

PREOPERATIVE LEVEL OF CEA AND SURVIVAL RATE IN PATIENTS WITH OPERATED COLORECTAL CARCINOMA

PECHAN J, PRIBELSKY M, OKOLICANY R

PREDOPERAČNÁ HLADINA CEA A PREŽÍVANIE PACIENTOV OPEROVANÝCH NA KOLOREKTÁLNY KARCINÓM

Abstract

Pechan J, Pribelsky M, Okolicany R:
Preoperative level of CEA and surviving of the patients with colorectal carcinoma
Bratisl Lek Listy, 1999; 100 (6): 308–311

From the 1st January 1986 until the 31st December 1995 397 patients were operated on at the IInd Surgical Clinic of Medical Faculty, Comenius University in Bratislava because of colorectal cancer. Of them 325 patients were operated on electively and 72 patients were operated on as emergency cases. The authors analysed average survival time and the relationship between survival and preoperative level of CEA. The average survival time, without dividing into stages was 37.3 months, not involving patients with perioperative lethality of 43.1 months. 5 years survival without dividing into stages was 36.8 %.

Average survival of patients without dividing into stages with increased preoperative level of CEA was 28.7 months, in patients without increased level of CEA it was 42.5 months. 5-years survival in patients with normal preoperative level of CEA was 60.5 %, in patients with increased level of CEA it was 35.7 %. There was highest difference when dividing to subgroups based upon the stage of the disease between groups with stage pT4N0M0 and pT1-4N1-3M0.

The positiveness or negativness of the preoperative level of CEA supports the staging of disease and supposes a significant difference in 5-years survival in patients especially in the mentioned stages. Although this difference is obvious, it is not possible to suppose individual prognosis of patients and the necessity of an adjuvant therapy. (Tab. 2, Ref. 31.)

Key words: preoperative level of CEA, colorectal carcinoma, survival in patients, surgery.

Roku 1990 bola incidencia karcinómu krubého čreva na Slovensku u mužov 18,4, u žien 12,5. Pri karcinóme rekta je situácia podobná. Incidencia roku 1990 bola 19,1 u mužov a 10,2 u žien.

Ešte vyššia bola incidencia roku 1990 v Bratislave. Incidencia karcinómu hrubého čreva u mužov bola 24,2 a u žien 16,9.

IInd Dpt of Surgery, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava
Address for correspondence: J. Pechan, MD, PhD, IInd Dpt of Surgery, NsP sv. Cyrila a Metoda, Antolska 11, SK-851 07 Bratislava, Slovakia.

Abstrakt

Pechan J., Pribelský M., Okoličány R.:
Predoperačná hladina CEA a prežívanie pacientov operovaných na kolorektálny karcinóm
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 6, s. 308–311

V čase od 1.1.1986 do 31.12.1995 bolo na II. chirurgickej klinike LFUK v Bratislave operovaných kvôli kolorektálnemu karcinómu 397 pacientov. 325 pacientov bolo operovaných elektívne, 72 pacientov akútne. Autori analyzovali priemerné prežívanie pacientov a vzťah medzi prežívaním a predoperačnou hladinou CEA. Priemerný čas prežívania pacientov bez delenia na štádiá bol 37,3 mesiaca, ak sa nerátali pacienti s perioperačnou letalitou 43,1 mesiaca. 5-ročné prežívanie bez delenia na štádiá bol 36,8 %. Priemerné prežívanie pacientov bez delenia na štádiá so zvýšenou predoperačnou hladinou CEA bol 28,7 mesiaca, u pacientov s nezvýšenou predoperačnou hladinou 42,5 mesiaca. 5-ročné prežívanie u pacientov s normálnou predoperačnou hladinou CEA bolo 60,5 %, u pacientov so zvýšenou hladinou CEA 35,7 %. Pri rozdelení na podskupiny podľa štádia ochorenia najvýraznejší rozdiel je v skupine pacientov štádia pT4N0M0 a v skupine pT1-4N1-3M0. Pacientom predovšetkým v týchto štádiách dopĺňuje pozitívita alebo negatívita predoperačnej hladiny CEA staging ochorenia a predpovedá zrejmy rozdiel v 5-ročnom prežívaní týchto pacientov. Aj keď je tento rozdiel zrejmy na jeho základe nemožno predpovedať individuálnu prognózu pacientov a nevyhnutnosť adjuvantnej liečby. (Tab. 2, lit. 31.)

Kľúčové slová: predoperačná hladina CEA, prežívanie pacientov, kolorektálny karcinóm, chirurgia.

Pri karcinóme konečníka bola 24,1 u mužov a 15,6 u žien (Vlašák a spol., 1994).

U mužov aj u žien je to druhé najčastejšie malígne ochorenie u nás a najčastejšie malígne ochorenie GIT. Incidencia má stúpajúci trend vo vyššom veku — nad 50, ale predovšetkým nad 60

II. chirurgická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

Adresa: Doc. MUDr. J. Pechan, CSc., II. chirurgická klinika LFUK, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Antolská 11, 851 07 Bratislava.

rokov (Horovitz a Huber, 1980; Böhm a spol., 1990; Goodwin a spol., 1993; Berkow a spol., 1996).

Identifikácia prognostických faktorov a stanovenie ich klinickej závažnosti je dôležitý aspekt onkologického výskumu. Najdôležitejší a najexaktnejší parameter, ktorý sa dá presne stanoviť na určenie prognózy malígnych tumorov, je prežívanie pacientov (Hermanek, 1991).

Jedným z neinvazívnych vyšetrení je predoperačné vyšetrenie karcinoembryonálneho antigénu v sére pacientov s kolorektálnym karcinómom a jeho vzťah k prežívaniu pacientov po operácii.

Metódy a pacienti

Táto štúdia je retrospektívna, nerandomizovaná. Analyzovali sme chorobopisy a údaje pacientov, ktorí boli operovaní pre kolorektálny karcinóm na II. chirurgickej klinike LFUK v Bratislave v čase od 1.1.1986 do 31.12.1995. V analýze sme hodnotili vek a pohlavie pacientov, dátum operácie a typ operačného výkonu z hľadiska akútosti, ako aj z hľadiska radikality, staging ochorenia, hodnoty sérovej hladiny CEA, prežívanie. Priemerné prežívanie bolo analyzované u pacientov operovaných do 31.12.1991, 5-ročné prežívanie u pacientov operovaných do 31.12.1990. Prežívanie sme zisťovali podľa údajov v centrálnom registri NOÚ, chýbajúce údaje predvolaním pacientov, dotazníkmi ma rajónnych POKO a telefonicky u pacientov alebo ich príbuzných.

Ako perioperačnú letalitu sme hodnotili úmrtie pacienta v priebehu hospitalizácie, počas ktorej bol operačný výkon urobený.

Karcinoembryonálny antigén (CEA) bol určovaný v sére pacientov metódou RIA v OÚ sv. Alžbety v Bratislave. Keďže sa v priebehu týchto rokov menili vyšetrovacie sety a mali nerovnaké rozpätie pre normálne hodnoty, neanalyzovali sme výšku, ale len pozitivitu a negativitu sérovej hladiny.

Na hodnotenie stagingu sme použili novú klasifikáciu TNM UICC z roku 1992. Pacientov, ktorí boli pôvodne klasifikovaní inak, sme reklasifikovali podľa tejto klasifikácie.

Analyzovali sme len pacientov, u ktorých bol histologicky diagnostikovaný adenokarcinóm.

Výsledky

Na II. chirurgickej klinike LFUK v Bratislave bolo od 1.1.1986 do 31.12.1995 operovaných kvôli kolorektálnemu karcinómu 397 pacientov — z toho bolo 228 mužov a 169 žien, čo zodpovedá o niečo vyššej incidencii tohto ochorenia u mužov v Bratislave a na Slovensku (Vlasák a spol., 1994). Priemerný vek týchto pacientov bol 67,9 roka (najmladší pacient mal 243 rokov, najstarší pacient mal 94 rokov), 68,8 roka u mužov a 66,8 roka u žien.

Priemerné prežívanie pacientov bolo vyhodnotené u pacientov, ktorí boli operovaní do 31.12.1991 (n=246), 5-ročné prežívanie u pacientov operovaných do 31.12.1990 (n=201). U 7 pacientov sa nepodarilo zistiť, či žijú, alebo zomreli (lost cases). Priemerný čas prežívania (medián prežívania) týchto pacientov bez delenia na štádiá bol 37,3 mesiacov. V prípade, že sme nerátali pacientov s perioperačnou letalitou, bol tento čas 43,1 mesiaca. 5-ročné prežívanie bez delenia na štádiá bolo 36,8 %. Je to na dolnej hranici priemerných údajov v literatúre o prežívaní pacientov, ktorí boli operovaní pre kolorektálny karcinóm bez ohľadu na štádium a typ operačného výkonu.

Tab. 1. Preoperative serum CEA level and median of survival (in months) in different stages according to TNM classification. Tab. 1. Predoperačná sérová hladina CEA a medián prežívania (udatý v mesiacoch) v jednotlivých štádiách podľa klasifikácie TNM.

Disease stage Štádium ochorenia	Survival Prežívanie	
	CEA negat.	CEA pozit.
pT1N0M0	56,8	62,0
pT2N0M0	47,9	52,2
pT3N0M0	38,3	41,2
pT4N0M0	38,0	24,9
pT1-4N1-3M0	36,4	15,9
pT1-4N0-3M1	8,7	7,1

Priemerné prežívanie pacientov operovaných neradikálne v našom súbore bolo 10,9 mesiaca a 5-ročné prežívanie 2,9 %.

Na našej klinike bolo 325 (81,9 %) pacientov operovaných elektívne a 72 (18,1 %) pacientov operovaných akútne. Perioperačná letalita pri elektívnych výkonoch je u nás menej ako 10 % (Pribelský a spol., 1995), pri urgentných výkonoch dosiahla na našej klinike až 34 % na rozdiel od údajov v literatúre — do 20 % (Gall a Hermanek, 1992; Menke a spol., 1993).

Priemerné prežívanie bez delenia na štádiá bolo u pacientov so zvýšenou predoperačnou hladinou CEA 28,7 mesiaca, u pacientov s nezvýšenou predoperačnou hladinou 42,5 mesiaca. 5-ročné prežívanie (operovaných do 31.12.1990) u pacientov s normálnou predoperačnou hladinou CEA bolo 60,5 %, u pacientov so zvýšenou predoperačnou hladinou CEA 35,7 %.

Pri rozdelení pacientov s predoperačnou hladinou CEA nezvýšenou a zvýšenou do jednotlivých štádií sme sledovali prežívanie v jednotlivých podskupinách. V tabulke 1 je vyjadrený medián prežívania v takto vytvorených podskupinách. V prípade, že sme sa pokúsili vyjadriť aj 5-ročné prežívanie (u pacientov operovaných do 31.12.1990), dostali sme veľmi malé podskupiny na adekvátne štatistické vyhodnotenie. Preto sme z týchto čísel nevytvorili samostatnú tabuľku. Výsledky sa podstatne nelíšia oproti mediánu prežívania vyjadrenému v mesiacoch okrem skupiny pT4N0M0 (60 % s negatívnou predoperačnou sérovou hladinou CEA oproti 25 % u pacientov s pozitívnou predoperačnou sérovou hladinou CEA) a skupinu pT1-4N1-3M0 (50 % s negatívnou predoperačnou sérovou hladinou CEA oproti 20 % s pozitívnou predoperačnou sérovou hladinou CEA), kde sú rozdiely v 5-ročnom prežívaní ešte výraznejšie.

Diskusia

5-ročné prežívanie pri kolorektálnom karcinóme bez delenia na štádiá sa udáva 37—42 % (Mentges a Brückner, 1988; Gasser a spol., 1992; Ponz de Leon a spol., 1992). Vo veľkej štúdií 7 nemeckých chirurgických kliník bolo toto prežívanie 45,7±3 % všetkých pacientov liečených na týchto klinikách (Hermanek a spol., 1994). V prípade, že sa udáva len smrť spôsobená kolorektálnym karcinómom, prežívanie sa zvyšuje o 5—6 % (Ponz de Leon a spol., 1992).

Údaje o 5-ročnom prežívaní pacientov v jednotlivých štádiách ochorenia podľa klasifikácie TNM sú v tabulke 2 (Hermanek, 1989).

Tab. 2. 5-years survival in different disease stages according TNM classification (%).**Tab. 2. 5-ročné prežívanie pacientov v jednotlivých štádiách ochorenia podľa klasifikácie TNM (%) (Hermanek, 1989).**

pTNM categories			Rectal carcinoma	Colon
pTNM kategórie			carcinoma karcinóm rekta	carcinoma karcinóm kolónu
pT1	pN0	MO	100-3	100-2,4
pT2	pN0	MO	80,0±6,5	100-6,1
pT3	pN0	MO	66,8±62,5	89,2±5,6
pT4	pN0	MO	50,5±32,5	71,7±15,2
all				
každé pT	pN1	MO	55,0±8,3	64,8±9,5
all				
každé pT	pN2	MO	38,2±10,0	48,2±14,4
all				
každé pT	pN3	MO	29,6±8,1	37,2±10,7
all				
každé pT	každé pN	pM1	21,5±15,3	19,0±14,1

Pod pojmom nádorové markery sa rozumejú látky produkované malígnymi bunkami, z ktorých prenikajú do telových tekutín, kde ich vieme kvantitatívne určovať (Kaušitz, 1988). Karcinoembryonálny antigén je najdôležitejší a klinicky najširšie použiteľný nádorový marker pri kolorektálnom karcinóme. Pre kolorektálny karcinóm predstavuje karcinoembryonálny antigén tumormarker 1. voľby (Go a Zamcheck, 1982; Lamerz, 1989). Histologicky predovšetkým dobre diferencované adenokarcinómy mali signifikantne vyššie sérové hladiny karcinoembryonálneho antigénu (Schneider a spol., 1983). Až 95 % dobre diferencovaných tumorov môže produkovať signifikantne zvýšené sérové hladiny CEA (Woolfson, 1991).

Priemerný čas prežívania je menej priaznivý pre hlienotvorný ako pre nehlienotvorný adenokarcinóm (Umpleby a spol., 1985; Okuno a spol., 1988; Černý, 1990; Hohenberger a spol., 1992). Imunohistochemia ako jedna z metód umožňujúcich presnejšie diferencovanie nádorov prekonalá v posledných desaťročiach veľký rozvoj. Dôkaz jednotlivých markerov nádorových buniek znamená veľký krok vpred pri určení histogenézy a pri klasifikácii nádorov (Daníhel a Porubský, 1991).

Prežívanie pacientov zistené v našom súbore pacientov bolo priemerne 37,3 mesiaca, resp. 5-ročné prežívanie bez delenia na štádia 36,8 % bolo na dolnej hranici rozpätia udávaného v odborej literatúre 37–42 % (Mentges a Brückner, 1988; Gasser a spol., 1992; Ponz de Leon a spol., 1992) a jeho nižšia hodnota je v značnej miere zapríčinená pomerne vysokým zastúpením pacientov, ktorí boli akútne operovaní (18,1 %) oproti elektívne operovaným pacientom (81,9 %). Vzhľadom na rozdielnu perioperačnú letalitu pri elektívnych a urgentných výkonoch je naliehavosť výkonu tiež nezávislým prognostickým faktorom (Stamatiadis a spol., 1990). Vo vrcholových pracoviskách sa väčšina výkonov až do 95 % robí elektívne (Menke a spol., 1993). Priemerné prežívanie neradikálne operovaných pacientov je veľmi nízke — 8,5 mesiaca (Metzger

a spol., 1985; Berkow a spol., 1996). U nás to bolo 10,9 mesiaca a 5-ročné prežitie je výnimočné — v našom súbore to bolo 2,9 %.

Priemerné prežitie 28,7 mesiaca oproti 42,5 mesiaca a ešte výraznejšie 5-ročné prežitie 35,7 % oproti 60,5 % preukazovalo zreteľný rozdiel v skupinách so zvýšenou a normálnou predoperačnou hladinou CEA. Tieto výsledky sa zhodujú aj so skpsenosťami iných autorov, ktorí zistili ešte výraznejšie rozdiely a tvrdia, že prídavne existuje len pri málkoktorých markeroch taký istý prognostický význam, ako je to pri sérovej hladine CEA k prežívaniu (Lamerz, 1989). 5-ročné prežívania sa preukázali ako závislé od výšky predoperačnej hladiny CEA (Mentges a spol., 1990). Priemerné prežívanie bolo pre skupinu s predoperačnou sérovou hladinou CEA pod 5 ng/ml — 62 mesiacov a pre skupinu pacientov s CEA nad 5 ng/ml — 27 mesiacov (Mentges a spol., 1990). Pri normálnej hodnote sérového CEA je priemerné 5-ročné prežitie 65 % a klesá až na 5 % u pacientov s hodnotami nad 20 ng/ml (Mentges a Brückner, 1988).

Kuratívne liečenie pacienti predstavujú veľmi nehomogénnu skupinu s čiastočne veľmi rozdielnou prognózou. Štádiom ochorenia signifikantne ovplyvňuje prežívanie pacientov (Schneider a spol., 1983; Böhm a spol., 1990; Ponz de Leon a spol., 1992; Hermanek a spol., 1994; Vician a spol., 1998). Predoperačná hladina môže byť ako prídavný faktor ku klinickému a patologickému stagingu (Go a Zamcheck, 1982).

Vzhľadom na názor, že diferenciácia v prežívaní pacientov so zreteľnou závislosťou od predoperačnej hladiny CEA je evidentná, keď sa vyšetřovaní pacienti rozdelia na podskupiny (Brümmendorf a spol., 1985), sme pri rovnakom rozdelení pacientov na štádia podľa klasifikácie TNM a ďalej na podskupiny podľa hodnôt predoperačnej sérovej hladiny CEA hodnotili medián prežívania pacientov, kde signifikantný rozdiel bol len v skupine s rozsiahlym primárnym nádorom a negatívnymi regionálnymi lymfatickými uzlinami a bez vzdialených metastáz pT4NOMO, a to 38,0 oproti 24,9 mesiaca a v skupine s pozitívnymi regionálnymi lymfatickými uzlinami s bez vzdialených metastáz pT1-4N1-3MO 36,4 mesiaca oproti 15,9 mesiaca. Predovšetkým u pacientov v poslednej skupine pozitívna predoperačná hladina CEA výrazne zhoršuje prognózu v zmysle prežívania týchto pacientov. Aj na základe týchto našich výsledkov spolu s inými autormi (Schneider a spol., 1983; Mentges a Brückner, 1988) predpokladáme, že by sa mala predoperačná hladina CEA určovať systematicky ako prognostický marker okrem bežného chirurgického a histopatologického stagingu, pretože normálna hladina sa ukázala ako významný prognostický faktor.

Pacientom predovšetkým v štádiu pT4NOMO a pT14N1-3MO dopĺňuje jeho pozitívita alebo negatívita staging ochorenia a rozlišuje v každom z týchto štádií dve skupiny pacientov s rozličným predpokladom prežívania.

Dôležitá otázka je, či prognostický význam predoperačnej hladiny CEA možno použiť ako jediný faktor, alebo v kombinácii s inými faktormi (Staab a spol., 1981). Sama osebe bez ohľadu na ostatné prognostické parametre predpovedá predoperačná hladina CEA zrejmy rozdiel v 5-ročnom prežívaní pacientov. Aj keď je tento rozdiel zrejmy, na jeho základe nemožno predpovedať individuálnu prognózu pacientov a nevyhnutnosť adjuvantnej alebo neoadjuvantnej liečby.

Dôvody, pre ktoré je niekedy u pacientov s veľmi podobnými ostatnými prognostickými parametrami (aj prežívaním) rozdiel

v zvýšení, resp. v normálnej predoperačnej sérovej hladine CEA, môžu byť podnetom pre ďalšie analýzy (napr. kombinované použitie ďalších markerov v sére, príp. v nádorovom tkanive).

Literatúra

- Berkow R., Fletcher J.A. a spol.:** The Merck Manual of diagnosis and therapy. New Jersey, Merck&Co., Inc., Whitehouse Station 1996, 2797 s.
- Böhm B., Nouchirvani K., Hucke H.P., Stock W.:** Der Einfluss des Alters und Geschlechts auf Lokalisation, Tumorstadium und Prognose kolorektaler Karzinome. *Med. Klin.*, 85, 1990, č. 10, s. 586—590.
- Brümmendorf T., Anderer F.A., Staab H.J., Hornung A., Stumpf E., Kieninger E.:** Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging: III. An approach to scoring of prognostic factors in colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.*, 28, 1985, č. 4, s. 263—269.
- Černý J.:** Špeciálna chirurgia. 1. Chirurgia tráviacej rúry. Martin, Osveta 1990, 512 s.
- Danihel L., Porubský J.:** Prínos monoklonálnych protilátok v biopctikej diagnostike nádorov. *Bratisl. lek. Listy*, 92, 1991, č. 9, s. 460—466.
- Gall F.P., Hermanek P.:** Wandel und derzeitiger Stand der chirurgischen Behandlung des colorectalen Carzinomas. *Chirurg*, 63, 1992, č. 4, s. 227—234.
- Gasser A., Isaak B., Maibach R., Ruchti C., Wagner H.E., Nöthiger F.:** Stadieneinteilung und Prognose des Kolorektalkarzinoms. *Schweiz. med. Wschr.*, 122, 1992, č. 37, s. 1356—1362.
- Go V.L.W., Zamcheck N.:** The role of tumor markers in the management of colorectal cancer. *Cancer*, 50, 1982, Suppl., 11, s. 2618—2623.
- Goodwin J.S., Hunt W.C., Samet J.H.:** Determinants of cancer therapy in elderly patients. *Cancer*, 72, 1993, č. 2, s. 594—601.
- Hermanek P.:** Aktuelle Aspekte der neuen Stadieneinteilung des colorectalen Carzinoms und ihre klinischen Konsequenzen. *Chirurg*, 60, 1989, č. 1, s. 1—7.
- Hermanek P.:** Prognose kolorektaler Karzinome. *Fortschr. med.*, 109, 1991, č. 8, s. 187—188.
- Hermanek Jr. P., Wiebelt H., Riedel S., Staimmer D., Hermanek P.:** Langzeitergebnisse der chirurgischen Therapie des Colocarzinoms. *Chirurg*, 65, 1994, č. 4, s. 287—297.
- Hohenberger P., Schleg P., Herfarth Ch.:** Reoperation beim kolorektalen Karzinom mit kurativer Zielsetzung. *Schweiz. med. Wschr.*, 122, 1992, č. 29, s. 1079—1086.
- Horovitz I.L., Huber M.:** Cancer of the colon: A study of age-related incidence. *Dis. Colon Rectum*, 23, 1980, č. 2, s. 76—79.
- Kaušitz J.:** Rádioimunoanalýza v onkológii. *Bratisl. lek. Listy*, 89, 1988, č. 7, s. 528—541.
- Lamerz R.:** Klinische Relevanz von Tumormarkern. *Wien. klin. Wschr.*, 101, 1989, č. 14, s. 464—472.
- Menke H., Graf J.M., Heintz A., Klein A., Junginger T.:** Risikofaktoren der perioperativen Morbidität und Letalität beim kolorektalen Karzinom unter besonderer Berücksichtigung von Tumorstadium, Lokalisation und Lebensalter. *Zbl. Chir.*, 118, 1993, č. 1, s. 40—46.
- Mentges B., Brückner R.:** Prognostische Kriterien und Risikogruppen beim kolorektalen Karzinom. *Wien. med. Wschr.*, 138, 1988, č. 13, s. 317—322.
- Mentges B., Brückner R., Weiss C.:** Die Bedeutung des präoperativen CEA-Wertes für die Prognose des Rektumkarzinoms. *Langenbecks Arch. Chir.*, 375, 1990, č. 2, s. 106—111.
- Metzger U., Bronz K., Bühler H., Dolder A., Seefeld U., Hollinger A., Largiader F.:** Die prospektive Nachsorgestudie radikal operierter kolorektaler Karzinome. *Schweiz. med. Wschr.*, 115, 1985, č. 29, s. 1001—1004.
- Okuno M., Ikehara T., Nagayama M., Kato Y., Yui S., Umeyama K.:** Mucinous colorectal carcinoma: clinical pathology and prognosis. *Amer. J. Surg.*, 54, 1988, č. 6, s. 681—685.
- Ponz de Leon M., Sant M., Micheli A., Sacchetti C., Di Gregorio C., Fante R., Zanghieri G., Melotti G., Gatta G.:** Clinical and pathologic prognostic indicators in colorectal cancer. *Cancer*, 69, 1992, č. 3, s. 626—635.
- Príbelský M., Schmidt W.U., Schnorrer M., Röher H.D.:** Risikofaktoren der Alterschirurgie beim kolorektalen Karzinom. *Akt. Chir.*, 30, 1995, č. 3, s. 132—135.
- Schneider K., Metzger U., Joller H., Grob P.J., Largiader F.:** Prognostische Bedeutung des präoperativen CEA-Titers beim kolorektalen Karzinom. *Helv. Chir. Acta*, 49, 1983, č. 6, s. 843—847.
- Staab H.J., Anderer F.A., Brümmendorf T., Stumpf E., Fischer R.:** Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging. *Colorectal carcinoma. Brit. J. Cancer*, 44, 1981, č. 5, s. 652—662.
- Stamatiadis A.P., Toumanidou M., Vyssoulis G.P., Manouras A.J., Apostolidis N.S.:** Value of serum acute phase reactant proteins and carcinoembryonic antigen in the preoperative staging of colorectal cancer. A multivariate analysis. *Cancer*, 65, 1990, č. 9, s. 2055—2007.
- UICC (1992) TNM Classification of malignant tumours.** Ed. Hermanek P., Sobin I.H. 4. Aufl., 2. Revision. Berlin—Heidelberg—New York, Springer Verlag 1992.
- Umpleby H.C., Ranson D., Williamson R.:** Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *Brit. J. Surg.*, 72, 1985, č. 7, s. 715—718.
- Vlasák V. a spol.:** Incidencia zhubných nádorov v SR v roku 1990. *Aktual. klin. Onkol.*, 28, 1994, č. 1? s. 1—115.
- Vician M., Matis P., Zeman M., Hrbatý B., Durdík Š.:** Nádory konečníka a melatonín. *Folia Med. Cassov.*, 55, 1998, č. 3, Suppl. 11.
- Woolfson K.:** Tumor markers in cancer of the colon and rectum. *Dis. Colon Rectum*, 34, 1991, č. 6, s. 506—511.

Received November 10, 1998.

Accepted April 30, 1999.