

Značaj preoperativnog nivoa tumorskih markera CEA i CA 19-9 u odnosu na prisustvo metastatski izmenjenih limfnih žlezda kod kolorektalnog karcinoma

Pavlović Ivan¹, Radovanović Dragan¹, Stevanović Dejan¹, Mitrović Nebojša², Jašarović Damir², Ilić Ivana¹

¹Služba hirurgije, Kliničko bolnički centar „Dragiša Mišović“, Beograd

²Služba hirurgije, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd

Apstrakt

Prisustvo metastaza u limfnim žlezdama kod pacijenata sa kolorektalnim malignitetom je loš prognostički faktor. Imajući u vidu visoku senzitivnost i specifičnost kombinacije preoperativnih vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9, naročito u unapređovanim stadijumima maligne bolesti, želeli smo da pokazamo da li postoji korelacija između preoperativnog nivoa tumorskih markera i prisustva metastaza u limfnim žlezdama. Obradeno je 102 bolesnika kojima je, nakon postavljanja dijagnoze kolorektalnog karcinoma, meren nivo tumorskih markera CEA i CA 19-9 preoperativno. Ovi rezultati su posle izvršene operacije bili analizirani u odnosu na broj disekovanih i metastatski promenjenih limfnih žlezda, kao i u odnosu na stepen unapređovalosti maligne bolesti. Prosečne preoperativne vrednosti tumor markera CEA su bile 44,59 µg/ml. Minimalna vrednost je bila 0,8 µg/ml, a maksimalna 551 µg/ml. Prosečna vrednost tumorskog markera CA 19-9 je bila 258,8696 U/ml. Prosečan broj disekovanih limfnih žlezda prilikom operativnih zahvata je bio 14,62 dok je prosečan broj pozitivnih limfnih žlezda kod operisanih bolesnika bio 2,5895. Postoji statistički značajna povezanost između preoperativnih vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9 i stadijuma bolesti izražene kroz Dukesovu klasifikaciju. U C2 stadijumu, gde postoji više od 4 metastatski promenjena limfna nodusa, dolazi do visokog skoka vrednosti CEA i Ca 19-9. Metastatska zahvaćenost limfnih nodusa je statistički značajno povezana sa preoperativnim vrednostima CEA, dok preoperativne vrednosti CA 19-9 nisu u statistički

Value of preoperative levels CEA and CA 19-9 tumor markers in patients with colorectal carcinoma compering with number of lymph node metastasis

Pavlovic Ivan¹, Radovanovic Dragan¹, Stevanovic Dejan¹, Mitrovic Nebojsa², Jasarovic Damir², Ilic Ivana¹

¹Department of Surgery, Clinical Hospital Center „Dragisa Misovic“, Beograd

²Department of Surgery, Clinical Hospital Center Zemun, Beograd

Abstract

Lymph node metastasis in patients with colorectal carcinoma is bad prognostic factor. High level of CEA and CA 19-9 tumor markers before surgery have had a high sensitivity and also is a combination of high specification, especially in late stage cases. Considering that, general attention was to proof a correlation between level of CEA and CA 19-9 tumor markers before surgery and number of nodal metastasis in these patients. Our study included 102 patients with colorectal carcinoma. We measured level of CEA and ca 19-9 tumor markers before surgery and compared it with number of dissected lymph node metastasis after surgery as same as comparing with Duke's stage of carcinoma. Average level of CEA tumor marker before surgery was 44,59 µg/mol. Lowest rate was 0,8 µg/mol and the higher was 551 µg/mol. Average level of CA 19-9 before surgery was 258, 8696 U/mol. Average number of dissected lymph nodes per patient was 14,62 within average 2,5895 was nodal metastasis. There is a high statistically signification between CEA and CA 19-9 tumor markers level before surgery and level of Duke's classification stage after surgery. Number of nodal metastasis is correlated with level of CEA before surgery. Level of CA 19-9 before surgery is not statistically significant for number of nodal metastasis. During this examination we noticed a high increasing of CEA and CA 19-9 tumor marker levels before surgery in patients with C2 Duke's stage with more than 4 lymph nodal metastasis found after surgery. In this patients level of CEA was higher 45,78 µg/ml comparing with patients in C1 Duke's stage who have had CEA level 6,07 µg/ml. In patients with C2 Duke's stage average value of CA 19-9 was extremely high – 71 U/ml. High level of CEA and CA19-9 is statistically



značajnoj korelaciji sa brojem metastatski promenjenih limfnih nodusa.

Ključne reči: CEA i CA 19-9, metastaze, limfne žlezde, kolorektalni karcinom

significant for staging of colorectal malign disease as same as for number of nodal metastasis.

Key words: CEA and CA 19-9, metastasis, lymph nodes, colorectal carcinoma

Uvod

Velika incidenca malignoma kolona i visoka stopa smrtnosti doveli su do toga da su naučnici na raznim poljima svoga rada nastojali da pronađu bilo šta što bi im pomoglo i omogućilo da se ova bolest rano dijagnostikuje. Jedan od takvih pokušaja je i pronalaženje supstanci koje mogu da budu detektovane u krvi i telesnim tečnostima domaćina koji imaju tumor. Ove supstance predstavljaju tumorske markere. Nažalost, nema idealnih tumorskih markera koji bi zadovoljili sve kliničke zahteve sa adekvatnom senzitivnošću i specifičnošću. Međutim, pojedini od njih imaju zapaženu ulogu u detekciji, dijagnostici, prognozi i monitoringu bolesnika sa malignom bolešću. CEA (karcinom embrionski antigen) i CA (karbohidratni antigen) 19-9 su su najčešće pominjani i detektovani tumorski markeri u serumu pacijenata sa kolorektalnim karcinomom^{1, 2, 3}. I kod ovih, najspecifičnijih i najsenzitivnijih tumorskih markera za kolorektalni karcinom, postoji veliki broj lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, što se naročito odnosi na početne stadijume bolesti (u A stadijumu po Dukesu taj procenat prelazi i 40%). Da bi se došlo do što veće senzitivnosti i specifičnosti preoperativnog određivanja nivoa tumorskih markera u serumu u kliničkoj praksi se kombinuje istovremeno određivanje dva i više tumorskih markera istovremeno. Kombinacija CEA i CA 19-9 postiže senzitivnost od 78% u B stadijumu, 91% u C stadijumu dok je D stadijum kolorektalnog karcinoma po Dukesu dijagnostikovao sa 100% sigurnosti^{4, 5, 6}.

Prisustvo metastaza u limfnim žlezdama kod pacijenata sa kolorektalnim malignitetom je loš prognostički faktor. Preživljavanje pacijenata sa prisustvom metastaza u limfnim nodusima je značajno kraće od pacijenata koji nemaju metastaze. Imajući u vidu visoku senzitivnost i specifičnost kombinacije preoperativnih vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9, naročito u unapredovalim stadijumima maligne bolesti, možemo zaključiti da postoji korelacija između preoperativnog nivoa tumorskih markera i prisustva metastaza u limfnim žlezdama. Po sadašnjim standardima, međutim, značaj tumorskih markera ogleda se samo u monitoringu maligne bolesti kolona, ali ne i u prognozi bolesti^{7, 8}.

U poslednjih desetak godina najvažnija uloga serijskog merenja CEA i CA 19-9 je mogućnost da se otkriju recidivi ili metastaze kolorektalnog karcinoma nakon intervala kompletne kliničke remisije. Posle očigledno kompletne hirurške resekcije kolorektalnog karcinoma CEA i CA 19-9 koncentracija u krvi, ukoliko je preoperativno bila povišena, pada na normalne vrednosti kod gotovo svih bolesnika u roku od 6 nedelja postoperativno. Porast CEA i CA 19-9 koncentracije u krvi kod bolesnika posle očigledno uspešnog kliničkog lečenja pokazao se kao signal za nastanak recidiva bolesti^{9, 10, 11, 12}. Pored ove nesumljivo najvažnije uloge određivanja koncentracije tumorskih markera u serumu u ovom trenutku uloga preoperativnog određivanja nivoa CEA i CA 19-9 u serumu je diskutabilna. Prognostička vrednost preoperativnih nivoa tumorskih markera ogleda se u korelaciji sa intraoperativnim nalazom i stepenom unapredovalosti kolorektalnog malignoma^{13, 14, 15}.

Tokom istraživanja postavljeni su osnovni ciljevi rada kojim sam se rukovodio tokom njegove izrade. Ti ciljevi su sledeći:

1. Određivanje nivoa preoperativnih vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9 kod pacijenata sa kolorektalnim tumorom.
2. Određivanje broja disekovanih i broja metastatski promenjenih limfnih nodusa tokom operacija pacijenata sa kolorektalnim malignitetima
3. Proceniti odnos nivoa tumorskih markera i klasifikacije tumora po Dukes-u.
4. Proceniti odnos između preoperativnih vrednosti CEA i CA 19-9 i metastatske zahvaćenosti limfnih nodusa.



Materijal i metode

Istraživanje je obavljeno na Klinici za Hirurgiju KBC „Dr Dragiša Mišović“ tokom 2006 godine. Obradeno je 102 bolesnika kojima je, nakon postavljanja dijagnoze kolorektalnog karcinoma, meren nivo tumorskih markera CEA i CA 19-9 preoperativno. Koncentracija CEA u serumu od 2,5-5 µg/ml smatrala se cut-off tačkom za razlikovanje normalnog od abnormalnog nivoa serumskog CEA, dok normalne vrednosti CA 19-9 u serumu bile manje od 37 U/ml (ref 5 I 6). Ovi rezultati su posle izvršene operacije bili anilizirani u odnosu na broj disekovanih i metastatki promenjenih limfnim žlezda, kao i u odnosu na stepen uznapredovalosti maligne bolesti kolona prikazan kroz Dukesovu klasifikaciju.

Svi pacijenti su bili podeljeni prema:

1. Stadijumu bolesti na 6 stepena uznapredovalosti bolesti klasifikacijom po Dukes-u od početne forme ka težim slučajevima :

- prva grupa su bolesnici sa Dukes A (nema metastatski promenjenih limfnih nodusa),
- drugu grupu čine bolesnici sa Dukes B1 (nema metastaza u limfnim nodusima),
- treća grupa su oni sa Dukes B2 (nema metastaza u limfnim nodusima),
- četvrtu čine bolesnici sa C1 (prisutne 1 do 4 metastaze u limfnim nodusima),
- petu sa C2 (prisutne preko 4 metastaze u limfnim nodusima)
- šestu sa stadijumom D po Dukes-u (prisutno meta promena i u limfnim žlezdama, ali i po jetri ili peritoneumu).

2. Prisustvu metastaza u limfoglandulama. Bolesnici su svrstavani u dve grupe:

- prva grupa koja nije imala pozitivne limfne noduse
- druga grupa sa određenim brojem metastatski zahvaćenih limfnih nodusa

U radu su od metoda deskriptivne statistike primenjene:

- mere centralne tendencije: aritmetička sredina ($\bar{x}$) i medijana (med)
- mere varijabiliteta: interval varijacija (max-min), standardna devijacija (sd) i relativni brojevi.

Od metoda inferencijalne statistike u radu su korišćene metode za procenu značajnosti razlike (Studentov t-test za nevezane uzorke, Mann-Whitney U test, jednofaktorska numerička analiza varijanse (ANOVA), Kruskal-Wallis-ova analiza varijanse.) i metode za procenu značajnosti povezanosti (Pearson-ov koeficijent linearne korelacije I Spearman-ov koeficijent korelacije ranga).

Rezultati

U studiji su ispitivana 102 bolesnika operisana zbog karcinoma kolorektuma. Prosečna starost bolesnika je bila 67,20 godina. Najstariji bolesnik je imao 84 godine, a najmlađi 39 godina. Od ukupnog broja operisanih bolesnika bilo je 66 muškaraca (65%) i 36 žena (35%). Najčešće lokalizacije tumora bile su: rektum u 52 slučaja (51%), sigmoidni kolon u 15 slučajeva (14,7%) i ascendentni deo kolona u 17 slučaja (16,66%). Vrste operacionih procedura koje su primenjivane kod ispitivanih bolesnika prikazane su tabelom 1.

Vrsta operacije <i>Type of operation</i>	Broj <i>number</i>	Procenat %
Amputatio recti sec Miles	7	6,9
Resectio recti ant. inf.	43	42,2
Hemicolectomia dex	19	18,6
Resectio recti + RFA	2	2,0
Hemicolectomia l. sin.	22	21,6
Colectomia totalis		
Colostomia	1	1,0
Ileotransverso- anastomosis	2	2,0
Laparotomia explorativa	6	5,9
Ukupno	102	100%

Tabela 1. Vrste operativnih zahvata tokom istraživanja

Legenda: RFA – radiofrekventna ablacija; RFA – radiofrequansy ablation

Prosečne preoperativne vrednosti tumor markera CEA su bile 44,59 µg/ml. Minimalna vrednost je bila 0,8 µg/ml, a maksimalna 551 µg/ml. Prosečna vrednost tumorskog markera CA 19-9 je bila 258,8696 U/ml. Minimalna vrednost je bila 0,5 U/ml, a maksimalna 10000 U/ml. U grupi bolesnika sa karcinomom kolorektuma koju smo mi ispitivali, procenat povišenih vrednosti CEA je bio kod 74, 51% ispitivanih bolesnika, dok je negativan rezultat bio u 25, 49% slučajeva. Povišene vrednosti CA 19-9 su bile u 39, 22% slučajeva, a negativne u 60, 78%.

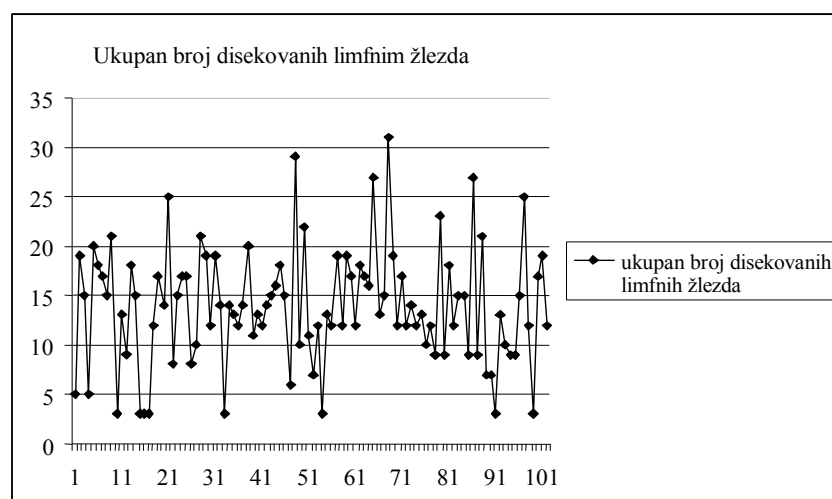
Analizirajući stepen uznapredovalosti tumora kolorektuma klasifikacijom po Dukesu možemo videti da smo najmanje pacijenata imali u početnom stadijumu A i to samo kod 4 pacijenta, u B1 bilo je 13 slučajeva, B2 – 32 pacijenta, C1 – 7, C2 stadijum je bio najzastupljeniji i bilo je 34 slučaja, dok je u najtežem stadijumu D bilo 12 pacijenata. Analizirajući odnos između preoperativnih vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9 između različitih stadijuma po Dukes-u možemo videti da postoji visoko statistički značajna razlika u vrednostima CEA markera između različitih kategorija Dukes ($F=7,194$; $p<0,001$). Takođe, postoji visoko statistički značajna razlika u vrednostima CEA19-9 markera između različitih kategorija Dukes ($F=3,859$; $p=0,003$) (Tabela 2.).

	N (number)	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
CEA A	4	2,3250	1,1035	,80	3,40
B1	13	2,6538	1,1997	,90	4,20
B2	32	12,0094	17,3048	,90	77,00
C1	7	6,0714	4,7832	2,30	16,40
C2	34	45,7703	100,2471	1,10	478,00
D	12	210,1158	258,4966	3,70	550,00
TOTAL	102	44,5900	121,0226	,80	550,00
CA19-9 A	4	5,3500	6,2868	.50	14.00
B1	13	7,0077	4,3465	2.00	18.40
B2	32	62,3375	169,4353	.50	899.00
C1	7	21,6429	16.7768	6.50	46.60
C2	34	71,1029	144.2403	.50	655.00
D	12	1810,7000	3833.3995	.50	10000.00
TOCTAL	102	258,8696	1393.1642	.50	10000.00

	F	Sig.
CEA Between groups	7.124	0.000
CEA19-9 Between groups	3.859	.003

Tabela 2. Odnos između preoperativnih vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9 između različitih stadijuma po Dukes-u

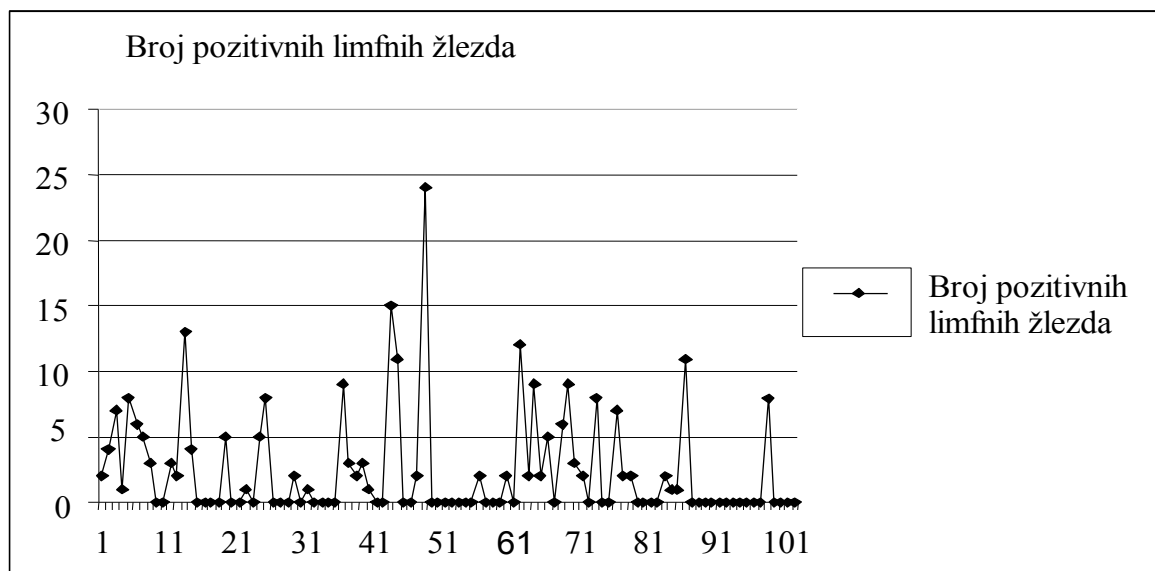
Prosečan broj disekovanih limfnih žlezda prilikom operativnih zahvata je bio 14,62. Minimalan broj je bio 3,00, a maksimalan 31,00 (Grafikon 1.).



Minimalni broj limfnih nodusa: 3,00
Prosek: 14,62 Maksimalni broj limfnih nodusa: 31,00

Grafikon 1. Broj disekovanih limfnih nodusa

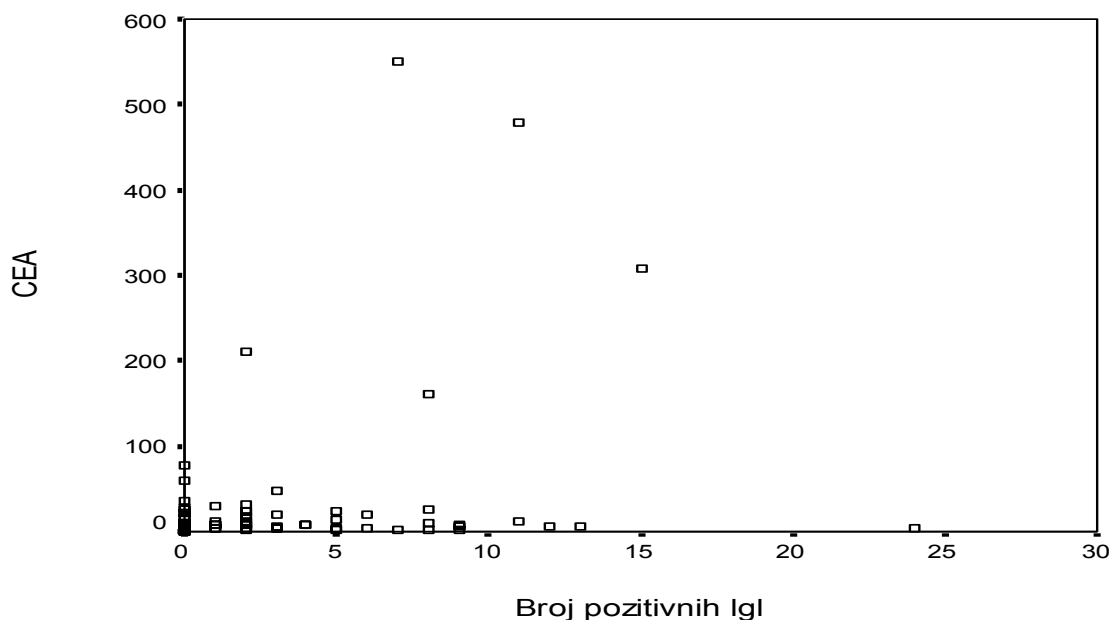
Prosečan broj pozitivnih limfnih žlezda kod operisanih bolesnika je bio 2,5895. Minimalan broj je 0,00, a maksimalan 24 (Grafikon 2.).



Minimalni broj limfnih nodusa:0 prosek:2,5895 Maksimalni broj limfnih nodusa: 24,00

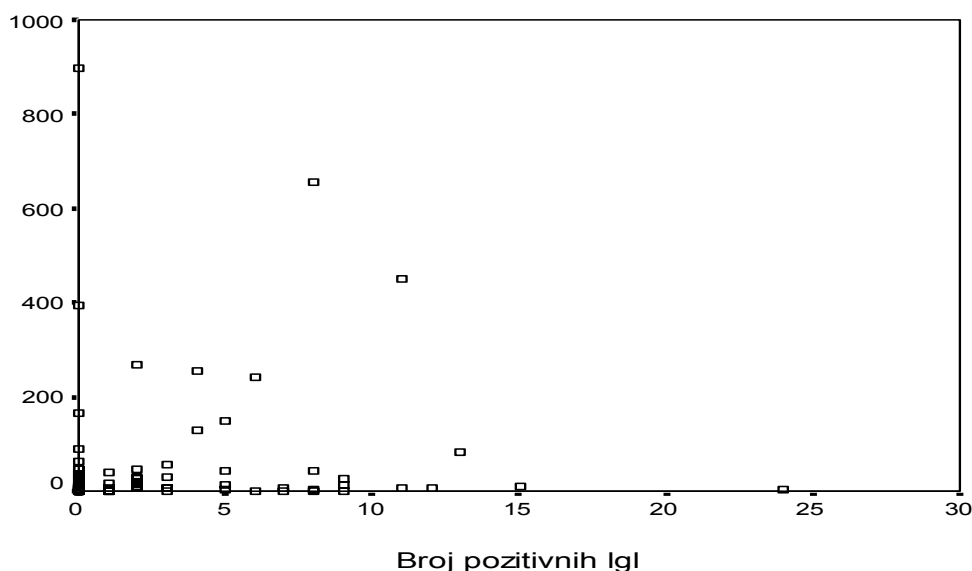
Grafikon 2. Broj metastatski promijenjenih limfnih nodusa kod kolorektalnog karcinoma

Analizom dobijenih preoperativnih vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9 i prisustva metastaza u limfnim nodusima statističkom obradom možemo videti da postoji statistički značajna povezanost izmedju CEA i broja pozitivnih limfnih žlezda ($r=0.325$; $p=0,01$), dok sa druge strane ne postoji statistički značajna povezanost izmedju CA19-9 i broja pozitivnih limfnih nodusa ($r=0.098$; $p>0.05$). (Grafikon 3. i 4.).



Grafikon 3. Odnos između preoperativnih vrednosti CEA i broja metastatskih limfnih žlezda kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom

Legenda: lgl – limfne žlezde; lgl – lymph nodes



Grafikon 4. Odnos između preoperativnih vrednosti CA 19-9 i metastatskih limfnih žlezda kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom

Legenda: lgl- lifne žlezde, lgl- lymph nodes

Diskusija

Tokom ovog istraživanja praćeno je 102 bolesnika kojima je u periodu od januara do decembra 2006. godine dijagnostikovao kolorektalni karcinom i koji su posle dijagnostike i operisani na Klinici za Hirurgiju KBC “Dr Dragiša Mišović”. Pacijenti su dijagnostikovani na Klinici za Hirurgiju i Klinici za Internu medicinu – Odeljenje gastroenterologije pomenutog Centra. Ovim istraživanjem su obuhvaćeni samo slučajevi kojima je prvi put dijagnostikovao karcinom kolorektuma, dok slučajevi sa recidivom bolesti nisu razmatrani. Trudili smo se da bolesnici budu što kompletnije obrađeni u cilju postavljanja tačne dijagnoze. U tu svrhu smo koristili različite dijagnostičke procedure kao što su rigidna i fleksibilna rektosigmoidoskopija, pankolonoskopija, rentgenski pregledi kolona, laboratorijske analize, histološka obrada bioptata, ultrasonografski pregledi, kao i virtuelna kolonoskopija i CT. Svim bolesnicima su preoperativno uzimane vrednosti CEA i CA 19-9.

Terapija izbora kolorektalnih karcinoma je hirurška. Osnovni principi hirurškog lečenja predstavljaju uklanjanje tumorom zahvaćenog segmenta, eksciziju limfovaskularne peteljke, uz obaveznu irigaciju distalnog dela creva citotoksičnim sredstvom. Onkološka radikalnost hirurškog postupka se može postići uklanjanjem, pored malignog tumora, i svih pripadajućih limfnih žlezdi, odnosno, ako se uradi sistematska, radikalna limfadenektomija. Potrebno je uraditi široku anatomske eksciziju pripadajućeg mezenterijuma, odnosno mezokolona i mezorektuma, sve do korena glavnih arterijskih stabala za odgovarajući segment ^{16, 17}. Kod naših bolesnika je primenjeno osam različitih operativnih postupaka: abdominoperinealna amputacija rektuma po Milesu u 6,9%, prednja niska resekcija rektuma u 42,2% slučajeva, prednja niska resekcija rektuma sa radifrekfonom ablacijom meta promena u jetri u 2% slučajeva, leva hemikolektomija u 21,6%, desna hemikolektomija u 18,6% slučajeva, kolostomija je rađena u 1,0% slučajeva, ileotransverzoanastomoza u 2,0% slučajeva i eksplorativna laparotomija u 5,9% slučajeva.

Analizom hirurških preparata dobijenih tokom ovog istraživanja Dukes A, najraniji, intramukozni stadijum, retko je prisutan na operaciji i, prema podacima iz literature, nalazi se u oko 15% slučajeva ^{7, 16}. Kod svih bolesnika sa ovim stadijumom posle hirurškog lečenja dolazi do izlečenja. U našem materijalu imali smo 3,9% bolesnika sa ovim stadijumom. Dukes B1 stadijum, u kome tumor prodire kroz muskularis propriju, imalo je 12,7% bolesnika, a Dukes B2 stadijum, kada tumorska lezija kompletno zahvata mišićni sloj do seroze, imalo

je 31,4% bolesnika. Oko 70% operisanih u ovom stadijumu ima petogodišnje preživljavanje. Dukes C1 stadijum kod koga su, pored infiltracije čitavog zida, prisutne i regionalne metastaze u 1-3 (ili 4) limfna nodusa, u našem istraživanju je bio zastupljen sa 6,9% slučajeva. Stadijum C2 po Dukes-u, kod koga su zahvaćena više od 4 limfna nodusa, je bio prisutan u 33,3% slučajeva. Više od 30% bolesnika u ovom stadijumu umire u toku prvih 5 godina od izvršene operacije^{7, 16, 18}. Dukes D stadijum koji uključuje sve prethodne sa udaljenim metastazama, uglavnom na jetri, bio je zastupljen u 11,8% slučajeva.

U grupi bolesnika sa karcinomom kolorektuma koju smo mi ispitivali, procenat povišenih vrednosti CEA je bio kod 74, 51% ispitivanih bolesnika, dok je negativan rezultat bio u 25, 49% slučajeva. Povišene vrednosti CA 19-9 su bile u 39, 22% slučajeva, a negativne u 60, 78%.

Pratili smo procenat bolesnika sa povišenim nivoom tumorskih markera po Dukes-ovim stadijumima i naši rezultati su sledeći: povišen nivo CEA je nađen kod 25% bolesnika u stadijumu A, kod 45% bolesnika u stadijumu B₁, kod 65,62% bolesnika u stadijumu B₂, kod 71,42% bolesnika u stadijumu C₁, kod 82, 35% bolesnika u C₂ stadijumu i kod 91,66% bolesnika u D stadijumu. Povišen nivo CA 19-9 nije nađen u stadijumu A i B₁, dok je bio 10,78% u stadijumu B₂, 28,57% u stadijumu C₁, 29,41% u C₂ i 66,66% u D stadijumu. Naši rezultati se, uglavnom, slažu sa podacima iz literature u kojima su povišene prosečne vrednosti CEA za stadijum A u 27,5%, stadijum B 45,1%, stadijum C 74,6% i stadijum D 83,8% slučajeva^{1, 8, 9, 11, 14}. Prosečan nivo tumorskog markera CEA, u našoj studiji, u stadijumu A je bio 6,2 µg/ml, u stadijumu B₁ 21,4 µg/ml, u stadijumu B₂ 33,4 µg/ml, u stadijumu C₁ 49,8 µg/ml, u stadijumu C₂ 59,3 ng/ml i u stadijumu D 114,3 µg/ml. Prosečan nivo tumorskog markera CA 19-9 u stadijumu A je bio 43,1 U/ml, u stadijumu B₁ 48,6 U/ml, u stadijumu B₂ 53,3 U/ml, u C₁ je iznosio 94,7 U/ml, u C₂ je bio 178,2 U/ml i u stadijumu D 5.354,5 U/ml. Prosečni nivoi tumorskog markera CEA, po podacima iz literature, su po stadijumima: 7,8 µg/ml kod A, 33 µg/ml kod B, 58,1 µg/ml kod C i 134,3 µg/ml kod stadijuma D^{1, 2, 8, 9, 11, 14}. Tokom istraživanja dokazano je da postoji visoko statistički značajna povezanost između preoperativne visine tumorskih markera CEA i CA 19-9 i stadijuma bolesti po Dukes-u ($r = 0,386$; $p < 0,001$, odnosno $r = 0,236$; $p = 0,017$). Dalje, postoji visoko statistički značajna razlika u preoperativnim vrednostima tumorskih markera CEA i CA 19-9 između različitih kategorija, odnosno stadijuma po Dukes-u ($F = 7,194$; $p < 0,001$, odnosno $F = 3,859$; $p = 0,003$). Zaista, literatura pokazuje da je preoperativni nivo tumorskih markera u direktnoj vezi sa patološkim stepenom tumora^{4, 13, 15}. Brojne studije su pokazale korelaciju između nivoa CEA i CA 19-9 i stadijuma kolorektalnog karcinoma i sve one pokazuju značajan porast nivoa tumorskih markera sa kretanjem stadijuma od A do D po Dukes-u. Postoji, takođe, i jasna veza između preoperativnog nivoa tumorskih markera i vremena preživljavanja, tako da je pokazano, i pored nekih neslaganja, da je visok nivo preoperativnog CEA i CA 19-9 indikativan za lošu prognozu^{8, 9, 10, 12, 14}. Ova veza je često prediktor isto koliko i patološki stejdžing ili gradus. S tim u vezi je i jasna korelacija između povišenog preoperativnog nivoa tumorskih markera i rizika od recidiva nakon hirurške resekcije.

Tokom operativnih procedura imali smo posečno 14,62 disekovanih limfnih žlezda po pacijentu, dok je metastaze u limfnim žlezdama je imalo više od 45 % bolesnika operisanih zbog karcinoma kolorektuma. Minimalan broj disekovanih nodusa je bio 3,00, a maksimalan 31,00. Prosečan broj pozitivnih limfnih žlezda kod operisanih bolesnika je bio 2,5895. Minimalan broj je 0,00, a maksimalan 24. Po svetskim kriterijumima je potrebno najmanje 15 limfnih nodusa disekovati tokom operacije da bi ta operacija zadovoljila osnovne kriterijume kurabilnosti. U radovima zapadnih, a naročito japanskih hirurga broj disekovanih limfnih nodusa je veoma visok i kreće se čak preko 30-40 limfnih nodusa po pacijentu^{7, 16, 17, 18}. U grupi ispitivanih bolesnika našli smo da postoji značajna povezanost između preoperativnog nivoa CEA i broja pozitivnih limfoglandula ($r = 0,325$; $p = 0,01$), dok je u istoj grupi pokazano da ne postoji statistički značajna povezanost između preoperativnih nivoa CA 19-9 i broja pozitivnih limfnih žlezda ($r = 0,098$; $p > 0,05$). Potrebno je istaći da smo tokom istraživanja primetili drastičan skok preoperativnih vrednosti CEA i CA 19-9 u C2 stadijumu maligne bolesti u kome broj metastatski promenjenih limfnih nodusa je veći od 4. Kod ovih pacijenata prosečna vrednost CEA je bila znatno viša, i iznosila je 45,78 µg/ml, u odnosu na B2 (12,01 µg/ml) i C1 stadijum (6,07 µg/ml). U C2 stadijumu prosečne vrednosti CA 19-9 su, takođe, bile izraženo povišene i iznosile su 71 U/ml, dok je vrednost ovog tumorskog markera bila 21 U/ml u C1 stadijumu. Iz ovih rezultata vidimo da visoke preoperativne vrednosti CEA i CA 19-9 mogu predstavljati jedan od loših prognostičkih faktora, koji nam ukazuju na visoku metastatsku zahvaćenost limfnih žlezda. Visoka metastatska zahvaćenost limfnih glandula, u našem



radu prosečno preko 4 limfne žlezde po pacijentu, ukazuje na moguću lošu prognozu pacijenata sa kolorektalnim tumorima u ovom stadijumu bolesti i njihovo kraće preživljavanje.

Zaključak

1. Pacijenti sa kolorektalnim tumorima pokazivali su u visokom procentu slučajeva povišene preoperativne vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9.

2. Tokom operacija kolorektalnog karcinoma prosečno je disekovano 14,62 limfne žlezde po pacijentu, od čega je prosečno 2,59 limfne žlezde bilo metastatski promenjeno. 45% pacijenata je imalo metastaze u limfnih žlezdama.

3. Postoji statistički značajna povezanosti između preoperativnih vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9 i stadijuma bolesti izražene kroz Dukesovu klasifikaciju. U C2 stadijumu, gde postoji više od 4 metastatski promenjena limfna nodusa, dolazi do visokog skoka vrednosti CEA i Ca 19-9.

4. Metastatska zahvaćenost limfnih nodusa je statistički značajno povezana sa preoperativnim vrednostima CEA, dok preoperativne vrednosti CA 19-9 nisu u statistički značajnoj korelaciji sa brojem metastatski promenjenih limfnih nodusa.

Literatura

1. Nozoe T, Rikimaru T, Mori E, Okuyama T, Takahashi I. Increase in both CEA and CA19-9 in sera is an independent prognostic indicator in colorectal carcinoma. *J Surg Oncol.* 2006;94(2):132-7.
2. Eche N, Pichon MF, Quillien V, Gory-Delabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP et al. Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer. *Bull Cancer.* 2001;88(12):1177-206.
3. Yamamoto H, Miyake Y, Noura S, Ogawa M, Yasui M, Ikenaga M et al. Tumor markers for colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2001;28(9):1299-305.
4. Chen CC, Yang SH, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK et al. Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *J Surg Res.* 2005;124(2):169-74.
5. Gebauer G, Mijller-Ruchholtz W. Tumor marker concentrations in normal and malignant tissues of colorectal cancer patients and their prognostic relevance. *Anticancer Res.* 1997;17(4A):2731-4.
6. Gold P, Goldenberg N. The Carcinoembryonic Antigen (CEA): Past, Present and Future. *McGill Journal of Medicine* 1997; Supl 3: 46-66.
7. Takano S, Kato J, Yamamoto H, Shiode J, Nasu J, Kawamoto H et al. Identification of risk factors for lymph node metastasis of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2007;54(75):746-50.
8. Wang JY, Lu CY, Chu KS, Ma CJ, Wu DC, Tsai HL et al. Prognostic significance of pre- and postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with colorectal cancer. *Eur Surg Res.* 2007;39(4):245-50.
9. Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC et al. CA19-9 as the most significant prognostic indicator of metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(43):160-4.
10. Holubec L Jr, Topolcan O and Pikner R. The significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in the detection of colorectal carcinoma recurrence. *Anticancer Res* 2000; 20: 5237-44.
11. Reiter W, Stieber P, Reuter C. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000; 20(6 D): 5195-8.
12. Wiratkapun S, Kraemer M, Scow-Choen F. High preoperative serum carcinoembryonic antigen predicts metastatic recurrence in potentially curative colonic cancer: results of a five-year study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(2): 231-5.
13. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(33):5313-27.



14. Liska V, Holubec L Jr, Treska V, Skalicky T, Sutnar A, Kormunda S et al. Dynamics of serum levels of tumour markers and prognosis of recurrence and survival after liver surgery for colorectal liver metastases. *Anticancer Res.* 2007;27(4C):2861-4.
15. Louhimo J, Carpelan-Holmström M, Alfthan H, Stenman UH, Järvinen HJ, Haglund C.
16. Serum HCG beta, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2002;101(6):545-8.
17. Stojadinovic A, Nissan A, Protic M, Adair CF, Prus D, Usaj S, Howard RS et al. Prospective randomized study comparing sentinel lymph node evaluation with standard pathologic evaluation for the staging of colon carcinoma: results from the United States Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study GI-01. *Ann Surg.* 2007;245(6):846-57.
18. Okuno K. Surgical treatment for digestive cancer. Current issues - colon cancer. *Dig Surg.* 2007;24(2):108-14.
19. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(6):433-41.

Skraćenice

CEA – karcinom embrionski antigen - *carcinoembryonic antigen*

CA 19-9 - karbohidratni antigen - *carbohydrate antigen*

RFA - radiofrekventna ablacija - *radiofrequency ablation*

Autor za korespondenciju.

dr Ivan Pavlović, Kliničko-bolnički centar "dr Dragiša Mišović",
Klinika za hirurgiju, ul. Heroja Milana Tepića 1,
11000 Beograd,
tel. 011-2667-122.
e-mail adresa: simpav@sezam.pro