa*

Celem operacji jest szerokie usunięcie zajętego segmentu JG wraz z regionalnym UCH. Zakres resekcji determinowany jest unaczynieniem oraz dystrybucją regionalnych WCH. Każdorazowo zabieg powinien obejmować minimum fragment okrężnicy z marginesem 5 cm po każdej ze stron guza. W ROK w zależności od lokalizacji guza i unaczynienia jelita wykonuje się resekcję odcinkową, hemikolektomię, hemikolektomię poszerzoną lub kolektomię. Oprócz usunięcia właściwego zakresu regionalnego, krezkowego splotu chłonnego, usunąć należy wszystkie podejrzane WCH, oraz ewentualne inne zmiany leżące poza granicami resekcji [16, 28].

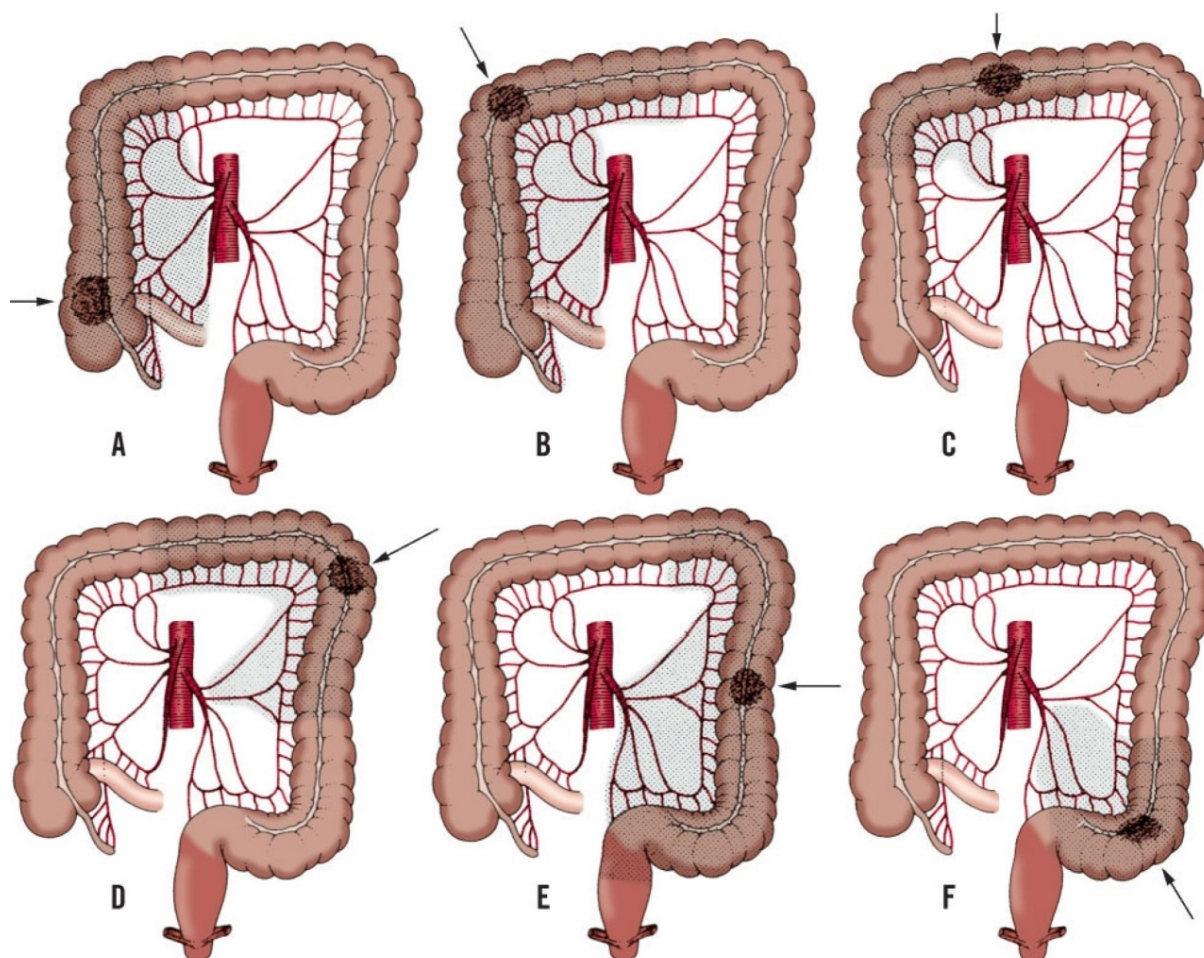
Coraz większą akceptację zdobywają zabiegi minimalnie inwazyjne – laparoskopowe resekcje okrężnicy (operacje laparoskopowe oraz zabiegi hybrydowe – z asystą laparoskopową). Zabiegi te dają mniejsze dolegliwości bólowe po zabiegu, szybszą rehabilitację, krótszy okres niedrożności pooperacyjnej i pobytu w szpitalu, lepszy efekt kosmetyczny. Bezpośredni koszt wykonania procedury jest jednak większy w porównaniu do klasycznej chirurgii. Zabiegi takie są coraz częściej stosowane w przypadkach raka w małym stopniu zaawansowania lub w przypadku profilaktycznej kolektomii. Zastosowanie znajdują przede wszystkim w nowotworach lewej połowy okrężnicy. W rakach w obrębie prawej części jelita grubego korzyść wydaje się mniej oczywista – celem wykonania ręcznego zespolenia wykonywana jest (w mniejszym lub większym zakresie) laparotomia. Wyniki leczenia, w odniesieniu do powikłań po zabiegu i przeżyć są w wyspecjalizowanych ośrodkach podobne w porównaniu do klasycznego podejścia [16, 28].

Rodzaje zabiegów operacyjnych na JG w zależności od lokalizacji guza i sytuacji klinicznej (Rycina 8.):

- Hemikolektomia prawostronna (wycięcie prawej połowy okrężnicy): zabieg wykonywany przy nowotworach kątnicy i wstępnicy, obejmuje podwiązanie naczyń krętniczko-kątnicznych, okrężniczych prawych oraz prawych gałęzi naczyń okrężniczych środkowych (Rycina 8A.).
- Poszerzona hemikolektomia prawostronna (usunięcie kątnicy, wstępnicy i poprzecznicy): zabieg wykonywany w rakach okolicy zagięcia wątrobowego ze względu na możliwość przerzutów

w węzłach chłonnych naczyń okrężniczych środkowych, poza standardowym zakresem obejmuje podwiązanie naczyń okrężniczych środkowych (Rycina 8B.).

- Transversektomia (wycięcie poprzeczny): zabieg wykonywany w przypadku lokalizacji guza w środkowej części okrężnicy, podwiązaniu podlega tętnica okrężnicza środkowa – problemem może być wykonanie zespolenia bez dokonywania szerokiej mobilizacji wstępnicy i zstępnicy (Rycina 8C.).
- Poszerzona lewostronna hemikolektomia (usunięcie poprzeczny i zstępnicy): zabieg wykonywany w rakach okolicy zagięcia śledzionowego; podwiązaniu podlega tętnica okrężnicza lewa oraz lewa gałąź tętnicy okrężniczej środkowej (Rycina 8D.).
- Hemikolektomia lewostronna (wycięcie lewej połowy okrężnicy): zabieg wykonywany w przypadku nowotworów zstępnicy i niektórych nowotworów esicy (zlokalizowanych w górnym odcinku esicy), polega na zaopatrzeniu tętnicy okrężniczej lewej oraz gałęzi esicznych tętnicy kręzkowej dolnej (Rycina 8E.).
- Sigmoidektomia (wycięcie esicy): zabieg wykonywany przy typowej lokalizacji guza w esicy, podwiązaniu podlegają naczynia kręzkowe dolne (Rycina 8F.).
- Subtotalna kolektomia (prawie całkowite wycięcie okrężnicy): nowotwory synchroniczne, guzy metachroniczne po wcześniejszym częściowym usunięciu okrężnicy, przy niedrożności mechanicznej z perforacją jelita, FAP czy niektóre przypadki HNPCC.
- Operacja Hartmann’a: zabieg operacyjny, w którym usunięty zostaje guz, części dystalna jelita zamykana jest na ślepo, a proksymalna wyłaniana jako stomia: stosowany często przy operacjach ze wskazań nagłych, reoperacjach, złej kondycji pacjenta.
- Poszerzone zabiegi operacyjne: ze względu na poprawę wyników przeżyć odległych zabiegi takie uzasadnione są w miejscowo zaawansowanych nowotworach z naciekiem na narządy sąsiednie (żołądek, jelito cienkie, śledziona, trzustka, nadnercza, nerki, moczowód, pęcherz moczowy, jajniki, macica)
- Kolostomia (przetoka okrężnicza): stałe lub czasowe sztuczne połączenie między światłem jelita a powłokami jamy brzusznej. W niektórych przypadkach element leczenia nowotworów okrężnicy i odbytnicy. Wytworzenie stomii wpływa w istotny sposób na jakość życia chorego oraz możliwości adaptacji psychosocjalnej po zabiegu – przed każdym zabiegiem na jelicie grubym chory powinien zostać poinformowany o możliwości stomii oraz wyrazić na nią zgodę pisemną. Ważne jest przedoperacyjne, właściwe wyznaczenie miejsca stomii, której otwór powinien przechodzić przez mięsień prosty, w odpowiedniej odległości od cięcia operacyjnego, blizn i zniekształceń skórnych. Powinien być umiejscowiony na fałdzie skórny (ważne u osób otyłych) [28].



Rycina 8. Zakresy resekcji okrężnicy w poszczególnych lokalizacjach nowotworu: a – hemikolektomia prawostronna; B – poszerzona hemikolektomia prawostronna; C – transversektomia; D – poszerzona hemikolektomia lewostronna; E – hemikolektomia lewostronna; F – sigmoidektomia. Źródło: [2].

Niedrożność spowodowana nowotworem stanowi bezwzględne wskazanie do leczenia operacyjnego w trybie nagłym lub przyspieszonym (korzystniejsza opcja). Niedrożność JG spowodowana jest najczęściej guzami esicy lub zagięcia śledzionowego, zaś jelita cienkiego przy nacieku zastawki Bauchina. Niedrożność może doprowadzić do perforacji – najczęściej w kątnicy, zwykle jednak narasta powoli. Zabieg w niedrożności nowotworowej może być 1 lub 2-etapowy. Procedury 2-etapowe obejmują w pierwszym etapie założenie kolostomii, a w drugim wykonanie resekcji lub w pierwszym etapie operację Hartmanna a w drugim zamknięcie kolostomii i odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego. Alternatywnym postępowaniem jednoetapowym jest wykonanie subtotalnej kolektomii z zespoleniem krętniczno-odbytniczym lub wykonanie śródoperacyjnego płukania jelita i segmentalnej resekcji okrężnicy. Stentowanie endoskopowe zastosować można przy niedrożności w raku zagięcia esiczo-odbytniczego. Niedrożność nowotworowa przy rakach prawej połowy okrężnicy może być leczona jednoetapowo resekcją z jednoczasowym zespoleniem [16, 28].

Ogólne schematy leczenia w zależności od zaawansowania choroby zlokalizowanej:

- Stadium 0 → wycięcie miejscowe / polipektomia lub resekcja segmentowa przy większych zmianach, zdyskwalifikowanych od zabiegów lokalnego wycięcia.
- Stadium I → szeroka resekcja chirurgiczna z zespoleniem.
- Stadium II → szeroka resekcja chirurgiczna z zespoleniem, u pacjentów wysokiego ryzyka (omówione w podrozdziale 2.9.) ew. adjuwantowa CHTH; w miarę możliwości kwalifikowanie chorych do programów klinicznych oceniających leczenie adjuwantowe w tej grupie zaawansowania.
- Stadium III → szeroka resekcja chirurgiczna z zespoleniem, następnie standardowo adjuwantowa CHTH (leczenie omówione w podrozdziale 2.9.) [16].

#### *Przerzutowy rak okrężnicy*

Zgodnie z literaturą ok. 50-60% chorych z RJG rozwija przerzuty odległe, 80-90% z nich ma przerzutowe zmiany w wątrobie – organ ten jest najczęściej zajmowany przez przerzuty. Przerzuty najczęściej występują metachronicznie, po zakończeniu leczenia lokoregionalnego. Od 20-34% chorych rozwija zmiany przerzutowe w wątrobie synchronicznie – w tym drugim przypadku rokowanie jest gorsze (zmiany są liczniejsze i częściej położone w obu płatach). U pacjentów z przerzutowym RJG w badaniach autopsyjnych stwierdzono, że wątroba jest jedynym miejscem przerzutów u 1/3 z nich. Udowodniono również, że odsetki przeżyć 5-letnich są niskie w grupie chorych z przerzutami do wątroby, niepoddawanych leczeniu chirurgicznemu. W wybranej grupie chorych z izolowanymi przerzutami do wątroby można zaoferować leczenie radykalne, z 5-letnimi przeżyciami wolnymi od choroby na poziomie 20%. Dane te nie są tak obiecujące w przypadku wystąpienia przerzutów pozawątrobowych. W szczególnie wyselekcjonowanych przypadkach, przy niewielkiej liczbie przerzutów pozawątrobowych (głównie po płuc), możliwe jest również uzyskanie długich przeżyć wolnych od choroby [46, 67, 68, 69, 70].

Terapia pacjentów nie rokujących możliwości leczenia chirurgicznego została omówiona w podrozdziale dotyczącym CHTH (Podrozdział 2.9.). W nowotworach stale nieoperacyjnych chirurgia staje się jedną z metod paliatywnych – wykonać można zarówno resekcję jelita, zespolenie omijające, kolostomię czy endoskopowe protezowanie zwężenia [16, 28, 71].

Resekcję powinno się rozważyć przede wszystkim w przypadku pojedynczych lub ograniczonych przerzutów do wątroby – postępowanie takie daje 30-35% szansę na 5-letnie przeżycie (nawet do 50% w niektórych opracowaniach). Podobnie wykonanie resekcji przerzutów do płuc w wybranej grupie pacjentów daje 25-35% szansę na 5-letnie przeżycia. Nie ma sensu wykonywanie częściowej paliatywnej resekcji przerzutów. Alternatywą w wyselekcjonowanych przypadkach wydaje się ablacja prądem o wysokiej częstotliwości. Przy synchronicznych, resekcyjnych przerzutach do wątroby lub płuc wycięcie przerzutów może odbywać się jednocześnie, wraz z resekcją guza



pierwotnego, lub następowo. Przy nieresekcyjnych zmianach przerzutowych do wątroby lub płuc, ale potencjalnie możliwych do resekcji po CHTH, należy rozpocząć leczenie neoadjuwantowe od CHTH, co 2 – 3 miesiące dokonując oceny odpowiedzi z rozważeniem zabiegu radykalnego (omówienie także w podrozdziale 2.9. dotyczącym CHTH). Resekcja powinna być wykonana w momencie, w którym przerzuty są lub stają się resekcyjne – w takiej sytuacji przedłużanie CHTH prowadzi do niepotrzebnego wzrostu powikłań po zabiegach. Liczba powikłań po zabiegach bardziej związana jest z długością CHTH niż z rodzajem zastosowanego leczenia. Kryteria resekcyjności przerzutów do wątroby nie są standardowe i zmieniają się znacznie w przeciągu ostatnich lat. Resekcyjność w sposób oczywisty związana jest z doświadczeniem chirurga i zespołu multidyscyplinarnego, jak również często z odpowiedzią na poprzednie leczenie indukcyjne. Resekcje mogą być mnogie, pod warunkiem, że pozostawiona będzie wystarczająca ilość zdrowego miększu wątroby (>30%) oraz zabieg nie jest za bardzo ryzykowny ze względu na lokalizację zmian. Pod uwagę powinny być brane inne czynniki, takie jak obecność nowotworu o niepewnej resekcyjności w lokalizacji pozawątrobowej czy też niekorzystna biologia guza.

Dodatkowo w przypadku choroby przerzutowej zlokalizowanej wyłącznie w wątrobie istnieje możliwość wykorzystania innych technik. Po resekcji wątroby zastosować można CHTH dowątrobową poprzez założony w trakcie zabiegu operacyjnego do tętnicy wątrobowej port lub pompę, przez którą w sposób bezpośredni podaje się cytostatyki. Postępowanie takie w porównaniu z systemową CHTH daje dłuższe przeżycia całkowite i wolne od choroby. Ze względu na skomplikowanie metody jej zastosowanie powinny być bardzo selektywne i odbywać się w wyspecjalizowanych jednostkach [46, 72, 73].

Kolejną wprowadzaną metodą jest radioterapia wątroby, która odbywać może się na zasadzie radioterapii stereotaktycznej z pól zewnętrznych lub przy wykorzystaniu mikrosfer Itru-90 na zasadzie radioembolizacji. Wykorzystanie mikrosfer w połączeniu z systemową CHTH wydłuża czas do progresji choroby. Naświetlanie z pól zewnętrznych powinno być wykonywane tylko w ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych, przy wykorzystaniu trójwymiarowej radioterapii konformalnej, stereotaktycznych procedur radiochirurgicznych oraz radioterapii z modulacją intensywności wiązki [46, 74, 75].

Kolejnym postępowaniem w przypadku przerzutów do wątroby jest ablacja guza. Metoda znajduje zastosowanie u pacjentów, którzy nie mogą być poddani resekcji ze względu na współistniejące obciążenia, lokalizację zmian przerzutowych oraz brak możliwości pozostawienia satysfakcjonującej objętości zdrowego miększu wątroby po resekcji. Większość badań pokazuje niższą ablacji prądami o wysokiej częstotliwości w stosunku do resekcji wątroby w zakresie nawrotów miejscowych i przeżyć 5-letnich. Ponieważ brak jednoznacznych wniosków, czy niższą metodą w porównaniu z resekcją wynika z doboru grup pacjentów, technicznych ograniczeń ablacji, czy też kombinacji tych czynników, obecnie wydaje się zasadne przeprowadzenie badań

randomizowanych celem ostatecznej oceny tej metody. Radioabłacja nie może być substytutem resekcji u pacjentów z całkowicie resekcyjnymi przerzutami [46, 76, 77].

Przerzuty do otrzewnej pojawiają się u 17% chorych na RJG, u 2% będąc jedynym miejscem przerzutów. Podstawowe leczenie to terapia systemowa – z założenia chorzy ci traktowani są paliatywnie, a nie leczniczo – ich czasy przeżyć całkowitych i wolnych od progresji są krótsze niż chorych bez przerzutów otrzewnowych. W ostatnim czasie pojawia się coraz więcej doniesień o chirurgii cytoredukcyjnej, w takich przypadkach w połączeniu z dootrzewnową chemioterapią w hipertermii. Postępowanie takie daje szansę na wydłużenie przeżyć całkowitych, brak jednak dostatecznych dowodów z badań randomizowanych. Dodatkowo chorzy leczeni w taki sposób narażeni są na większą liczbę ciężkich powikłań (23% – 44%) ze śmiertelnością sięgającą 12%, głównie z powodów nieuszczelnności zespołań i perforacji jelit, co znacznie obniża korzyść z przeżyć w kontekście nowotworu. Dlatego leczenie takie nadal traktowane jest jako eksperymentalne, niezalecane standardowo poza badaniami klinicznymi [46, 78, 79, 80].

W niektórych przypadkach postępowanie chirurgiczne dotyczące zmiany pierwotnej może być niezbędne przed rozpoczęciem innego leczenia przy zagrażającym niedrożnością zwężeniu jelita lub znacznym krwawieniu z guza. W większości sytuacji jednak, przy nieresekcyjnej chorobie przerzutowej leczenie systemowe jest preferowaną i jedyną formą terapii paliatywnej [16, 28, 71].

## **2.9. Chemioterapia w leczeniu adjuwantowym oraz leczenie systemowe przerzutowego raka jelita grubego**

Leczenie adjuwantowe to leczenie stosowane po usunięciu guza pierwotnego mające na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby i śmierci z powodu nowotworu. Każda opcja terapeutyczna, łącznie z samą obserwacją, musi być dokładnie omówiona z chorym, z uwzględnieniem nie tylko stopnia zaawansowania nowotworu, ale również statusu socjoekonomicznego pacjenta, jego wieku, chorób współistniejących czy preferencji chorego. Zasadniczym wskazaniem do leczenia uzupełniającego jest III stopień zaawansowania nowotworu. Pacjenci w tej grupie zawsze poddawani są uzupełniającej CHTH, chyba że występują przeciwwskazania wynikające z chorób współistniejących lub oczekiwanej długości życia [16, 28].

### *Chemioterapia adjuwantowa w III stopniu zaawansowania ROK*

Zastosowanie w III stopniu zaawansowania 6-cio miesięcznej CHTH uzupełniającej zawierającej 5-fluorouracyl (5-Fu) w postaci krótkotrwałych infuzji dożylnych lub wstrzyknień z dodatkiem folinianu wapniowego zmniejsza względne ryzyko wznowy o 45%, a zgonu o 33%, zwiększając odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od choroby z 44% do 62%, a całkowitych z 64% do 76%. Stosowanie 5-Fu w postaci długotrwałych wlewów dożylnych (schemat LVFU2 – 5-Fu z leukoworyną) ma porównywalną

skuteczność przy lepszej tolerancji. Kapecytabina, stosowana przez 24 tygodnie, stała się równie skuteczna jak 5-Fu z folinianem wapnia – stwierdzono wydłużenie czasu wolnego od choroby oraz czasu przeżycia całkowitego przy mniejszej liczbie objawów niepożądanych.

Oksaliplatyna jest jak dotąd jedynym lekiem, który dodany do fluoropirymidyny zwiększył skuteczność leczenia uzupełniającego, przy zwiększeniu jego toksyczności – polineuropatia 3. stopnia występuje u 13% leczonych. Skuteczność ta potwierdzona została w badaniach MOSAIC i NSABP-C07. Schemat FOLFOX-4 (5-Fu, leukoworyna i oksaliplatyna) w porównaniu z LVFU2 zwiększa odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby z 58,9% do 66,4% ( $p=0,005$ ), zmniejsza względne ryzyko wznowy o 22%, a zgonu o 20%. W analizie podgrup wykazano, że korzyść z leczenia odnoszą przede wszystkim pacjenci poniżej 65 r.ż., co może stanowić wskazówkę przy dobieraniu pacjentów do poszczególnych, bardziej intensywnych, schematów leczenia. Na podstawie tych właśnie danych sześciomiesięczne leczenie adjuwantowe schematem FOLFOX-4 w stadium III ROK stało się akceptowanym na całym świecie standardem postępowania [16, 28, 81, 82].

Zastosowanie schematu CAPOX/XELOX (oksaliplatyna z kapecytabiną) w porównaniu z 5-Fu w postaci iniekcji z folinianem wapnia zwiększa odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby z 59,8% do 66,1% ( $p=0,005$ ), zmniejsza względne ryzyko wznowy o 20%, bez wpływu na czas przeżycia całkowitego. Polineuropatia czuciowa przynajmniej 3. stopnia występuje u 11% chorych leczonych tym schematem [16, 28].

Wykorzystanie schematów z irinotekaniem, cetuksymabem i bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia adjuwantowego u chorych w III stopniu zaawansowania nie zwiększa w sposób istotny skuteczności leczenia.

#### *Chemioterapia adjuwantowa w II stopniu zaawansowania raka okrężnicy*

Pacjenci „wysokiego ryzyka” w II stopniu zaawansowania powinni również otrzymać leczenie uzupełniające. Fakt ten i definicja „wysokiego ryzyka” stanowią nadal przedmiot debaty. Wskazanie do CHTH stanowić może cecha T4, a w szczególności T4b (stopień IIC), gdzie prognoza w stosunku do guzów T1 – T3 jest znacznie gorsza. Leczenie takie rozważyć można również przy istnieniu czynników zwiększonego ryzyka – duży stopień złośliwości histologicznej (guzy G2 i G3 w tym samym stopniu zaawansowania charakteryzują się gorszymi przeżyciami 5-letnimi w stosunku do G1). Inne czynniki mające wpływ na prognozę u pacjentów z tym samym stopniem zaawansowania i stopniem złośliwości nowotworu to inwazja naczyń, zjawisko pączkowania guza (ang. tumor budding – mikrodepozyty guza liczące kilka komórek w podścielisku łącznotkankowym od frontu nacieczonego marginesu), zawartość DNA czy indeks znakowanej tymidyny. Z nowszych czynników predykcyjnych najbardziej obiecujące wydają się alleliczna utrata chromosomu 18q (negatywny wpływ na prognozę) oraz niestabilność mikrosatelitarna (pozytywny wpływ na prognozę) – w tej grupie według niektórych doniesień CHTH uzupełniająca fluoropirymidyną może być nieskuteczna. Ze względu na brak jednoznacznego

potwierdzenia dane te nie mogą być podstawą podejmowania decyzji terapeutycznych. Inne badane cechy molekularne to mutacje KRAS, TP53, TGFBR2, DCC czy ekspresja genu TS. Inne cechy mogące mieć wpływ na decyzję o kwalifikacji chorych w stadium II do CHTH to mała liczba usuniętych węzłów chłonnych (<12), zabieg w trybie pilnym – niedrożność, krwawienie z guza, perforacja, inwazja tkanki okołonerkowej. Grupa chorych z ROK w stadium II jest także głównym celem badań nad biopsją węzła wartowniczego (BWW) – w części doniesień opisuje się gorszą prognozę dla pacjentów z mikroprzerzutami (MP) stwierdzonymi w węzłach pobranych podczas mapowania limfatycznego (ML) w stosunku do grupy pN0 po dokładniejszej analizie materiału węzłowego.

Wpływ CHTH adjuwantowej na poprawę rokowania jest niewielki – w metaanalizie wykazano wzrost o 4% 5-letnich przeżyć wolnych od choroby, bez wpływu na czas przeżycia całkowitego. Jeśli leczenie w II stopniu zaawansowania zostaje podjęte, należy stosować głównie schemat LVFU2 [16, 28].

#### *Chemioterapia w przypadku resekcyjnych zmian przerzutowych*

Przy resekcyjnych przerzutach do wątroby wskazana jest okołoperacyjna CHTH według schematu FOLFOX-4 (6 cykli przed i 6 cykli po zabiegu) – poprawia to 3-letni czas wolny od progresji o 7-8%. W przypadku braku możliwości takiego postępowania należy rozważyć leczenie pooperacyjne. Brak dowodów na to, że dodanie leków ukierunkowanych molekularnie, np. przeciwciał anty-EGFR powoduje zwiększenie skuteczności terapii. Czas leczenia systemowego u chorych, u których wykonano radykalne zabiegi operacyjne, nie powinien przekraczać pół roku, zarówno w grupie z pierwotną metastazektomią i następową CHTH, jak i przy metastazektomii poprzedzonej leczeniem systemowym. Rola CHTH uzupełniającej jest niepewna u chorych z przerzutami metachronicznymi [16, 28, 71].

Resekcję, po dyskusji w zespole multidyscyplinarnym, należy rozważyć u chorych z pierwotnie nieresekcyjnymi przerzutami, które zmniejszyły się i uległy potencjalnemu uresekcjowaniu po CHTH – najważniejsze staje się uzyskanie odpowiedzi umożliwiającej wycięcie pierwotnie nieresekcyjnych przerzutów. U pacjentów, u których doszło do całkowitej odpowiedzi radiologicznej ze względu na prawdopodobną obecność choroby mikroskopowej strategię dalszego postępowania także ustalać należy w zespole multidyscyplinarnym. Standardowe schematy CHTH według FOLFOX czy FOLFIRI (5-fluorouracyl, leukoworyna i irinotekan) umożliwiają resekcję u 7-40% chorych z pierwotnie nieresekcyjnymi zmianami, w zależności od kwalifikacji do tego leczenia. Niestety 75-80% tych chorych doświadcza nawrotu choroby w ciągu 2 lat od resekcji. Dodanie do terapii standardowej leków ukierunkowanych molekularnie nieco poprawia wyniki leczenia, związane jest jednak ze znacznie większą toksycznością [16, 28, 71].

### *Chemioradioterapia*

Radioterapia w połączeniu z CHTH (schematy oparte na 5-Fu) może być brana pod uwagę w wyselekcjonowanej grupie pacjentów, zwłaszcza w guzach T4 naciekających okoliczne struktury. Pole naświetlań obejmować powinno łożę po guzie zdefiniowaną na podstawie przedoperacyjnych badań radiologicznych lub zgodnie z założonymi klipsami chirurgicznymi. Jeśli możliwe jest wykonanie radioterapii śródoperacyjnej, to powinna być ona użyta jako dodatkowy boost (podwyższenie dawki promieniowania w obszarze guza nowotorowego). Przy braku dostępności do naświetlania śródoperacyjnego w wyselekcjonowanej grupie wykorzystać można napromienianie z pól zewnętrznych (10 do 20 Gy) lub brachyterapię. W celu uresekcjonowania zmian jednoczasowa CHTH z użyciem 5-Fu jest również opcją terapeutyczną. Przy wykorzystaniu radioterapii napromienianie z pól konformalnych jest standardem postępowania. Radioterapia z modulacją intensywności wiązki powinna być zarezerwowana do szczególnych sytuacji, np. reirradiacji pacjentów leczonych poprzednio z powodu nawrotu choroby [46, 83, 84].

### *Chemioterapie paliatywna*

W przypadkach nieoperacyjnego ROK zastosowanie CHTH z 5-Fu w porównaniu z leczeniem objawowym zmniejsza względne ryzyko zgonu o 35% oraz zwiększa odsetek przeżyć rocznych o 16% i medianę przeżycia o 3,7 miesiąca. U pacjentów w dobrym stanie ogólnym obecnie w pierwszej linii leczenia preferuje się schematy zawierające oksaliplatynę (FOLFOX-4 lub CAPOX) lub irynotekan (np. FOLFIRI). Ze względu na złą tolerancję leczenia nie poleca się kojarzenia kapecytabiny i irynotekanu. Pomimo że schemat CAPOX w porównaniu z FOLFOX-4 pozwala na uzyskanie mniejszej ilości odpowiedzi bezpośrednich, to w odniesieniu do czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia całkowitego charakteryzuje się podobną skutecznością. Wybór schematu uwarunkowany jest ewentualnymi przeciwwskazaniami do irynotekanu lub oksaliplatyny czy planowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Zastosowanie wymienionych schematów pozwala na uzyskanie odpowiedzi bezpośrednich u 31-53% pacjentów i mediany czasu wolnego od progresji wynoszącego 7 – 9 miesięcy [28, 71]. Obecnie wykorzystywane przeciwciała u chorych na zaawansowanego RJG to bewacyzumab (antagonista czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego – ang. vascular endothelial growth factor – VEGF) oraz cetuksymab i panitumumab (antagoniści EGFR). Dla rozpoczęcia leczenia cetuksymabem lub panitumumabem konieczne jest stwierdzenie prawidłowego genu KRAS (40% chorych ma mutację aktywującą gen i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz ekspresji EGFR w przynajmniej 1% komórek nowotworu. Dla bewacyzumabu nie są konieczne żadne czynniki predykcyjne [28, 71].

## 2.10. Rokowanie i obserwacja po leczeniu

Pomimo optymalnego leczenia ok. 30-50% pacjentów z ROK będzie miało nawrót choroby i umrze z jej powodu. Nawrót choroby po zabiegu operacyjnym – zarówno wznowa miejscowa jak i przerzuty odległe – często stanowią główny powód zgonu. Rokowanie w ROK przede wszystkim związane jest z obecnością przerzutów w WCH i grubością penetracji guza przez ścianę jelita. Inne ważne czynniki to stopień złośliwości guza, inwazja naczyń krwionośnych, limfatycznych, naciek tkanki okołonерwowej, odczyn limfocytarny, naciek w chirurgicznej linii cięcia – żadna z tych cech nie jest wzięta pod uwagę w klasyfikacjach Dukes'a czy w TNM. Wiele innych czynników prognostycznych, takich jak ekspresja p53, KRAS, bcl-2, TGF- $\alpha$ , EGF, indeks proliferacyjny czy aneuploidia jest w trakcie oceny jako czynniki wysokiego ryzyka. Niedrożność i perforacja są klinicznymi wskaźnikami złej prognozy. Poziomy markerów CEA i Ca 19-9 (antygen będący glikoproteiną występującą w komórkach nabłonkowych przewodu pokarmowego) powyżej normy przed leczeniem także są negatywnymi wskaźnikami prognostycznymi [16].

Intensywny rytm badań kontrolnych po radykalnym leczeniu ROK niesie ze sobą korzyść dla pacjenta – dzięki wczesnemu wykryciu wznowy poprawie ulegają przeżycia. Rytm prezentowanych badań kontrolnych wynika z analizy ponad 20 tys. pacjentów poddawanych terapii adjuwantowej – wśród nich aż 82% wznów w stadium III i 74% wznów w stadium II miało miejsce w ciągu 3 lat od resekcji guza pierwotnego. Zgodnie z zaleceniami ESMO schemat badań kontrolnych przedstawia się następująco:

- Badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz oznaczenie CEA co 3-6 miesięcy przez 3 lata i co 6 miesięcy w 4. i 5. roku po zabiegu operacyjnym.

Wartość samodzielnego oznaczania CEA jako monitorowanie ROK udowodniono w metaanalizach. Wzrost CEA jest często pierwszym sygnałem nawrotu choroby, wyprzedając o 1,5-6 miesięcy objawy kliniczne i radiologiczne. Fałszywie pozytywny wzrost dotyczy 7-16% chorych, zaś odsetek wyników fałszywie negatywnych sięga niestety 40%. U pacjentów z niepodwyższonymi przedoperacyjnie wartościami u 44% wzrost w trakcie badań kontrolnych oznacza wznowę.

- Kolonoskopia w ciągu roku po resekcji, później co 3-5 lat w celu diagnostyki metachronicznych gruczolaków i raków.

Wizualizacja całego jelita grubego powinna mieć miejsce przed operacją. Jeżeli nie było to możliwe (zamknięcie światła, perforacja), takie badanie powinno odbyć się w ciągu 3-6 miesięcy od zabiegu, w pozostałych przypadkach kontrola miejscowa obowiązuje do roku od operacji guza pierwotnego. Metachroniczne raki stwierdzane są u 0,7% chorych w ciągu 2 lat od resekcji guza pierwotnego, nie udowodniono jednak korzyści w przeżyciach wynikającej z intensywnych endoskopowych badań kontrolnych. Ogólnie, jeśli w badaniu po roku od operacji nie stwierdza się guza ani polipów, to kolejne badanie kolonoskopowe powinno odbyć się po 3-5 latach.

- TK brzucha i klatki piersiowej co 6-12 miesięcy przez 3 lata u chorych z dużym ryzykiem nawrotu. TK jamy brzusznej jest znacznie bardziej czułe w obrazowaniu zmian w wątrobie w porównaniu z klasycznym USG. TK klatki piersiowej powinno być wykonywane ze względu na fakt, że w ok. 20% przypadków to płuca są pierwszym ogniskiem nawrotu choroby. Nie zaleca się regularnego wykonywania RTG klatki piersiowej – brak danych potwierdzających jego kliniczną skuteczność.
- USG jamy brzusznej z kontrastem może zastępować TK jamy brzusznej (aktualnie w trakcie oceny przydatności klinicznej).
- Inne badania laboratoryjne i radiologiczne, w tym badanie PET-TK nie są rutynowo zalecane i powinny być ograniczone do pacjentów prezentujących podejrzenie objawy.

W przypadku izolowanego nawrotu choroby należy zawsze rozważyć możliwość terapii miejscowej (zabieg operacyjny, techniki ablacyjne), przy braku możliwości leczenia miejscowego stosuje się systemowe leczenie paliatywne [16, 28].

### **2.11. Idea oraz rys historyczny badań układu chłonnego i biopsji węzła wartowniczego**

Pojęcie układu limfatycznego zostało wprowadzone w 1653 roku przez Bartholina. W 1692 roku Anton Nuck wstrzykując rtęć do naczyń chłonnych dokładnie opisał układ limfatyczny macicy. Naczynia limfatyczne zostały określone jako „naczynia chłonna z całego ciała” w 1746 roku przez William’a Hunter’a. W 1786 roku opublikowano pierwszy atlas układu chłonnego [85, 86, 87]. Jego autorem był William Cruikshank, student William’a Hunter’a, autor badań podskórnych naczyń limfatycznych z wykorzystaniem iniekcji rtęci, który stwierdził także powiększenie WCH w chorobach przewlekłych oraz opisał zaczerwienienie skóry na przebiegu naczyń limfatycznych do WCH w przypadku ognisk zakażenia. Azotan srebra został użyty do wybarwienia endotelium naczyń chłonnych w 1862 przez von Recklinghausen’a. W 1874 roku opublikowano atlas Marie Philibert Constant Sappey, profesora anatomii z Paryża [88]. Badał on układ chłonny na zwłokach zmarłych kryminalistów, wstrzykując rtęć przy pomocy cienkich, szklanych kaniul i robiąc przekroje anatomiczne kolejnych narządów. Jego publikacje doczekały się wielokrotnych wznowień i uzupełnień. Jednym z pierwszych lekarzy, którzy opisywali raka jako chorobę lokalną a nie systemową był Francis Le Dran, który w połowie XVIII wieku opisał przerzuty raka piersi do WCH, przedstawiając teorię „jeśli drobina raka rozprzestrzeni się do przylegających węzłów chłonnych zaatakuje cały układ limfatyczny”. Postulował jednocześnie, że dopiero dalsze rozprzestrzenienie się nowotworu skutkuje chorobą uogólnioną, a sam rak, jako choroba lokalna ma najlepsze rokowanie we wczesnych stadiach [89]. Niemiecki patolog Rudolf Virchow w 1858 roku sformułował teorię, mówiącą o tym, że WCH filtrują chłonkę z zawartych w niej cząstek. W ten sposób podtrzymał teorię wczesnej choroby nowotworowej jako choroby lokalnej, możliwej do wyleczenia przy pomocy adekwatnego zabiegu operacyjnego [90]. On również zaprzeczył teoriom antycznych Greków, którzy w chorobie nowotworowej widzieli lokalną

manifestację uogólnionego procesu. Virchow wykonał również pierwszy mikroskopowy obraz WCH. Autorem pierwszej limfadenektomii pachowej z powodu raka piersi był na początku XVII wieku „ojciec niemieckiej chirurgii”, Fabricius Hildanus [89, 91]. Naturalnym następstwem teorii Virchowa był zabieg radykalnej mastektomii, zaproponowany w 1890 roku przez amerykańskiego chirurga William Halsted’a, obejmujący resekcję całego gruczołu zajętego przez raka z mięśniem piersiowym większym i UCH pachy. Halsted’owski model usuwania UCH *en-bloc* ze zmianą nowotworową stracił podstawy we wczesnych latach 60-tych ubiegłego wieku, kiedy nastąpił ponowny zwrot w kierunku teorii systemowej. Na przykładzie raka piersi stwierdzono, że potencjał przerzutowania jest pochodną wzrostu i progresji guza, a zajęcie WCH stało się nie tylko wyznacznikiem przejścia komórek guza przez ciągłość do kolejnego narządu, lecz raczej markerem uogólnienia choroby. Postulowano, że komórki guza wędrujące przez węzeł są łatwiejsze do zniszczenia i mniej zdolne do rozwinięcia przerzutów odległych, z kolei te, które pozostają w węźle, mogą tworzyć guzy przerzutowe. Wprowadzenie pojęcia węzła chłonnego wartowniczego (WW) stało się więc logiczną próbą wyjaśnienia kontrowersji związanych z teorią choroby lokoregionalnej i uogólnionej [85, 92, 93].

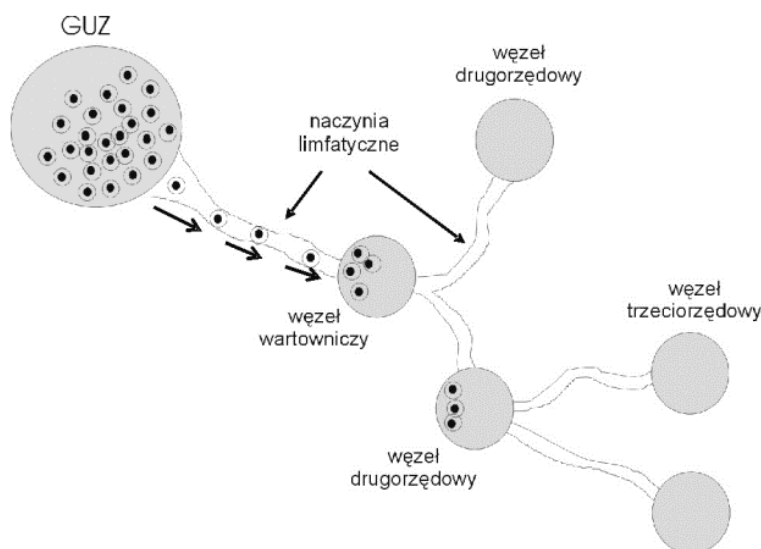
WW to pierwszy węzeł na drodze sływu chłonki z guza do regionalnego UCH. Jako pierwszy pojęcia tego użył w 1951 roku Gould, podczas zabiegu całkowitej resekcji przytarczyc wysyłając typowo położony WCH na badanie śródoperacyjne, które wykazało komórki przerzutowe [94]. Kolejnym badaczem UCH był Cabanas, który w 1977 roku wykonał limfoscyntyografię sływu chłonnego obu pachwin w przypadku raka prącia, odnajdując WW w okolicy przyśrodkowej części więzadła pachwinowego [95]. Z kolei Kett uwidoczniał naczynia limfatyczne w piersi wykorzystując okołootoczkową iniekcję niebieskiego barwnika. Obserwując sływ chłonny do węzłów pachowych pierwszy węzeł przez który przepływał barwnik nazwał „węzłem Sorgiusa” [96]. Polskim pionierem w badaniach nad układem limfatycznym, sływem chłonnym i wykorzystaniem limfografii w określaniu przerzutów do WCH pachowych w przypadku raka sutka był profesor Paweł Murawa [97, 98].

Pomimo wcześniejszych badań ML nie zostało wprowadzone do szerszego użytku przed końcem XX wieku. Edward Morton w 1977 roku wykorzystując limfoscyntyografię skórną z użyciem koloidalnego złota uwidoczniał sływ chłonny czerniaka skóry i wyznakował lokalny WW. Metodę zaproponowano początkowo dla czerniaków zlokalizowanych na kończynach, następnie znajdując jej zastosowanie dla zmian zlokalizowanych na tułowiu. Jednocześnie wraz z zespołem opracował technikę śródoperacyjnego ML i selektywnego pobierania WW – BWW, traktując WW jako pierwsze miejsce przerzutów [89, 99]. Dopiero wprowadzenie do użycia niebieskich barwników (błękit metylenowy i błękit izosulfanowy) w kolejnych badaniach Mortona i wsp. (1989 rok) umożliwiło stopniowe wprowadzenie metody do codziennej praktyki klinicznej oraz zaakceptowanie idei BWW [100]. Pierwszą BWW metodą barwnikową w raku piersi wykonano w 1991 roku. Pionierską pracę na ten temat opublikował Giuliano w roku 1994 [101]. Użycie radiokoloidów i śródoperacyjnej detekcji WW przy użyciu ręcznej sondy scyntylicyjnej opisał jako pierwszy Krag w 1993 roku [102]. Prekursorem



badania nad BWW w RJG był Saha, którego pierwsze opracowanie w tym zakresie opublikowano w 1997 roku i którego prace badawcze wniosły najwięcej w rozwoju i propagowaniu tej procedury w nowotworach JG [103].

Idea BWW opiera się na dwóch podstawowych zasadach: obecności uporządkowanego i przewidywalnego wzorca sływu chłonnego do regionalnych WCH i funkcji pierwszego WCH, „strażnika” filtrującego komórki nowotworu (Rycina 9.) [105, 106]. Zasadniczo koncepcja opiera się na teorii Halsteda podkreślającej wagę lokoregionalnego leczenia związanego z etapowym szerzeniem się nowotworu. Jednocześnie jednak, biorąc pod uwagę teorię systemowa, BWW jest także narzędziem umożliwiającym określenie stopnia zaawansowania choroby i kwalifikację pacjentów do leczenia adjuwantowego. Sukces i znaczenie metody stały się możliwe dzięki badaniom Mortona i Turnera, w których udowodniono, że odsetek fałszywie negatywnych WW jest na tyle nieistotny, że procedurę można wprowadzić do standardu postępowania w czerniaku i raku piersi [99, 107]. Ich wyniki potwierdziło potem wielu autorów, zaś wyniki meta-analiz mówią o zgodności metody przekraczającej 95% [108].



Rycina 9. Schemat odpływu chłonki z guza nowotworowego. Źródło: [104].

## 2.12. Mikroprzerzuty do węzłów chłonnych w raku jelita grubego

Historycznie używano różnorodnej terminologii dla określenia MP: ukryte przerzuty, utajone przerzuty, mikronacieki guza czy depozyty nowotworowe. Różne też były definicje, w których według jednych autorów dla określenia MP wystarczyło odnalezienie komórek nowotworowych w badaniu dokładniejszym niż barwienie hematoksyliną i eozyną (H+E), inni używali terminologii związanej z wielkością depozytu nowotworowego [109]. Unifikację terminologii w związku z coraz

precyzyjniejszymi badaniami histopatologicznymi (barwienia immunohistochemiczne – IHC i badania molekularne) wyodrębniono już w 6. Edycji TNM według AJCC Cancer Staging Manual [110]. Klasyfikację przerzutów do WW, używaną początkowo w przypadku raka piersi, a obecnie stosowaną także do innych guzów litych przedstawia (Tabela 6.). Zgodnie z nią tylko przerzuty >0,2 mm i ≤2 mm określane są jako pN1, z dodatkową adnotacją (mi). Dodatkowo 7 edycja AJCC wprowadziła pojęcie MP jako niespójnego nacieku minimum 200 komórek, nieprzekraczającego wymiarem 2 mm. Mniejsze depozyty, niedemonstrujące aktywności przerzutowej, takiej jak proliferacja czy aktywność podścieliska, penetracja ścian zatok naczyniowych czy limfatycznych, określane są zasadniczo jako pN0 [109]. Wprowadzono dla nich pojęcie izolowanych komórek nowotworowych (IKN) – są to gniazda o średnicy ≤0,2 mm lub pojedyncze komórki nowotworowe lub gniazda <200 komórek na pojedynczym przekroju preparatu. Klasyfikowane są jako pN0(i+). Stwierdza się je z reguły przy pomocy IHC lub metod molekularnych, ich obecność można także wykazać w barwieniu H+E kolejnych, przyległych przekrojów WCH [111].

Tabela 6. Ocena stopnia zajęcia węzłów przez mikroprzerzuty według AJCC 7th Edition dla raka piersi.

Oznaczenie	Definicja
<b>pN1mi</b>	mikroprzerzuty większe niż 0,2 mm, ale nie większe niż 2 mm i/lub skupisko >200 komórek nie przekraczające 2 mm
<b>pN0(i-)</b>	brak przerzutów w H+E, negatywna IHC
<b>pN0(i+)</b>	przerzuty ≤0,2 mm (stwierdzone w H+E lub IHC, łącznie z IKN)
<b>pN0(mol-)</b>	brak przerzutów w H+E i IHC, negatywny wynik badań molekularnych (RT-PCR)
<b>pN0(mol+)</b>	brak przerzutów w H+E i IHC, pozytywny wynik badań molekularnych (RT-PCR)

RT-PCR - reakcja łańcuchowa polimerazy z udziałem odwrotnej transkryptazy (ang. reverse transcriptase polimerase chain reaction)

MP to ten etap rozwoju raka, którego znaczenie nie zostało jeszcze dokładnie poznane. Opuszczanie światła naczyń krwionośnych przez krążące komórki nowotworowe jest zjawiskiem częstym u chorych z nowotworem złośliwym, jednak ich przeżycie oraz możliwości rozwoju i wzrostu w nowej tkance to problem trudny do oceny. W proces ten zaangażowanych jest szereg zjawisk na poziomie molekularnym – począwszy od podatności na apoptozę samych komórek po sposób interakcji z nowym zrębem tkankowym (np. w węźle chłonnym z dużym udziałem VEGF-C i insulinopodobnego czynnika wzrostu). Komórki, które ulegną zagnieżdżeniu, wchodzą w stan „uśpienia”, z wygaszeniem aktywności mitotycznej oraz brakiem podatności na leczenie systemowe. W stanie tym mogą przetrwać wiele lat, mogą też zostać natychmiast pobudzone do aktywności wzrostowej i uruchomić cały szereg zjawisk związanych z neoangiogenezą, co w bezpośredni sposób wiąże się z powstawaniem przerzutów do regionalnego kładu chłonnego oraz przerzutów odległych [112, 113]. Powszechnie

wiadomo, że główną przyczyną zgonów chorych z RJG jest nie regionalne zaawansowanie choroby, ale rozsiew systemowy do życiowo ważnych narządów (przede wszystkim płuca i wątroba). W związku z tym BWW ma poprawić diagnostykę oraz zwiększyć ilość informacji przed kwalifikacją do leczenia systemowego. Analizując klasyfikację zajęcia WW przez przerzuty wyodrębnić można dwie grupy pacjentów. Jedna z nich, po znalezieniu w WW MP, czy nawet mniejszych depozytów i określeniu dodatkowych czynników ryzyka, odniosłaby potencjalne korzyści z leczenia uzupełniającego. Druga, klasyfikowana jako grupa o bardzo niskim ryzyku – pN0(i-) i pN0(mol-), najprawdopodobniej nie odniesie żadnych korzyści z terapii adjuwantowej [114, 115, 116, 117]. Doskonałym wytłumaczeniem tej idei jest koncepcja „fenomenu Will’a Rogers’a” (w wersji oryginalnej – jeśli mieszkaniec Oklahomy przeniesie się do Kalifornii, to podniesie się średni poziom inteligencji w obydwu stanach) – dzięki BWW i zwiększeniu możliwości detekcji przerzutów część pacjentów z grupy pN0 przesunięta zostaje do grupy pN(+). Zmiana ta poprawia prognozę pacjentów pozostających w grupie pN0 – przesunięto część chorych o zwiększonym ryzyku, jak również grupy pN(+). Pacjenci przesunięci z grupy pierwotnie pN0 mają teoretycznie mniejsze guzy, a w więc potencjalnie lepiej rokujące. Jeśli podczas takiej zmiany standardy terapii pozostały niezmienione, technika okazuje się skuteczna [114]. Problemem pozostaje jednak fakt, że nie udało się do tej pory jednoznacznie określić prognostycznego znaczenia MP w RJG. Wiadomo jedynie, że stwierdzenie IKN nie ma znaczenia klinicznego.

### 3. CEL PRACY

Celem pracy jest ocena możliwości zastosowania w praktyce klinicznej oceny biopsji węzła wartowniczego w raku jelita grubego jako dodatkowego elementu predykcyjnego, który dzięki wykorzystaniu technik immunohistochemicznych umożliwi dokładniejszą ocenę układu chłonnego i w przypadku odnalezienia komórek nowotworu, w korelacji z innymi czynnikami ryzyka, decydować może o kwalifikacji chorego do leczenia adjuwantowego. Cel ten postanowiono osiągnąć poprzez:

1. Ocenę wyników biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy z uwzględnieniem rezultatów badania immunohistochemicznego.
2. Analizę wyników biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy w zależności od cech antropometrycznych badanej populacji.
3. Analizę wyników biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy w zależności od cech choroby nowotworowej, ocenionych klinicznie, makroskopowo oraz śródoperacyjnie, jak i w ostatecznym badaniu mikroskopowym.
4. Ocenę przeżyć w grupie pacjentów ze stwierdzonymi w dodatkowych analizach mikroprzerzutami w węźle wartowniczym w stosunku do grup z makroprzerzutami i bez przerzutów w węzłach chłonnych.

## 4. MATERIAŁ I METODY

### 4.1. Charakterystyka badanej grupy

W okresie od maja 2005 do grudnia 2012 w Oddziale Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I Wielkopolskiego Centrum Onkologii (WCO) wykonano 132 BWW w ROK. Badaną grupę stanowiło 67 mężczyzn i 65 kobiet z medianą wieku 64 lat (średnia 62,75; przedział międzykwartyłowy (ang. interquartile range – IQR) 56 – 70; zakres 28 – 84). Podział pacjentów ze względu na lokalizację zmiany, rodzaj wykonanego zabiegu oraz stopień zaawansowania nowotworu – bez uwzględnienia wyników badania IHC WW (zgodnie z AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition 2010) przedstawiono w Tabelach 7. i 8.

Tabela 7. Podział materiału ze względu na śródoperacyjne umiejscowienie zmiany i rodzaj operacji.

Rodzaj operacji	Lokalizacja guza	Liczba chorych (%)
operacja Hartmanna	esica	1 (0,8%)
resekcja przednia (dystalna esica)	esica	33 (25,0%)
sigmoidektomia	esica	34 (25,6%)
hemikolektomia lewostronna	okrężnica zstępująca	11 (8,4%)
hemikolektomia lewostronna poszerzona	zagięcie śledzionowe	2 (1,5%)
resekcja poprzecznicy	poprzecznica	3 (2,3%)
hemikolektomia prawostronna poszerzona	poprzecznica	2 (1,5%)
	zagięcie wątrobowe	10 (7,6%)
hemikolektomia prawostronna	okrężnica wstępująca	15 (11,4%)
	kątnica	21 (15,9%)

Tabela 8. Podział materiału ze względu na stopień zaawansowania nowotworu według klasyfikacji TNM, Dukes'a oraz Dukes'a w modyfikacji Astler'a-Coller'a (zgodnie z AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition 2010).

Stadium	T	N	M	Dukes	MAC	Ilość chorych (%)
<b>0</b>	Tis	N0	M0	-	-	5 (3,8%)
<b>I</b>	T1	N0	M0	A	A	8 (6,0%)
	T2	N0	M0	A	B1	21 (15,9%)
<b>IIA</b>	T3	N0	M0	B	B2	62 (47,0%)
<b>IIIA</b>	T2	N1a	M0	C	C1	2 (1,5%)
	T2	N1b	M0	C	C1	1 (0,8%)
<b>IIIB</b>	T2	N2a	M0	C	C1	2 (1,5%)
	T2	N2b	M0	C	C1	1 (0,8%)
	T3	N1a	M0	C	C2	12 (9,1%)
	T3	N1b	M0	C	C2	8 (6,0%)
	T3	N2a	M0	C	C2	6 (4,5%)
<b>IIIC</b>	T3	N2b	M0	C	C2	3 (2,3%)
	T4a	N2a	M0	C	C2	1 (0,8%)

#### 4.2. Kryteria włączenia

Do procedury BWW kwalifikowano pacjentów spełniających następujące kryteria: zgoda na badanie, wiek > 18 lat, satysfakcjonujący stan ogólny (ASA I-III), potwierdzony histopatologicznie i pierwotnie resekcyjny ROK, brak wcześniejszej interwencji chirurgicznej w zakresie okrężnicy lub jej krezki (także appendektomia przy guzach prawej połowy okrężnicy), informacja o braku uczuleń na środki kontrastowe. Wykluczono pacjentów, u których nie wykonywana była limfadenektomia (niezależnie od przyczyny). Odstąpiono od wykonania procedury u kobiet w ciąży, pacjentów ze śródoperacyjnie podejrzanymi o przerzuty WCH, guzami klinicznie naciekającymi narządy sąsiednie, przerzutami odległymi, nowotworami synchronicznymi oraz przy zabiegach ze wskazań nagłych (niedrożność). Ze względu na odrębności anatomiczne, zmienność sływu chłonnego w zależności od położenia guza, specyfikę techniki chirurgicznej, techniczne skomplikowanie w podaniu barwnika oraz różnice w leczeniu przedoperacyjnym i adjuwantowym do BWW nie kwalifikowano chorych z rakiem odbytnicy. Kryteria te podsumowano w Tabeli 9.

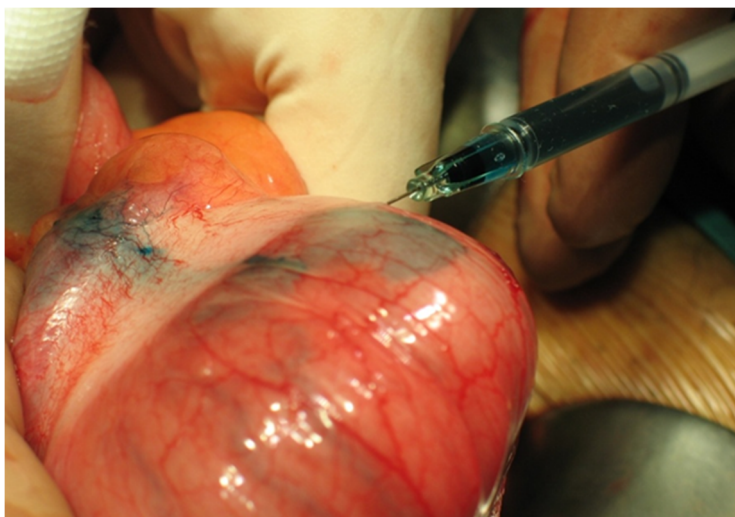
Tabela 9. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do wykonania biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy.

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wiek > 18 lat	Rak odbytnicy
Zgoda na badanie	Ciąża
ASA I-III	Śródoperacyjnie podejrzone WCH
Potwierdzony histologicznie, resekcyjny ROK	Guzy T4
Brak wcześniejszych interwencji chirurgicznych w zakresie okrężnicy i jej krezki	Przerzuty odległe
Brak uczuleń na środki kontrastowe	Guzy synchroniczne
	Zabiegi ze wskazań nagłych

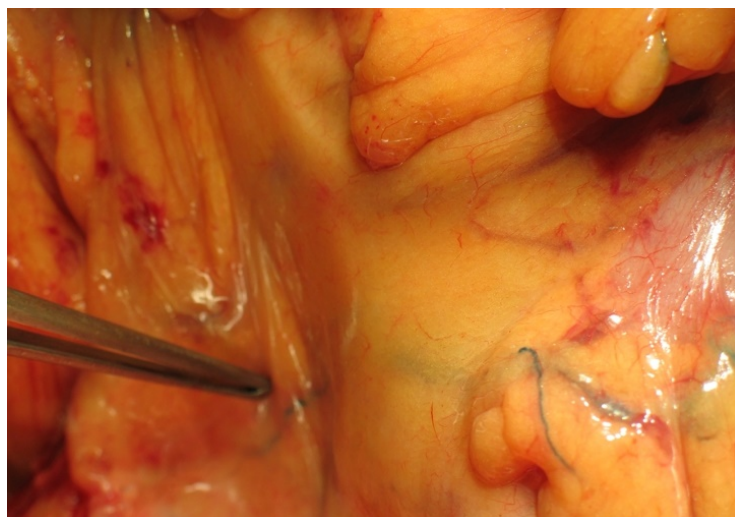
#### 4.3. Procedura mapowania limfatycznego podczas biopsji węzła wartowniczego w raku jelita grubego

Wszystkie zabiegi chirurgiczne wraz z procedurą BWW wykonane zostały metodą otwartą. BWW przeprowadzał zespół chirurgiczny po odpowiednim przeszkoleniu teoretycznym i praktycznym, w którego składzie był chirurg mający na koncie co najmniej 10 wykonanych procedur.

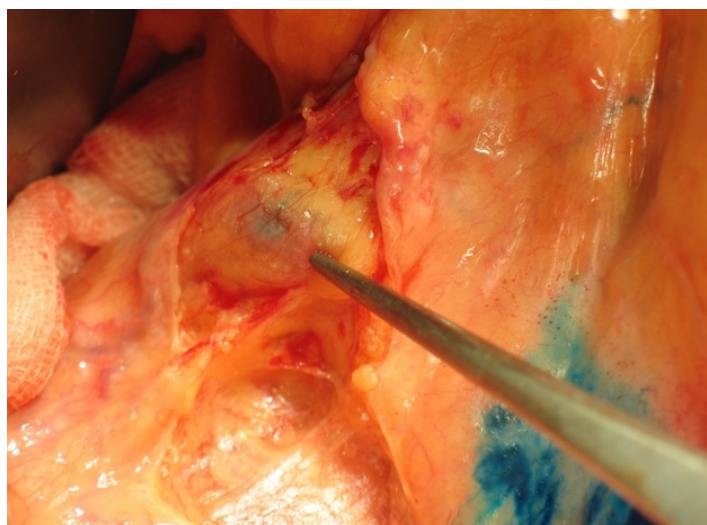
U każdego pacjenta po otwarciu jamy otrzewnej dokonano delikatnej mobilizacji odcinka JG przeznaczonego do resekcji, unikając potencjalnego rozległego uszkodzenia struktur limfatycznych i krwionośnych. Następnie wokół guza podsurowicówkowo z 4 wkłuc podawano 2-4 ml barwnika Patent Blue V (błękit patentowy V, błękit sulfanowy) (Rycina 10.). Ten rozpuszczalny niebieski barwnik wiąże się z endogennymi proteinami dzięki sulfonacji i zatrzymywany jest w naczyniach limfatycznych. Standardowo po około 5 – 10 minutach uwidocznieniu ulegały wybarwione drogi limfatyczne (Rycina 11.) oraz pierwsze węzły – z reguły 1 – 4 (Rycina 12.). Węzły zaznaczano szwem (Rycina 13.), a następnie po zakończeniu zabiegu pobierano i osobno przesyłano do badania jako WW (Rycina 14.). W części przypadków pobrania węzła dokonywano w trakcie operacji. Cała procedura ML, od podania barwnika do pobrania/zaznaczenia szwem WW odbywała się wyłącznie śródoperacyjnie, *in-vivo*. W dalszym etapie zabiegu wykonywano standardową resekcję *en-bloc* nowotworu z marginesem tkanek zdrowych oraz układem chłonnym krezki.



Rycina 10. Podawanie barwnika podsurowicówkowo wokół guza. Źródło: zbiory własne.



Rycina 11. Identyfikacja wybarwionych dróg limfatycznych. Źródło: zbiory własne.

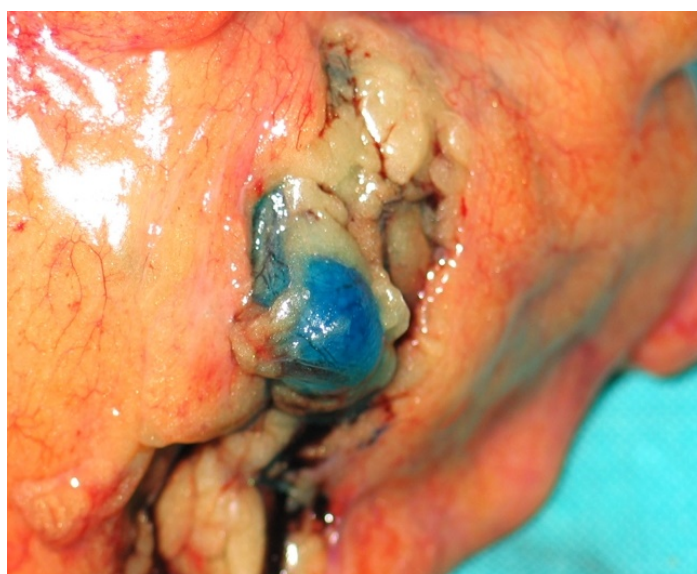


Rycina 12. Węzeł wartowniczy w trakcie wybarwiania się. Źródło: zbiory własne.





Rycina 13. Wybarwiony węzeł wartowniczy i droga limfatyczna oznaczone szwem. Źródło: zbiory własne.

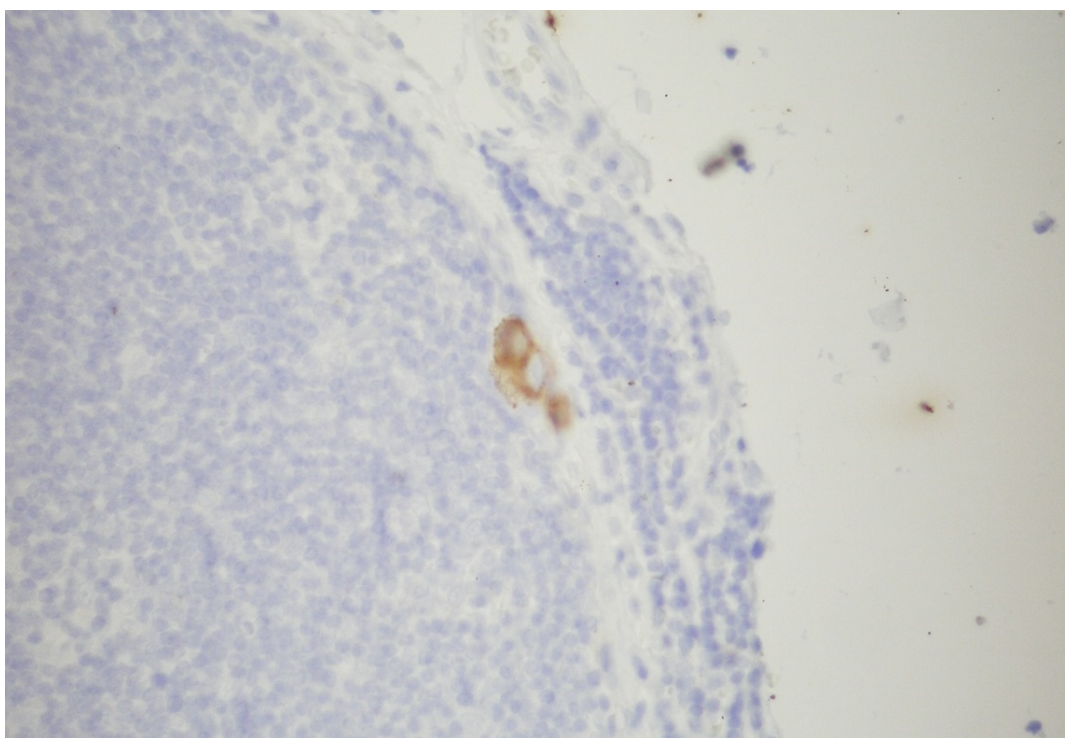


Rycina 14. Wybarwiony węzeł wartowniczy. Źródło: zbiory własne.

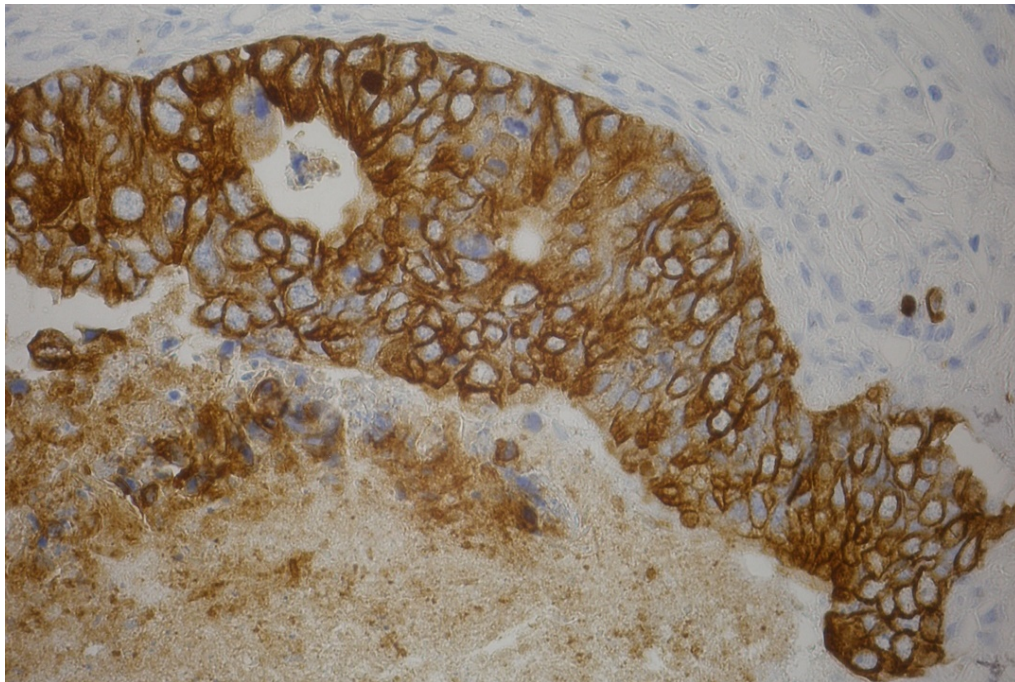
#### 4.4. Opracowanie histopatologiczne węzła wartowniczego

Materiał pobierany podczas zabiegu utrwalano w 10% formalinie buforowanej i przesyłano do Zakładu Patologii Nowotworów WCO, gdzie przeprowadzony był według klasycznych metod histopatologicznych do bloczków parafinowych. Metodologia badania węzłów opiera się na uproszczonym, sferycznym modelu przersutu i matematyczno-statystycznej kalkulacji, umożliwiając zidentyfikowanie przersutów o wielkości do 0,25 mm ze 100% prawdopodobieństwem oraz przersutów o wymiarze do 0,1 mm z prawdopodobieństwem 50%. W początkowym etapie analizy wszystkie węzły o wymiarze do 10 mm krojone były na 2 fragmenty. Większe węzły krojono na skrawki o maksymalnej grubości 2 mm. Następnie materiał poddano barwieniu H+E (jeden skrawek na każdym

poziomie). Przy braku makroprzerzutów materiał z WW dodatkowo był skrojony na skrawki o grubości 250  $\mu\text{m}$ . Na każdym z uzyskanych poziomów wykonywano barwienie H+E (seryjne sekcje). Znów przy braku przerzutów w H+E przekroje o grubości 5  $\mu\text{m}$  przygotowano do barwienia IHC – przynajmniej 4 przekroje podlegały temu barwieniu. Do barwienia IHC wykorzystano przeciwciała przeciwko ludzkim cytokeratynom: CK20 (ekspresja tylko w komórkach nabłonka przewodu pokarmowego), CAM 5.2 (głównie reakcja z cytokeratynami 8 i 18, ich ekspresja zachodzi w każdej komórce nabłonkowej), CKAE1/AE3 (tzw. kompleks pancytokeratyny, AE1 – przeciwko cytokeratynom 10, 14, 15, 16, 19; AE3 – 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) oraz CKMNF116 (przeciwko cytokeratynom 5, 6, 8, 17, 19). W barwieniu IHC wykorzystano system DAKO En Vision™ FLEX. Jako markery nowotworowe użyto przeciwciała monoklonalne z firmy DAKO: CK 20 (Code: M7019), CKMNF116 (Code: M0821), CKAE1/AE3 (Code: M3515); do oznaczenia CAM 5.2 (No. 345779) użyto przeciwciała monoklonalnego firmy BECTON DICKINSON (Ryciny 15. i 16.). Barwienia z użyciem immunoperoksydazy wykonano w urządzeniu Autostainer Link apparatus (firma DAKO). Niejednoznaczne wyniki w barwieniu H+E także rozstrzygano przy pomocy barwienia IHC.



Rycina 15. Ekspresja cytokeratyn (AE1/AE3) w pojedynczych komórkach raka jelita grubego; metoda z kompleksem En Vision/HRP, pow. 400x. Źródło: zbiory Zakładu Patologii WCO, dzięki uprzejmości prof. Jana Bręborowicza i dr Violetty Filas.

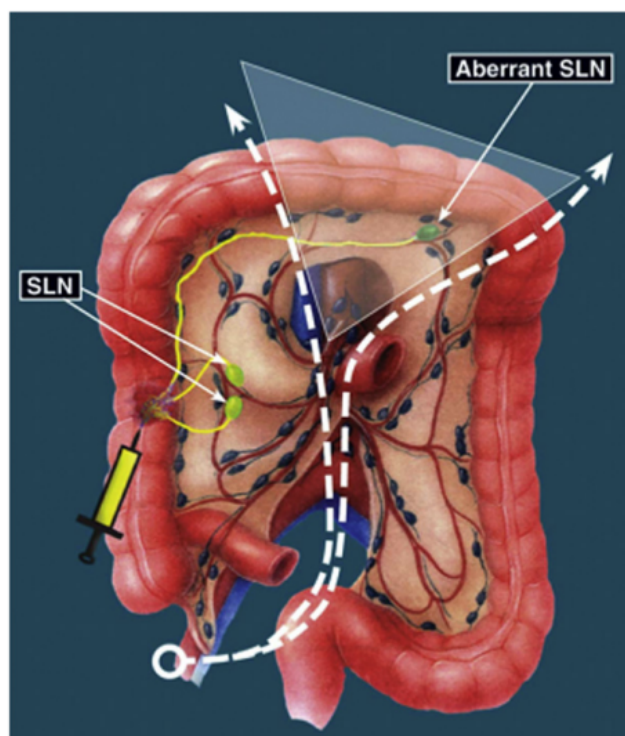


Rycina 16. Ekspresja cytokeratyn (AE1/AE3) w komórkach raka jelita grubego; metoda z kompleksem En Vision/HRP, pow. 400x. Źródło: zbiory Zakładu Patologii WCO, dzięki uprzejmości prof. Jana Bręborowicza i dr Violetty Filas.

Jako dodatni WW klasyfikowano WCH dodatnie w barwieniu H+E oraz węzły, w których w IHC stwierdzono MP – ogniska komórek nowotworowych o wielkości 0,2 – 2 mm. Nie brano pod uwagę węzłów zawierających IKN, a więc ogniska komórkowe < 0,2 mm lub pojedyncze, dodatnie w reakcji na cytokeratyny komórki. Dla wykluczenia fałszywie pozytywnych rezultatów (możliwość dodatniej reakcji komórek okołogrudkowych siateczki czy osocza krwi), za MP czy IKN uznawano tylko komórki wykazujące jednoznaczne cytomorfologiczne cechy komórek guza.

#### **4.5. Parametry biopsji węzła wartowniczego oceniane w raku jelita grubego**

Zgodnie ze standardami dla ujednoczenia procedury, jej oceny pod względem metodologicznym i jakościowym wyliczono wskaźniki: prawdziwie dodatni (WW i niewartownicze (nie-WW) zajęte), prawdziwie negatywny (WW i nie-WW wolne), fałszywie negatywny (WW czysty, węzły nie-WW zajęte). Nie wyliczano wskaźnika wyników fałszywie dodatnich oraz specyficzności – w przypadku WW odnalezienie makroprzerzutu jest równoznaczne z zajęciem całego regionalnego splotu chłonnego u pacjenta. Ze względu na brak biologicznie ustalonego znaczenia MP, ich odnalezienie w obrębie WW przy braku makroprzerzutów w węzłach nie-WW określa się terminem „upstaging”. Przy wykonaniu ML określono także procentową zawartość nietypowego splotu chłonnego od guza (ang. aberrant lymphatic drainage – ALD), czyli sytuacji w której WW wybarwił się poza planowaną strefą resekcji. Sytuacja taka powinna mieć wpływ na zakres zabiegu (Rycina 17.).



Rycina 17. Schemat nietypowego spływu chłonnego. Źródło: [118].

Do kalkulacji parametrów węzły nie-WW poddano tylko standardowemu barwieniu H+E (oznaczano tylko makroprzerzuty z kilku przekrojów), natomiast analiza WW zawiera dodatkowo seryjne sekcje i IHC. Sposób kalkulacji poszczególnych parametrów BWW w ROK przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Parametry używane do określania skuteczności i oceny biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy.

<b>stopień detekcji (SDE)</b>	=	$\frac{\text{ilość udanych BWW}}{\text{ilość przeprowadzonych BWW}}$	x 100%
<b>czułość*</b>	=	$\frac{\text{liczba pacjentów z zajęтым WW}}{\text{liczba pacjentów z zajęтыми węzłami w ogóle}}$	x 100%
<b>zgodność</b>	=	$\frac{\text{ilość prawidłowych ocen układu chłonnego przez WW}}{\text{liczba pacjentów z wykonaną BWW}}$	x 100%
<b>upstaging</b>	=	$\frac{\text{liczba pacjentów z MP po szczegółowej ocenie WW}}{\text{liczba pacjentów pN0 przy rutynowej ocenie histologicznej}}$	x 100%
<b>wyniki fałszywie negatywne (WFN)</b>	=	$\frac{\text{ilość pacjentów z fałszywie negatywnym WW}}{\text{ilość pacjentów z fałszywie negatywnym i prawdziwie dodatnim WW}}$	x 100%
<b>negatywna wartość predykcyjna</b>	=	$\frac{\text{ilość pacjentów z pN0}}{\text{ilość pacjentów pN0 + ilość pacjentów z WFN}}$	x 100%

\* - zajęcie tylko WW decyduje o statusie całego regionalnego układu chłonnego (cecha pN+)

#### 4.6. Analiza uzyskanych parametrów w zależności od cech antropometrycznych badanej populacji oraz cech choroby nowotworowej

Po określeniu opisanych powyżej parametrów zestawiono je z wiekiem oraz płcią pacjentów. Następnie na podstawie wzrostu i wagi wyliczono dla każdego chorego:

- stosunek wzrost/masa ciała;
- BMI (ang. body mass index; wskaźnik masy ciała), zgodnie ze wzorem  $BMI = \frac{\text{masa ciała w kg}}{(\text{wzrost w m})^2}$ ;
- BMI prime zgodnie z wzorem  $BMI \text{ prime} = \frac{BMI}{25}$ ;
- BMI prime dla odcięcia 23 zgodnie z wzorem  $BMI \text{ prime} = \frac{BMI}{23}$ ;
- BMI Halls'a zgodnie ze wzorami:
  - BMI Halls'a dla mężczyzn =  $0,5 \times \frac{\text{masa ciała w kg}}{(\text{wzrost w m})^2} + 11,5$ ,
  - BMI Halls'a dla kobiet =  $0,4 \times \frac{\text{masa ciała w kg}}{(\text{wzrost w m})^2} + 0,03 \times \text{wiek(lata)} + 11$ ;
- BMI Halls'a prime zgodnie z wzorem  $BMI \text{ Halls prime} = \frac{BMI \text{ Halls}}{25}$ ;
- BMI Halls'a prime dla odcięcia 23 zgodnie z wzorem  $BMI \text{ Halls prime} = \frac{BMI \text{ Halls}}{23}$ ;
- Stosunek BMI/BMI Halls'a;
- indeks Roher'a zgodnie ze wzorem indeks Rohrera =  $\frac{\text{masa ciała w kg}}{(\text{wzrost w m})^3}$ ;
- beztłuszczową masę ciała zgodnie ze wzorami:
  - dla mężczyzn beztłuszczowa masa ciała =  $(1,1 \times \text{masa ciała w kg}) - 128 \left( \frac{\text{masa ciała w kg}^2}{(100 \times \text{wzrost w m})^2} \right)$ ,
  - dla kobiet beztłuszczowa masa ciała =  $(1,07 \times \text{masa ciała w kg}) - 148 \left( \frac{\text{masa ciała w kg}^2}{(100 \times \text{wzrost w m})^2} \right)$ ;
- procentową zawartość tłuszczu w organizmie zgodnie ze wzorem procentowa zawartość tłuszczu w organizmie =  $1,2 \times BMI + 0,23 \times \text{wiek w latach} - 10,8 \times (\text{płeć; mężczyzna}=1, \text{ kobieta}=0) - 5,4$ ;
- masy ciała dla danego wzrostu z wzorów:
  - Broc'a: masa należna = wzrost w cm – 100;
  - Broc'a na masę idealną:
    - masa idealna kobiety =  $0,85 \times (\text{wzrost w cm} - 100)$ ,
    - masa idealna mężczyzna =  $0,9 \times (\text{wzrost w cm} - 100)$ ;
  - Broca-Brughsh'a (masa idealna = wzrost (dla przedziału: 155 - 164 cm) – 100 lub wzrost (dla przedziału: 165 - 175 cm) – 105 lub wzrost (dla przedziału: 176 - 190 cm) – 110);
  - Lorentz'a dla wzrostu  $\geq 150$  cm (masa należna = wzrost w cm - 100 -  $0,25 \times (\text{wzrost w cm} - 150)$ );

- Potton'a:

- masa należna mężczyźni = wzrost w cm - 100 -  $\frac{\text{wzrost w cm} - 100}{20}$ ,

- masa należna kobiety = wzrost w cm - 100 -  $\frac{\text{wzrost w cm} - 100}{10}$ .

Wykorzystano również wzory na masy idealne wykorzystywane w obliczaniu dawek leków:

- wzór Devine'a:

- masa idealna dla mężczyzn = 50 + 2,3 kg na każdy cal powyżej 5 stóp,

- masa idealna dla kobiet = 45,5 + 2,3 kg na każdy cal powyżej 5 stóp;

- wzór Robinson'a:

- masa idealna dla mężczyzn = 52 + 1,9 kg na każdy cal powyżej 5 stóp;

- masa idealna dla kobiet = 49 + 1,7 kg na każdy cal powyżej 5 stóp;

- wzór Miller'a:

- masa idealna dla mężczyzn = 56,2 + 1,41 kg na każdy cal powyżej 5 stóp,

- masa idealna dla kobiet = 53,1 + 1,36 kg na każdy cal powyżej 5 stóp;

- wzór Hamwi'ego:

- masa idealna dla mężczyzn = 48 + 2,7 kg na każdy cal powyżej 5 stóp,

- masa idealna dla kobiet = 45,5 + 2,2 kg na każdy cal powyżej 5 stóp.

Każdy wynik z wzoru na masę idealną zestawiono w sposób: aktualna masa pacjenta/idealna masa pacjenta zgodnie z danym wzorem. Dodatkowo dla poszczególnych wyliczanych parametrów wyznaczono punkty odjęcia: dla BMI 23 i 25, dla BMI prime 1, dla beztłuszczowej masy ciała 0,72, dla procentowej zawartości tłuszczu w organizmie 28%, dla wszystkich stosunków aktualna waga/waga idealna 1.

Dalej analizowano wyniki BWW w zależności makroskopowych, stwierdzanych śródoperacyjnie w trakcie analizy klinicznej cech guza oraz obrazu mikroskopowego nowotworu. Analizie poddano śródoperacyjną lokalizację choroby w obrębie okrężnicy (prawa vs. lewa połowa okrężnicy, okrężnica esowata vs. pozostałe lokalizacje), makroskopowy wygląd nowotworu (obecność owrzodzenia niezależnie od postaci makroskopowej guza vs. brak owrzodzenia, postać guza z owrzodzeniem vs. pozostałe postacie), maksymalny wymiar guza w cm, powierzchnię guza w cm<sup>2</sup> określoną w przybliżeniu ze wzoru na powierzchnię elipsy (powierzchnia guza =  $\pi \times \frac{1}{2}$  długości guza  $\times \frac{1}{2}$  szerokości guza), procentowe zajęcie okrężnego światła jelita. W dalszym etapie analizowano stopień zróżnicowania raka (G1-G3), grubości nacieku ściany według klasyfikacji TNM, stopień zaawansowania nowotworu według TNM, obecność makroprzerzutów w węzłach chłonnych oraz obecność nacieku torebki węzłów, nacieku tkanki okołowęzłowej i zatorów w naczyniach w całym materiale węzłowym, jak również dla węzłów nie-WW, obecność odczynu desmoplastycznego i zapalnego w obrębie guza. Cechy te podsumowano w Tabeli 11.

Tabela 11. Śródoperacyjne, makroskopowe i patologiczne cechy analizowane w kontekście wyników biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy.

<b>Cechy śródoperacyjne i makroskopowe</b>
Śródoperacyjna lokalizacja guza w obrębie okrężnicy
Prawa vs. lewa połowa okrężnicy
Esica vs. pozostałe lokalizacje
Wygląd makroskopowy guza
Obecność owrzodzenia niezależnie od postaci makroskopowej vs. brak owrzodzenia
Postać guza z owrzodzeniem vs. pozostałe postaci
Maksymalny wymiar guza w cm
Powierzchnia guza w cm <sup>2</sup> określona w sposób przybliżony ze wzoru na powierzchnię elipsy (powierzchnia guza = $\pi \times \frac{1}{2}$ długości guza $\times \frac{1}{2}$ szerokości guza)
Procentowe zajęcie okrężnego światła jelita
<b>Cechy patologiczne</b>
Stopień złośliwości (G1-G3)
Cecha T
Stadium według TNM
Obecność makroprzerzutów
Naciek torebki węzła i tkanki okołowężłowej
Cechy inwazji naczyń
Obecność odczynu desmoplastycznego i zapalnego w obrębie guza

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

#### **4.7. Analiza wpływu mikroprzerzutów w węzłach wartowniczych na przeżycia**

Analizując wpływ MP na przeżycia wykonano 2 rodzaje analiz. W części pierwszej porównano przeżycia dla grup chorych ze względu na wyjściowe zaawansowanie choroby nowotworowej (biorąc pod uwagę badanie kliniczne, badania obrazowe przed zabiegiem oraz wynik histopatologiczny preparatu). Zestawiono więc ze sobą grupy chorych bez przerzutów w węzłach (stadium I i II) z grupą chorych z MP w WW po analizie IHC oraz z grupą z makroprzerzutami w WCH. W drugim etapie wykonano analizę przeżyć biorąc pod uwagę dostępne dane na temat aktualnego zaawansowania choroby pacjentów i ewentualnej progresji. Z wymienionych poprzednio grup wyłączono pacjentów z progresją do stadium IV, otrzymując kolejną grupę do analizy. W tym etapie wykonano analizę dla następujących podgrup – chorzy bez przerzutów w węzłach i progresji, chorzy bez przerzutów w węzłach i z progresją, chorzy z MP w węzłach i bez progresji, chorzy z MP w węzłach i z progresją,

chorzy z makroprzerzutami w węzłach i bez progresji, chorzy z makroprzerzutami w węzłach i z progresją. W obu analizach brano pod uwagę pacjentów, dla których istniała co najmniej 3-letnia obserwacja (100 pacjentów).

#### **4.8. Analiza statystyczna**

Przy użyciu tabel dwudzielnych oraz definicji przedstawionych w Tabeli 10. dokonano wyliczenia SDE, czułości i zgodności metody. Następnie wyliczono upstaging, WFN oraz negatywną wartość predykcyjną.

Analizując wyniki w zależności od płci wykorzystano test niezależności Chi-kwadrat, dla wszystkich zmiennych zależnych od płci, wieku, masy i wzrostu wykreślono krzywe ROC, poszukując punktu odcięcia dla czułości, specyficzności i odsetka WFN uzyskiwanych podczas BWW w ROK. Dodatkowo dla poszczególnych wyliczanych parametrów wyznaczono punkty odcięcia: dla BMI 23 i 25, dla BMI prime 1, dla beztłuszczowej masy ciała 0,72, dla procentowej zawartości tłuszczu w organizmie 28%, dla wszystkich stosunków waga aktualna/waga idealna 1. Wykonano analizę uzyskanych wyników w zakresie czułości i zgodności metody, porównujące ze sobą każdorazowo dwie grupy po obu stronach punktu odcięcia przy użyciu testu wskaźnika struktury.

Analiza zależności parametrów BWW od rozmiarów guza wykonana została przy użyciu krzywych ROC. Pozostałe analizy cech choroby nowotworowej w kontekście zgodności i czułości ML wykonano przy użyciu testu wskaźnika struktury, za każdym razem porównując ze sobą 2 grupy.

Analizując przeżycia wykorzystano estymację funkcji przeżycia metodą Kaplana i Meiera, rozkład krzywych przeżycia porównano testem log-rank (test Mantela-Coxa). Dodatkowo dla grup, w których prawdopodobieństwo przeżycia spadło przynajmniej o 25% wyznaczono percentyle przeżycia dla grup).

Dla wszystkich analiz za poziom istotności statystycznej przyjmowano  $\alpha=0,05$ .

Analizę wykonano przy użyciu programów Statistica w wersji 9.0 firmy StatSoft oraz Analyse-it w wersji 3.53.8 firmy Analyse-it Software, Ltd.



## 5. WYNIKI

### 5.1. Wyniki biopsji węzła wartowniczego w raku jelita grubego

Średnio w preparacie zbadano 14,2 WCH (mediana 14, IQR 9,25 – 18, zakres 5 – 32). U 63,4% (84/132) chorych zbadano 12 lub więcej węzłów. W grupie N0 (stadium 0, i i II nowotworu) odsetek pacjentów ze zbadanymi min. 12 węzłami wyniósł 60,4% (58/96). 10 lub więcej węzłów zbadano łącznie u 75% chorych (99/132), podobnie min. 10 węzłów zbadano u 75% (72/96) w grupie N0.

Przynajmniej jeden WW (średnia 3,02, mediana 3, IQR 2 – 4, zakres 1 – 10) udało się zidentyfikować u 131 z 132 pacjentów – SDE określono na 99,2%. W badaniu H+E węzeł ten okazał się jedynym miejscem przerzutów u 6,1% (8/131) chorych. Po uwzględnieniu IHC WW jako jedyne miejsce przerzutów wystąpił u 13,0% (17/131) pacjentów. W grupie pacjentów z przerzutami do WCH WW jako jedyne miejsce przerzutów stwierdzono u 22,2% (8/36) po barwieniu H+E i u 37,8% (17/45) po wykonaniu IHC. Status WW i węzłów nie-WW dla barwienia standardowego i IHC przedstawiono w Tabeli 12.

Zgodność WW w przewidywaniu statusu lokalnego UCH wyniosła 88,6% (116/131) w przypadku badania H+E i 94,7% (124/131) po uwzględnieniu barwień IHC. Czułość metody w przewidywaniu stanu lokalnego UCH określono na 58,3% (21/36) dla standardowej techniki histopatologicznej i na 84,4% (38/45) dla IHC. Uzyskany wskaźnik WFN dla badania H+E wyniósł 41,7% (15/36), zmniejszając się do 15,6% (7/45) po uwzględnieniu IHC. Z tych 7 pacjentów u 4 podczas zabiegu po podaniu znacznika zaobserwowano ALD – wybarwieniu uległy węzły okolicy korzenia krezki. Odsetek ALD określono na 3,1% (4/131) – sytuacja taka nie miała miejsca u pozostałych 3 chorych. Wśród pacjentów z ALD 2 operowanych było z powodu raka kątnicy (T2N1a i T3N1b), 2 z powodu raka esicy (T3N1a i T3N1b) – u wszystkich w WCH w badaniu H+E stwierdzono przerzuty. Wartość predykcyjna ujemna wyniosła 86,4% (95/110) dla H+E i 92,5% (86/93) po uwzględnieniu IHC. U 17 pacjentów (13,0%) WW był ujemny w badaniu H+E i dodatni w IHC. U 8 z tych pacjentów przy ujemnym WW w H+E i wykazaniu MP w IHC, odnaleziono przerzuty w węzłach nie-WW. U kolejnych 9 chorych przy ujemnym WW w H+E i jego dodatnim wyniku po IHC nie odnaleziono depozytów nowotworowych w pozostałym materiale węzłowym, tak więc upstaging uzyskany dzięki badaniu IHC wyniósł 9,5% (9/95). Uzyskane wyniki w zakresie procedury dla techniki standardowej oraz dla barwienia immunohistochemicznego podsumowano w Tabeli 13.

Tabela 12. Status węzłów wartowniczych i niewartowniczych w badaniu H+E (strona lewa) oraz po wykonaniu IHC (strona prawa).

nie-WW (H+E)				nie-WW (H+E)			
		+	-			+	-
<b>WW (H+E)</b>	+	13	8*	<b>WW</b>	+	21	17*
	-	15	96		<b>(IHC)</b>	-	7

\* - zajęcie tylko WW decyduje o statusie całego regionalnego układu chłonnego (cecha pN+)

Tabela 13. Wyniki biopsji węzła wartowniczego w badaniu H+E oraz po uwzględnieniu barwień IHC.

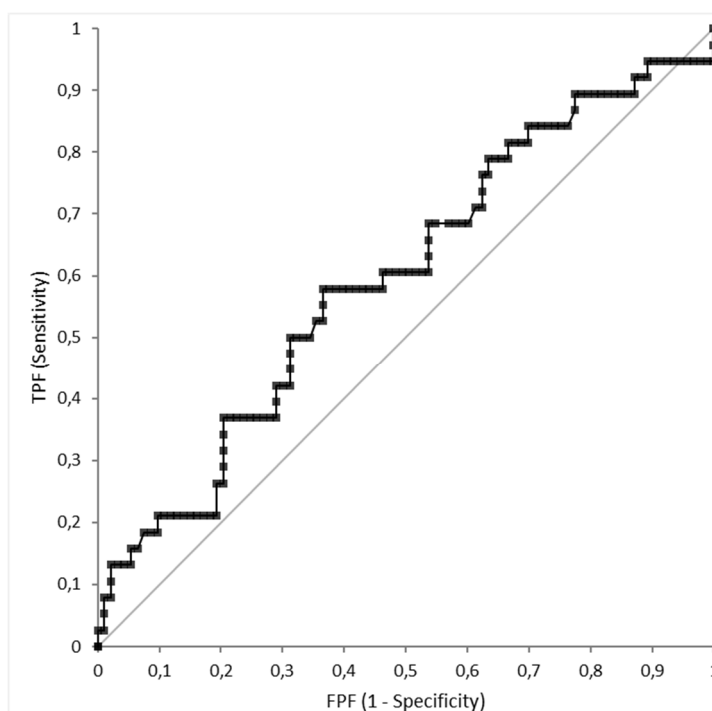
Dane	H+E	IHC
<b>Czułość</b>	58,3% (21/36)	84,4% (38/45)
<b>Zgodność</b>	88,6% (116/131)	94,7% (124/131)
<b>Wyniki fałszywie negatywne</b>	41,7% (15/36)	15,6% (7/45)
<b>Negatywna wartość predykcyjna</b>	86,4% (95/110)	92,5% (86/93)
<b>Upstaging</b>	-	9,5% (9/95)

## 5.2. Wpływ cech antropometrycznych badanej populacji na wyniki biopsji węzła wartowniczego

Średnia wzrostu w badanej populacji wyniosła 1,68 m (mediana 1,70 m, IQR 1,61 – 1,74 m). Średnią masę ciała określono na 75,68 kg (mediana 75,00 kg, IQR 63,25 – 84,00 kg). Średnie BMI wyniosło 26,65 kg/m<sup>2</sup> (mediana 26,24 kg/m<sup>2</sup>, IQR 23,28 – 29,54 kg/m<sup>2</sup>). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie otrzymanych wyników względem płci i wieku chorych.

W wykreślonych krzywych ROC nie stwierdzono istotnych zależności dla większości wskaźników wyliczonych na podstawie masy ciała i wzrostu. Jak się okazało w badanym materiale nieistotne były: stosunek wzrost/waga (AUC=0,515, p=0,395), izolowane wskaźniki BMI w rozmaitych modyfikacjach (BMI (AUC=0,544, p=0,2233), BMI prime (AUC=0,544, p=0,2233), BMI prime dla odcięcia 23 (AUC=0,544, p=0,2233), BMI z wzoru Halls'a (AUC=0,505, p=0,9275), BMI z wzoru Halls'a prime (AUC=0,505, p=0,9275), BMI ze wzoru Halls'a prime dla odcięcia 23 (AUC=0,505, p=0,9275), stosunek BMI/BMI Halls'a (AUC=0,587, p=0,1187)), indeks Roher'a (AUC=0,561, p=0,2940), procentowa zawartość tłuszczu w organizmie (AUC=0,574, p=0,1897) jak również stosunki masy ciała chorego do masy idealnej dla danego wzrostu wyliczone z wzorów: Broc'a (AUC=0,557, p=0,3326), Broc'a na masę idealną (AUC=0,565, p=0,2604), Broca-Brugsh'a (AUC=0,530, p=0,6051), Lorentz'a (AUC=0,536, p=0,5363), Potton'a (AUC=0,565, p=0,2669), Broc'a zmodyfikoway (AUC=0,566, p=0,2548), Devine'a (AUC=0,567, p=0,2483), Robinson'a (AUC=0,566, p=0,2470), Miller'a (AUC=0,546, p=0,4226), Hamwi'ego (AUC=0,573, p=0,2046).

Statystyczny trend (AUC=0,597, p=0,083) stwierdzono na podstawie krzywej wykreślonej dla stosunku beztłuszczowej masy ciała do masy ciała (ewentualny proponowany punkt odcięcia na poziomie 0,72, brak jednak statystycznej istotności). Zależność tą przedstawiono na Rycinie 18.



Rycina 18. Krzywa ROC ze statystycznym trendem dla stosunku beztłuszczowej masy ciała do masy ciała.

Wyniki w zakresie czułości i zgodności uzyskane w poszczególnych grupach przy ustalonych punktach odcięcia przedstawiono w Tabelach 14. i 15. Pomimo różnic, zwłaszcza w czułości, sięgających 20% (przede wszystkim w zakresie beztłuszczowej masy ciała, procentowej zawartości tłuszczu w organizmie, czy stosunku mas ciała do mas idealnych dla wzorów Broca'a i Devine'a), dla żadnego z parametrów nie wykazano istotności statystycznej.

Tabela 14. Wyniki w zakresie czułości uzyskane w poszczególnych grupach przy ustalonym punkcie odcięcia.

<b>Czułość</b>			
	< 25	≥ 25	p
<b>BMI</b>	75%	90%	0,1813
	< 23	≥ 23	p
	80%	86%	0,6859
	< 25	≥ 25	p
<b>BMI Halls'a</b>	83%	88%	0,6549
	< 23	≥ 23	p
	75%	90%	0,1813
	< 13,9	≥ 13,9	p
<b>Indeks Roher'a</b>	80%	86%	0,6420
	≥ 0,72	< 0,72	p
<b>Beztłuszczowa masa ciała / masa ciała</b>	92%	76%	0,1386
	< 28%	≥ 28%	p
<b>Procentowa zawartość tłuszczu w organizmie</b>	100%	83%	0,3697
	< 1,00	≥ 1,00	p
<b>Masa ciała / masa ciała dla danego wzrostu ze wzoru Broc'a</b>	85%	84%	0,9334
	< 1,00	≥ 1,00	p
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Broc'a</b>	100%	84%	0,5388
	< 1,00	≥ 1,00	p
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Broca-Brugsch'a</b>	80%	86%	0,6424
	< 1,00	≥ 1,00	p
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Lorentz'a</b>	78%	86%	0,5556
	< 1,00	≥ 1,00	p
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Pottón'a</b>	86%	84%	0,9836
	< 1,00	≥ 1,00	p
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze zmodyfikowanego wzoru Broc'a</b>	100%	83%	0,4362
	< 1,00	≥ 1,00	p
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Devine'a</b>	100%	83%	0,3697
	< 1,00	≥ 1,00	p
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Robinson'a</b>	80%	85%	0,7712
	< 1,00	≥ 1,00	p
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Miller'a</b>	88%	84%	0,7756
	< 1,00	≥ 1,00	p
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Hamwi'ego</b>	89%	83%	0,6589
	< 1,00	≥ 1,00	p

Tabela 15. Wyniki w zakresie zgodności uzyskane w poszczególnych grupach przy ustalonym punkcie odcięcia.

<b>Zgodność</b>			
	< 25	≥ 25	p
<b>BMI</b>	92%	96%	0,3310
	< 23	≥ 23	p
	93%	95%	0,6753
<b>BMI Halls'a</b>	< 25	≥ 25	p
	95%	95%	1
	< 23	≥ 23	p
	90%	97%	0,0954
<b>Indeks Roher'a</b>	< 13,9	≥ 13,9	p
	93%	95%	0,6753
<b>Beztłuszczowa masa ciała / masa ciała</b>	≥ 0,72	< 0,72	p
	97%	93%	0,3049
<b>Procentowa zawartość tłuszczu w organizmie</b>	< 28%	≥ 28%	p
	100%	94%	0,2608
<b>Masa ciała / masa ciała dla danego wzrostu ze wzoru Broc'a</b>	< 1,00	≥ 1,00	p
	95%	94%	0,8163
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Broc'a</b>	< 1,00	≥ 1,00	p
	100%	94%	0,4495
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Broca-Brugsch'a</b>	< 1,00	≥ 1,00	p
	93%	95%	0,6824
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Lorentz'a</b>	< 1,00	≥ 1,00	p
	92%	95%	0,5623
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Potton'a</b>	< 1,00	≥ 1,00	p
	94%	95%	0,8583
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze zmodyfikowanego wzoru Broc'a</b>	< 1,00	≥ 1,00	p
	100%	94%	0,4255
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Devine'a</b>	< 1,00	≥ 1,00	p
	100%	94%	0,3829
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Robinson'a</b>	< 1,00	≥ 1,00	p
	93%	95%	0,7504
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Miller'a</b>	< 1,00	≥ 1,00	p
	96%	94%	0,6961
<b>Masa ciała / idealna masa ciała ze wzoru Hamwi'ego</b>	< 1,00	≥ 1,00	p
	96%	94%	0,6825

### 5.3. Wpływ śródoperacyjnego obrazu choroby nowotworowej oraz cech makroskopowych i parametrów histopatologicznych guza na wyniki mapowania limfatycznego

Analizując wyniki nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w czułości i zgodności metody w zależności od cech choroby obserwowanych śródoperacyjnie i analizowanych makroskopowo w badaniu patologicznym. W analizie krzywych ROC nie wykazano statystycznie istotnych zależności w zakresie czułości metody dla maksymalnego wymiaru guza (AUC=0,565, p=0,1219), powierzchni guza (AUC=0,569, p=0,1077) czy procentowego zajęcia okrężnego światła jelita (AUC=0,550, p=0,1700). Pozostałe wyniki analizy czułości i zgodności metody przy wykorzystaniu testu wskaźnika struktury przedstawiono w Tabelach 16. i 17.

Tabela 16. Wyniki analizy czułości biopsji węzła wartowniczego w zależności od lokalizacji guza i jego cech makroskopowych.

Czułość				
Prawa vs. lewa połowa okrężnicy	85%	vs	84%	p=0,9269
Esica vs. pozostałe lokalizacje	88%	vs	81%	p=0,5148
Guzy z owrzodzeniem vs. pozostałe formy makroskopowe zmiany	80%	vs	88%	p=0,4719
Owrzodzenie niezależnie od postaci makroskopowej vs. pozostałe formy makroskopowe zmiany	81%	vs	89%	p= 0,4710

Tabela 17. Wyniki analizy zgodności biopsji węzła wartowniczego w zależności od lokalizacji guza i jego cech makroskopowych.

Zgodność				
Prawa vs. lewa połowa okrężnicy	94%	vs	95%	p=0,8054
Esica vs. pozostałe lokalizacje	96%	vs	94%	p=0,5984
Guzy z owrzodzeniem vs. pozostałe formy makroskopowe zmiany	92%	vs	96%	p=0,3304
Owrzodzenie niezależnie od postaci makroskopowej vs. pozostałe formy makroskopowe zmiany	93%	vs	97%	p=0,2991

Analiza czułości i zgodności metody w zestawieniu ze stopniem złośliwości guza (G1 – G3) nie wykazała statystycznie istotnych różnic. Porównując z wynikami głębokość nacieku ściany jelita (cecha T) stwierdzono statystycznie istotnie gorsze wyniki w zakresie czułości metody dla guzów T3 w porównaniu z guzami T2 (83% vs. 89%, p=0,0066) – ze względu na różnice w liczebności poszczególnych grup analiza dla guzów T1 i T4 jest niemożliwa, wyniki wymagają potwierdzenia na większych grupach chorych. Zależności dla cechy T nie znalazły potwierdzenia w analizie zgodności metody. Biorąc pod uwagę obecność przerzutów w regionalnych WCH, statystycznie istotnie gorsze wyniki w zakresie zgodności, metody uzyskano w przypadkach zajęcia UCH (78% vs. 100%, p<0.0001).

Istotności statystycznej nie wykazano w analizie wyników czułości w zależności od statusu lokalnego UCH. Nie wykazano również wpływu stopnia zajęcia UCH (N1 vs. N2) na uzyskane wyniki procedury zarówno w zakresie czułości, jak i zgodności. Powyższe wyniki znalazły przełożenie na analizę czułości i zgodności w zależności od stadiów nowotworu według klasyfikacji Duke'a i Astler-Coller, gdzie statystycznie gorsze wyniki w zakresie czułości uzyskano dla stadiów C choroby nowotworowej w porównaniu ze stadiami A i B.

W analizie całego materiału węzłowego jak i również osobno dla węzłów nie-WW stwierdzono, że zarówno obecność nacieku torebki węzła jak i nacieku tkanki okołowężłowej w sposób statystycznie istotny pogarsza wyniki w zakresie zgodności procedury, pozostając bez wpływu na jej czułość. Wyniki te nie znalazły potwierdzenia w izolowanej analizie dla WW. Stwierdzenie inwazji naczyń nie miało wpływu na czułość i zgodność metody – paradoksalnie lepsze wyniki otrzymano w grupie chorych ze stwierdzonym naciekiem naczyń (bez istotności statystycznej). Opisane cechy zajęcia układu chłonnego w zależności od czułości i zgodności metody przedstawiono poniżej w Tabelach 18. i 19.

Tabela 18. Wyniki analizy czułości biopsji węzła wartowniczego w zależności od cech zajęcia układu chłonnego.

<b>Wszystkie węzły</b>				
	tak	vs.	nie	p
Naciek torebki węzła	80%	vs.	88%	p=0,4619
Naciek tkanki okołowężłowej	73%	vs.	90%	p=0,1391
Zatory nowotworowe	100%	vs.	83%	p=0,3170
<b>Węzły niewartownicze</b>				
	tak	vs.	nie	p
Naciek torebki węzła	80%	vs.	88%	p=0,4619
Naciek tkanki okołowężłowej	71%	vs.	90%	p=0,1067
Zatory nowotworowe	100%	vs.	83%	p=0,3697
<b>Węzły wartownicze</b>				
	tak	vs.	nie	p
Naciek torebki węzła	100%	vs.	81%	p=0,1795
Naciek tkanki okołowężłowej	100%	vs.	83%	p=0,5148
Zatory nowotworowe	100%	vs.	84%	p=0,5388

Tabela 19. Wyniki analizy zgodności biopsji węzła wartowniczego w zależności od cech zajęcia układu chłonnego.

<b>Wszystkie węzły</b>				
	tak	vs.	nie	p
Naciek torebki węzła	80%	vs.	97%	p=0,0023
Naciek tkanki okołowężłowej	73%	vs.	97%	p=0,0002
Zatory nowotworowe	100%	vs.	94%	p=0,5366
<b>Węzły niewartownicze</b>				
	tak	vs.	nie	p
Naciek torebki węzła	80%	vs.	97%	p=0,0023
Naciek tkanki okołowężłowej	71%	vs.	97%	p=0,0001
Zatory nowotworowe	100%	vs.	94%	p=0,5726
<b>Węzły wartownicze</b>				
	tak	vs.	nie	p
Naciek torebki węzła	100%	vs.	94%	p=0,4757
Naciek tkanki okołowężłowej	100%	vs.	95%	p=0,6913
Zatory nowotworowe	100%	vs.	95%	p=0,7457

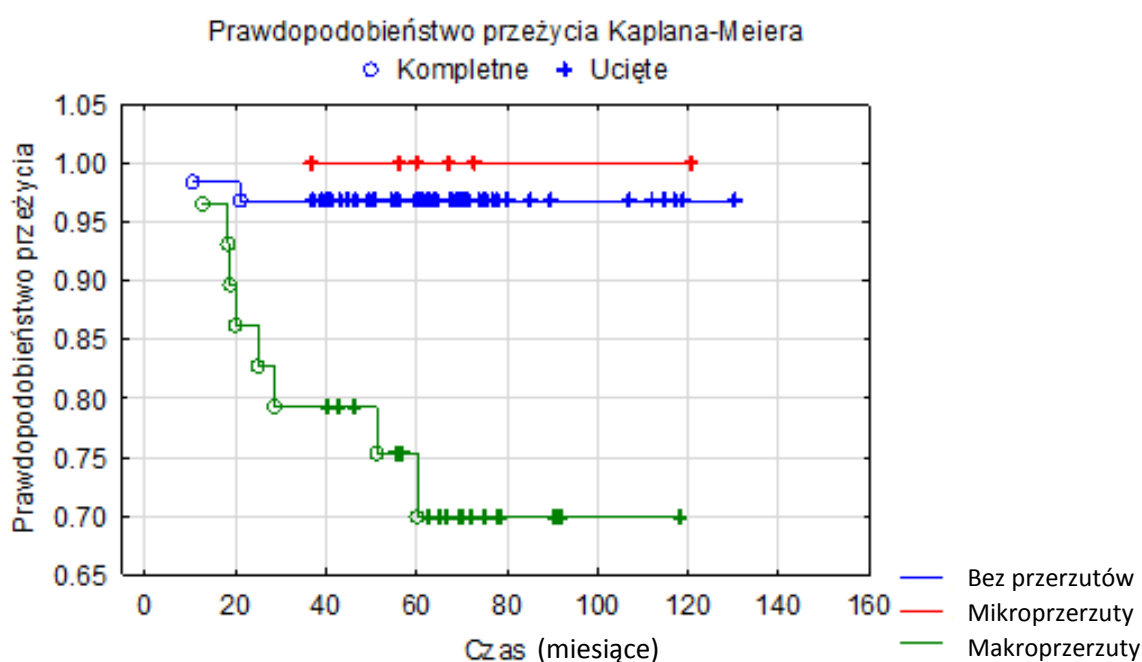
Analizując zależność czułości i zgodności metody od obecności komponenty śluzowej w guzie nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie zależności. Podobnie nie stwierdzono żadnych zależności pomiędzy uzyskanymi wynikami i stwierdzeniem odczynu desmoplastycznego czy zapalnego w obrębie guza. Nie wykazano związku w analizie powiązania czułości metody ze stadiami TNM (0 vs. I vs. II vs. III). W analizie zgodności natomiast wykazano statystycznie istotne różnice dla następujących analiz: I vs. III (100% vs. 81%, p= 0,0131) oraz II vs. III (100% vs. 81%, p=0,0004). Nie uzyskano statystycznie istotnych różnic w zgodności w analizie stadiów 0 vs. I, 0 vs. II oraz I vs. II

#### 5.4. Wpływ mikroprzerzutów w węzłach wartowniczych na przeżycia

W pierwszym etapie w analizie przeżyć dla wyjściowego zaawansowania choroby nowotworowej porównano grupy chorych bez przerzutów w węzłach z chorymi z MP oraz z makroprzerzutami. Porównując wszystkie 3 grupy uzyskano statystycznie istotne różnice – w analizie testem log rank uzyskano  $\text{Chi}^2=11,8081$ ,  $\text{df}=2$ ,  $p=0,00273$  (Rycina 19.). Porównując grupę chorych z MP nie wykazano gorszych przeżyć w bezpośrednim zestawieniu z grupą bez przerzutów w węzłach (statystyka testu log rank 0,439669  $p=0,66018$ ). Podobnie, w bezpośredniej analizie nie wykazano różnicy w przeżyciach pomiędzy grupą z MP, a chorymi z makroprzerzutami w węzłach (statystyka testu log rank 1,40017  $p=0,16146$ ). Pod uwagę trzeba wziąć ograniczenia tych wyliczeń wynikające z małej liczebności grupy z MP. Wykreślone krzywe przeżycia zgodnie z estymacją funkcji przeżycia Kaplana-



Meiera przedstawiono na Rycinie 19. Całkowite przeżycia 5-letnie dla grup bez przerzutów w węzłach i z makroprzerzutami wyniosły odpowiednio 96,83% oraz 69,96%. Podobnie całkowite przeżycia 3-letnie wyniosły odpowiednio 96,83% oraz 79,31%. Ze względu na brak nieuciętych obserwacji estymacja przeżyć dla grupy z MP jest niemożliwa (wszyscy obserwowani pacjenci żyją). Jednocześnie dla żadnej z analizowanych grup niemożliwe było oznaczenie mediany przeżycia – w żadnej przeżycie nie spadło poniżej 50%, w związku z czym określić można jedynie, że całkowita mediana przeżyć jest większa od 50%. Jedynie dla grupy chorych z makroprzerzutami mamy do czynienia ze spadkiem prawdopodobieństwa przeżycia o 25% - dolny kwartył przeżycia w tej grupie ustalono na 51.74 miesiąca. Wyniki te przedstawiono w Tabeli 20.



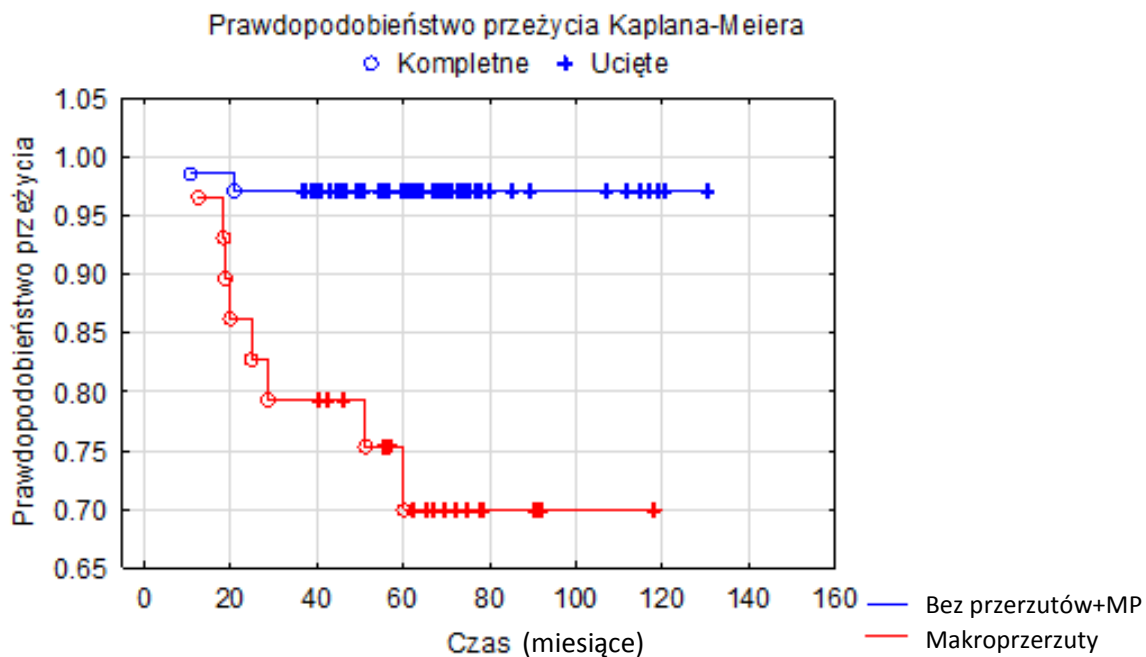
Rycina 19. Krzywe przeżycia według Kaplana-Meiera porównujące grupy chorych wyjściowo bez przerzutów w węzłach chłonnych, z mikroprzerzutami oraz z makroprzerzutami.

Tabela 20. Percentyle funkcji przeżycia dla chorych wyjściowo z makroprzerzutami w węzłach.

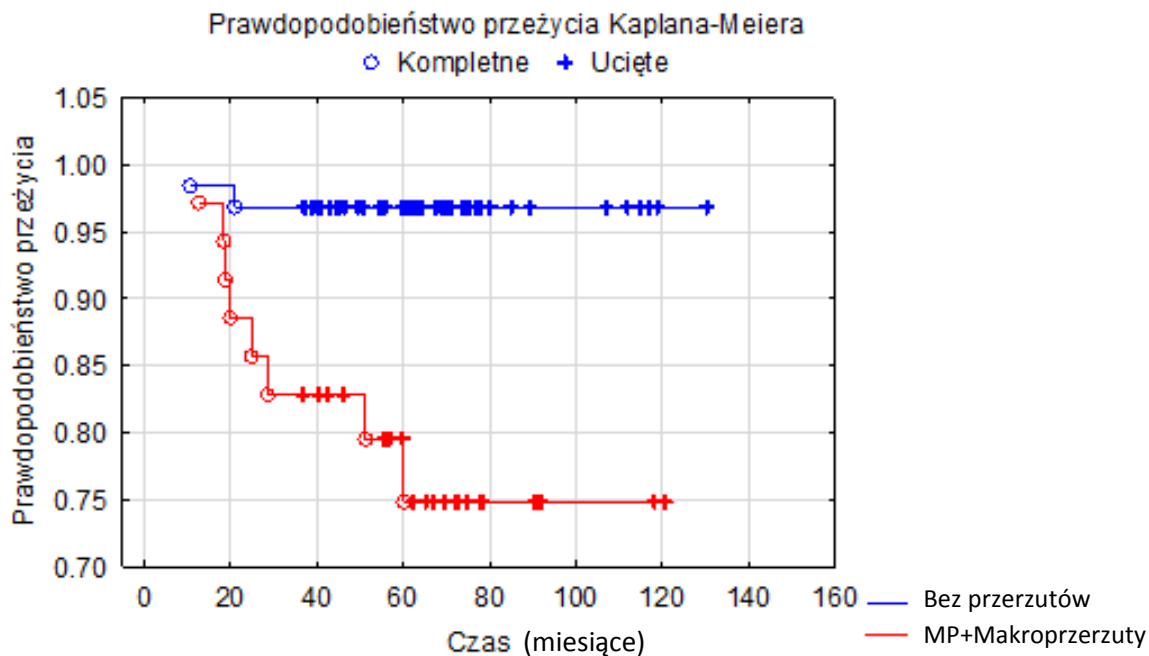
Percentyle funkcji przeżycia	Czas przeżycia (miesiące)
25 percentyl (dolny kwartył)	51.74
50 percentyl (mediana)	
75 percentyl (górnny kwartył)	

Następnie wykonano analizę przeżyć włączając chorych z MP albo do grupy pacjentów wyjściowo bez przerzutów w WCH, albo do grupy z makroprzerzutami w WCH. W uzyskanych wynikach w teście log-rank stwierdzono statystycznie istotne różnice w przeżyciach tak uzyskanych grup (grupa chorych bez przerzutów i z MP vs. grupa chorych z makroprzerzutami – statystyka testu 3,59892,

$p=0,00032$ ; grupa chorych bez przerzutów vs. grupa chorych z MP i makroprzerzutami – statystyka testu 3,00672,  $p=0,00264$ ). Ryciny 20. i 21. przedstawiają krzywe Kaplana-Meiera dla opisanych analiz.



Rycina 20. Krzywe przeżycia według Kaplana-Meiera porównujące grupę chorych wyjściowo bez przerzutów i z mikroprzerzutami w węzłach chłonnych z grupą z makroprzerzutami.



Rycina 21. Krzywe przeżycia według Kaplana-Meiera porównujące grupę chorych wyjściowo bez przerzutów w węzłach chłonnych z grupą z mikro- i makroprzerzutami.

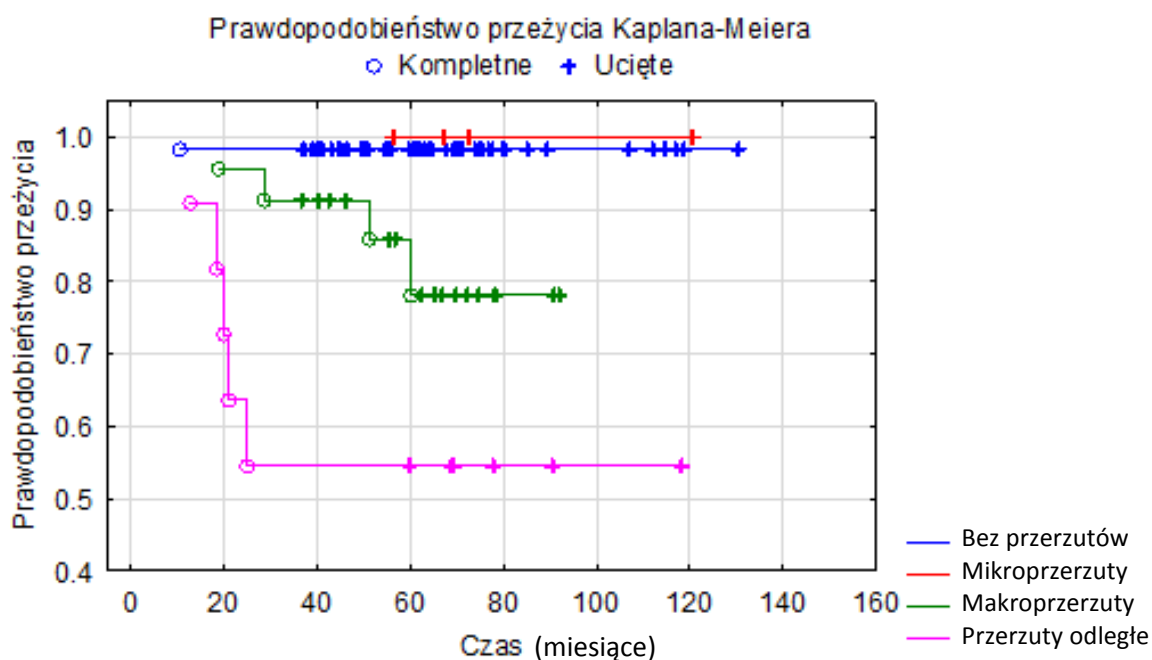
Analizując 5-letnie przeżycia w porównywanych grupach określono je na 97,10% w grupie chorych bez przerzutów i z mikroprzerzutami oraz 69,96% w grupie chorych z makroprzerzutami. Przeżycia 3-letnie określono odpowiednio na 97,10% oraz 79,31%. W analizie przeżyć 5-letnich w grupie chorych bez przerzutów w węzłach określono je na 96,83% w porównaniu z 74,86% dla grupy chorych z mikro- i makroprzerzutami w węzłach. Przeżycia 3-letnie wyniosły odpowiednio 96,83% oraz 82,86%. Analizując powyższe dane oraz percentyle funkcji przeżycia w możliwym zakresie (Tabela 21.) stwierdzić można, że włączenie chorych z MP do grupy bez przerzutów nie wpłynęło na całkowite przeżycia w tej grupie. Po włączeniu chorych z MP do grupy z makroprzerzutami całkowite przeżycie w tej grupie uległo poprawie.

Tabela 21. Percentyle funkcji przeżycia dla grupy chorych wyjściowo z mikro- i makroprzerzutami w węzłach.

Percentyle funkcji przeżycia	Czas przeżycia (miesiące)
25 percentyl (dolny kwartył)	59.84
50 percentyl (mediana)	
75 percentyl (górny kwartył)	

W drugim etapie wykonano analizę przeżyć, wyłaniając z poprzednich grup dodatkową grupę pacjentów z progresją choroby na koniec okresu obserwacji. Biorąc pod uwagę dostępne dane z pacjentów bez przerzutów w węzłach po badaniu IHC po minimum 3-letniej obserwacji progresji uległo 3 na 65 chorych (4,62%). W tym samym czasie wśród chorych ze stwierdzonymi MP do węzłów w badaniu IHC progresji uległo 2 na 6 chorych (33,33%). Różnica ta okazała się statystycznie istotna w teście wskaźnika struktury ( $p=0,0084$ ). W analizowanym okresie wśród objętych obserwacją 29 chorych z makroprzerzutami w węzłach progresję choroby stwierdzono u 7, co stanowi 24,14% - należy podkreślić, że pacjenci z tej grupy, w przeciwieństwie do chorych z MP, w większości zgodnie ze standardami otrzymali CHTH uzupełniającą.

Porównując 4 grupy (pacjenci bez przerzutów w węzłach, pacjenci z MP, pacjenci z makroprzerzutami, pacjenci z przerzutami odległymi) uzyskano statystycznie istotne różnice – w analizie testem log rank otrzymano wartość  $\text{Chi}^2=22,3919$ ,  $\text{df}=3$ ,  $p=0,00005$ . Wykreślone krzywe przeżycia zgodnie z estymacją funkcji przeżycia Kaplana-Meiera przedstawiono na Rycinie 22.



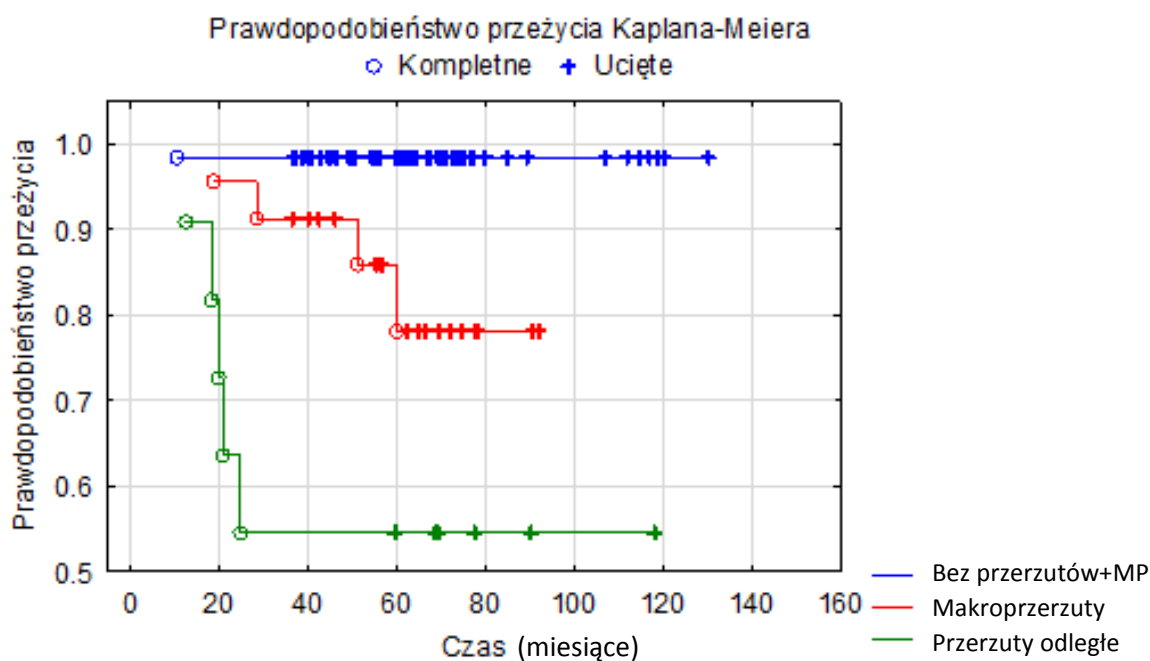
Rycina 22. Krzywe przeżycia według Kaplana-Meiera porównujące według stanu z końca okresu obserwacji grupę chorych wyjściowo bez przerzutów w węzłach chłonnych z grupami z mikroprzerzutami, makroprzerzutami i przerzutami odległymi.

W tej analizie całkowite przeżycia 5-letnie dla poszczególnych grup wyniosły: pacjenci bez przerzutów w węzłach 98,33%, pacjenci z makroprzerzutami 78,12% oraz pacjenci z przerzutami odległymi 54,55%. Całkowite przeżycia 3-letnie wyniosły odpowiednio w wymienionych grupach 98,33%, 91,30% oraz 54,55%. Ponownie ze względu na brak nieuciętych obserwacji estymacja przeżyć dla grupy z MP jest niemożliwa (wszyscy obserwowani pacjenci żyją). Ponownie ze względu na brak spadku przeżycia poniżej 50% dla żadnej z analizowanych grup niemożliwe było oznaczenie mediany przeżycia – dla wszystkich grup całkowita mediana przeżyć jest większa od 50%. Jedynie dla grupy chorych z przerzutami odległymi mamy do czynienia ze spadkiem prawdopodobieństwa przeżycia o 25% - dolny kwartył przeżycia w tej grupie ustalono na 19,54 miesiąca. Wyniki te przedstawiono w Tabeli 22.

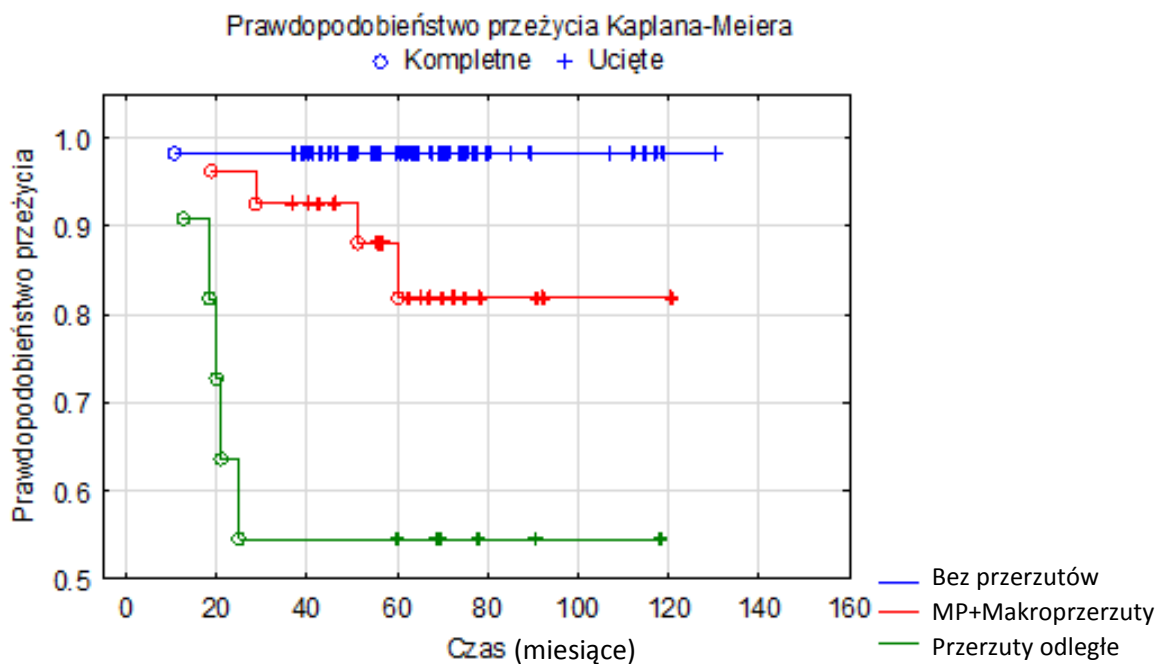
Tabela 22. Percentyle funkcji przeżycia dla chorych z przerzutami odległymi na koniec okresu obserwacji.

Percentyle funkcji przeżycia	Czas przeżycia (miesiące)
25 percentyl (dolny kwartył)	19,54
50 percentyl (mediana)	
75 percentyl (górny kwartył)	

Następnie wykonano ponowną analizę przeżyć zgodnie ze statusem pacjenta na koniec okresu obserwacji, włączając chorych z MP albo do grupy pacjentów wyjściowo bez przerzutów w WCH, albo do grupy z makroprzerzutami w WCH. W uzyskanych wynikach w teście log-rank stwierdzono statystycznie istotne różnice w przeżyciach tak uzyskanych grup (grupa chorych bez przerzutów i z MP vs. grupa chorych z makroprzerzutami vs. grupach chorych z przerzutami odległymi – statystyka testu  $\chi^2=22,3683$ ,  $df=2$ ,  $p=0,00001$ ; grupa chorych bez przerzutów vs. grupa chorych z MP i makroprzerzutami vs. grupa chorych z przerzutami odległymi – statystyka testu  $\chi^2=21,5551$ ,  $df=2$ ,  $p=0,00002$ ). Ryciny 23. i 24. przedstawiają krzywe Kaplana-Meiera dla opisanych analiz.



Rycina 23. Krzywe przeżycia według Kaplana-Meiera porównujące według stanu z końca okresu obserwacji grupę chorych wyjściowo bez przerzutów w węzłach chłonnych i z mikroprzerzutami z grupami z makroprzerzutami i przerzutami odległymi.



Rycina 24. Krzywe przeżycia według Kaplana-Meiera porównujące według stanu z końca okresu obserwacji grupę chorych wyjściowo bez przerzutów w węzłach chłonnych z grupami z mikro- i makroprzerzutami i przerzutami odległymi.

Analizując 5-letnie przeżycia w porównywanych grupach określono je na 98,44% w grupie chorych bez przerzutów i z MP, 78,12% w grupie chorych z makroprzerzutami oraz 54,55% w grupie pacjentów z przerzutami odległymi. Przeżycia 3-letnie określono odpowiednio na 98,44%, 91,30% oraz 54,55%. W analizie przeżyć 5-letnich w grupie chorych bez przerzutów w węzłach określono je na 98,33% w porównaniu z 81,88% dla grupy chorych z mikro- i makroprzerzutami w węzłach oraz 54,55% dla grupy chorych z przerzutami odległymi. Przeżycia 3-letnie określono odpowiednio na 98,33%, 92,53% oraz 54,55%. Analizując powyższe dane oraz percentyle funkcji przeżycia w możliwym zakresie stwierdzić można, że także na koniec obserwacji, po wyłączeniu pacjentów z rozsiewem choroby, włączenie chorych z MP do grupy bez przerzutów nie wpłynęło na całkowite przeżycia w tej grupie. Po włączeniu chorych z MP do grupy z makroprzerzutami całkowite przeżycie w tej grupie uległo poprawie.

## 6. Dyskusja i omówienie wyników

### 6.1. Wstęp – aktualny stan wiedzy w zakresie diagnostyki układu chłonnego, techniki oraz standardów klinicznych biopsji węzła wartowniczego i analizy histopatologicznej w raku okolicy

Najbardziej istotnym czynnikiem prognostycznym w RJG jest obecność przerzutów w WCH: 5-letnie przeżycia wśród pacjentów w I i II stadium choroby wynoszą ok. 70 - 90%, w stadium III spadając do 40 - 60%. W ROK zajęcie regionalnego spływu chłonnego decyduje o kwalifikacji do leczenia uzupełniającego, a adjuwantowa CHTH znacząco poprawia przeżycia w tej grupie chorych. Tak więc wpływ właściwej diagnostyki regionalnego UCH na kwalifikację do leczenia uzupełniającego oraz prognozę nie ulega wątpliwości [111, 113, 114, 115, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131].

Drugi istotny problem kliniczny stanowi fakt, że do 30% chorych z RJG zdiagnozowanych po zabiegu jako pN0 umrze w ciągu 5 lat z powodu wznowy miejscowej lub przerzutów odległych [113, 114, 115, 120, 121, 122, 123, 127, 129, 132, 133, 134, 135]. Wyniki badań MOSAIC oraz NSABP C-07 rozpoczęły intensywną debatę nad wyłonieniem grupy tzw. „wysokiego ryzyka” stadium II, potencjalnie odnoszącej korzyść z leczenia adjuwantowego. Aktualnie w standardach leczenia ESMO i NCCN jako grupę wysokiego ryzyka określa się chorych z guzami T4 (w szczególności T4b), dużym stopniem złośliwości histologicznej guza, inwazją naczyń i tkanki okołonerwowej, pączkowaniem guza, małą liczbą usuniętych WCH (<12), operowanych w trybie pilnym – niedrożność, krwawienie z guza, perforacja – kwestie te omówiono szerzej w podrozdziale dotyczącym kwalifikacji do CHTH [114, 120, 122, 124, 126, 136, 137]. Ponieważ żaden z czynników prognostycznych, poza obecnością zajętych WCH, nie wydaje się istotniejszy w selekcjonowaniu tej grupy pacjentów, problemem pozostaje odnalezienie metod diagnostycznych, mogących tą selekcję z punktu widzenia kosztów i efektywności usprawnić [112, 121, 122, 124, 132]. Pojedynczy przekrój w barwieniu H+E przez centrum węzła o średnicy ok. 1 cm daje nam informację o < 1% jego objętości [113, 120, 126, 138]. Dodatkowe seryjne skrojenie materiału umożliwia stwierdzenie MP w do 20% węzłów negatywnych w technice standardowej [125]. Wykonanie takiego badania na całym materiale węzłowym usuniętym w trakcie zabiegu jest technicznie trudne, czasochłonne i nieopłacalne. Dodatkowe techniki wykorzystywane do dokładniejszego zdiagnozowania węzłów, takie jak barwienia IHC z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko ludzkim cytokeratynom czy RT-PCR wymagają kolejnego interwału czasowego i są kosztowne. Celowym i zasadnym wydaje się poddanie dokładniejszemu badaniu jedynie wyselekcjonowanej grupy węzłów pobranych osobno podczas zabiegu, o największym ryzyku posiadania komórek przerzutowych – czyli WW [113, 115, 119, 120, 121, 122, 126, 127, 128, 132, 133, 134, 135, 138, 139]. Idea BWW w ROK na chwilę obecną nie jest analogiczną do podobnej procedury w przypadku czerniaka skóry, raka Merkla i raka piersi. Procedura ma tylko znaczenie diagnostyczne.

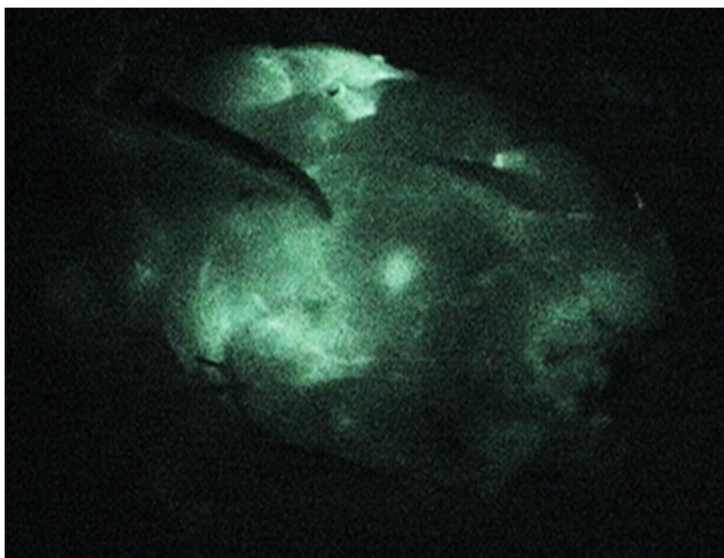
Standardem leczenia pozostaje resekcja *en-bloc* guza z marginesem tkanek zdrowych i splotem chłonnym zawartym w krezce. BWW umożliwia dodiagnozowanie potencjalnie niedoszczacowanego w zwykłych barwieniach statusu UCH, poprzez odnalezienie w WW ognisk komórek nowotworowych niemożliwych do stwierdzenia w badaniu H+E [113, 114, 115, 120, 121, 129, 134]. Aktualnie, pomimo nie do końca satysfakcjonujących wyników czułości procedury, zgodnie z danymi z metaanaliz, jej wykonywanie jest rekomendowane jako badanie wnoszące dodatkowo istotne prognostycznie informacje, a osiągnięte wyniki zależą od szeregu kwestii wpływających na jakość samej procedury [130, 131, 140].

Pierwszą ważną kwestią, określoną jeszcze przedoperacyjnie, jest topograficzna lokalizacja choroby nowotworowej. Duży odsetek publikowanych doniesień zawiera w analizowanym materiale chorych z rakiem odbytnicy, w skrajnych przypadkach stanowiących nawet do 75% badanej populacji – Tabela 23. Brak rozdziału grupy badanej na chorych z ROK i rakiem odbytnicy wpływa zdecydowanie na zmniejszenie wiarygodności uzyskiwanych wyników, zarówno w zakresie SDE jak i zgodności metody w przewidywaniu statusu lokalnego UCH [119, 121, 122, 131, 132, 138, 141]. Wykonanie ML w obrębie odbytnicy ze względu na zupełnie odmienne warunki anatomiczne jest żmudne i zdecydowanie mniej wiarygodne w porównaniu z pozostałą częścią JG. Podstawowa zasada radykalności onkologicznej związanej z techniką całkowitego wycięcia mezorektum, wymusza pozostawienie powięzi mezorektum nienaruszonej podczas zabiegu, co wyklucza praktycznie możliwość podania barwnika i śródoperacyjnego poszukiwania WCH. Kolejną kwestią jest problem kwalifikowania pacjentów z rakiem odbytnicy do neoadjuwantowej radio- lub radiochemioterapii, a więc leczenia wpływającego bezpośrednio na naczynia i WCH okolicy guza. Senowność wykonywania BWW w tej grupie ogranicza także zasada kwalifikowania pacjentów z rakiem odbytnicy już od stopnia T3N0 standardowo do leczenia adjuwantowego. Zasadniczo chorych z rakiem odbytnicy powinno się z analizowanego materiału wyłączyć lub przedstawić dla nich osobne kalkulacje [122, 123, 132]. Wyniki zaprzeczające opisanemu problemowi opublikowali w 2006 roku jedynie Saha i wsp., stwierdzając, że ML w raku odbytnicy jest procedurą dostępną i wiarygodną, nie wykazując statystycznie istotnie gorszych wyników w porównaniu do ROK (mapowanie wykonywane jednak było w części *ex-vivo* – nie określono tego ilościowo). Dodatkowo warto podkreślić ogromne doświadczenie autorów w BWW w RJG, nieporównywalne z żadnym innym badaczem tego zagadnienia – cały materiał opisany w tej publikacji obejmował 500 przypadków [122].

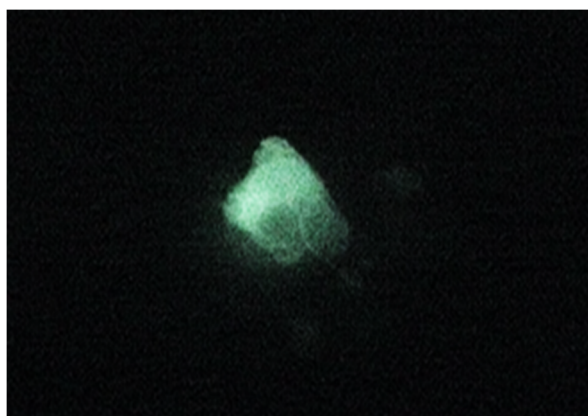
Opisana w metodyce technika ML w ROK, czyli podsurowiczkowe podanie podczas laparotomii znacznika kolorymetrycznego jest najczęściej używana. Nie wykazano przewagi podśluzówkowego podania barwnika podczas kolonoskopii [112, 114, 119]. W opisanym materiale do wyznakowania WW zastosowano Patent blue V (Błękit patentowy V, błękit sulfanowy, E131), który spośród dostępnych barwników jest w Europie najczęściej stosowany (w Ameryce Północnej najczęściej isosulfan blue – Lymphazurin). Rzadziej spotykane znaczniki to Evans blue (barwnik azowy



– T-1824), błękit metylenowy, indygokarmin. Rozpuszczalne niebieskie barwniki wiążą się z endogennymi proteinami dzięki sulfonacji i zatrzymywane są w naczyniach limfatycznych [112, 119, 121, 132, 133, 138, 142]. Wykorzystać można również barwniki fluorescencyjne, np. zieleń indocyjaninową – Ryciny 25. i 26., uzyskując satysfakcjonujące wyniki w zakresie SDE, zgodności i czułości zarówno w zabiegach otwartych, jak i w laparoskopii [143, 144].



Rycina 25. Procedura mapowania limfatycznego w raku okrężnicy przy użyciu zieleni indocyjaninowej i kamery Pulsion. Źródło: zbiory własne.



Rycina 26. Węzeł chłonny wartowniczy pobrany przy użyciu metody z zielenią indocyjaninową, obraz w świetle podczerwonym. Źródło: zbiory własne.

Co ważne, wykorzystanie barwników kolorymetrycznych nie wymaga dodatkowego zaplecza technicznego, nie przedłuża także w istotny sposób zabiegu operacyjnego (średnio 5-10 min. w przedstawionym materiale) [112, 134, 138].

Cała procedura wykonywana była *in-vivo*. Z technicznego punktu widzenia w sposób znacznie prostszy i dostępniejszy wybarwienia i ekstrakcji węzłów dokonać można *ex-vivo*. Sam proces mapowania *ex-vivo* może być uznany za wiarygodny jedynie w przypadku, gdy preparat z kreską

pozostały nienaruszone podczas resekcji (operowanie w dokładnych płaszczyznach anatomicznych). Dokonywanie samej identyfikacji *ex-vivo*, po podaniu barwnika podczas zabiegu, bez zaznaczenia WCH np. szwem czy klipsem, pomimo zadowalającego SDE prowadzi do zwiększania odsetka WFN. W wydłużonym czasie od podania barwnika do identyfikacji węzłów dochodzi do przemieszczenia znacznika, czasami nawet odbarwienia pierwotnej stacji węzłowej czy wyznakowania kolejnych grup węzłów, nie będących WW. Biorąc pod uwagę te zależności poleca się wykonywanie procedury śródoperacyjnej BWW w ROK [112, 113, 120, 121, 129, 133, 145, 146, 147, 148, 149].

Wykorzystanie radioizotopów powoduje więcej problemów, zwłaszcza w zakresie zaplecza technicznego, dlatego są one rzadziej stosowane. Możliwe jest podsurowicówkowe podanie radiokoloidu w trakcie zabiegu, najczęściej jednak dzień przed zabiegiem wykonywane jest badanie endoskopowe z podaniem podśluzówkowym [112, 119, 128, 132, 141, 150, 151]. Problem stanowi fakt szybszej migracji radiokoloidu w naczyniach chłonnych jelit w porównaniu do raka piersi i czerniaka, co zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania większej ilości „gorących” węzłów. Często bardzo bliskie sąsiedztwo guza i spodziewanych WW poprzez nakładanie promieniowania utrudniać może w znaczny sposób identyfikację. Konieczne stają się więc 2 albo nawet 3-krotne powtarzanie limfoscytografii przed zabiegiem, aby wykluczyć rozlanie znacznika czy zanieczyszczenie jamy brzusznej [151]. ML z użycie radiokoloidów nie wpływa na poprawę wyników BWW w ROK [112, 119, 128, 150]. Być może celem poprawienia SDE oraz zgodności zasadne okaże się używanie kombinacji dwóch znaczników (barwnik + fluoresceina lub radioizotop), choć w niektórych publikacjach użycie podwójnej techniki mapowania nie przyczyniło się do poprawy uzyskiwanych wyników BWW w RJG [112, 119, 126, 132, 133, 135, 141, 152]. Dodatkowym problemem staje się fakt, że w niektórych państwach śródoperacyjne używanie radioznaników ograniczone jest ze względów prawnych [112, 141].

Techniczne aspekty podania barwnika związane z wiedzą, umiejętnościami i doświadczeniem chirurga są bardzo istotne. Nieumiejętne podanie barwnika, a więc jego wstrzyknięcie do światła jelita, może skutkować wchłonięciem znacznika w innym, często odległym miejscu oraz wybarwieniem odległych grup węzłowych (fałszywy ALD – aż do 60% w pojedynczych doniesieniach). Problemem jest także rozlanie barwnika na zewnątrz guza, uniemożliwiające na skutek zabarwienia krezki odnalezienie właściwego węzła [112, 119, 122, 128, 133]. Technika operacyjna obejmuje także umiejętność mało traumatycznego preparowania tkanek (bez uszkodzenia aferentnego naczynia limfatycznego do potencjalnego WW). Wszystko to wiąże się z przejściem krzywej uczenia [119, 152]. Analizując dane literaturowe zauważyć można, że ilość WFN jest mniejsza w badaniach zawierających analizę ponad 100 przypadków. Według innych analiz po przejściu krzywej uczenia zawierającej 20-30 przypadków zwiększa się SDE (do ponad 90%) oraz zmniejszeniu ulega odsetek WFN, poprawie ulega także upstaging (zwłaszcza w ośrodkach wykonujących powyżej 35 biopsji rocznie) [113, 119]. Krzywa uczenia wydaje się szczególnie istotna, jeśli procedury dokonuje się całościowo śródoperacyjnie. Biorąc powyższe fakty pod uwagę łatwiej krytycznie spojrzeć na gorsze wyniki przedstawione w niektórych

opracowaniach, sugerujące raczej nabywanie sprawności w mapowaniu układu limfatycznego krezki. Na przykład w wieloośrodkowym badaniu niemieckim obejmującym 315 pacjentów z 19 ośrodków średnio na ośrodek przypadło tylko 16 – 17 biopsji, zaś wyniki były zauważalnie lepsze w ośrodkach, w których wykonano ponad 22 BWW [153]. Podobny problem zauważyć można w amerykańskim trialu Bertagnolli i wsp. z 2004 roku – 79 biopsji wykonało 25 chirurgów w 13 ośrodkach (tylko 2 chirurgów wykonało > 10 biopsji, 18 miało na koncie < 5 procedur) [127]. Część autorów uważa jednak, że krzywa uczenia BWW w ROK jest krótsza niż przy pozostałych nowotworach, a zadowalające rezultaty chirurdzy osiągają już po wykonaniu 5 procedur. Z literatury jednoznacznie wynika, że ośrodek wyspecjalizowany, to ośrodek wykonujący minimum 22 – 28 procedur ML rocznie [113, 114, 119, 154]. W analizowanym materiale BWW wykonywał zespół chirurgiczny, w którego składzie był chirurg mający na koncie co najmniej 10 wykonanych procedur. W pierwszym doniesieniu na materiale WCO, zawierającym przypadki w trakcie krzywej uczenia, osiągnięte wyniki były zauważalnie gorsze [155]. Innym aspektem, zależnym od chirurga, którego należy przestrzegać jest czas pomiędzy podaniem, a identyfikacją (w prezentowanym materiale od 5 do 10 min.). Przedłużone oczekiwanie powodować może odbarwienie pierwotnej stacji węzłowej i zabarwienie kolejnych stacji węzłowych – węzłów nie-WW [112, 122].

Podstawowa technika badania histopatologicznego opiera się na uproszczonym, sferycznym modelu przerzutu oraz kalkulacji matematyczno-statystycznej i umożliwia patologowi zidentyfikowanie przerzutu o wymiarze maksymalnym 0,25 mm ze 100% prawdopodobieństwem oraz o wymiarze maksymalnym 0,1 mm z prawdopodobieństwem 50% [156]. Z literatury wynika, że standardowa analiza histopatologiczna wybranych węzłów w RJG wnosi mniej informacji o obrazie choroby niż dokładne badanie WW zidentyfikowanych podczas ML [119]. Bardzo często przerzuty lokalizują się w małych, mających < 5 mm średnicy węzłach, które łatwo przeoczyć w standardowym badaniu patologicznym, a które potencjalnie wybarwione i pobrane jako WW stają się dodatkowym źródłem informacji o zaawansowaniu choroby [126, 157]. Nie ulega wątpliwości konieczność zastosowania w analizie tych węzłów dodatkowych badań, takich jak seryjne skrojenie materiału czy barwienia IHC [121, 126, 131, 133]. Ze względu na ograniczenia finansowe oraz czasochłonność analizy wykonywanie IHC na wszystkich węzłach (poza WW) wydaje się nieuzasadnione – umożliwi to dodatkowy upstaging jedynie w bardzo małej grupie chorych (ok. 1%) [120, 122, 127, 133, 134, 153, 158]. W barwieniach IHC zastosowanie znajdują głównie przeciwciała przeciwko ludzkim cytokeratynom, przede wszystkim CK20 (ekspresja tylko w komórkach nabłonka przewodu pokarmowego), CAM 5.2 (reakcja z cytokeratynami 8 i 18, ekspresja w każdej komórce nabłonkowej), CKAE1/AE3 (tzw. Kompleks pancytokeratyny, AE1 – przeciwko cytokeratynom 10, 14, 15, 16, 19; AE3 – 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) oraz CKMNF116 (przeciwko cytokeratynom 5, 6, 8, 17, 19). Używa się także przeciwciał przeciwko innym epitopom, których ekspresja zachodzi na powierzchni i w cytoplazmie komórek nabłonkowych, np. przeciwciało p/komórkom nabłonka Ber-EP4 [112, 119, 122, 126, 129,

141]. Celem wykluczenia fałszywie pozytywnych rezultatów (możliwość zabarwienia komórek okołogrudkowych siateczki czy osocza krwi), za depozyty nowotworowe powinno się uznać tylko komórki wykazujące jednoznaczne cytomorfologiczne cechy komórek guza [112, 113, 115, 120, 122, 127, 129, 132, 135, 138, 141, 147-149, 153, 155, 159-164].

Do analizy możliwe jest także wykorzystanie technik biologii molekularnej, np. RT-PCR. Najczęściej wykorzystywane w analizie są markery mRNA (matrycowy, informacyjny, przekaźnikowy kwas rybonukleinowy, z ang. messenger RNA): CEA, cyklaza guanylowa C,  $\beta$ -hCG (łańcuch  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej), c-MET (receptor hepatocytarnego czynnika wzrostu), magE-A3 (antygen melanocytarny z rodziny genu-A3), uMAGE (uniwersalna, związana z czerniakiem rodzina antygeny A), GalNAc-T ( $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4-N-acetylogalaktozaminylotransferaza), CK20 (cytokeratyna 20). Metoda ta jest bardziej czuła niż IHC, wiąże się z pewnego stopnia naddiagnozowaniem – dodatni wynik otrzymywany jest także w przypadku zanieczyszczenia materiału czy obecności w nim prawidłowych komórek wykazujących ekspresję pewnych markerów (wzrost odsetka wyników fałszywie dodatnich). Analizy molekularne nie umożliwiają różnicowania morfologicznego komórek, wykrywając także komórki hiperplastyczne nabłonka czy inne komórki epitelialne. Zasadne wydaje się wykorzystanie kilku markerów, ze względu na ich zróżnicowaną ekspresję przez poszczególne guzy. Przyszłościowo molekularna analiza WW może odgrywać znaczenie w ocenie śródoperacyjnej i podejmowaniu decyzji o zakresie usunięcia stacji węzłowych [112, 126, 129, 138, 148, 162, 163, 165]. W opisanym materiale barwienie IHC odbywało się przeciwciałami przeciwko CK20, CKAE1/AE3, CAM 5.2 oraz CKMNF116.

## **6.2. Wyniki biopsji węzła wartowniczego oraz analiza diagnostyki układu chłonnego**

Jak zaznaczono poprzednio w RJG to adekwatna resekcja w zakresie UCH jest onkologicznym warunkiem *sine qua non* radykalnej operacji o zamiarze leczniczym – stan lokalnego splotu chłonnego jest podstawowym czynnikiem decydującym o prognozie i kwalifikacji do leczenia uzupełniającego. Kwestia jakości leczenia onkologicznego powinna pozostać priorytetem, szczególnie przy próbach włączenia nowej techniki do standardów leczenia. Znaczna część opublikowanych badań w zakresie BWW w ROK wykazuje znamienne niższą od średniej przyjętej w większości zaleceń i rekomendacji (12) ilość węzłów badanych w preparatach (często poniżej 10), część zaś wcale nie zawiera na ten temat informacji. Analizując podczas BWW jakość zabiegu oraz badania patologicznego nie można pominąć kwestii standardowej oceny WCH – ma ona wpływ nie tylko na kwalifikację do leczenia uzupełniającego, ale i na prognozę [124, 132, 141]. Wiadomo, że im więcej węzłów zbadanych, tym większa szansa odnalezienia przerzutów [126, 132, 138, 141]. Niektóre opracowania przyjmują, że dopiero zbadanie min. 12 negatywnych węzłów upoważnia nas do zakwalifikowania chorego do stadium N0 [138, 166]. Analizując w tym kontekście przedstawione wyniki określić je można jedynie jako zadowalające – chociaż średnio w preparacie badano 14,2 WCH, to jedynie u 63,4% (84/132)

chorych zbadano 12 lub więcej węzłów. Podobne wyniki przedstawione są w dużych badaniach autorów kanadyjskich i amerykańskich – w Ontario w Kanadzie 73% pacjentów zdiagnozowanych jako N0 miało zbadanych mniej niż 12 węzłów, w USA do zasady zbadania min. 12 węzłów nie stosuje się ok. 60% analizowanych instytucji, ale tu wyniki z roku na rok ulegają znacznej poprawie [124, 167]. Podkreślić należy, że przy zmianach o mniejszym stopniu zaawansowania wskazane byłoby zbadanie większej liczby węzłów ( $\geq 18$  dla guzów T1 i T2), a przy kwalifikowaniu chorych do grupy N0 dla poprawy wartości predykcyjnej (uzyskanie co najmniej 90% pewności wykluczenia przerzutów) wskazane byłoby zbadanie nawet do kilkudziesięciu węzłów (według poszczególnych opracowań od 14 do nawet 40). Wynika to z faktu zwiększenia odsetka przeżyć 5-letnich nawet o 25% w stadium II u pacjentów, u których zbadano więcej węzłów [113, 114, 119, 138]. W badanym materiale w grupie N0 (stadium 0, I i II nowotworu) odsetek pacjentów ze zbadanymi min. 12 węzłami był niestety w standardowym badaniu histopatologicznym mniejszy w porównaniu do całej grupy i wyniósł 60,4% (58/96), min. 10 węzłów zbadano u 75% (72/96) pacjentów w tej grupie.

Mały rozmiar większości przerzutowych WCH (> 70% węzłów ma < 5 mm) utrudnia ich identyfikację patologowi [113, 152, 158]. Ze względu na czasochłonność standardowo nie używa się technik usuwających nadmiar tłuszczu i zwiększających ilość WCH. Ułatwieniem w tej kwestii według niektórych doniesień wydaje się sama procedura ML przy użyciu barwników kolorymetrycznych – wybarwiają one drogi chłonne i stacje węzłowe, ułatwiając patologowi analizę i pobieranie węzłów z preparatu pooperacyjnego [113, 148]. Zgodnie z wynikami Saha i wsp. z 2006 roku, przy wykorzystaniu BWW w statystycznie istotny sposób wzrasta zarówno ilość zbadanych węzłów w preparacie, jak i ilość wykrytych w nich przerzutów. Dodatkowo w niektórych doniesieniach wykazano pozytywną korelację pomiędzy ilością zbadanych węzłów, a upstagingiem w analizowanym materiale [113, 114, 119, 122, 126, 135, 138, 141].

Na ilość zbadanych WCH w preparacie z resekcji JG, poza jakością resekcji chirurgicznej, wpływ ma także jakość badania histopatologicznego. Z literatury wiadomo, że standardowe badanie tylko jednego przekroju węzła przy użyciu H+E powoduje niezidentyfikowanie nawet do 33% przerzutów. Biorąc ten fakt pod uwagę stwierdzenie w trakcie dokładniejszej analizy MP w WW może sugerować obecność przerzutów w węzłach nie-WW. Postulat ten wysuwano początkowo w pojedynczych doniesieniach, a następnie w metaanalizie Des Guetza i wsp. z 2007 roku podkreślono, że standardowa analiza histopatologiczna węzłów w RJG wnosi mniej informacji o obrazie choroby niż dokładne badanie węzła zidentyfikowanego podczas ML [119, 148, 152]. Jednocześnie należy zdecydowanie odróżniać MP od gniazd komórkowych <0,2 mm (IKN), które wydają się nie mieć istotnego znaczenia klinicznego, choć niestety w większości opracowań trudno znaleźć kryteria różnicujące obecność dodatnich węzłów w zakresie minimalnej choroby węzłowej [127, 168].

Innym problemem, od niedawna opisywanym w literaturze, jest ilość pobieranych WW. W pracy Nissana'a i wsp. podkreślono konieczność pobierania minimum 3 WW, jako progu

zapewniającego statystycznie istotną mniejszą liczbę WFN ( $p=0,03$ ) [169]. Podobne wnioski wypłynęły z metaanalizy van der Zaag'a i wsp., gdzie odnaleziono pozytywną korelację pomiędzy czułością metody, a liczbą odnajdowanych węzłów wartowniczych, jako istotny statystycznie próg rekomendując pobranie minimum 4 węzłów ( $p=0,003$ ) [131]. W analizowanym materiale mediana pobieranych WW wyniosła 3 przy IQR 2 – 4, co być może również przełożyło się na satysfakcjonujące wyniki czułości i zgodności procedury.

Dane literaturowe na temat efektywności procedury BWW w ROK są dość rozbieżne, a jakość ich oceny w poszczególnych publikacjach nie zawsze zadowalająca [112, 119, 145]. Przedstawione w dysertacji wyniki potwierdzają, że przy zachowaniu odpowiednich kryteriów włączenia, metodologii oraz przejściu krzywej uczenia wykonanie procedury ML przy użyciu metody barwnikowej staje się relatywnie proste i efektywne. Opisywane w literaturze SDE wynoszą od 58 do 100% - Tabela 23. [112, 119, 132, 135, 145]. W opisanym materiale parametr ten wyniósł 99,2%, co nazwać można wynikiem dobrym. Osiągnięcie dobrych wyników, jeśli chodzi o SDE, wiąże się zarówno ze wspomnianym przejściem przez chirurga odpowiedniej krzywej uczenia jak i pobieraniem bądź zaznaczaniem (szew, klips) wybarwionych węzłów *in-vivo* [114, 119, 133]. Czułość ML raportowana w literaturze wynosi 33-100% i znacznie wzrasta (do >90%) przy odpowiednim doborze chorych i wykonywaniu procedury w ośrodkach wyspecjalizowanych (min. 22 – 28 biopsji rocznie) [138, 145, 170]. Podobnie w zakresie upstagingu i odsetka WFN obserwuje się bardzo duże zróżnicowanie osiągniętych wyników, odpowiednio 0-50% i 0-67% [114, 127, 145, 163, 170]. Wyliczając iloraz szans okazuje się, że pacjenci z zajętych WW mają 8 – 12 większe prawdopodobieństwo posiadania przerzutów w którymś z pozostałych węzłów nie-WW. Porównanie osiągniętych w reprezentowanym przez mnie ośrodku wyników z tymi opublikowanymi w najwcześniejszym doniesieniu także potwierdza fakt, że niższy SDE wiąże się z brakiem odpowiedniego doboru badanej grupy (włączanie pacjentów z rakiem odbytnicy), brakiem umiejętności we właściwym podaniu barwnika oraz ostatecznie z brakiem identyfikacji węzła [155]. W aktualnie analizowanym materiale WW nie udało się śródoperacyjnie zidentyfikować tylko u jednego pacjenta.

Przestrzeganie założeń metodologicznych umożliwia uzyskanie zadowalających SDE i zgodności oraz czułości metody oraz akceptowalnego wskaźnika WFN – w przedstawionym materiale 15,6% z uwzględnieniem wyników barwienia IHC.

Tabela 23. Parametry osiągnięte w biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy, publikowane przez wybranych autorów w literaturze po 2000 roku.

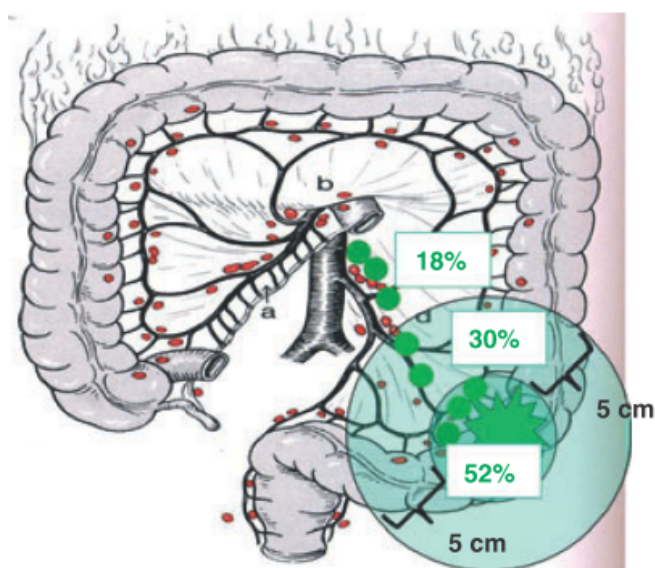
Główny autor	Rok	Czasopismo	L. pacjentów z ROK	% pacjentów z ROK	SDE (%)	Zgodność (%)	Czułość (%)	WFN (%)	NWP (%)	Upstaging (%)	IHC / RT-PCR
Saha [164]	2000	Ann Surg Oncol	74	86	99	96	91	9	-	18	nie
Wiese [134]	2000	Arch Pathol Lab Med	70	70	99	96	91	9	-	-	tak
Bilchik [163]	2001	J Clin Oncol	33	83	100	100	100	0	100	50	tak
Esser [138]	2001	Dis Colon Rectum	26	84	58	94	67	33	94	7	nie
Wood [120]	2002	J Gastro Int Surg	78	78	97	95	92	8	-	24	tak
Bilchik [147]	2002	Eur J Canc	100	100	97	95	91	5	-	24	tak
Feig [162]	2001	Am J Surg	48	100	98	79	38	62	76	8	tak
Bilchik [126]	2003	J Clin Oncol	102	85	96	96	92	8	-	29	tak
Viehl [161]	2003	World J surg	31	100	87	78	50	50	71	11	tak
Saha [123]	2004	Dis Colon Rectum	336	83	99	-	88	12	-	13	tak
Dan [133]	2004	Arch Surg	106	88	99	96	86	16	-	5	tak
Bertagnolli [127]	2004	Ann Surg	72	100	92	80	46	54	75	0	nie
Saha [146]	2004	Semin Oncol	209	80	100	96	92	8	-	13	tak
Bilchik [113]	2006	Arch Surg	97	73	100	95	88	12	-	23	tak
Saha [122]	2006	Am J Surg	408	82	98	96	90	10	93	-	tak
Thomas [160]	2006	Am Surg	69	100	93	20	46	54	73	5	tak
Kelder [171]	2007	Int J Col Dis	69	100	97	96	89	11	93	-	tak
Murawa [155]	2007	Acta Chir Belg	13	48	93	84	83	17	-	8	tak
Bembenek [153]	2007	Ann Surg	315	100	85	86	54	46	80	21	tak
Lim [115]	2008	Ann Surg Oncol	120	100	99	83	59	41	78	-	tak

Główny autor	Rok	Czasopismo	L. pacjentów z ROK	% pacjentów z ROK	SDE (%)	Zgodność (%)	Czułość (%)	WFN (%)	NWP (%)	Upstaging (%)	IHC / RT-PCR
Quadros [132]	2008	J Surg Oncol	22	42	91	80	67	33	67	25	tak
Ivanov [172]	2009	Hepatogastroenterology	48	47	100	97	-	-	95	19	tak
Retter [173]	2011	Colorectal Dis	31	100	90	71	33	67	46	5	tak
Albayrak [174]	2011	Turk J Gastroenterol	38	100	95	100	100	0	100	-	nie
Murawa [175]	2011	Int J Colorectal Dis	100	100	99	94	83	17	91	10	tak
Vilcea [176]	2011	Rom J Morphol Embryol	43	51	74	84	62	38	-	10	nie
Viehl [177]	2013	World J Surg	74	100	89	84	55	45	80	15	tak

NWP – negatywna wartość predykcyjna



Wymagającym osobnego omówienia problemem jest odnalezienie przy pomocy prawidłowo wykonanej WW nietypowego sływu chłonnego, prowadzącego od razu do głównych stacji węzłowych przy górnych lub dolnych naczyniach kręzkowych, ewentualnie do węzłów okrężniczych i przyokrężniczych położonych w znacznej odległości od guza. Z prac autorów japońskich analizujących dystrybucję przerzutów węzłowych wynika, że przy zajęciu tylko 1 węzła w ponad 80% zajęty jest węzeł przyokrężniczy w bezpośrednim sąsiedztwie guza lub w odległości do 5 cm od niego. W kilku do kilkunastu procentach przypadków jako pierwsze zajęte zostają węzły korzenia kręzki – Rycina 27. [120, 123, 141, 151, 152, 178].



Rycina 27. Dystrybucja pierwszego przerzutowego węzła w raku jelita grubego. Źródło: [180].

Stwierdzenie ALD powinno mieć wpływ na zakres limfadenektomii – węzły takie są potencjalnym miejscem tzw. „skip metastases” [114, 120, 123, 128, 134]. W pracy Bilchik’a i wsp. z 2003 problem ALD dotyczył aż 29% chorych poddanych ML przy zabiegach laparoskopowych resekcji na JG [135]. Zdarza się także, że po podaniu barwnika jako pierwsze wybarwiają się węzły po przeciwnej stronie okrężnicy, a rzadko sływu chłonna z poprzecznicą poprzez sieć większą prowadzić może do węzłów wnęki śledziony [120, 123]. Dodatkowo guzy zlokalizowane w zagięciu wątrobowym w ok. 5% mogą dawać przerzuty do węzłów położonych wokół głowy trzustki, zaś w ok. 4% do węzłów arkad żołądkowo-sieciowych [181]. Jedno z największych opracowań w tym zakresie obejmuje analizę 192 chorych z ROK, z których u 42 (22%) stwierdzono ALD zmieniający zakres resekcji. U 19 z chorych z poszerzonym zakresem resekcji znaleziono przerzuty w węzłach leżących poza standardowym jej zakresem, z czego u 2 węzły te były jedynym miejscem przerzutów. Dodatkowo stwierdzono, że u pacjentów z poszerzonym po ML zakresem resekcji 62% miała przerzuty do węzłów, w porównaniu do 43% poddanych standardowej resekcji. Stwierdzono także, że w grupie tej średnio przebadano 17,6 węzłów w porównaniu z 15,8 węzła w grupie poddanej resekcji standardowej. Analizując te dane

stwierdzić można, że ALD ma wpływ na postępowanie kliniczne, ocenę zaawansowania choroby oraz przeżycia – w tym ostatnim zakresie konieczne są dalsze badania [118]. Inne doniesienia podważają kliniczne znaczenie odnalezienia ALD [127, 153]. W opisywanym materiale ALD zaobserwowano u 4 z 131 chorych (3,1%) z wykonanym mapowaniem WW – po podaniu znacznika wybarwieniu uległy węzły w okolicy korzenia krezki. Analiza wzorców spływu limfatycznego w naczyniach JG nie jest przedmiotem dysertacji, należy jednak zaznaczyć, że stwierdzanie ALD w pewnym zakresie przemawia przeciwko możliwości wykorzystania BWW w RJG jako leczenia oszczędzającego kreskę – temat ten szerzej przedstawiono w podrozdziale 6.6 [145, 152, 178].

### **6.3. Wpływ czynników antropometrycznych na wyniki biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy**

Problem kwalifikacji pacjentów do BWW w ROK z uwzględnieniem czynników antropometrycznych poruszony jest w literaturze w stopniu marginalnym. Zdecydowana większość dostępnych opracowań dotyczy raka piersi, gdzie zasadniczym sposobem ML pozostaje metoda izotopowo-barwnikowa, ze względów omówionych wcześniej bardzo rzadko wykorzystywana przy BWW w ROK [112, 126, 132, 141, 159]. W największych opracowaniach z zakresu tego problemu dla raka piersi stwierdzono istotną statystycznie, ujemną korelację pomiędzy BMI a SDE. Stwierdzono dodatkowo, że wysokie BMI, związane ze zwiększoną ilością tkanki tłuszczowej, ma wpływ zarówno na zmniejszenie przepiętności tkankowej, jak i prowadzić może do wywierania mechanicznego ciśnienia na ściany naczyń limfatycznych, co dodatkowo utrudnia przepływ chłonki [182-186].

W BWW w ROK nie podjęto w sposób dostateczny dyskusji dotyczącej kwalifikacji chorych do tej procedury z punktu widzenia cech antropometrycznych. W kolejnych dużych metaanalizach i przeglądach literatury dotyczących BWW, opublikowanych w 2007 roku przez Des Guetz'a i wsp., w 2008 roku przez Bembenek'a i wsp., w 2011 roku przez van der Pas'a i wsp. oraz w najbardziej aktualnej, z roku 2012, autorstwa van der Zaag'a i wsp., nie przedstawiono i nie analizowano problemu kwalifikacji pacjentów chociażby z punktu widzenia podstawowych parametrów, takich jak BMI [112, 119, 130, 131]. Problem opisano w opracowaniu autorstwa Cahill'a i wsp. z 2008 [145] – w tamtym okresie autorzy odnaleźli tylko 4 artykuły zawierające informację na temat wartości BMI w BWW w ROK. Wymienione w Tabeli 24. prace wykorzystują przede wszystkim BMI, jako najprostszą pochodną dwóch, praktycznie zawsze oznaczanych przy przyjęciu do szpitala parametrów, a więc wzrostu i wagi. Otyłość wewnątrzbrzuszną, związana z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej w krezce jelita, wydaje się mieć w sposób oczywisty związek z utrudnieniem ML i błędami procedury, wpływającymi na zaniżanie SDE i wzrost WFN. Powstaje więc pytanie, czy BMI jest dobrym wykładnikiem otyłości wewnątrzbrzuszej – aktualne dane literaturowe w tym temacie są niespójne.

W pierwszym doniesieniu Viehl'a i wsp. na temat BWW w ROK [161] analizowano 31 chorych ze średnim BMI 25,3 kg/m<sup>2</sup> (19,5 – 38,3). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic związanych

z BMI w związku z SDE i czułością procedury. W doniesieniu Thomas'a i wsp. [160] analizując grupę badaną dokonano obligatoryjnego podziału pacjentów zgodnie z wyliczonym BMI na następujące grupy: z niedowagą – BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, z wagą prawidłową – BMI od 18,5 do 24,9 kg/m<sup>2</sup>, z nadwagą – BMI od 25 do 29,9 kg/m<sup>2</sup>, z otyłością – BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Na grupie 61 pacjentów (z 69 włączonych do badania) nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie zgodności ML oraz ilości WFN porównując grupę pacjentów z niedowagą i wagą prawidłową oraz grupę złożoną z chorych z nadwagą i otyłością. Stwierdzono, że oznaczenie tylko BMI nie określa dystrybucji tkanki tłuszczowej w organizmie – chorzy z tym samym BMI mogą mieć różne ilości tłuszczu krezkowego. W pracy Tiffet'a i wsp. [141] nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy SDE a BMI pacjentów. Określono, że czułość jest większa (53% vs. 40%), a odsetek WFN mniejszy (18% vs. 33%) wśród pacjentów z BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> w porównaniu do grupy z BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>, nie wykazano jednak statystycznej istotności. W opracowaniu Cahill'a i wsp. [152], w którym przeanalizowano materiał z niemieckiego badania wieloośrodkowego [153] oraz materiał Sahy i wsp. [122], przedstawiono szczegółowo analizę wyników BWW w ROK w zmianach wczesnych – T1 i T2. Czułość metody w zależności od BMI przeanalizowano zarówno przy wykorzystaniu krzywych ROC, jak i przy punkcie odcięcia ustalonym na poziomie 24 kg/m<sup>2</sup>. Nie wykazano statystycznie istotnej zależności dla żadnej z analiz. Jednak, tak jak podkreślono w dyskusji, zawarcie wysokiego BMI jako jednego z kryteriów wykluczenia hipotetycznie prowadzić może do zwiększenia czułości procedury. W polskim badaniu z 2013 roku, którego materiał stanowi częściowo materiał niniejszej dysertacji, analizowano 103 przypadki BWW. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie czułości i zgodności procedury, ani dla cech podstawowych takich jak płeć czy wiek, ani w analizie bardziej skomplikowanych parametrów jak BMI, indeks Rohera, beztłuszczowa masa ciała, procentowa zawartość tłuszczu w organizmie czy stosunkach mas pacjentów w zestawieniu z masami idealnymi [188]. W wieloośrodkowym badaniu niemieckim [153] populację badaną stanowiło 315 chorych. Stwierdzono, że statystycznie istotnie wyższy SDE uzyskuje się w populacji z BMI ≤25 kg/m<sup>2</sup> w porównaniu do grupy z BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> (92,5% vs. 80%, p=0,003). Dodatkowo udowodniono na badanej grupie, że pomiędzy BMI a czułością istnieje istotna statystycznie, odwrotna zależność (p=0,009). Zależność tą w analizie krzywymi ROC stwierdzono porównując grupy z BMI ≤24 kg/m<sup>2</sup> (czułość 80%) i z BMI > 24 kg/m<sup>2</sup> (czułość 42%) – p<0,0001. Stwierdzono także, że gdyby pod uwagę wziąć tylko wyniki BWW wykonywanej u chorych z BMI ≤24 kg/m<sup>2</sup> w ośrodkach doświadczonych (>22 włączonych pacjentów), to czułość wzrosłaby do 88%. W podsumowaniu podkreślono problem techniczny z wizualizacją naczyń limfatycznych u pacjentów otyłych oraz wpływ BMI na uzyskiwane wyniki BWW. W najnowszym doniesieniu Viehl'a i wsp. z 2013 roku, analizującym materiał wieloośrodkowego badania szwajcarskiego w zakresie BWW w ROK (174 przypadki) stwierdzono, że skuteczność identyfikacji WW związana jest z płcią żeńską (p=0,024). Dodatkowo stwierdzono także statystyczny trend dla lepszej czułości u pacjentów z niższym BMI [177].

Tabela 24. Wpływ cech antropometrycznych na wyniki biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy w analizowanych opracowaniach.

Autor i rok	Czasopismo	Barwnik	Liczba chorych	BMI średnia (kg/m <sup>2</sup> )	BMI zakres (kg/m <sup>2</sup> )	SDE (%)	Czułość (%)	WFN (%)	Wnioski
Viehl 2003 [154]	World J Surg	Isosulfan blue	31	25,3	19,5-38,3	87	50	22	Brak istotnej statystycznie zależności pomiędzy SDE, czułością oraz odsetkiem WFN a BMI
Thomas 2006 [160]	Ann Surg	Isosulfan blue	69	ok. 26,3	-	93	46	54	Brak istotnej statystycznie zależności pomiędzy SDE i odsetkiem WFN a BMI (punkt odcięcia BMI=25 kg/m <sup>2</sup> )
Tiffet 2007 [141]	Dis Colon Rectum	Radiolkoloid Patent blue	49	25,0	14-34	92	80	20	Brak istotnej statystycznie zależności pomiędzy SDE a BMI (punkt odcięcia BMI=30 kg/m <sup>2</sup> ) Odsetek WFN znacznie wyższy w grupie pacjentów z BMI≥30 kg/m <sup>2</sup> (18% vs. 33%), ze względu na małą grupę bez wyliczenia istotności statystycznej
Bembenek 2007 [153]	Ann Surg	Patent blue	315	-	-	85	54	46	SDE statystycznie istotnie mniejszy dla pacjentów z BMI>25 kg/m <sup>2</sup> (92,5% vs. 80%, p=0,002) Czułość statystycznie istotnie większa dla pacjentów z BMI≤24 kg/m <sup>2</sup> (80% vs. 42%, p<0,0001), mniejszy więc odsetek WFN
Cahill 2009 [152]	Ann Surg Oncol	Isosulfan blue Patent blue	225	26,6	23,4-30,6	95	97	3	BMI jako zmienna w kalkulowaniu czułości metody nie miała istotnego wpływu na wyniki, zarówno w analizie krzywych ROC jak i przy przyjęciu punktu odcięcia na poziomie 24 kg/m <sup>2</sup>
Nowaczyk 2012 [188]	Langenbecks Arch Surg	Patent Blue	103	25,64	IQR 22.,3-28,33	99	84	16	Brak istotnej statystycznie zależności pomiędzy SDE, czułością oraz odsetkiem WFN a BMI
Viehl 2013 [177]	World J Surg	Isosulfan blue	174	25,6	15,9-44,3	89	55	45	Dla pacjentów z niższym BMI stwierdzono statystyczny trend (p = 0.050) w kierunku większej ilości wyników prawdziwie pozytywnych

W analizowanym materiale nie odnaleziono żadnej zmiennej o jednoznacznie dużej wartości diagnostycznej w zakresie cech antropometrycznych populacji. Nie stwierdzono żadnej zależności pomiędzy BMI a wynikami uzyskiwanymi w BWW w ROK. Statystyczny trend ( $p=0,083$ ) w zakresie czułości stwierdzono na podstawie krzywej ROC wykreślonej dla stosunku beztłuszczowej masy ciała do całkowitej masy ciała (z ewentualnie proponowanym punktem odcięcia na poziomie 0,72). Dodatkowo wykazano, że wyliczenie pewnych parametrów może okazać się pomocne przy kwalifikacji chorych do ML – czułość metody dla chorych z beztłuszczową masą ciała  $\geq 72\%$  masy całkowitej wzrasta do 92% w porównaniu do 76% dla grupy z beztłuszczową masą ciała  $< 72\%$ . Podobnie dla pacjentów z procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie  $< 28\%$ , czułość wynosi 100% i zmniejsza się do 83% dla chorych z procentową zawartością tłuszczu w organizmie  $\geq 28\%$ . Inne parametry, przy których czułość metody wzrasta o kilkanaście procent to wynoszące  $< 1,00$  stosunki masy ciała pacjenta do mas idealnych wyliczonych ze wzorów Broc'a, zmodyfikowanego wzoru Broc'a i wzoru Devine'a. Dla żadnego z tych parametrów nie wykazano jednak istotności statystycznej. Dla uściślenia wskazań problem kwalifikacji chorych do wykonywania BWW w ROK pozostaje więc otwarty i wymaga analizy na większych grupach pacjentów.

#### **6.4. Analiza cech klinicznych, obrazu śródoperacyjnego oraz makroskopowych i mikroskopowych parametrów guza w kontekście wyników biopsji węzła wartowniczego**

Ogólnie przyjęte kryteria włączenia pacjentów do BWW, zastosowane także w analizowanym materiale, przedstawione zostały w rozdziale 4. – Materiał i Metody. Poza uwzględnieniem cech antropometrycznych omówienia wymagają także inne czynniki, mogące mieć istotny wpływ na wyłonienie grupy pacjentów, którzy potencjalnie najwięcej skorzystają na wykonaniu ML. Równie istotny wydaje się kliniczny (śródoperacyjny) obraz choroby nowotworowej oraz elementy charakterystyki zmiany nowotworowej, określane w makro- i mikroskopowym badaniu histopatologicznym.

W kwestii śródoperacyjnej oceny lokalizacji choroby nowotworowej odnaleźć można pojedyncze opracowania, sugerujące, że guzy zlokalizowane w esicy wykazują statystycznie istotnie większy SDE niż te położone w prawej czy lewej części okrężnicy. Wynikać to może z lepszej mobilności tej części jelita grubego i względnego uporządkowania spływu chłonnego wzdłuż naczyń esicy, co umożliwi lepszą ekspozycję bez konieczności wykonywania rozległej czasami mobilizacji, uszkadzającej naczynia chłonne w krezce [189]. W analizowanym materiale nie potwierdzono istotnie lepszych wyników dla żadnej z lokalizacji choroby nowotworowej, wyniki nie różniły się także w zależności od makroskopicznej postaci nowotworu.

Zgodnie z kryteriami włączenia kwalifikacja pacjentów do BWW w ROK powinna opierać się na śródoperacyjnym stwierdzeniu braku podejrzanych WCH i przerzutów odległych. Często jednak, także ze względu na założenia badawcze, jedynym kryterium włączenia jest obecność resekcyjnego guza – w publikacjach można odnaleźć przypadki wykonywania mapowania u chorych, u których stwierdzono przerzuty odległe, wyraźne depozyty węzłowe w krezce czy wręcz nacieki węzłów przez ciągłość. Wykonywanie ML w sytuacji stwierdzenia cech rozległego zajęcia węzłów skutkuje przede wszystkim problemem z brakiem identyfikacji WW. Inną kwestią, wynikającą z zaczopowania naczyń limfatycznych i samych węzłów depozytami nowotworowymi, okazać się może pobranie do analizy niewłaściwych stacji, nie będących z definicji WW, co wpływa na znaczny wzrost odsetka WFN – analizie poddane zostaną przypadkowo wyznaczone stacje węzłowe [141, 160, 169]. Taka zmiana wzorca splotu chłonki wpływać może także na wzrost odsetka ALD, związanego z zamknięciem/zaczopowaniem naczyń limfatycznych [112, 119, 120, 121, 138]. W metaanalizie van der Zaaga wykazano, że wyniki BWW są statystycznie istotnie gorsze dla pacjentów z zaawansowanym nowotworem (chorzy z przerzutami do węzłów w badaniu histopatologicznym) [131]. W analizowanym materiale chorych z makroskopową chorobą węzłową dyskwalifikowano od wykonania BWW. Dodatkowo stwierdzono statystycznie istotną gorszą zgodność metody przy obecności makroprzerzutów w materiale węzłowym (78% vs. 100%,  $p < 0,0001$ ). Przekłada się to również na analizę zgodności w zależności od stadium choroby – wykazano statystycznie istotne różnice dla następujących analiz: I vs. III (100% vs. 81%,  $p = 0,0131$ ) oraz II vs. III (100% vs. 81%,  $p = 0,0004$ ). W żadnej z analiz nie wykazano związku czułości metody ze statusem UCH.

W kilku badaniach określono czynniki patologiczne związane z ryzykiem zajęciem układu limfatycznego we wczesnym RJG – guzy T1 i T2. W badaniu Chok'a i wsp. wykazano na grupie 265 chorych z RJG (guzy T1 i T2), że zajęcie naczyń limfatycznych i krwionośnych jest niezależnym czynnikiem ryzyka przerzutów w WCH w analizie wieloczynnikowej (OR 1,48,  $p = 0,009$ ) [190]. W retrospektywnej analizie Okabe i wsp., obejmującej 428 pacjentów z nowotworem T1 wykazano, że głęboki nacieki warstwy podśluzowej ( $>3$  mm vs.  $<3$  mm, OR 2,7,  $p < 0,05$ ) oraz inwazja naczyń (OR 4,4,  $p < 0,003$ ) są niezależnymi czynnikami ryzyka przerzutów w WCH. W analizie tej wykazano także, że niskie zróżnicowanie guza, obecność atypii wysokiego stopnia poza linią inwazji oraz pączkowanie guza są czynnikami zwiększającymi w statystycznie istotny sposób ryzyko przerzutów w węzłach [191]. W badaniu Nascimbeni i wsp., przeprowadzonym na grupie 353 pacjentów, jako czynniki predykcyjne przerzutów w WCH w nowotworach T1 określono inwazję naczyń krwionośnych i limfatycznych ( $p = 0,005$ ) oraz penetrację nacieku na grubość dolnej 1/3 podśluzówki ( $p = 0,001$ ) [192].

Bazując na wspomnianych powyżej i wykazanych w literaturze czynnikach wpływających na ryzyko makroprzerzutów w obrębie UCH krezki analizie poddawane są poszczególne kwestie wpływające na obecność MP w materiale węzłowym. Dane literaturowe na temat wpływu inwazji naczyń limfatycznych i krwionośnych na wyniki BWW w ROK są raczej skąpe. Pojawiające się

doniesienia sugerują, że stwierdzenie inwazji naczyń limfatycznych w zasadniczy sposób wpływa na czułość BWW. Podobne, ale poparte mniejszą ilością danych sugestie dotyczą inwazji naczyń krwionośnych. Ważną kwestią niewątpliwie związaną z zaburzeniem spływu limfatycznego od guza jest obecność „skip metastases”, czyli przerzutów w WCH z pominięciem ich pierwszej, anatomicznej stacji. Kwestia ta dotyczy nawet guzów T2 z masywnym zajęciem naczyń limfatycznych [152, 193]. W opracowaniu Wasif’a i wsp., przedstawiającym wpływ poszczególnych czynników na wyniki upstagingu uzyskiwanego na całym materiale węzłowym u pacjentów N0, wykazano, że zajęcie naczyń limfatycznych jest czynnikiem znacznie zwiększającym ryzyko odnalezienia MP (16% vs. 3%,  $p < 0,001$ ) [194]. Podobnie związek pomiędzy inwazją naczyń a obecnością IKN stwierdzono w retrospektywnym badaniu Mescoli’ego i wsp. [195]. W analizowanym w pracy doktorskiej materiale nie potwierdzono wpływu inwazji naczyń na czułość metody, wykazano jednak na całym materiale węzłowym i węzłach nie-WW, że naciek torebki węzła i tkanki okołowęzłowej w sposób znaczący statystycznie wpływa na jej zgodność. W opracowaniu Wasif’a i wsp. wykazano większą częstość IKN w grupie chorych z niskozróżnicowanym (G3) nowotworem (28% vs. 12%,  $p = 0,022$ ) [194]. Fakt ten nie znalazł potwierdzenia w analizowanym w dysertacji materiale. Nie wykazano również wpływu na wyniki BWW obecności komponenty śluzowej, odczynu desmoplastycznego i zapalnego na pogorszenie wyników ML.

Jednym z najczęstszych problemów w analizie materiału z BWW w ROK jest obecność dużej liczby guzów T3 i T4, stanowiących nawet ponad 70% badanej grupy [115, 122, 132, 154]. Fakt ten wiąże się ze zmniejszoną detekcją, zwiększeniem WFN oraz wzrostem ilości „skaczących przerzutów” – penetracja guza przez ścianę powodować może ucisk naczyń limfatycznych oraz zmieniać oryginalny spływ chłonki od guza. Potwierdzeniem powyższych rozważań wydają się badania zawierające grupy chorych z mniej zaawansowanym nowotworem (T1 i T2), gdzie SDE oraz zgodność sięgają blisko 100% [122, 152]. Nie potwierdzają tego dane z metaanaliz van der Pas’a i wsp. oraz van der Zaag’a i wsp., jak i wyniki najnowszego doniesienia Viehl’a i wsp. (wieloośrodkowe badanie szwajcarskie), gdzie nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w czułości BWW w zależności od stopnia T guza [130, 177, 131]. Dodatkowo w cytowanym powyżej opracowaniu Wasif’a i wsp. wykazano, że w grupie guzów T3/T4 w porównaniu do grupy T1/T2 znacznie częściej stwierdza się IKN (72% vs. 57%,  $p < 0,001$ ). Także w opracowaniu Mescoli i wsp. stwierdzono istotną korelację pomiędzy detekcją IKN a naciekiem ściany jelita (pT) i stopniem zaawansowania nowotworu według TNM [194, 195]. Tabela 25. zawiera rozkład cechy T w grupach badanych kilkunastu wybranych autorów. Większość z publikacji nie zawiera statystycznej analizy problemu. W analizowanym w rozprawie materiale stwierdzono zależność uzyskiwanych wyników od grubości nacieku ściany jelita według TNM. Wykazano statystycznie gorszą czułość metody dla guzów T3 w zestawieniu z guzami T2 (83% vs. 89%,  $p = 0,0066$ ). Faktu tego nie potwierdzono dla zgodności. Analiza dla pozostałych stadiów nie została wykonana ze względu na ich nieadekwatną liczebność.

Tabela 25. Wyniki biopsji węzła wartowniczego w raku jelita grubego a cecha T guza.

Autor i rok	Czasopismo	Cecha T (% całości)					Stosunek T1/2:T3/4	SDE (%)	Czułość (%)	WFN (%)
		Tis	T1	T2	T3	T4				
Wiese 2000 [134]	Arch Pathol Lab Med	0	14	22	53	11	36:64	99	91	9
Bilchik 2001 [163]	J Clin Oncol	0	26	24	50	0	50:50	100	100	0
Feig 2001 [162]	Am J Surg	7	6	23	58	6	36:64	98	38	62
Bilchik 2002 [147]	Eur J Canc	0	25	23	46	6	48:52	97	91	5
Bilchik 2003 [126]	J Clin Oncol	14	12	17	53	5	42:58	96	92	8
Viehl 2003 [161]	World J Surg	0	6	10	71	13	16:84	87	50	50
Dan 2004 [133]	Arch Surg	17	15	13	53	3	45:55	99	86	16
Bertagnolli 2004 [127]	Ann Surg	0	29	16	46	9	45:55	92	46	54
Saha 2004 [146]	Semin Oncol	12	11	17	56	5	40:60	100	92	8
Bilchik 2006 [113]	Arch Surg	0	17	15	65	3	32:68	100	88	12
Saha 2006 [122]	Am J Surg	15	11	16	52	5	42:58	98	90	10
Kelder 2007 [171]	Int J Colorectal Dis	0	1	20	70	9	21:79	97	89	11
Murawa 2007 [155]	Acta Chir Belg	0	15	20	63	2	37:63	93	83	17
Lim 2008 [115]	Ann Surg Oncol	0	4	26	66	4	30:70	99	59	41
Quadros 2008 [132]	J Surg Oncol	0	0	14	54	31	14:86	91	67	33
Retter 2011 [173]	Colorectal Dis	0	3	13	68	16	26:74	90	33	67
Murawa 2011 [175]	Int J Colorectal Dis	2	6	20	72	0	28:72	99	83	17
Viehl 2013 [177]	World J Surg	0	7	15	65	13	22:78	89	55	45

W nielicznych pracach poruszono związek parametrów BWW z bezwzględnyymi rozmiarami guza nowotworowego. W pojedynczych doniesieniach wykazano, że większa liczba WFN dotyczy chorych z większym bezwzględnym wymiarem guza w centymetrach. SDE i czułość w przypadku zmian w stopniu T1 i T2 są statystycznie istotnie lepsze dla guzów <35 mm. Duży wymiar guza sugeruje, że spływ limfatyczny z kolejnych segmentów został zmieniony [114, 119, 129, 132]. Nie został jednocześnie w dostatecznym stopniu podjęty temat ilości barwnika, który byłby ewentualnie potrzebny do zachowania właściwej czułości w zależności od wielkości guza. Jedynie w doniesieniach Viehl'a analizowano ten problem, obserwując związek między ilością barwnika, wielkością guza a SDE [154, 177]. Tabela 26. podsumowuje dane z kilku publikacji, w których określono wymiar guza w centymetrach i związane z tym parametry osiągane w BWW, a także ilość i rodzaj używanego barwnika. W opracowanym materiale w analizie krzywymi ROC nie wykazano statystycznie istotnej zależności pomiędzy uzyskiwanymi wynikami a maksymalnym wymiarem guza, powierzchnią guza i procentowym zajęciem okrężnego światła jelita.



Tabela 26. Bezwzględny wymiar guza w centymetrach i jego wpływ na parametry uzyskiwane w biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy.

Gł. autor	Czasopismo	L. pacj.	Śr. wym. (cm) Zakres wym. (cm)	T12:T34 (%)	Ilość barw. (ml)	Barwnik	SDE (%)	Czułość (%)	WFN (%)	Wnioski
Wood 2001 [189]	Surg Endosc	11	2,4 0,2-8,0	91:9	0,5-1	L	100	100	0	Brak określenia zależności pomiędzy wymiarem guza a wynikami BWW.
Broderick-Villa 2002 [121]	Cancer J	40	- -	34:66	1	L	92	50	50	Brak statystycznie istotnej różnicy w odsetku WFN dla guzów < 4 cm i ≥ 4 cm (60% vs. 50%, p=0,6).
Bilchik 2003 [196]	Cancer Control	30	2,3 0,5-5	80:20	0,5-1	L	100	91	9	Brak określenia zależności pomiędzy wymiarem guza a wynikami BWW.
Bilchik 2003 [126]	J Clin Oncol	102	3,6 -	42:58	0,5-1	L	96	92	8	Grupa badana vs. grupa porównawcza – statystycznie istotnie mniejszy średni wymiar guza (3,6 vs. 4,8 cm, p<0,001), ale istotnie większy odsetek przerzutów w WCH (53% vs. 36%, p<0,01).
Veihl 2003 [161]	World J Surg	31	4,2* 2-7,2	16:84	2 (1-5)	L	87	50	50	Istotna różnica pomiędzy SDE a ilością barwnika w ml podaną na 1 cm maksymalnej średnicy guza (średnio 0,55 ml/cm przy identyfikacji i 0,31 ml/cm przy jej braku, p=0,04). Tendencja wzrostu odsetka WFN wraz ze wzrostem wymiaru guza (średnia 3,4 cm dla PD i 4,5 cm dla FN, p=0,09). Brak istotności statystycznej pomiędzy wielkością guza a SDE.
Bilchik 2006 [113]	Arch Surg	97	3,58 0,2-10,5	32:68	0,5-1	L	100	88	12	Brak określenia zależności pomiędzy wymiarem guza a wynikami BWW.
Quadros 2008 [132]	J Surg Oncol	22	8,3 2-32,5	14:86	2	PB	91	67	33	Statystycznie istotny spadek SDE wraz ze wzrostem wymiaru guza (p=0,036), bez wyznaczenia punktu odcięcia.
Viehl 2013 [140]	World J Surg	174	4,1 1.5-16.0	22:78	2 (0,2-10)	L	89	55	45	Brak określenia zależności pomiędzy wymiarem guza a wynikami BWW.

L. pacj. – liczba pacjentów; Śr. wym. – średni wymiar; stos. – stosunek; barw. – barwnika; \* – mediana; L – isosulfan blue 1%; PB – Patent Blue

Podsumowując warto zauważyć, że w analizowanym materiale znajdują się tylko pacjenci włączani zgodnie ze ściśle zdefiniowanymi kryteriami, opisanymi w rozdziale 4. Analizowana grupa nie zawiera żadnego przypadku pacjentów potencjalnie kwalifikowanych do systemowego leczenia adjuwantowego i paliatywnego – a więc chorych w stadium IV nowotworu, czy z podejrzanymi śródoperacyjnie o przerzuty WCH. Z wykonywania ML rezygnowano także przy guzach śródoperacyjnie jednoznacznie ocenionych jako naciekające narządy sąsiednie – cT4, w badaniu mikroskopowym naciek na otrzewną ścienną stwierdzono tylko w 1 przypadku. Wszystko to w znacznej części umożliwiło osiągnięcie zadowalającego SDE oraz czułości i zgodności metody – odpowiednio 99,2%, 84,4%, 94,7%.

### **6.5. Biologiczne znaczenie mikroprzerzutów w raku jelita grubego**

Nie udało się do tej pory ustalić jednoznacznie prognostycznego znaczenia MP w RJG, udowodniono jedynie brak klinicznego znaczenia IKN stwierdzonych w węzłach. Dane, nawet te z dużych badań klinicznych, nie są jednoznaczne. W opublikowanych w 2003 roku wynikach amerykańskiego National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), gdzie przeanalizowano 399 przypadków, nie wykazano gorszej prognozy dla pacjentów z MP. Analiza ta jednak obejmuje bardzo długi okres czasu (początek rekrutacji w 1977 roku) oraz nie zawiera ani słowa na temat jakości leczenia chirurgicznego wymaganego w ramach projektu, czy chociażby średniej liczby węzłów badanych w preparatach [197]. W opublikowanych w 2006 roku wynikach Saha wykazał znamienne większą częstość całkowitych nawrotów (bez wpływu na przeżycia) w uśrednionym, 5-letnim okresie obserwacji w grupie chorych ze standardową diagnostyką histopatologiczną w porównaniu do grupy, w której wykonano BWW i badanie IHC (7% vs. 25%,  $p=0,001$ ). W badaniach tych, po wykryciu MP i upstagingu chorego do wyższego stopnia zaawansowania, pacjenci kwalifikowani byli do CHTH. Statystycznie istotną zależność uzyskano zarówno w grupie z przerzutami w WCH, jak i w grupie bez przerzutów, co oznacza, że samo wykonanie BWW jest czynnikiem poprawiającym prognozę (poprawa ogólnego stajingu węzłowego) [122]. Jednym z ciekawszych w ostatnich latach opracowań dotyczących jakości leczenia RJG oraz znaczenia MP jest praca Bilchik'a i wsp. z 2010 roku. Analizie poddano tu grupę 253 chorych, u których na 177 pacjentach pN0 po klasycznym badaniu H+E wykonano badanie IHC (przeciwciała przeciwko pancytokeratynie). 36 chorych (20%) uzyskało upstaging (27 IKN, 9 MP). Dodatkowo analizowane grupy podzielono według ilości zbadanych węzłów w preparacie –  $< 12$  węzłów i  $\geq 12$  węzłów. Tylko 3% chorych (3/108) z  $\geq 12$  węzłami, negatywnych w IHC uległo progresji w 4-letniej obserwacji, w porównaniu do 18% (6/33) chorych z  $< 12$  węzłami i ujemną IHC. Statystycznie istotną różnicę w przeżyciach wolnych od choroby w zależności od ilości usuniętych węzłów uzyskano tylko dla stadium II ( $<12$  vs.  $\geq 12$  węzłów; 67,5% vs. 94,7%,  $p=0,0036$ ). W pracy podkreślono wzrost ryzyka nawrotu od objętości minimalnej choroby węzłowej (IKN vs. MP;

7,4% vs. 22,2%,  $p < 0,001$ ). Stwierdzono także, że pacjenci pN0 z przebadanymi  $\geq 12$  węzłami w preparacie i ujemni w IHC mogą być prawdopodobnie wyleczeni tylko dzięki zabiegowi chirurgicznemu [198]. W pracy autorów włoskich z roku 2011 z rejestru nowotworowego RJG prowadzonego dla regionu Modeny od 1984 roku wyłoniono pacjentów w stadium I, którzy ulegli progresji i zmarli z powodu nawrotu i przerzutów odległych w latach 1989 – 2004 i porównano ich z grupą 70 chorych w stadium o dobrej prognozie z tego samego okresu. Wśród 32 takich chorych ponowna analiza materiału histologicznego możliwa była u 25 – wykonano IHC z użyciem przeciwciał pancytokeratynowych, odnajdując MP u 18/25 chorych (72%) w porównaniu z 1/70 dodatnim pacjentem z grupy o dobrej prognozie ( $p < 0,001$ ). W analizie regresji stwierdzono, że MP w węzłach (HR 12,3, CI 4,8 – 32) oraz inwazja naczyń i pączkowanie guza (HR 3,5, CI 1,4 – 8,5) są niezależnymi czynnikami związanymi z prognozą i przeżyciem w RJG [199]. W niemieckim doniesieniu z 2013 roku retrospektywnie przeanalizowano 33 pacjentów, u których wykryto MP w klasycznym badaniu histologicznym. Przebieg krzywych przeżycia okazał się podobny do chorych z makroprzerzutami ( $p = 0,830$ ), a 5-letnie przeżycia określono jako 51% dla grupy z makroprzerzutami, 60% dla chorych z MP oraz 64% dla chorych pN0 – ta analiza wykazała jedynie trend statystyczny, bez istotności ( $p = 0,137$ ) [200]. Z przeglądu literatury autorstwa Natsugoe i wsp. z 2013 roku wynika, że mimo iż MP u pacjentów w ROK odnajdywane są częściej niż w przypadku raka przełyku czy raka żołądka, to ich prognostyczne znaczenie jest mniejsze [109].

Analizując przedstawione w Tabeli 27. zestawienie badań nad MP wykrytymi dzięki IHC w grupie pN0 u chorych z RJG, zauważyć można dużą rozbieżność wyników. Dotyczy ona nie tylko liczebności analizowanych grup, metodologii analizy immunohistochemicznej czy ilości dodatnich węzłów stwierdzanych po IHC, ale także jakości leczenia chirurgicznego. W większości doniesień, w których wykazano istotną wartość prognostyczną MP po dodatkowej analizie IHC materiału węzłowego, średnia ilość analizowanych węzłów w preparacie wyniosła mniej niż ogólnie przyjęty standard (12 węzłów). Część z tych opracowań nie zawiera wcale informacji na temat jakości analizy preparatu histopatologicznego. Na przykład w doniesieniu Bukholma i wsp. średnia liczba węzłów w preparacie wyniosła tylko 5,5 [199, 201-203]. Można dopatrywać się, że część autorów stosując dodatkowe badania w analizie usuwanych tkanek stara się maskować niedostatki wynikające z nieadekwatnie przeprowadzonych operacji onkologicznych lub braki w podstawowej, zasadniczej analizie patologicznej preparatu.

Tabela 27. Zestawienie badań wykorzystujących barwienia IHC przeciwko cytokeratynom w diagnostyce mikropzerzutów dla pacjentów z rakiem jelita grubego z ujemnymi węzłami po badaniu H+E.

Autor i rok	Liczba chorych	Śr. liczba węzłów	Stadium	Seryjne sekcje	Liczba chorych z MP (%)	5-letnie przeżycia (poz. vs. neg.) (%)	p	Wpływ na prognozę
Yasuda, 2001 [204]	30	21,3	Dukes B	tak	21 (70,0)	-	-	-
Noura, 2002 [205]	55	12,0	Guzy T1 – T3	tak	27 (49,1)	-	0,817	nie
Noura, 2002 [206]	64	5,5	Stadium II	tak	35 (54,7)	90,8 vs. 85,1	>0,05	nie
Palma, 2003 [207]	38	10,3	Dukes B	tak	6 (15,8)	-	0,804	nie
Bukholm, 2003 [201]	156	5,5	Stadium II	tak	59 (37,8)	-	0,029	tak
Fisher, 2003 [197]	399	-	Dukes a i B	nie	73 (18,3)	64,0 vs. 58 (10-letnie)	0,74	nie
Perez, 2005 [208]	56	9,6	Stadium II (po CHTH)	tak	4 (7,1)	-	>0,05	nie
Garcia-Saenz, 2006 [209]	105	6,3	Stadium II	tak	26 (24,8)	-	0,759	nie
Messerini, 2006 [210]	395	20,9	Stadium IIA	tak	39 (9,9)	64,1 vs. 78,1	0,046	nie
Lee, 2006 [211]	121	19,3	Stadium i i II	nie	60 (50)	-	-	nie
Davies, 2008 [212]	105	5,3	Dukes a i B	-	49 (46,7)	-	0,54	nie
Bosch Roig, 2008 [202]	39	9,8	Stadium II	tak	2 (5,1)	-	<0,0001	tak
Park, 2008 [213]	60	17,8	Stadium i i II	tak	8 (5,0)	91,7 vs. 93,1	0,59	nie
Steinert, 2008 [214]	90	12,2	Stadium i i II	-	41 (45,6)	-	-	nie
Uribarrena-Amezaga, 2010 [215]	85	10,8	Dukes a i B	-	31 (36,5)	-	0,2916	nie
Oh, 2011 [216]	124	19,2	Stadium II	nie	33 (26,6)	96,3 vs. 97,6	0,75	nie
Faerden, 2011 [203]	126	-	Stadium i i II	tak	39 (31,0)	75,0 vs. 93,0	0,012	tak
Reggiani-Bonetti, 2011 [199]	95	8,2-8,8	Stadium I	tak	19 (20,0)	-	<0,001	tak

Śr. – średnia; poz. – pozytywny; neg. – negatywny.

Prac analizujących problem prognozy pacjentów z MP stwierdzonymi w WW w ROK jest niewiele. W doniesieniu Sirop'a i wsp. z 2011 roku analizie poddano 109 chorych po wykonanej BWW w RJG z minimum 5-letnią obserwacją po zabiegu. WW analizowano poprzez seryjne sekcje i IHC. U 14

chorych (29,8%) stwierdzono w WW tylko MP – wszyscy ci chorych otrzymali leczenie adjuwantowe. Przeżycia 5-letnie w grupie z MP po CHTH określono na 100%, przy czym w grupie pN0 wyniosły one 96,2% a w grupie pN+ 75%. Analiza ta, ze względu na zbyt małą liczebność grup, nie uzyskała istotności statystycznej ( $p=0,07$ ) [111]. W jednym z najnowszych opracowań z 2013 roku analizowano grupę 55 chorych po BWW w ROK, u których celem upstagingu wykonywano IHC oraz analizę automatycznym mikroskopem, który jako pozytywny węzeł kwalifikował grupę już min. 2 komórek z dodatnim badaniem IHC. Grupę tą zestawiono z analogiczną grupą 110 chorych (grupa kontrolna) o takiej samej charakterystyce choroby, operowanych przed okresem wykonywania BWW. Podstawową różnicą istotną statystycznie była średnia ilość badanych węzłów w grupie BWW i grupie kontrolnej – 9 vs. 7 ( $p=0,03$ ). Dzięki IHC stwierdzono przerzuty u 3/38 pierwotnie prawdziwie negatywnych WW, dodatkowych 4 chorych dodiagnozowano dzięki systemowi automatycznej mikroskopii (odnajdywano tylko IKN). 6 chorych w grupie BWW miało nawrót choroby, z czego 4 miało przerzuty wykryte w H+E, a w pozostałych 2 przypadkach jeden był pozytywny w automatycznej mikroskopii. W grupie kontrolnej z 26 pacjentów z nawrotem tylko 11 miało pozytywne węzły w H+E. Różniły się istotnie także 5-letnie przeżycia: 83% w grupie z BWW vs. 69% w grupie bez BWW ( $p=0,03$ ). Autorzy podkreślają doskonałą prognozę pacjentów negatywnych po BWW w H+E i IHC wraz z automatyczną mikroskopią [217].

W metaanalizie Iddingsa i wsp. z 2006 roku oceniano prognostyczne znaczenie obecności MP w RJG stwierdzonych przy użyciu IHC i RT-PCR (porównywane grupy były niejednorodne liczbowo, ze względu na różne kombinacje technik u poszczególnych autorów). W grupie pacjentów z wykonaną IHC upstaging z N0 na N1, N1mi czy N0(i+) określono na 32%. Wykazano, że u pacjentów pierwotnie klasyfikowanych jako N0, 3-letnie przeżycie wolne od choroby oraz całkowite było krótsze w grupie, w której stwierdzono obecność MP w badaniu IHC (odpowiednio 76% vs. 80% oraz 81% vs. 83%), nie wykazano jednak istotności statystycznej. W tej samej metaanalizie stwierdzono, że wykazanie obecności przerzutów w RT-PCR (upstaging z N0 na N0(mol+) – 37%) skutkuje statystycznie istotnym skróceniem 3-letniego przeżycia wolnego od choroby (78% vs. 97%,  $p<0,001$ ). Jako przyczyny niecałkowitej spójności wyników IHC i RT-PCR autorzy metaanalizy podają brak standaryzacji badania patologicznego w przypadku IHC (ilość badanych węzłów, ilość przekrojów), różnorodne kryteria stwierdzania MP oraz różnorodność badanych antygenów (cytokeratyn) [218]. Z klinicznego punktu widzenia istotna wydaje się korelacja pomiędzy ilością markerów stwierdzanych w badaniu RT-PCR, a patologicznym zaawansowaniem zajęcia UCH. W innych doniesieniach stwierdzono także statystycznie istotne zmniejszenie całkowitych przeżyć u pacjentów, u których w badaniu RT-PCR stwierdzono krążące komórki nowotworowe [165]. Udowodniono również, że częstotliwość odnajdywania niewielkich depozytów nowotworowych w WW jest statystycznie istotnie częstsza, niż w pozostałych węzłach poddanych analizie [112, 113]. Podsumowanie kilku badań w tym zakresie przedstawiono w Tabeli 28. W części doniesień stwierdzono prognostycznie istotny wpływ przerzutów stwierdzonych w RT-PCR na prognozę [206, 219, 220].

Tabela 28. Zestawienie badań wykorzystujących RT-PCR w diagnostyce przerzutów do węzłów dla pacjentów z rakiem jelita grubego z ujemnymi węzłami po badaniu H+E.

Autor i rok	Liczba chorych	Łączna liczba węzłów	Stadium	Marker	Liczba chorych z MP (%)	5-letnie przeżycia (poz. vs. neg.) (%)	P	Wpływ na prognozę
Futamura, 1998 [221]	13	202	Stadium I-III	CEA, CK20	13 (100,0)	-	-	-
Liefers, 1998 [219]	26	192	Stadium II	CEA	14 (53,8)	50,0 vs. 91,0	0,02	tak
Noura, 2002 [206]	64	350	Stadium II	CEA	19 (29,7)	78,2 vs. 95,3	0,015	tak
Rosenberg, 2002 [220]	85	25 (med.)	Stadium I i II	CK20	44 (51,8)	70,6 vs. 95,9	0,001	tak
Merrie, 2003 [222]	200	2317	Stadium II	CK20	48 (34,0)	-	<0,001	tak
Waldmann 2009 [223]	257	6699	Stadium I i II	GUCY2C	225 (87,5)	-	0,026	tak
Haince, 2010 [224]	123	1495	Stadium I i II	GCC	23 (19,0)	-	0,0077	tak

Poz. – pozytywny; neg. – negatywny; med. – mediana.

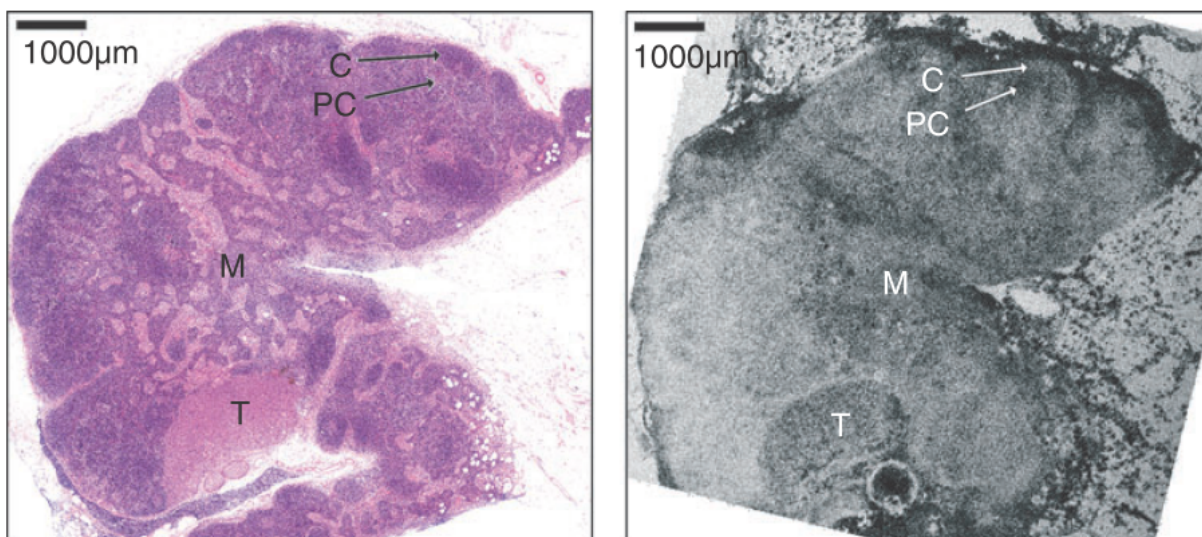
## 6.6. Perspektywy leczenia wczesnego raka jelita grubego – leczenie oszczędzające krezkę? Przyszłość biopsji węzła wartowniczego w raku jelita grubego

Jak wspomniano poprzednio w zakresie krezki JG ok. 70% WCH przerzutowych ma poniżej 5 mm średnicy. Biorąc pod uwagę techniczne ograniczenia i uzyskiwane rozdzielczości obrazu nie ma możliwości dokładnej diagnostyki UCH krezki w badaniach obrazowych. Dodatkowo praktycznie brak jest możliwości wiarygodnego i adekwatnego odzwierciedlenia stanu węzłów za pomocą biopsji czy innych narzędzi diagnostycznych. Resekcje *en-bloc* fragmentu JG z guzem i UCH krezki pozostają więc aktualnie jedynym zgodnym z wiedzą medyczną sposobem leczenia, a stan WW (w przeciwieństwie do czerniaka i raka piersi) w żaden sposób nie decyduje o selektywnej, ograniczonej limfadenektomii. Dopiero pełne badanie histopatologiczne całego preparatu, łącznie z oceną ilości węzłów oraz ilości przerzutów do węzłów, pozwala na dokładne lokoregionalne określenie stopnia zaawansowania RJG. Aktualnie w wielu krajach wprowadzane są programy skiriningowych kolonoskopii, które podobnie jak mammografia w piersi doprowadzają do diagnozowania coraz wcześniejszych etapów choroby [225]. Jednocześnie postęp technologiczny prowadzi do bardzo szybkiego rozwoju procedur miniiwazyjnych, począwszy od laparoskopii, przez laparoskopię z jednego cięcia („single-port”), oraz zabiegi z tzw. dostępu transluminalnego (ang. Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery – NOTES).

Dodatkowo coraz szersze zastosowanie znajdują zabiegi z wykorzystaniem robotów, dające niespotykane poprzednio możliwości w zakresie precyzji i małoinwazyjności procedur. Sam rozwój narzędzi endoskopowych umożliwił wykonywanie resekcji śluzówkowych (ang. endoscopic mucosal resection – EMR) czy podśluzówkowych (ang. endoscopic submucosal resection – ESD). W związku z powyższymi faktami pojawiły się opinie sugerujące, że być może selektywna limfadenektomia, byłaby drogą zmniejszenia ilości powikłań i śmiertelności po resekcjach JG. Negatywny wpływ rozległej limfadenektomii to pooperacyjna dysfunkcja jelita, porażenie splotów nerwowych czy uszkodzenia przyległych narządów. Z drugiej strony ograniczanie zakresu resekcji prowadzić może do pozostawienia depozytów nowotworowych śródściennie (4-14% dla EMR i 2% dla ESD) czy w obrębie WCH. Pojawiają się więc próby wprowadzenia pojęcia chirurgii „spersonalizowanej”, opartej na śródoperacyjnym stajingu choroby i decyzji na jego podstawie o zakresie i stopniu radykalności zabiegu [112, 145, 152, 225, 226].

Powstało więc pytanie, czy procedura ML może być w sposób odpowiedzialny zaproponowana jako onkologicznie wiarygodna alternatywa dla resekcji blokowych w stosunku do niewielkich, wczesnych, możliwych do usunięcia w endoskopii nowotworów. Do wykorzystania BWW w tym zakresie przekonuje wysoka zgodność w doniesieniach niektórych autorów, analizujących głównie wczesne stadia RJG – pojedynczy, nieskomplikowany splot chłonny jest najbardziej prawdopodobny przy zawężeniu grupy badanej do chorych z guzami przedoperacyjnie określonymi maksymalnie jako T2 (endoskopowa ultrasonografia). Poza zaawansowaniem choroby być może zasadne stanie się branie pod uwagę innych parametrów, zależnych od chorego – np. BMI, czy wykorzystywanie podwójnego mapowania u chorych otyłych dla poprawienia zgodności metody [112, 152, 145]. Drugą drogą, umożliwiającą wiarygodną analizę wczesnych stadiów nowotworu, jest rozgraniczenie badanych grup na T1/2 i T3/4 oraz przeprowadzenie dla nich osobnych analiz. Duża analiza dwóch wielośrodkowych baz danych (225 chorych) pokazała, że w tej grupie chorych detekcja jest możliwa u 95% chorych, przy możliwej do wykonania ograniczonej resekcji krezki u 73,4% chorych. W grupie tej tylko 25% chorych wymagałoby standardowej resekcji, ze względu na brak identyfikacji WW lub obecność przerzutów. Tylko 3 chorych w tej grupie (1,5%) byłoby niewłaściwie zdiagnozowanych jako pN0 [152, 225]. Dodatkowo, aby spełnić warunki niezbędne do rozważania selektywnej limfadenektomii, konieczne stałoby się wprowadzenie do postępowania klinicznego metody umożliwiającej wiarygodną śródoperacyjną ocenę pobieranego materiału, łącznie z badaniem IHC czy RT-PCR, tak aby w przypadku stwierdzenia przerzutów w WW można jednocześnie wykonać pełną limfadenektomię. W przedstawionej sytuacji wiele pytań pozostanie aktualnie bez odpowiedzi. Największym problemem będzie opracowanie propozycji postępowania u chorych ze śródoperacyjnie negatywnym WW, u których w ostatecznym badaniu histologicznym stwierdzone zostaną przerzuty (makro- bądź mikroprzerzuty czy nawet IKN). Drugim ważnym problemem jest nie do końca satysfakcjonująca czułość i zgodność BWW w ROK, co wiąże się ze znacznym odsetkiem pacjentów z fałszywie

negatywnym WW. Aby uniknąć tej sytuacji do zabiegu należałoby kwalifikować chorych z nie budzącym żadnych wątpliwości przed- i śródoperacyjnym stagingiem [112, 145, 152]. Dodatkowym ważnym ułatwieniem stanie się być może zastosowanie nowych metod diagnozujących UCH, takich jak śródoperacyjne USG z elastografią, chirurgia z wykorzystaniem radioznaczników (np. podane przedoperacyjne znakowane przeciwciała anty-CEA) czy wirtualna biopsja in situ przy użyciu optycznej tomografii koherencyjnej (Rycina 28.), która daje wysokiej rozdzielczości podpowierzchniowe obrazy struktur przepuszczających światło.



Rycina 28. Porównanie obrazu przereźowego węzła chłonnego (rak piersi) świeżego preparatu w optycznej tomografii koherencyjnej (po prawo) i standardowym barwieniu H+E utrwalonego preparatu. C – kora, PC – strefa przykorowa, M – rdzeń, T – przerzut. Źródło: [226].

Nadzieje wiąże się także z wprowadzeniem nowych metod oceny śródoperacyjnej (laparoscopia, robotyka) – obejrzenie struktur tkankowych w polu operacyjnym w odpowiednim powiększeniu, po zabarwieniu substancjami ułatwiającymi odnalezienie patologii tkankowej [145, 152, 226]. Ze względu na znacznie większe ryzyko zajęcia układu chłonnego z rozważań o oszczędzaniu krezki wykluczona jest grupa chorych z guzami T3/4. Podobnie, biorąc pod uwagę potencjalną rozległość zajęcia węzłów krezki, wykluczeni zostają chorzy z guzami synchronicznymi.

Aktualnie, zgodnie z wynikami najnowszych metaanaliz, BWW w ROK staje się procedurą rekomendowaną, jeśli tylko ośrodek ma możliwość jej wykonania. Pomimo wątpliwości w zakresie prognostycznego znaczenia MP, przy względnie ujednocionej metodologii procedura ta wnosi dość istotne informacje, pozwalające poprawić staging choroby. Nadal trwają badania nad ustaleniem czynników mających potencjalnie negatywny wpływ na jakość procedury [130, 131]. Poruszone w dysertacji problemy badawcze powinny w ciągu kilku najbliższych lat doprowadzić do uściślenia wskazań oraz klinicznych konsekwencji wykonywania BWW w ROK, zwłaszcza w zakresie leczenia uzupełniającego dla chorych z MP w WW. Nie można jednak wykluczyć, że wyniki kolejnych



wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych nie dostarczą dowodów na zasadność upstagingu i kwalifikowania takich pacjentów do leczenia adjuwantowego. Jednocześnie, przez analogię czerpiąc z biologii raka piersi czy czerniaka skóry, uzasadnione wydaje się poszukiwanie drogi do selektywnej limfadenektomii w przypadku guzów o niskim stopniu zaawansowania. Badania w tym zakresie dopiero wychodzą poza fazę badań na zwierzętach – aktualnie brak dowodów, by selektywna limfadenektomia w RJG miała zastąpić prawidłowo wykonaną i onkologicznie radykalną resekcję *en-bloc* guza z odpowiadającym segmentem UCH. Coraz bardziej prawdopodobne staje się, że w najbliższej przyszłości decyzje odnośnie zakresu operacji i terapii systemowej podejmowane będą na podstawie prognostycznego profilowania raków okolicy, gdzie oprócz standardowej patologicznej charakterystyki guza pod uwagę brany będzie stan WW oraz inne czynniki ryzyka, zwłaszcza w zakresie charakterystyki molekularnej i mutacji genetycznych nowotworu [120, 134, 158, 198].

## 7. WNIOSKI

1. Wykonanie biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy z wykorzystaniem niebieskiego barwnika (Patent blue) jest technicznie proste i bezpieczne, a zachowanie standardów jej wykonania umożliwia osiągnięcie dobrych wyników w zakresie stopnia detekcji, czułości i zgodności metody oraz poprawy stwierdzanego zaawansowania choroby.
2. Podczas kwalifikowania pacjentów do biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy z punktu widzenia wskaźników antropometrycznych przydatne jest określenie stosunku beztłuszczowej masy ciała do całkowitej masy ciała, a także procentowej zawartości tłuszczu w organizmie oraz stosunku całkowitej masy ciała do masy idealnej według wzorów Broca'a i Devine'a.
3. Czułość biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy zmniejsza się wraz ze wzrostem głębokości nacieku ściany jelita (cecha T). Zgodność metody jest gorsza w grupie chorych z przerzutami w węzłach chłonnych, a także przy stwierdzeniu obecności w węzłach chłonnych nacieku torebki oraz nacieku tkanki okołowężłowej. Zgodność metody zmniejsza się również w sposób statystycznie istotny wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania analizowanych guzów.
4. Grupa chorych z mikroprzerzutami statystycznie istotnie częściej ulega progresji choroby (wznowa miejscowa, rozsiew) w porównaniu z grupą bez przerzutów w węzłach. Włączenie chorych z mikroprzerzutami do grupy z makroprzerzutami wpływa na poprawę całkowitych przeżyć w tej grupie.

## 8. STRESZCZENIE

### *Wstęp:*

W raku jelita grubego najistotniejszym czynnikiem prognostycznym, pogarszającym 5-letnie przeżycia o 40-50%, jest stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych. Zastosowanie w tej grupie pacjentów chemioterapii uzupełniającej wpływa na znaczącą poprawę przeżyć. Z drugiej strony aż do 30% chorych z rakiem jelita grubego w stadium I i II umrze w ciągu 5 lat z powodu wznowy miejscowej lub rozsiewu choroby. Najistotniejsza wydaje się więc możliwość poprawy diagnostyki układu chłonnego. Już samo seryjne skrojenie materiału umożliwia stwierdzenie mikroprzerzutów w do 20% węzłów negatywnych w technice standardowej. Dodatkowe, dokładniejsze techniki, takie jak barwienia immunohistochemiczne czy RT-PCR wymagają dużego nakładu czasowego i finansowego, a ich wykonanie na całym materiale węzłowym usuniętym w trakcie zabiegu jest trudne i nieoptyczne. Zasadnym wydaje się poddanie dokładniejszemu badaniu jedynie wyselekcjonowanej grupy węzłów, o największym ryzyku posiadania komórek przerzutowych – czyli węzłów wartowniczych. Celem biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy nie jest selektywna limfadenektomia. Aktualnie procedura ma na celu dodiagnozowanie potencjalnie niedoszczacowanego w zwykłych barwieniach statusu węzłów chłonnych, poprzez odnalezienie w immunohistochemii ognisk komórek nowotworowych niemożliwych do stwierdzenia w badaniu hematoksyliną i eozyną. Standardem leczenia pozostaje resekcja *en-bloc* guza z marginesem tkanek zdrowych i splotem chłonnym zawartym w krezce.

### *Cel pracy:*

Ocena wyników biopsji węzła wartowniczego w raku jelita grubego, czynników wpływających na jej skuteczność oraz wpływu mikroprzerzutów w węzłach wartowniczych na przeżycia w kontekście wykorzystania tej procedury jako dodatkowego elementu, w korelacji z innymi czynnikami ryzyka, decydującego o kwalifikacji chorego z grupy pierwotnie pN0 do leczenia adjuwantowego.

### *Materiał i metody:*

Analizowano 132 biopsje węzła wartowniczego w raku okrężnicy wykonane w latach 2005 – 2012 w Oddziale Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Do procedury po uzyskaniu zgody kwalifikowano chorych > 18 r.ż., z potwierdzonym resekcyjnym rakiem okrężnicy, nie operowanych wcześniej w jej zakresie. Wyłączono pacjentów ze śródoperacyjnie stwierdzonymi podejrzanymi węzłami, guzami T4, przerzutami odległymi, guzami synchronicznymi, przy operacjach ze wskazań nagłych. 96 pacjentów (72,7%) zakwalifikowanych do wykonania biopsji węzła wartowniczego było w stadium I i II choroby. Zabiegi wykonywano metodą otwartą, podając podsurowicówkowo z 4 wkłuć wokół guza niebieski barwnik Patent Blue. Po 5-10 minutach identyfikowano węzeł wartowniczy, zaznaczając go szwem/klipsem lub pobierając go. W następnym etapie kontynuowano klasyczną resekcją *en-bloc* guza z układem chłonnym krezki. Węzeł wartowniczy oprócz standardowej analizy hematoksyliną i eozyną poddany został barwieniu

immunohistochemicznemu – przeciwciała przeciwko ludzkim cytokeratynom: CK20, CAM 5.2, CKAE1/AE3 oraz CKMNF116. Jako dodatni węzeł wartowniczy klasyfikowano węzeł z makroprzerzutem lub węzeł, w którym w immunohistochemii stwierdzono mikroprzerzuty. Dla oceny jakości procedury wyliczono stopień detekcji, czułość, zgodność, wyniki fałszywie negatywne oraz negatywną wartość predykcyjną. Określono również nietypowy spływ chłonny oraz upstaging uzyskany dzięki immunohistochemii. Wyniki zestawiono z wiekiem i płcią pacjentów, BMI w kilku modyfikacjach, indeksem Rohera, beztłuszczową masą ciała, procentową zawartością tłuszczu w organizmie oraz stosunkami masy pacjenta do masy idealnej według wzorów Broca, Broca na masę idealną, Lorentz'a, Potton'a, Devine'a, Robinson'a, Miller'a, Hamwi'ego. Analizie poddano również śródoperacyjną lokalizację choroby, makroskopowy charakter nowotworu, maksymalny wymiar guza w cm, powierzchnię guza w cm<sup>2</sup>, procentowe zajęcie okrężnego światła jelita, stopień zróżnicowania nowotworu, grubości nacieku ściany według TNM, stopień zaawansowania nowotworu według TNM, obecność makroprzerzutów w węzłach chłonnych oraz obecność nacieku torebki węzłów, nacieku tkanki okołowężłowej i zatorów nowotworowych w naczyniach. Następnie dokonano analizy wpływu mikroprzerzutów na przeżycia w grupie 100 pacjentów z minimum 3-letnią obserwacją po zabiegu. Porównano przeżycia dla grup chorych ze względu na wyjściowe zaawansowanie choroby nowotworowej – grupy chorych bez przerzutów w węzłach, z mikroprzerzutami w węzle wartowniczym oraz z makroprzerzutami. Następnie analizę przeżyć wykonano wyłączając zgodnie z danymi na koniec okresu obserwacji osobną grupę chorych z rozsiewem nowotworu. W analizie statystycznej wykorzystano test niezależności Chi-kwadrat, krzywe ROC oraz test wskaźnika struktury. Do analizy przeżyć wykorzystano estymację funkcji przeżycia metodą Kaplana i Meiera, rozkład przeżyć porównując testem log-rank. Wyznaczono również percentyle funkcji przeżycia dla grup. Dla wszystkich analiz za poziom istotności statystycznej przyjmowano  $\alpha=0,05$ .

#### *Wyniki:*

Przynajmniej jeden węzeł wartowniczy (mediana 3, IQR 2 – 4) zidentyfikowano u 131 z 132 pacjentów – stopień detekcji określono na 99,2%. Po uwzględnieniu immunohistochemii zgodność metody wyniosła 94,7% (124/131), czułość określono na 84,4% (38/45), wskaźnik wyników fałszywie negatywnych wyniósł 15,6% (7/45). U 4 pacjentów (4/131 – 3,1%) podczas zabiegu zaobserwowano nietypowy spływ chłonny – wybarwieniu uległy węzły okolicy korzenia krezki. Wartość predykcyjną ujemną określono na 92,5% (86/93). Upstaging uzyskany dzięki badaniu immunohistochemicznemu wyniósł 9,5% (9/95). W wykreślonych krzywych ROC nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności dla wskaźników antropometrycznych wyliczonych na podstawie masy ciała i wzrostu oraz dla cech obserwowanych śródoperacyjnie i makroskopowo w badaniu patologicznym. Statystyczny trend zmniejszenia czułości (AUC=0,597, p=0,0830) stwierdzono dla krzywej wykreślonej dla stosunku beztłuszczowej masy ciała do masy ciała (z punktem odcięcia na poziomie 0,72). Zestawiając z wynikami głębokość nacieku ściany jelita stwierdzono statystycznie istotnie gorsze wyniki w zakresie

czułości metody dla guzów T3 vs. T2 (83% vs. 89%,  $p=0,0066$ ). Statystycznie istotnie gorsze wyniki w zakresie zgodności metody uzyskano w przypadkach zajęcia układu chłonnego, nacieku torebki węzła i nacieku tkanki okołowężłowej (odpowiednio 78% vs. 100%,  $p<0,0001$ ; 80% vs. 97%,  $p=0,0023$  oraz 73% vs. 97%,  $p=0,0002$ ). Wykazano również statystycznie istotne różnice w analizie zgodności w zależności od stadium nowotworu: I vs. III (100% vs. 81%,  $p=0,0131$ ) oraz II vs. III (100% vs. 81%,  $p=0,0004$ ). W analizie przeżyć porównując grupę chorych bez przerzutów w węzłach z chorymi z mikroprzerzutami oraz z makroprzerzutami uzyskano statystycznie istotną różnicę ( $p=0,0027$ ). Porównując grupę chorych z mikroprzerzutami nie wykazano istotnych różnic w przeżyciach w bezpośrednim zestawieniu z grupą bez przerzutów w węzłach oraz z grupą z makroprzerzutami (odpowiednio  $p=0,6602$  oraz  $p=0,1615$ ). W analizie przeżyć grup powstałych po włączeniu chorych z mikroprzerzutami albo do grupy pacjentów wyjściowo bez przerzutów w węzłach chłonnych, albo do grupy z makroprzerzutami stwierdzono statystycznie istotne różnice (odpowiednio  $p=0,0003$  oraz  $p=0,0026$ ). W analizie percentyli funkcji przeżycia po włączeniu chorych z mikroprzerzutami do grupy z makroprzerzutami całkowite przeżycie w tej grupie uległo poprawie. Podobne wyniki uzyskano po wyłączeniu grupy pacjentów z rozsiewem choroby na koniec okresu obserwacji. W analizowanym okresie progresji uległo istotnie mniej chorych bez przerzutów w węzłach (3/65) w porównaniu do chorych ze stwierdzonymi mikroprzerzutami do węzłów wartowniczych (2/6) – różnica ta okazała się statystycznie istotna (4,62% vs. 33,33%,  $p=0,0084$ ).

#### *Wnioski:*

Zachowanie standardów biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy umożliwia osiągnięcie dobrych wyników w zakresie stopnia detekcji, czułości i zgodności metody oraz uzyskiwanego upstagingu. Wykonanie procedury *in-vivo* umożliwia zmianę zakresu resekcji przy stwierdzeniu nietypowego spływu chłonnego. Ze względu na wykazany trend zmniejszenia czułości, przy kwalifikowaniu chorych do biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy przydatne jest określenie stosunku beztłuszczowej masy ciała do całkowitej masy ciała. Czułość procedury w sposób istotny zmniejsza się wraz ze wzrostem głębokości nacieku ściany według TNM. Zgodność jest w statystycznie istotny sposób gorsza dla wyższych stadiów zaawansowania nowotworu według TNM oraz w grupie chorych z przerzutami w węzłach chłonnych, naciekiem torebki węzła oraz tkanki okołowężłowej. Grupa chorych z mikroprzerzutami nie wykazuje statystycznie istotnej różnicy w przeżyciach ani w porównaniu z chorymi bez przerzutów w węzłach chłonnych, ani w zestawieniu z grupą z makroprzerzutami. Różnica ta widoczna jest przy analizie grup powstałych po włączeniu grupy z mikroprzerzutami albo do grupy bez przerzutów w węzłach, albo do grupy z makroprzerzutami. Włączenie chorych z mikroprzerzutami do grupy z makroprzerzutami poprawia całkowite przeżycie w tej grupie. Chorzy z mikroprzerzutami w węzle wartowniczym statystycznie istotnie częściej ulegają progresji choroby w porównaniu z grupą bez przerzutów w węzłach.

## 9. SUMMARY

### *Introduction:*

The most important prognostic factor in colorectal cancer, decreasing 5-year survival of 40-50 %, is the presence of lymph nodes metastases. In the group of patients with lymphatic spread adjuvant chemotherapy significantly improves survival. On the other hand, up to 30 % of colorectal cancer patients in stage I and II will die within five years because of local recurrence or metastatic disease. The most important issue is to improve the diagnosis of the lymphatic system. Only serial sectioning allows detecting of micrometastases in up to 20 % of initially node negative patients. More accurate techniques, such as immunohistochemical staining and RT-PCR are time-consuming. Their implementation on every single lymph node removed during the surgery is difficult and uneconomical. It seems reasonable to subject to immunohistochemical staining only a selected group of nodes with the highest risk of metastases (sentinel nodes). Selective lymphadenectomy is not the aim of sentinel node biopsy in colon cancer. Currently, the procedure is only diagnostic. With implementation of immunohistochemistry it allows the upstaging of sentinel lymph nodes potentially understaged in hematoxylin & eosin staining. *En-bloc* resection of the tumour with a margin of healthy tissue and adjacent mesentery remains the standard of surgical treatment.

### *Aim of the study:*

The aim of the study is the evaluation of sentinel node biopsy results in colorectal cancer, analysis of factors influencing the effectiveness of this procedure and determining the impact of micrometastases in sentinel nodes on survival. The idea is to check the eligibility of this procedure (among other risk factors) as one of potentially important prognostic factors for determining high risk stage II patients requiring adjuvant chemotherapy.

### *Material and methods:*

There were 132 sentinel node biopsies in colon cancer performed from 2005 to 2012 in the 1<sup>st</sup> Department of Surgical Oncology and General Surgery, Wielkopolska Cancer Centre. The inclusion criteria after the patient consent were: age > 18 years old, histologically confirmed resectable colon cancer. Exclusion criteria were: previous operation of the colon, suspicious lymph nodes identified intraoperatively, T4 tumors, metastatic disease, synchronous colon tumors and emergency operations. 96 patients (72.7%) qualified to sentinel node biopsy had stage I and II disease. The procedures were performed by open surgery, with subserosal injection of blue dye (Patent Blue) around the tumor in 4 places. After 5-10 minutes sentinel node was identified and marked by the suture/clip or excised. Further on *en-bloc* resection of the tumor with mesenteric lymphatic system was done. Sentinel nodes in addition to the standard hematoxylin & eosin analysis were subjected to immunohistochemical staining – antibodies against human cytokeratins: CK20, CAM 5.2, CKAE1/AE3 and CKMNF116. A positive sentinel node was defined as node with macrometastasis or with micrometastasis found in

immunohistochemistry. To assess the quality of the procedure the level of detection, sensitivity, accuracy, false negative rate and negative predictive value were calculated. Also aberrant lymphatic drainage and upstaging obtained by immunohistochemistry were determined. The obtained results were compared with patients' age and sex, BMI in several modifications, Roher's index, lean body weight, percentage of fat in the body weight and the ratios comparing patient's total weight with ideal weight according to Broca formula, Broca ideal formula, Lorentz formula, Potton formula, Devine formula, Robinson formula, Miller formula and Hamwi formula. Intraoperative location of the disease, the macroscopic appearance of the tumor, the maximum diameter of the tumor in cm, the surface of the tumor in cm<sup>2</sup>, percentage of circular intestinal lumen involvement, tumor differentiation, degree of wall infiltration by TNM, tumor stage according to the TNM, the presence of lymph nodes metastasis and lymph nodes capsule or perinodal tissue invasion, vascular invasion were as well analyzed. Then in a group of 100 patients with a minimum 3-year follow-up after the surgery an analysis of the impact of micrometastases on survival was conducted. Survival was compared for groups of patients without lymph node metastasis, with micrometastasis in sentinel nodes and with macrometastasis. Then, the analysis was performed according to the progression data at the end of the observation period, with separate group of patients with cancer spread. In statistical analysis Chi-quadrant test, ROC curves and test for the structure indicator were used. In survival analysis the Kaplan and Meier method was used, comparing the survival distribution by log-rank test. There were also the percentiles of the survival function for groups determined. The significance level at  $\alpha=0.05$  for all analyzes was assumed.

#### *Results:*

At least one sentinel node (median 3, IQR 2-4) was identified in 131 of 132 patients – the detection rate was 99.2%. According to immunohistochemistry the accuracy of the method was 94.7% (124/131), the sensitivity was set at 84.4% (38/45), the rate of false negative results was 15.6% (7/45). In 4 patients (4/131 – 3.1%) during the procedure aberrant lymphatic drainage was observed with mesentery root nodes marking. Negative predictive value was calculated at 92.5% (86/93). Upstaging obtained by immunohistochemical analysis was 9.5% (9/95). In the ROC curves there was no statistically significant anthropometric indicator calculated on the basis of body weight and height. The similar situation was observed for intraoperative finding and macroscopically analyzed pathological tumor appearance. The statistical trend (AUC=0.597, p=0.0830) for reduced sensitivity was observed for the ratio of lean body mass to total body weight (with a cut-off at the level of 0.72). In analysis of intestinal wall infiltration the statistically significantly worse results for method sensitivity were observed for T2 vs. T3 tumors (83% vs. 89%, p=0.0066). Statistically significantly worse results in terms of sentinel node biopsy accuracy were obtained in cases of lymph node metastasis, infiltration of the lymph node capsule and perinodal tissue invasion (78% vs. 100%, p<0.0001; 80% vs. 97%, p=0.0023 and 73% vs. 97%, p=0.0002, respectively). Statistically significant differences in accuracy were also demonstrated for the tumor staging – stage I vs. III (100% vs. 81%, p=0.0131), and stage II vs. III

(100% vs. 81 %,  $p=0.0004$ ). There was a statistically significant difference ( $p = 0.0027$ ) in the survival analysis of the group of patients without metastases in the lymph nodes with patients with micrometastases and macrometastases. Direct comparison of the group of patients with micrometastases with group without lymph node metastases and with group with macrometastases demonstrated no significant differences ( $p=0.6602$  and  $p=0.1615$ , respectively). The analysis of groups formed after switching patients with micrometastases to a group of patients without metastases in the lymph nodes or to a group with macrometastasis showed no statistically significant difference ( $p=0.0003$  and  $p=0.0026$ , respectively). The analysis of survival percentiles revealed that after switching patients with micrometastases to the group with macrometastases overall survival in this group is improved. Similar results were obtained after separating the group of patients with disease dissemination at the end of the observation period. In the analyzed period, significantly less patients ( $p=0.0084$ ) had the disease progression in the group without lymph node metastasis (3/65 – 4.62%) comparing to patients with micrometastasis in the sentinel lymph nodes (2/6 – 33,33%).

#### *Conclusions:*

Standards compliance of sentinel node biopsy in colon cancer allows achievement of satisfactory detection rate, sensitivity and accuracy as well as upstaging of the method. Performing the procedure *in-vivo* allows to change the extent of the resection in case of finding the aberrant lymphatic drainage. In determining the eligibility of patients for sentinel node biopsy in colon cancer it is useful to calculate the ratio of lean body weight to total body weight because of the demonstrated trend of reduced sensitivity. The sensitivity of the procedure significantly decreases with increasing depth of intestinal wall infiltration according to the TNM. Accuracy is statistically significantly worse for more advanced cancer stage and in patients with lymph node metastases, the lymph node capsule and perinodal tissue invasion. Group of patients with micrometastases do not show a statistically significant difference in survival comparing with patients without metastases in the lymph nodes, or with patients with lymph node macrometastases. This difference is significant in the analysis of groups created after the inclusion of the micrometastases group to the group without metastases in lymph or to a group with macrometastases. The inclusion of patients with micrometastases into the group with macrometastases improves survival in this group. Patients with micrometastases in sentinel nodes have statistically significantly higher probability for the disease progression comparing to patients without lymph nodes metastases.



## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Jeziorski A, Szawłowski AW, Towpik E. Chirurgia onkologiczna – tom 1-4. Wydawnictwo Lekarskie PZWL; Warszawa 2009, wyd.1.
2. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA. Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Paschalidis Medical Publication Ltd. International Student Edition, Two Volumes, 2004.
3. Kierzek A. Wspomnienia: Dokonania Polikarpa Girsztowta (1827 – 1877) w otorynolaryngologii. Chirurgia Polska 2006; 8: 298-9.
4. Kierzek A. Władysław Matkaowski (1851 – 1895) – człowiek niepospolity; chirurg zasłużony dla polskiej otorynolaryngologii. Otorynolaryngologia 2010; 9: 160-5.
5. Zieliński J., Kopacz A., Kruzewski W.J. Kornel Michejda – prekursor powojennej chirurgii gdańskiej. Ann Acad Med Gedan 2006; 36: 241-50.
6. Gryglewski R.W. Pionier nowoczesnej polskiej urologii – Maksymilian Rutkowski. Przegląd Urologiczny 2007; 8; 41.
7. Sosnowski R., Rogowski W., Demkow T. Leon Kryński – wybitny urologii końca XIX wieku – twórca podśluzówkowego wszczepienia moczowodów do esicy. Urologia Polska 1999; 52: 4.
8. Bartel H. Embriologia medyczna Ilustrowany podręcznik. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2008.
9. Woźniak W. Anatomia człowieka. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Elsevier Urban & Partner Wydawnictwo; Wrocław 2003, wyd.2.
10. Henry MM, Thompson JN. Clinical Surgery. Second Edition. Elsevier Saunders 2004.
11. Robert M. Zollinger, red. Wyd. Pol. Waldemar Kostewicz. Atlas zabiegów chirurgicznych. Elsevier Urban & Partner, 2007.
12. Karachadzis K, Paradowski L. Aktualna sytuacja epidemiologiczna nowotworów jelita grubego w Polsce. Gastroenterologia Polska 2012; 19: 64-9.
13. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2011.
14. Didkowska U, Wojciechowska J, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2009.
15. IARC, WHO. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/>
16. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD i wsp. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5:v70-7.

17. Maliszewski D, Jastrzębski T, Durcis P i wsp. Czynniki prognostyczne w raku jelita grubego – co możemy dodać do standardu? *Współcz Onkol* 2008; 12:212-16.
18. Zatoński W, Didkowska J, Wojciechowska U. Epidemiologia chorób nowotworowych w Europie Środkowej i Wschodniej w porównaniu z Europą Zachodnią i Polską. *Pol Przegl Chirurgicz* 2009; 8110:808-37.
19. Mould RF. Statystyka zachorowań na nowotwory ze szczególnym uwzględnieniem raka prostaty, okrężnicy i odbytnicy, płuca oraz piersi i szyjki macicy. *Nowotwory* 2008; 58: 213-20.
20. Ignatowicz A, Kornafel J. Epidemiologia nowotworów złośliwych wczoraj i dziś. *Fam Med Prim Care Rev* 2008; 10:848-52.
21. Chmielarczyk W. Aktualna sytuacja epidemiologiczna chorób nowotworowych w Polsce. *Farmacja Pol* 2006; 62:239-84.
22. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Pięcioletnie przeżycia u chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. *Nowotwory* 2010; 60:122-28.
23. Potter JD, Slattery ML, Bostic RM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 499-545.
24. Sant M, Allemani C, Santaquilai M i wsp. The EURO CARE Working Group. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45:931-91.
25. Suchy J, Lubiński J. Zespół MSH6. *Postęp Nauk Med* 2008; 21:460-62.
26. Drews M, Banasiewicz T, Krokowicz P i wsp. Zespoły polipowatości rodzinnych jelita grubego. *Współcz Onkol* 2006; 10:395-400.
27. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. *Medycyna Praktyczna*: Kraków; 2005, p. 829-33.
28. Krzakowski M, Dziadziuszko R, Fijuth J i wsp. Polska Unia Onkologii — Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011 rok. *Via Medica*, Gdańsk 2011.
29. Korniluk J, Wcisło G, Nurzyński P i wsp. Epidemiologia raka jelita grubego. *Współcz Onkol* 2006; 10:136-42.
30. Bielecki D. Epidemiologia i prewencja raka jelita grubego. *Gastrol w Codzien Prak Lek* 2003; 5:85-9.
31. Zatoński W, Manczuk M, Sułkowska U. Wyrównanie różnic w UE. Czynniki ryzyka: palenie tytoniu. *Fundacja „Promocja zdrowia”*. Warszawa; 2011.
32. Birt DF. Effects of the intake of selected vitamins and minerals on cancer prevention. *Magnesium* 1989; 8:17-30.
33. Książczyńska D, Paradowski L. Czynniki środowiskowe a etiologia nowotworów jelit. *Gastroenterol Pol* 2004; 11:369-74.
34. Fsch CS, Giovannucci EL, Golditz GA i wsp. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 2000; 342:1149-55.

35. Boghossian S, Hawash A. Chemoprevention in colorectal cancer—where we stand and what we have learned from twenty year’s experience. *Surgeon* 2012; 10:43-52.
36. Manzano A, Pérez-Segura P. Colorectal cancer chemoprevention: is this the future of colorectal cancer prevention? *Scientific World Journal* 2012; 2012:327-41.
37. Cole BF, Logan RF, Halabi S i wsp. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:256-66.
38. Juan ME, Alfaras I, Planas JM. Colorectal cancer chemoprevention by trans-resveratrol. *Pharmacol Res* 2012; 65:584-91.
39. Kumar M, Nagpal R, Verma V i wsp. Probiotic metabolites as epigenetic targets in the prevention of colon cancer. *Nutr Rev* 2013; 71:23-34.
40. Carroll C, Cooper K, Papaioannou D i wsp. Supplemental calcium in the chemoprevention of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2010; 32:789-803.
41. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:202-9.
42. Rostom ADC, Lewin G, Dube C i wsp. (1)Routine aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of colorectal cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. (2)The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. preventive services task force. (3)Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. preventive task force. *Ann Intern Med* 2007; 146:361-75.
43. American Cancer Society Inc. *Cancer Statistics*. American Cancer Society; 2007.
44. Parkin DM, Bray F, Ferlay J i wsp. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
45. Nowaczyk P, Połom K, Murawa D i wsp. Objawy kliniczne raka jelita grubego a stopień zaawansowania nowotworu. *Farmacja Współczesna* 2011; 4:103-8.
46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colon cancer. Version 3.2013. NCCN.org.
47. Selvachandran SN, Hoddler RJ, Ballal MS i wsp. Prediction of colorectal cancer by a patient consultation questionnaire and scoring system: a prospective study. *The Lancet* 2002; 360:278-83.
48. Hamilton W, Round A, Sharp D i wsp. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2005; 93:399-405.
49. Korsgaard M, Pedersen L, Sorensen T i wsp. Reported symptoms, diagnostics delay and stage of colorectal cancer: a population based study in Denmark. *Colorectal Disease* 2006; 8:688-95.

50. Stapley S, Peters TJ, Sharp D i wsp. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a kohort study using medical records. *Br J Cancer* 2006; 95:1321-5.
51. Kent AJ, Woolf D, McCue J i wsp. The use of symptoms to predict colorectal cancer site. Can we reduce the pressure on our endoscopy services? *Colorectal Disease* 2009; 12:114-8.
52. Robertson R, Campbell Ch, Weller DP i wsp. Predicting colorectal cancer risk in patients with rectal bleeding. *Br J Gen Pract* 2006; 56:763-76.
53. Ellis BG, Thompson MR. Factors identifying higher risk rectal bleeding in general practice. *Br J Gen Pract* 2005; 55:949-55.
54. Curless R, French J, Williams G V i wsp. Comparison of gastrointestinal symptoms in colorectal carcinoma patients and community controls with respect to age. *Gut* 1994; 35:1267-70.
55. Clearly J, Peters TJ, Sharp D i wsp. Clinical features of colorectal cancer before emergency presentation: a population-based case-control study. *Fam Pract* 2007; 24:3-6.
56. Lawrenson R, Logie J, Marks C. Risk of colorectal cancer in general practice patients presenting with rectal bleeding, change in bowel habit or anemia. *Eur J Cancer Care* 2006; 15:267-71.
57. Kiran PR, Glass RE. Duration of symptoms and spread of colorectal cancer: a short history does not mean early disease. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84:381-5.
58. British Society of Gastroenterology and Association of Great Britain and Ireland. Guidelines to colorectal cancer screening in high risk groups. *Gut* 2002; 51 (supl V).
59. Reguła J, Rupiński M, Kraszewska E i wsp. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355:1863-72.
60. Harłodzińska-Szmyrka A. Nowotwory jako grupa genów. *Postępy Biochem* 1995; 41:7-14.
61. Cichy W, Gałęcka M, Szachta P i wsp. Kinaza pirogronianowa guza – marker nowotworowy i parametr aktywności nieswoistych chorób zapalnych jelit. *Gastroenterolog Pol* 2009; 16:377-80.
62. AJCC Cancer Staging Handbook. 7<sup>th</sup> Edition. Springer-Verlag, Nowy Jork 2010: 173–206.
63. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL i wsp. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21:2912-9.
64. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK i wsp. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:154-61.
65. Belt EJ, te Velde EA, Krijgsman O i wsp. High lymph node yield is related to microsatellite instability in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1222-30.
66. Edge SBB, Compton CC, Fritz AG i wsp. *AJCC Cancer Staging Manual (7<sup>th</sup> Edition)*. New York: Springer. 2010.

67. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R i wsp. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42:2212-21.
68. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K i wsp. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg* 2010; 10:27.
69. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H i wsp. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007; 14:766-70.
70. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D i wsp. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241:715-22.
71. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v93-7.
72. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20:1161-76, 1179.
73. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M i wsp. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012; 32:1387-95.
74. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M i wsp. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:3687-94.
75. Chang DT, Swaminath A, Kozak M i wsp. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011; 117:4060-9.
76. Wong SL, Mangu PB, Choti MA i wsp. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:493-508.
77. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C i wsp. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 13; 6:CD006317.
78. Yan TD, Black D, Savady R i wsp. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:4011-9.
79. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H i wsp. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2426-32.

80. Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol* 2012; 13:e362-9.
81. Andre` T, Boni C, Navarro M i wsp. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3109–16.
82. Kuebler JP, Wieand HS, O’Connell MJ i wsp. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25:2198-204.
83. Hong TS, Ritter MA, Tomé WA i wsp. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005; 92:1819-24.
84. Cantero-Muñoz P, Urién MA, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Lett* 2011; 306:121-33.
85. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA i wsp. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res* 2001; 3:109-12.
86. Morton DL, Chan AD. The concept of sentinel node localization: how it started. *Semin Nucl Med* 2000; 30:4-10.
87. Cruikshank W. The anatomy of the absorbing vessels of the human body. London 1786.
88. Sappey MPC. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considerées chez l’homme et les vertébrés. Paris, A. Delahaye & E. Lacrosnier, 1874.
89. Morton DL, Chan AD. The concept of sentinel node localization: how it started. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 4-10.
90. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1894, 4:297–323.
91. Hill GJD. Historic milestones in cancer surgery. *Semin Oncol* 1979; 6:409-27.
92. Hellman S. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 1994; 12:2229-34.
93. Fisher B, Fisher ER. Barrier function of lymph node to tumor cells and erythrocytes. *Cancer* 1967, 20:1907-13.
94. Gould EA, Winship T, Philbin PH i wsp. Observations on „sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13:77–78.
95. Cabanas RM. An approach to the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456–66.
96. Kett K, Varga G, Lukacs L. Direct lymphography of the breast. *Lymphology* 1970; 1:3-12.
97. Murawa P. Limfografia w raku sutka. Poznań 1977, Rozprawa doktorska.
98. Murawa P. Badanie limfograficzne w rozpoznawaniu przerzutów w węzłach chłonnych dołu pachowego u chorych na raka sutka. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 1980; 52:393-99.

99. Morton DL, Wen Dr, Wong JH i wsp. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-99.
100. Morton DL, Wen DR, Cochran AJ. Pathophysiology of regional lymph node metastases in early melanoma studied by intraoperative mapping of the cutaneous lymphatics [abstract]. Second International Conference on Melanoma. October 1989, Venice: 131.
101. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM i wsp. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-398.
102. Krag DN, Weaver DL, Alex JC i wsp. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2:335-39.
103. Saha S, Ganatra BK, Gauthier J. Localization of sentinel lymph node in colon cancer. A feasibility study. Society of Surgical Oncology 50<sup>th</sup> Annual Cancer Symposium. Chicago, IL. 1997; 54 (abstract P-80).
104. Zaorska-Rajca J, Chrapko B, Cholewiński W. Limfoscyntygrafia w onkologii – znaczenie w diagnostyce przedoperacyjnej. *Wiadomości Lekarskie* 2005; LVIII: 9-10.
105. Reintgen DS, Cruse CW, Wells KE i wsp. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994, 220:759-67.
106. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Peterse JL i wsp. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998, 24:427-30.
107. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL i wsp. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997, 226:271-78.
108. Hsueh EC, Turner RR, Glass EC i wsp. Sentinel node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999, 189: 207-13.
109. Natsugoe S, Arigami T, Uenosono Y i wsp. Lymph node micrometastasis in gastrointestinal tract cancer-a clinical aspect. *Int J Clin Oncol* 2013; 18:752-61.
110. Sobin LH, Wittenkind CH. International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumors, 6th edn. John Wiley-Liss 2002, New York.
111. Sirop S, Kanaan M, Korant A i wsp. Detection and prognostic impact of micrometastasis in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2011; 103:534-7.
112. Bembenek A, String A, Gretschel S i wsp. Technique and clinical consequences of sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer. *Surg Oncol* 2008; 117:183-93.
113. Bilchik AJ, DiNome M, Saha S i wsp. Prospective multicenter trial of staging adequacy in colon cancer: preliminary results. *Arch Surg* 2006; 141:527-33.
114. Iddings D, Bilchik A. The biologic significance of micrometastatic disease and sentinel lymph node technology on colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2007; 96:671-7.

115. Lim SJ, Feig BW, Wang H i wsp. Sentinel lymph node evaluation does not improve staging accuracy in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:46-51.
116. Adell G, Boeryd B, Frånlund B i wsp. Occurrence and prognostic importance of micrometastases in regional lymph nodes in Dukes' B colorectal carcinoma: an immunohistochemical study. *Eur J Surg* 1996; 162:637-42.
117. Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R i wsp. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long-term survival. *Cancer* 1994; 73:563-9.
118. Saha S, Johnston G, Korant A i wsp. Aberrant drainage of sentinel lymph nodes in colon cancer and its impact on staging and extent of operation. *Am J Surg* 2013; 205:302-5.
119. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P i wsp. Is sentinel lymph node mapping in colorectal cancer a future prognostic factor? a meta-analysis. *World J Surg* 2007; 31:1304-12.
120. Wood TF, Nora DT, Morton DL i wsp. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of missed micrometastases. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:322-9.
121. Broderick-Villa G, Ko A, O'Connell TX i wsp. Does tumor burden limit the accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer? *Cancer J* 2002; 8:445-50.
122. Saha S, Seghal R, Patel M i wsp. A multicenter trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: prognostic implications for nodal staging and recurrence. *Am J Surg* 2006; 191:305-10.
123. Saha S, Monson KM, Bilchik A i wsp. Comparative analysis of nodal upstaging between colon and rectal cancers by sentinel lymph node mapping: a prospective trial. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1767-72.
124. Wright FC, Law CH, Berry S i wsp. Clinically important aspects of lymph node assessment in colon cancer. *J Surg Oncol* 2009; 99:248-55.
125. Dionigi G, Castano P, Rovera F i wsp. The application of sentinel lymph node mapping in colon cancer. *Surg Oncol* 2007; 16 Suppl 1:S129-32.
126. Bilchik AJ, Nora DT, Sobin LH i wsp. Effect of lymphatic mapping on the new tumor-node-metastasis classification for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:668-72.
127. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M i wsp. Sentinel node staging of resectable colon cancer: Results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004; 240:624-8.
128. Bianchi PP, Ceriani C, Rottoli M i wsp. Laparoscopic lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in colon cancer: technical aspects and preliminary results. *Surg Endosc* 2007; 21: 1567-71.
129. van der Zaag ES, Buskens CJ, Kooij N i wsp. Improving staging accuracy in colon and rectal cancer by sentinel lymph node mapping: a comparative study. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 106570.



130. van der Pas MH, Meijer S, Hoekstra OS i wsp. Sentinel-lymph-node procedure in colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12:540-50.
131. van der Zaag ES, Bouma WH, Tanis PJ i wsp. Systematic review of sentinel lymph node mapping procedure in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3449-59.
132. Quadros CA, Lopes A, Araujo I i wsp. Upstaging benefits and accuracy of sentinel lymph node mapping in colorectal adenocarcinoma nodal staging. *J Surg Oncol* 2008; 98:324-30.
133. Dan AG, Saha S, Monson KM i wsp. 1% lymphazurin vs. 10% fluorescein for sentinel node mapping in colorectal tumors. *Arch Surg* 2004; 139:1180-4.
134. Wiese DA, Saha S, Badin J i wsp. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1759-63.
135. Bilchik AJ, Trocha SD. Lymphatic mapping and sentinel node analysis to optimize laparoscopic resection and staging of colorectal cancer: an update. *Cancer Control* 2003; 10:219–23.
136. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L i wsp. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2343-51.
137. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ i wsp. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25:2198-204.
138. Esser S, Reilly WT, Riley LB i wsp. The role of sentinel lymph node mapping in staging of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:850-4.
139. Wiese D, Sirop S, Yestrepsky B i wsp. Ultrastaging of sentinel lymph nodes (SLNs) vs. non-SLNs in colorectal cancer-do we need both? *Am J Surg* 2010; 199:354-8.
140. Viehl CT, Guller U, Cecini R i wsp. Sentinel lymph node procedure leads to upstaging of patients with resectable colon cancer: results of the Swiss prospective, multicenter study sentinel lymph node procedure in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 19:1959-65.
141. Tiffet O, Kaczmarek D, Chambonnière ML i wsp. Combining radioisotopic and blue-dye technique does not improve the false-negative rate in sentinel lymph node mapping for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:962-70.
142. Soni M, Saha S, Korant A i wsp. A prospective trial comparing 1% lymphazurin vs. 1% methylene blue in sentinel lymph node mapping of gastrointestinal tumors. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2224-30.
143. Hirche C, Mohr Z, Kneif S i wsp. Ultrastaging of colon cancer by sentinel node biopsy using fluorescence navigation with indocyanine green. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27:319-24.
144. van der Pas MH, Ankersmit M, Stockmann HB i wsp. Laparoscopic sentinel lymph node identification in patients with colon carcinoma using a near-infrared dye: description of a new technique and feasibility study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23:367-71.

145. Cahill RA, Leroy J, Marescaux J. Could lymphatic mapping and sentinel node biopsy provide oncological providence for local resectional techniques for colon cancer? a review of the literature. *BMC Surg* 2008; 8:17.
146. Saha S, Dan AG, Beutler T i wsp. Sentinel lymph node mapping technique in colon cancer. *Semin Oncol* 2004; 31:374-81.
147. Bilchik AJ, Nora D, Tollenaar RA i wsp. Ultrastaging of early colon cancer using lymphatic mapping and molecular analysis. *Eur J Cancer* 2002; 38:977-85.
148. Bilchik AJ, Nora DT, Sobin LH i wsp. Effect of lymphatic mapping on the new tumor-nodemetastasis classification for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:668-72.
149. Wood TF, Saha S, Morton DL i wsp. Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer: *in-vivo*, *ex-vivo*, and laparoscopic techniques. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:150-7.
150. de Haas RJ, Wicherts DA, Hobbelink MG i wsp. Sentinel lymph node mapping in colon cancer using radiocolloid as a single tracer: a feasibility study. *Nucl Med Commun* 2012; 33:832-7.
151. Bianchi PP, Petz W, Casali L. Laparoscopic lymphatic roadmapping with blue dye and radioisotope in colon cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13 Suppl 7:67-9.
152. Cahill RA, Bembenek A, Sirop S i wsp. Sentinel node biopsy for the individualization of surgical strategy for cure of early-stage colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2170-80.
153. Bembenek AE, Rosenberg R, Wagler E i wsp. Sentinel lymph node biopsy in colon cancer: a prospective multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 245:858-63.
154. Viehl CT, Hamel CT, Marti WR i wsp. Identification of sentinel lymph nodes in colon cancer depends on the amount of dye injected relative to tumor size. *World J Surg* 2003; 27:1285-90.
155. Murawa D, Filas V, Breborowicz J i wsp. Evaluation of the sentinel node biopsy in colorectal carcinoma including the results of immunohistochemical examinations. *Acta Chir Belg* 2007; 107:45-8.
156. Meyer JS. Sentinel lymph node biopsy: strategies for pathologic examination of the specimen. *J Surg Oncol* 1998; 69:212-8.
157. Märkl B, Rößle J, Arnholdt HM i wsp. The clinical significance of lymph node size in colon cancer. *Mod Pathol* 2012; 25:1413-22.
158. Bembenek A, Gretschel S, Schlag PM. Sentinel Lymph Node Biopsy for Gastrointestinal Cancers. *J Surg Oncol* 2007; 96:342–52.
159. Aikou T, Kitagawa Y, Kitajima M i wsp. Sentinel lymph node mapping with GI cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25:269–77.
160. Thomas KA, Lechner J, Shen P i wsp. Use of sentinel node mapping for cancer of the colon: 'to map or not to map". *Am Surg* 2006; 72:606-11.

161. Viehl CT, Hamel CT, Marti WR i wsp. Identification of sentinel lymph nodes in colon cancer depends on the amount of dye injected relative to tumor size. *World J Surg* 2003; 27:1285-90.
162. Feig BW, Curley S, Lucci A i wsp. Caution regarding lymphatic mapping in patients with colon cancer. *Am J Surg* 2001; 182:707-12.
163. Bilchik AJ, Saha S, Wiese D i wsp. Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:1128-36.
164. Saha S, Wiese D, Badin J i wsp. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:120-24.
165. Koyanagi K, Bilchik AJ, Saha S i wsp. Prognostic Relevance of Occult Nodal Micrometastases and Circulating Tumor Cells in Colorectal Cancer in a Prospective Multicenter Trial. *Clin Cancer Res* 2008; 14:7391-96.
166. Sobin LH, Greene FL. TNM classification: clarification of number of regional lymph nodes for pNo. *Cancer* 2001; 92:452.
167. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Stewart AK i wsp. Lymph node evaluation as a colon cancer quality measure: a national hospital report card. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1310–17.
168. Rahbari NN, Bork U, Motschall E i wsp. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30:60-70.
169. Nissan A, Protic M, Bilchik A i wsp. Predictive model of outcome of targeted nodal assessment in colorectal cancer. *Ann Surg* 2010; 251:265-74.
170. Read TE, Fleshman JW, Caushaj PF. Sentinel lymph node mapping for adenocarcinoma of the colon does not improve staging accuracy. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:80-5.
171. Kelder W, Braat AE, Karrenbeld A i wsp. The sentinel node procedure in colon carcinoma: a multi-centre study in The Netherlands. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:1509-14.
172. Ivanov K, Kolev N, Ignatov V i wsp. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2009; 56:99-105.
173. Retter SM, Herrmann G, Schiedeck TH. Clinical value of sentinel node mapping in carcinoma of the colon. *Colorectal Dis* 2011; 13:855-9.
174. Albayrak Y, Oren D, Gündoğdu C i wsp. Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colon cancer: study of 38 cases. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22:286-92.
175. Murawa D, Nowaczyk P, Hünerbein M i wsp. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in colon cancer-the results of prospective, single-centre feasibility study with implementation of immunohistochemical staining. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26:897-902.

176. Vilcea ID, Vasile I, Mirea CS i wsp. Sentinel lymph node study in colorectal cancer using serial sectioning and Hematoxylin-Eosin staining: importance and limitations. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52(1 Suppl):379-83.
177. Viehl CT, Guller U, Langer I i wsp. Factors influencing the success of *in-vivo* sentinel lymph node procedure in colon cancer patients: Swiss prospective, multicenter study sentinel lymph node procedure in colon cancer. *World J Surg* 2013; 37:873-7.
178. Tan KY, Kawamura YJ, Mizokami K i wsp. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. *Colorectal Dis* 2010; 12:44-7.
179. Mitchell PJ, Ravi S, Griffiths B i wsp. Multicentre review of lymph node harvest in colorectal cancer: are we understaging colorectal cancer patients? *Int J Colorectal Dis* 2009; 24:915–21.
180. Bembenek A. Current clinical status of sentinel lymph nodes in colon and proximal rectal cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13 Suppl 7:63-6.
181. Hohenberger W, Weber K, Matzel K i wsp. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation-technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009; 11:354-64.
182. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A i wsp. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer-results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99:203-8.
183. Straalman K, Kristoffersen US, Galatius H i wsp. Factors influencing sentinel lymph node identification failure in breast cancer surgery. *Breast* 2008; 17:167-71.
184. Derossis AM, Fey JV, Cody HS 3rd i wsp. Obesity influences outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 896-901.
185. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF i wsp. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J* 2002; 8:88-91.
186. Gawlick U, Mone MC, Nelson ET i wsp. Success in sentinel lymph node procedures in obese patients with breast cancer. *Am J Surg* 2010; 200:707-10.
187. Takei H, Suemasu K, Kurosumi M i wsp. Added value of the presence of blue nodes or hot nodes in sentinel lymph node biopsy of breast cancer. *Breast Cancer* 2006; 13:179-85.
188. Nowaczyk P, Murawa D, Połom K i wsp. Analysis of sentinel lymph node biopsy results in colon cancer in regard of the anthropometric features of the population and body composition assessment formulas. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397:779-86.
189. Wood TF, Spirt M, Rangel D i wsp. Lymphatic mapping improves staging during laparoscopic colectomy for cancer. *Surg Endosc* 2001; 15:715-19.
190. Chok KS, Law WL. Prognostic factors affecting survival and recurrence of patients with pT1 and pT2 colorectal cancer. *World J Surg* 2007; 31:1485-90.

191. Okabe S, Shia J, Nash G i wsp. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:1032-9.
192. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S i wsp. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:200-6.
193. Bembenek A, Rosenberg R, Wagler E i wsp. Sentinel lymph node biopsy in colon cancer: a prospective multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 245:858-63.
194. Wasif N, Faries MB, Saha S i wsp. Predictors of occult nodal metastasis in colon cancer: results from a prospective multicenter trial. *Surgery* 2010; 147:352-7.
195. Mescoli C, Rugge M, Pucciarelli S i wsp. High prevalence of isolated tumour cells in regional lymph nodes from pN0 colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2006; 59:870-4.
196. Bilchik AJ, Trocha SD. Lymphatic mapping and sentinel node analysis to optimize laparoscopic resection and staging of colorectal cancer: an update. *Cancer Control* 2003; 10:219–23.
197. Fisher ER, Colangelo L, Wieand S i wsp. Lack of influence of cytokeratin-positive mini micrometastases in "Negative Node" patients with colorectal cancer: findings from the national surgical adjuvant breast and bowel projects protocols R-01 and C-01. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1021-5.
198. Bilchik A, Nissan A, Wainberg Z i wsp. Surgical quality and nodal ultrastaging is associated with long-term disease-free survival in early colorectal cancer: an analysis of 2 international multicenter prospective trials. *Ann Surg* 2010; 252:467-74.
199. Reggiani Bonetti L, Di Gregorio C, De Gaetani C i wsp. Lymph node micrometastasis and survival of patients with Stage I (Dukes' A) colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46:881-6.
200. Märkl B, Herbst C, Cacchi C i wsp. Prognostic significance of histologically detected lymph node micrometastases of sizes between 0.2 and 2 mm in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28:977-83.
201. Bukholm IR, Bondi J, Wiik P i wsp. Presence of isolated tumour cells in mesenteric lymph nodes predicts poor prognosis in patients with stage II colon cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:862-66.
202. Bosch Roig CE, Rosello-Sastre E, Alonso Hernandez S i wsp. Prognostic value of the detection of lymph node micrometastases in colon cancer. *Clin Transl Oncol* 2008; 10:572–78.
203. Faerden AE, Sjo OH, Bukholm IR I wsp. Lymph node micrometastases and isolated tumor cells influence survival in stage I and II colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2011; 54:200–6.
204. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N i wsp. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:300–4.
205. Noura S, Yamamoto H, Miyake Y i wsp. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8:759–67.

206. Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T i wsp. Comparative detection of lymph node micrometastases of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002; 20:4232–41.
207. Palma RT, Waisberg J, Bromberg SH i wsp. Micrometastasis in regional lymph nodes of extirpated colorectal carcinoma: immunohistochemical study using anti-cytokeratin antibodies AE1/AE3. *Colorectal Dis* 2003; 5:164–8.
208. Perez RO, Habr-Gama A, Nishida Arazawa ST i wsp. Lymph node micrometastasis in stage II distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20:434–9.
209. Garcia-Saenz JA, Saenz MC, Gonzalez L i wsp. Significance of the immunohistochemical detection of lymph node micrometastases in stage II colorectal carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2006; 8:676–80.
210. Messerini L, Cianchi F, Cortesini C i wsp. Incidence and prognostic significance of occult tumor cells in lymph nodes from patients with stage IIA colorectal carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2006; 10:175–9.
211. Lee MR, Hong CW, Yoon SN i wsp. Isolated tumor cells in lymph nodes are not a prognostic marker for patients with stage I and stage II colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93:13-8.
212. Davies M, Arumugam PJ, Shah VI i wsp. The clinical significance of lymph node micrometastasis in stage I and stage II colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2008; 10:175–9.
213. Park SJ, Lee KY, Kim SY. Clinical significance of lymph node micrometastasis in stage I and II colon cancer. *Cancer Res Treat* 2008; 40:75–80.
214. Steinert R, Hantschick M, Vieth M i wsp. Influence of subclinical tumor spreading on survival after curative surgery for colorectal cancer. *Arch Surg* 2008; 143:122-8.
215. Uribarrena-Amezaga R, Ortego J, Fuentes J i wsp. Prognostic value of lymph node micrometastasis in patients with colorectal cancer in Dukes stages A and B (T1–T4, N0, M0). *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102:176–86.
216. Oh TY, Moon SM, Shin US i wsp. Impact on prognosis of lymph node micrometastasis and isolated tumor cells in stage II colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2011; 27:71–7.
217. Braat AE, Pol RA, Oosterhuis JW i wsp. Excellent prognosis of node negative patients after sentinel node procedure in colon carcinoma: a 5-year follow-up study. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40:747-55.
218. Iddings D, Ahmad A, Elashoff D i wsp. The Prognostic Effect of Micrometastases in Previously Staged Lymph Node Negative (N0) Colorectal Carcinoma: a Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1386-92.

219. Liefers GJ, Cleton-Jansen AM, van de Velde CJ i wsp. Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:223–8.
220. Rosenberg R, Hoos A, Mueller J i wsp. Prognostic significance of cytokeratin-20 reverse transcriptase polymerase chain reaction in lymph nodes of node-negative colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20:1049–55.
221. Futamura M, Takagi Y, Koumura H i wsp. Spread of colorectal cancer micrometastases in regional lymph nodes by reverse transcriptase-polymerase chain reactions for carcinoembryonic antigen and cytokeratin 20. *J Surg Oncol* 1998; 68:34–40.
222. Merrie AE, van Rij AM, Dennett ER i wsp. Prognostic significance of occult metastases in colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:221-31.
223. Waldman SA, Hyslop T, Schulz S i wsp. Association of GUCY2C expression in lymph nodes with time to recurrence and disease-free survival in pN0 colorectal cancer. *JAMA* 2009; 301:745-52.
224. Haince JF, Houde M, Beaudry G i wsp. Comparison of histopathology and RT-qPCR amplification of guanylyl cyclase C for detection of colon cancer metastases in lymph nodes. *J Clin Pathol* 2010; 63:530-7.
225. Brigid A, Fraser C, Sibbons P i wsp. Individualization of surgical management for early-stage colonic cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13 Suppl 7:59-62.
226. Tiernan JP, Ansari I, Hirst NA i wsp. Intra-operative tumour detection and staging in colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis* 2012; 14:e510-20.

## 11. SPIS TABEL

Tabela 1. Objawy raka jelita grubego w zależności od lokalizacji guza. Źródło: [28].	21
Tabela 2. Klasyfikacje zaawansowania raka jelita grubego według Dukes'a i według Astler'a-Coller'a	24
Tabela 3. Klasyfikacja TNM	25
Tabela 4. TNM – stopnie zaawansowania	26
Tabela 5. Porównanie klasyfikacji Dukes'a, Astler'a-Coller'a oraz 7. Edycji TNM	26
Tabela 6. Ocena stopnia zajęcia węzłów przez mikroprzerzuty według AJCC 7th Edition dla raka piersi.	42
Tabela 7. Podział materiału ze względu na śródoperacyjne umiejscowienie zmiany i rodzaj operacji.	45
Tabela 8. Podział materiału ze względu na stopień zaawansowania nowotworu według klasyfikacji TNM, Dukes'a oraz Dukes'a w modyfikacji Astler'a-Coller'a (zgodnie z AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition 2010).	46
Tabela 9. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do wykonania biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy.	47
Tabela 10. Parametry używane do określania skuteczności i oceny biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy.	52
Tabela 11. Śródoperacyjne, makroskopowe i patologiczne cechy analizowane w kontekście wyników biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy.	55
Tabela 12. Status węzłów wartowniczych i niewartowniczych w badaniu H+E (strona lewa) oraz po wykonaniu IHC (strona prawa).	58
Tabela 13. Wyniki biopsji węzła wartowniczego w badaniu H+E oraz po uwzględnieniu barwień IHC.	58
Tabela 14. Wyniki w zakresie czułości uzyskane w poszczególnych grupach przy ustalonym punkcie odcięcia.	60
Tabela 15. Wyniki w zakresie zgodności uzyskane w poszczególnych grupach przy ustalonym punkcie odcięcia.	61
Tabela 16. Wyniki analizy czułości biopsji węzła wartowniczego w zależności od lokalizacji guza i jego cech makroskopowych.	62
Tabela 17. Wyniki analizy zgodności biopsji węzła wartowniczego w zależności od lokalizacji guza i jego cech makroskopowych.	62
Tabela 18. Wyniki analizy czułości biopsji węzła wartowniczego w zależności od cech zajęcia układu chłonnego.	63
Tabela 19. Wyniki analizy zgodności biopsji węzła wartowniczego w zależności od cech zajęcia układu chłonnego.	64
Tabela 20. Percentyle funkcji przeżycia dla chorych wyjściowo z makroprzerzutami w węzłach.	65



Tabela 21. Percentyle funkcji przeżycia dla grupy chorych wyjściowo z mikro- i makroprzerzutami w węzłach. ....	67
Tabela 22. Percentyle funkcji przeżycia dla chorych z przerzutmi odległymi na koniec okresu obserwacji. ....	68
Tabela 23. Parametry osiągnane w biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy, publikowane przez wybranych autorów w literaturze po 2000 roku. ....	79
Tabela 24. Wpływ cech antropometrycznych na wyniki biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy w analizowanych opracowaniach. ....	84
Tabela 25. Wyniki biopsji węzła wartowniczego w raku jelita grubego a cecha T guza. ....	88
Tabela 26. Bezwzględny wymiar guza w centymetrach i jego wpływ na parametry uzyskiwane w biopsji węzła wartowniczego w raku okrężnicy. ....	89
Tabela 27. Zestawienie badań wykorzystujących barwienia IHC przeciwko cytokeratynom w diagnostyce mikroprzerzutów dla pacjentów z rakiem jelita grubego z ujemnymi węzłami po badaniu H+E. ....	92
Tabela 28. Zestawienie badań wykorzystujących RT-PCR w diagnostyce przerzutów do węzłów dla pacjentów z rakiem jelita grubego z ujemnymi węzłami po badaniu H+E.....	94

## 12. SPIS RYCIN

Rycina 1. Uśrednione długości oraz średnice poszczególnych odcinków jelita grubego. Źródło: [2]. ...	10
Rycina 2. Unaczynienie tętnicze jelita grubego. Źródło: [2]. .....	11
Rycina 3. Spływ żylny z jelita grubego. Źródło: [2]. .....	12
Rycina 4. Spływ chłonny ze ściany jelita grubego oraz układ chłonny jelita grubego. Źródło: [2]. .....	13
Rycina 5. Liczby bezwzględne nowych zachorowań i zgonów oraz standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności – prognoza na lata 2010 i 2015. Źródło: [13]. .....	15
Rycina 6. Trendy zachorowalności na nowotwory złośliwe jelita grubego w Polsce w latach 1980 – 2006, prognoza do 2025 roku. Źródło: [14]. .....	16
Rycina 7. Trendy umieralności na nowotwory złośliwe jelita grubego w Polsce w latach 1980 – 2006, prognoza do 2025 roku. Źródło: [14]. .....	17
Rycina 8. Zakresy resekcji okrężnicy w poszczególnych lokalizacjach nowotworu: a – hemikolektomia prawostronna; B – poszerzona hemikolektomia prawostronna; C – transversektomia; D – poszerzona hemikolektomia lewostronna; E – hemikolektomia lewostronna; F – sigmoidektomia. Źródło: [2]. ....	31
Rycina 9. Schemat odpływu chłonki z guza nowotworowego. Źródło: [104]. .....	41
Rycina 10. Podawanie barwnika podsurowicówkowo wokół guza. Źródło: zbiory własne. ....	48
Rycina 11. Identyfikacja wybarwionych dróg limfatycznych. Źródło: zbiory własne. ....	48
Rycina 12. Węzeł wartowniczy w trakcie wybarwiania się. Źródło: zbiory własne. ....	48
Rycina 13. Wybarwiony węzeł wartowniczy i droga limfatyczna oznaczone szwem. Źródło: zbiory własne. ....	49
Rycina 14. Wybarwiony węzeł wartowniczy. Źródło: zbiory własne. ....	49
Rycina 15. Ekspresja cytokeratyn (AE1/AE3) w pojedynczych komórkach raka jelita grubego; metoda z kompleksem En Vision/HRP, pow. 400x. Źródło: zbiory Zakładu Patologii WCO, dzięki uprzejmości prof. Jana Bręborowicza i dr Violetty Filas. ....	50
Rycina 16. Ekspresja cytokeratyn (AE1/AE3) w komórkach raka jelita grubego; metoda z kompleksem En Vision/HRP, pow. 400x. Źródło: zbiory Zakładu Patologii WCO, dzięki uprzejmości prof. Jana Bręborowicza i dr Violetty Filas. ....	51
Rycina 17. Schemat nietypowego spływu chłonnego. Źródło: [118]. .....	52
Rycina 18. Krzywa ROC ze statystycznym trendem dla stosunku beztłuszczowej masy ciała do masy ciała. ....	59
Rycina 19. Krzywe przeżycia według Kaplana-Meiera porównujące grupy chorych wyjściowo bez przerzutów w węzłach chłonnych, z mikroprzerzutami oraz z makroprzerzutami. ....	65
Rycina 20. Krzywe przeżycia według Kaplana-Meiera porównujące grupę chorych wyjściowo bez przerzutów i z mikroprzerzutami w węzłach chłonnych z grupą z makroprzerzutami. ....	66

Rycina 21. Krzywe przeżycia według Kaplana-Meiera porównujące grupę chorych wyjściowo bez przerzutów w węzłach chłonnych z grupą z mikro- i makroprzerzutami.....	66
Rycina 22. Krzywe przeżycia według Kaplana-Meiera porównujące według stanu z końca okresu obserwacji grupę chorych wyjściowo bez przerzutów w węzłach chłonnych z grupami z mikroprzerzutami, makroprzerzutami i przerzutami odległymi.....	68
Rycina 23. Krzywe przeżycia według Kaplana-Meiera porównujące według stanu z końca okresu obserwacji grupę chorych wyjściowo bez przerzutów w węzłach chłonnych i z mikroprzerzutami z grupami z makroprzerzutami i przerzutami odległymi.....	69
Rycina 24. Krzywe przeżycia według Kaplana-Meiera porównujące według stanu z końca okresu obserwacji grupę chorych wyjściowo bez przerzutów w węzłach chłonnych z grupami z mikro- i makroprzerzutami i przerzutami odległymi. ....	70
Rycina 25. Procedura mapowania limfatycznego w raku okrężnicy przy użyciu zieleni indocyjaninowej i kamery Pulsion. Źródło: zbiory własne.....	73
Rycina 26. Węzeł chłonny wartowniczy pobrany przy użyciu metody z zielenią indocyjaninową, obraz w świetle podczerwonym. Źródło: zbiory własne. ....	73
Rycina 27. Dystrybucja pierwszego przerzutowego węzła w raku jelita grubego. Źródło: [180].....	81
Rycina 28. Porównanie obrazu przerzutowego węzła chłonnego (rak piersi) świeżego preparatu w optycznej tomografii koherencyjnej (po prawo) i standardowym barwieniu H+E utrwalonego preparatu. C – kora, PC – strefa przykorowa, M – rdzeń, T – przerzut. Źródło: [226]. ....	96