

Jolanta Nałęcz-Janik<sup>1</sup>, Edyta Zagórowicz<sup>1,2</sup>, Witold Bartnik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

<sup>2</sup>Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

# Gruczolak jelita grubego z inwazyjnym rakiem

## Malignant colorectal adenoma

### STRESZCZENIE

Gruczolak z inwazyjnym rakiem jest zmianą, w której komórki nowotworowe przekraczają blaszkę mięśniową błony śluzowej i naciekają błonę podśluzową ściany jelita grubego, bez zajęcia mięśniówki właściwej. Po endoskopowej polipektomii takiej zmiany dalszy sposób postępowania zależy od kondycji pacjenta oraz od cech histologicznych, takich jak: stopień zróżnicowania raka, obecność lub brak angioinwazji oraz margines resekcji. W przypadku gruczolaka z utkaniem raka średnio- lub wysoko-różnicowanego (G1 lub G2), z wolnym od nacieku

marginesem resekcji i brakiem angioinwazji, wystarczającym postępowaniem jest leczenie endoskopowe. Jeżeli powyższe kryteria nie są spełnione, właściwym sposobem leczenia jest częściowa resekcja jelita grubego z usunięciem węzłów chłonnych. Decyzję o sposobie leczenia należy podejmować w zespole, w którym endoskopista, patolog i chirurg biorą pod uwagę zarówno czynniki rokownicze polipa oraz uwarunkowania zdrowotne i oczekiwania pacjenta.

**Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 4, 151–155**

**Słowa kluczowe: rak w polipie, polipektomia, rak jelita grubego**

### ABSTRACT

Malignant colorectal adenoma is defined as an adenoma containing a carcinoma that has invaded through the muscularis mucosa into the submucosa, but does not extend to the muscularis propria. The management of malignant adenomas depends on the patient's general condition and histological factors including: degree of cancer differentiation, lymphovascular invasion and the status of polypectomy resection margin. A malignant adenoma is considered cured with endoscopic polypectomy

alone if cancer is not poorly differentiated, there is no lymphovascular invasion and the resection margin is cancer free. If these criteria are not met, segmental bowel resection with lymphadenectomy should be performed. This dilemma: polypectomy alone or surgical resection, is best resolved by a multidisciplinary team involving a surgeon, a pathologist and an endoscopist, taking the patient's condition and wish into account.

**Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 4, 151–155**

**Key words: malignant polyp, polypectomy, colorectal cancer**

### WSTĘP

W części usuwanych endoskopowo gruczolaków jelita grubego stwierdza się utkanie inwazyjnego raka. Ryzyko raka zależy przede wszystkim od wielkości gruczolaka (tab. 1) [1]. Rozpoznanie inwazyjnego raka wiąże się z koniecznością podjęcia decyzji, czy leczenie endoskopowe jest wystarczające, czy też po-

trzebne jest uzupełniające leczenie chirurgiczne. Do podjęcia właściwej decyzji konieczna jest znajomość aspektów histologicznych oraz możliwości i wyników leczenia endoskopowego.

### ASPEKTY HISTOLOGICZNE

Inwazyjny rak jelita grubego to zmiana, w której komórki nowotworowe przekraczają

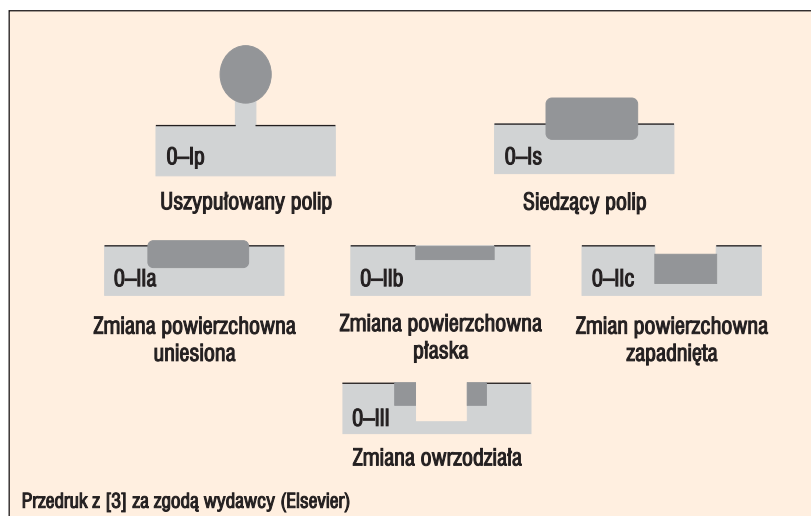
### Adres do korespondencji:

Lek. Jolanta Nałęcz-Janik  
Klinika Gastroenterologii Onkologicznej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
tel.: 22 546 23 28, faks: 22 546 30 35  
e-mail: jola\_nalecz@op.pl

**Tabela 1.** Ryzyko inwazyjnego raka w gruczolaku w zależności od wielkości gruczolaka [1]

Wielkość gruczolaka	Liczba analizowanych gruczolaków	Ryzyko inwazyjnego raka
< 5 mm	5027	0%
6–15 mm	3519	2,2%
16–25 mm	1052	18,7%
26–35 mm	510	42,7%
> 35 mm	1080	75,8%

Dane z Rejestru Polipów Jelita Grubego z Erlangen



**Rycina 1.** Makroskopowa klasyfikacja powierzchniwnych nowotworów jelita grubego (klasyfikacja paryska [3])

blaszkę mięśniową błony śluzowej (*lamina muscularis mucosae*) i naciekają błonę podśluzową ściany jelita [2]. Jeżeli atypowe komórki nie przekraczają blaszki mięśniowej, zmiana jest klasyfikowana jako gruczolak z dysplazją małego lub dużego stopnia. Oprócz głębokości naciekania patolog ocenia: a) mikroskopową doszczętność usunięcia (margines resekcji, czyli odległość utkania nowotworu od linii cięcia), b) obecność angioinwazji (zatory z komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i limfatycznych) oraz c) stopień zróżnicowania histologicznego raka (G1, G2, G3). Powyższe czynniki bierze się pod uwagę w praktyce klinicznej w ocenie ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych, rokowania oraz przy wyborze sposobu leczenia. Znaczenie innych czynników prognostycznych (głębokość naciekania błony podśluzowej, pączkowanie, inwazja pni nerwowych) jest przedmiotem badań.

Z punktu widzenia patologa ważne jest, żeby skierowanie zawierało informację na temat lo-

kalizacji i wielkości polipa oraz jego typu według klasyfikacji paryskiej (ryc. 1) [3]. Ważne jest także, czy polip został usunięty w jednym kawałku i czy w ocenie endoskopisty polipektomia była makroskopowo doszczętna. Do utrwalenia materiału zaleca się 10-procentowy roztwór formaliny w ilości odpowiadającej co najmniej 10-cio-krotnej objętości utwalanej tkanki. Ważne jest takie utwalenie, by możliwa była identyfikacja szypuły lub miejsca odcięcia polipa.

### Doszczętność (margines) usunięcia

Usunięcie uznawane jest za doszczętne mikroskopowo, gdy komórki raka znajdują się w odległości ponad 1 mm od linii cięcia [4, 5], chociaż część autorów nadal uznaje za konieczny margines 2 mm [6, 7]. Niespełnienie kryterium wolnego marginesu (> 1 mm) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wznowy miejscowej [8], przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych oraz zgonu z powodu raka jelita grubego [8–10]. Częstość niepowodzenia leczenia w grupie chorych z marginesem większym od 1 mm wynosi 0–2%, ale gdy margines jest mniejszy od 1 mm, rośnie do 21–33% [4].

### Stopień zróżnicowania raka

Utkanie niskozróżnicowanego raka (G3) stwierdza się w 6–10,5% przypadków raka w polipie. Nie ma pełnej zgodności co do znaczenia tego czynnika rokowniczego. Wielu autorów podkreśla jego wartość prognostyczną, ponieważ znamienne częściej w tej grupie występuje niepowodzenie leczenia endoskopowego [6, 8, 11]. Są jednak prace, których autorzy sugerują, że pacjenci z rakiem G3 mają gorsze rokowanie, pomimo operacji i korzystnego wyniku badania histologicznego, czyli nieobecności komórek nowotworowych w ścianie jelita i w usuniętych węzłach chłonnych [8, 9].

### Angioinwazja

Angioinwazja to zatory z komórek raka w naczyniach krwionośnych i/lub limfatycznych nowotworu. Zjawisko to występuje w 15% gruczolaków z inwazyjnym rakiem (10–44%). Ocena angioinwazji jest subiektywna, a zgodność patologów w jej rozpoznawaniu — mała. Wykazano, że niepowodzenia leczenia w przypadku obecności angioinwazji są znamienne częstsze; część autorów uważa jednak, że nie jest ona samodzielnym czynnikiem rokowniczym [4, 5, 8, 10–14]. Pewne nadzieje pokłada się

**Tabela 2.** Ocena głębokości naciekania błony podśluzowej ściany jelita przez raka dla polipów uszypułowanych według Haggitt i wsp. [16]

Głębokość nacieku		Ryzyko niepowodzenia leczenia*
Poziom 1	Błona podśluzowa głowy polipa	
Poziom 2	Błona podśluzowa szyi polipa	0–5,5%
Poziom 3	Błona podśluzowa szypuły polipa	
Poziom 4	Błona podśluzowa ściany jelita poniżej szypuły polipa	21–27%

\*na podstawie [13, 16–18]

**Tabela 3.** Ocena głębokości naciekania błony podśluzowej ściany jelita przez raka dla polipów siedzących według Kikuchii i wsp. [19]

Głębokość nacieku		Ryzyko przerzutów w węzłach chłonnych*
sm1	Górna 1/3 błony podśluzowej	1–3%
sm2	Środkowa 1/3 błony podśluzowej	8%
sm3	Dolna 1/3 błony podśluzowej	23%

\*klasyfikacja nie może być stosowana, gdy polipa usunięto we fragmentach lub/i odzyskano do badania przez kanał endoskopu

w zastosowaniu przeciwciał przeciwko D2-40 podoplaninie (przeciwciała przeciw śródbłonkowi naczyń limfatycznych), co ma umożliwić dokładniejsze wykrywanie angioinwazji [15].

### Inne czynniki prognostyczne

#### Głębokość naciekania błony podśluzowej

Ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych zależy od głębokości naciekania błony podśluzowej ściany jelita przez raka. W zależności od typu polipa głębokość naciekania określa się według klasyfikacji Haggitta i wsp. (dla polipów uszypułowanych; tab. 2) [16] lub według klasyfikacji Kudo w modyfikacji Kikuchi (dla polipów nieuszypułowanych; tab. 3) [19].

#### Pączkowanie

W ostatnich latach pojawiły się prace japońskich i koreańskich autorów opisujące nową cechę mikroskopową raka jelita grubego określaną jako „pączkowanie” (*tumour budding*) [11, 20]. W ten sposób określa się obecność w miejscu naciekania raka odosobnionych komórek nowotworowych (pojedynczych lub w niewielkich skupiskach do 5 komórek). Zjawisko to przemawia za niskim zróżnicowaniem raka i jego agresywnością. Sugeruje się, że uwzględnienie pączkowania jako czynnika ryzyka pozwala lepiej przewidzieć prognozę raka jelita grubego [11, 20].

#### Naciekanie pni nerwowych

Naciekanie pni nerwowych (*perineural invasion*) jest w ostatnich latach opisywane jako niezależny czynnik ryzyka agresywnego przebiegu raka, wznowy miejscowej i progresji choroby po przebytej chemioterapii [21]. W celu ustalenia znaczenia klinicznego tego czynnika w odniesieniu do rokowania po endoskopowym leczeniu raka konieczne są dalsze badania.

#### LECZENIE GRUCZOLAKA Z INWAZYJNYM RAKIEM

Usunięcie endoskopowe uznaje się za wystarczające leczenie, gdy spełnione są wszystkie poniższe kryteria [4–8, 10, 14, 17, 22–28]:

- polip został usunięty w jednym kawałku, a polipektomia w ocenie endoskopisty była makroskopowo doszczętna;
- rak jest dobrze lub średnio zróżnicowany (G1 lub G2);
- nie ma angioinwazji;
- margines resekcji (odległość linii cięcia od nacieku raka) jest większy niż 1 mm.

W przypadku występowania przynajmniej jednego z wymienionych niekorzystnych czynników prognostycznych, ryzyko przerzutów w węzłach chłonnych może sięgać nawet 35% [8, 14, 28]. Dlatego w takiej sytuacji zaleca się leczenie chirurgiczne polegające na usunięciu

odcinka jelita oraz węzłów chłonnych. Decyzję o operacji powinna poprzedzać konsultacja preparatów mikroskopowych i potwierdzenie przez drugiego patologa obecności czynnika (czynników) ryzyka. Należy dążyć do oceny całego jelita grubego za pomocą kolonoskopii w celu wykluczenia zmian synchronicznych, których obecność mogłaby wpływać na zakres resekcji jelita. Jeżeli to możliwe, miejsce polipektomii powinno zostać oznaczone tuszem, aby ułatwić jego odnalezienie podczas operacji.

U chorych z czynnikami ryzyka leczonymi chirurgicznie stwierdzono mniejszą częstość występowania przerzutów odległych w porównaniu z chorymi, którzy byli jedynie obserwowani po leczeniu endoskopowym (odpowiednio 5,8% v. 8,9%) oraz mniejszą częstość zgonów (odpowiednio 6,6% v. 10,1%), ale te różnice nie były znamienne statystycznie [8].

Leczenie chirurgiczne wiąże się z ryzykiem powikłań i śmiertelnością okołoperacyjną [5, 29], która jest oceniana na około 2–5% w całej grupie pacjentów (wg danych z dużych ośrodków referencyjnych), przy czym w grupie pacjentów poniżej 65. roku życia jest bliska zeru, a w starszych grupach wiekowych znacząco wzrasta (w grupie chorych po 70. rż. do 12%) [29].

Decyzja o wyborze sposobu leczenia zawsze powinna być podjęta wspólnie z pacjentem, po wyjaśnieniu mu różnych możliwości i związanego z nimi ryzyka.

## NADZÓR ONKOLOGICZNY

### Pacjenci bez czynników ryzyka

Po usunięciu gruczolaka z inwazyjnym rakiem, który spełnia podane wyżej kryteria pozwalające uznać leczenie endoskopowe za

wystarczające, badanie kontrolne (pełną kolonoskopię) powinno się wykonać po roku [26, 27]. Głównym celem tego badania jest wykrycie zmian synchronicznych, które mogły zostać przeoczone podczas pierwszej kolonoskopii. W obecnych zaleceniach odstąpiono od obowiązującej wcześniej zasady endoskopowej oceny miejsca po polipektomii co 3 miesiące w ciągu pierwszego roku. W zależności od tego, czy podczas kontrolnej kolonoskopii po roku stwierdzi się polipy nowotworowe oraz od tego, jaka jest ich liczba i budowa histologiczna, kolejne kontrolne kolonoskopie zaleca się za rok, 3 lub 5 lat [26]. W zaleceniach nie wymienia się badania stężenia antygenu rakowopłodowego (CEA, *carcino-embryonic antigen*) w surowicy ani badań obrazowych w poszukiwaniu przerzutów w węzłach chłonnych lub odległych.

### Pacjenci z czynnikami ryzyka

Zdarza się, że pacjenci z czynnikami ryzyka, mający wskazania do uzupełniającego leczenia chirurgicznego po polipektomii endoskopowej, nie są operowani. W takim przypadku nadzór powinien być bardziej intensywny. Zaleca się endoskopową ocenę miejsca polipektomii (fibrosigmoidoskopię lub kolonoskopię w zależności od lokalizacji zmiany) co 3 miesiące w pierwszym roku nadzoru oraz co 6 miesięcy w kolejnych dwóch latach. W następnych latach nadzór endoskopowy powinien być analogiczny do przyjętego dla gruczolaków wysokiego ryzyka, taki sam jak po operacyjnym leczeniu raka jelita grubego [7, 26]. Ze względu na zwiększone ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych lub odległych wskazane jest wykonywanie badań obrazowych jamy brzusznej 2 razy w roku przez 3 lata (USG lub tomografii komputerowej).

## Piśmiennictwo

1. Nusko G., Mansmann U., Partzsch U. i wsp. Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. *Endoscopy* 1997; 29: 626–631.
2. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y. i wsp. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251–255.
3. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58: S3–S43.
4. Cooper H.S., Deppisch L.M., Kahn E.I. i wsp. Pathology of the malignant colorectal polyp. *Hum. Pathol.* 1998; 29: 15–26.
5. Benizri E., Bereder J-M., Rahili A. i wsp. Additional colectomy after colonoscopic polypectomy for T1 colon cancer: a fine balance between oncologic benefit and operative risk. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012; 27: 1473–1478.
6. Seitz U., Bohnacker S., Seewald S. i wsp. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis. Colon Rectum* 2004; 47: 1789–1796.
7. www National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
8. Hassan C., Zullo A., Risio M. i wsp. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis. Colon Rectum* 2005; 48: 1588–1596.
9. Netzer P., Forster C., Biral R. i wsp. Risk factor assessment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *Gut* 1998; 43: 669–674.
10. Boenicke L., Fein M., Sailer M. i wsp. The concurrence of histologically positive resection margins and sessile morphology is an important risk factor for lymph node metastasis after com-

- plete endoscopic removal of malignant colorectal polyps. *Int. J. Colorectal Dis.* 2010; 25: 433–438.
11. Ueno H., Mochizuki H., Hashiguchi Y. i wsp. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 385–394.
  12. Volk E., Goldbleum J., Petras R. i wsp. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995; 109: 1801–1807.
  13. Nivatvongs S., Rojanasakul A., Reiman H. i wsp. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. *Dis. Colon Rectum* 1991; 34: 323–328
  14. Meining A., von Delius S., Earnes T. i wsp. Risk factors for unfavorable outcomes after endoscopic removal of submucosal invasive cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 7: 590–594.
  15. Walgenbach-Bruenagel G., Tolba R.H., Varnai A.D. i wsp. Detection of lymphatic invasion in early stage primary colorectal cancer with the monoclonal antibody D2-40. *Eur. Surg. Res.* 2006; 38: 438–444.
  16. Haggitt R.C., Glotzbach R.E., Soffer E.E., Wruble L.D. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328–336.
  17. Wasif N., Etzioni D., Maggard M.A. i wsp. Trends, patterns, and outcomes in the management of malignant colonic polyps in the general population of the United States. *Cancer* 2011; 117: 931–937.
  18. Pollard C.W., Nivatvongs S., Rojanasakul A. i wsp. The fate of patients following polypectomy alone for polyps containing invasive carcinoma. *Dis. Colon Rectum* 1992; 35: 933–937.
  19. Kikuchi R., Takano M., Takagi K. i wsp. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis. Colon Rectum* 1995; 38: 1286–1295.
  20. Homma Y., Hamano T., Otsuki Y. i wsp. Severe tumor budding is a risk factor for lateral lymph node metastasis in early rectal cancer. *J. Surg. Oncol.* 2010; 102: 230–234
  21. Poeschl E., Pollheimer M., Kornprat P. i wsp. Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 358–336.
  22. Mitchell P.J., Haboubi N.Y. The malignant adenoma: when to operate and when to watch. *Surg. Endosc.* 2008; 22: 1563–1569.
  23. Cooper G., Xu F., Barnholtz Sloan J. i wsp. Management of malignant colonic polyps: a population-based analysis of colonoscopic polypectomy versus surgery. *Cancer* 2012; 118: 651–659.
  24. Oka S., Tanaka S., Kanao H. i wsp. Mid-term prognosis after endoscopic resection for submucosal colorectal carcinoma: summary of a multicenter questionnaire survey conducted by the colorectal endoscopic resection standardization implementation working group in Japanese Society for Cancer of Colon and Rectum. *Dig. Endosc.* 2011; 23: 190–194.
  25. Bartnik W., Butruk E., Orłowska J. A conservative approach to adenomas containing invasive carcinoma removed colonoscopically. *Dis. Colon Rectum* 1985; 28: 673–675.
  26. Kamiński M.F., Reguła J., Bartnik W. i wsp. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące nadzoru kolonoskopowego po polipektomii — adaptacja wytycznych europejskich. *Gastroenterologia Kliniczna* 2011; 3: 55–62.
  27. von Karsa L., Patnick J., Segnan N. i wsp. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 2013; 45: 51–59.
  28. Coverlizza S., Risio M., Ferrari A. i wsp. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma: pathological assessment of lymph node metastatic potential. *Cancer* 1989; 64: 1937–1947.
  29. Morris E.J., Taylor E.F., Thomas J.D. i wsp. Thirty-day post-operative mortality after colorectal cancer surgery in England. *Gut* 2011; 60: 806–813.