

KAKO NASTAJA KOLOREKTALNI KARCINOM?

Rastko Golouh

Uvod

Že pred desetletji so patologi ugotavljali v kolorektalnih adenomih citološke in arhitekturne spremembe in jih razlagali kot stopnje v razvoju kolorektalnega karcinoma. Na nesrečo so mnoge take spremembe mnogokrat imenovali karcinom in situ. Po drugi strani niso jasno razlikovali dveh glavnih tipov epitelijskih polipov – adenomskih in hiperplastičnih – kar je samo bolj zapletlo mnenja o prekancerozni naravi "polipov", v praksi pa povzročilo mnoge, za današnje pojme neindicirane kolektomije.

Zmudi so se skušali izogniti s tem, da so zamenjali izraz karcinom in situ z izrazi kot so atipija, anaplazija, kolorektalna intraepitelijska neoplazija, ali v zadnjem času z izrazom *displazija*, izposojenim iz področja patologije vratu maternice. Vzporedno s spoznanji o malignem potencialu kolorektalnih adenomov smo spoznavali tudi morfološke spremembe, ki so pri bolnikih z ulceroznim kolitisom končno prešle v invazivni karcinom. Prav tu se je izraz *displazija* udomačil in z njim zaznamujemo histološke spremembe, ki so po eni strani prekursor in znak možnega kasnejšega kolorektalnega karcinoma, vendar same zase še ne pomenijo pravega malignoma z možnostjo zasevanja. Tako definiran pojem *displazije*, značilen za procese pri vnetni bolezni črevesa (IBD), uporabljamo danes tudi pri adenomih, s tem da vemo, da je biološki pomen *displastičnih* sprememb pri IBD mnogo večji kot pri večini adenomov. Mnoge morfološke spremembe pri maligni progresiji v kolorektalni sluznici so torej podobne pri bolnikih z vnetno boleznijo črevesa in pri bolnikih brez nje.

Terminologija

Displazija je nedvomna, vendar neinvazivna sprememba intestinalnega epitelijskega, ki jo spoznamo po celičnih in arhitekturnih spremembah. Omejimo se lahko le na dve stopnji *displazije* – na blago in na hudo. Izraz huda *displazija* zajema tudi tiste spremembe, ki smo jih včasih imenovali karcinom in situ in zato slednje diagnoze ne uporabljamo več.

Intramukozni karcinom je invazivni karcinom, ki ne infiltrira preko muskularis mukoze.

Invazivni karcinom vrašča v submukozo ali globlje.

Polip je vsaka elevacija mukozne površine in lahko nastane zaradi submukozne ekspanzije (lipom), vnetnih procesov, neneoplastičnih procesov (reparacija, hiperplazija), benignih ali malignih tumorjev. Največ epitelijskih polipov kolorektuma je ali hiperplastičnih polipov ali adenomov. Adenome delimo v tubularne adenome, vilusne adenome in tubulovilusne adenome.

Pseudopolip je izraz, ki ga v histoloških diagnozah ne uporabljamo več. Nadomestili smo ga z izrazom inflamatorni polip, ki pri IBD natančneje opiše histološke spremembe sluznice.

Danes menimo, da je prehod iz adenoma v karcinom običajna pot tumorske progresije v mnogih primerih kolorektalnega karcinoma (1). Prehod v malignom lahko nastane tako v nespremenjeni kot v kronično vneti intestinalni mukozi, vendar poteka ta proces pri kronično vneti sluznici mnogo pogosteje in hitreje.

Displazija pri vnetni bolezni črevesa

Kriterije za diagnozo kolorektalne displazije so postavili najprej pri vzorcih kolorektalnih biopsij bolnikov z ulcerativnim kolitisom. Danes so za displazijo nizke stopnje značilne spremembe, ki jih videmo navadno pri adenomih: povečane kripte, ki so opete z visokim epitelijem, ki ima psevdostrotificirana, bazalno položena jedra. Celice so obenem izgubile sposobnost, da bi se diferencirale v običajne zrele pečatnice in absorptivne celice na površini. Včasih je mucigeneza abortivno ohranjena, tako da nastajajo distrofične pečatnice. Površina takih displastičnih predelov je lahko vilozna, vendar to samo zase še ne spremeni stopnje displazije. Za hudo displazijo je najbolj značilen in obenem najpomembnejši diagnostični znak prava stratifikacija neoplastičnih celic. Drugi spremembi sta še večja citološka variabilnost in polimorfizem jeder, kar oboje spominja bolj na strukturo epitelija pri invazivnem karcinomu kot pa na regularen ustroj pri adenomu. V manjših predelih hude displazije nastajajo otočki celic, ki potiskajo okolni epitelij adenomskih celic na stran. Mitotska aktivnost je izražena pri obeh tipih displazije, le da je pri blagi displaziji ohranjena bazalna polarnost jeder. Stopnjo displazije ocenjujemo po predelih z najhujšimi spremembami, vendar zaradi izrazitih sprememb v eni ali dveh kriptah ni upravičena reklasifikacija iz blage v hudo displazijo. Čeprav kriteriji o tem niso povsem usklajeni, bo verjetno troje ali več spremenjenih kript pravšnja mera za diagnozo hude displazije.

V praksi uporabljamo danes pri diagnozi displazij tri diagnostične kategorije: *ni displazije*, *nejasno* ali *pozitivno za displazijo* z gradacijo, kot je že opisana zgoraj (2). Kategorijo *nejasno* uporabljamo takrat, ko najdemo le posamične, ne pa vseh znakov displazije in jo uporabimo praviloma pri dvomljivih primerih blage displazije. To kategorijo uporabi-

mo tudi v primerih z aktivno vneto mukozo, kjer je reparativni epitelij lahko povsem enako spremenjen kot pri blagi displaziji. Skupino nejasnih primerov so razdelili še v "verjetno pozitivne", "verjetno negativne" in "neznane" podskupine, vendar so razlogi za tako delitev izredno subjektivni, podskupine pa ne pripomorejo k različnemu načinu zdravljenja bolnikov. Kategorija "nejasno za displazijo" uporabljamo kot diagnostično enoto pri bolnikih z IBD, zato morajo biti kliniki z njo seznanjeni, prav tako pa morajo vedeti, kaj pomeni za odločitev o nadaljnjih preiskavah takega bolnika.

Če najdemo v vzorcih pri IBD akutni kriptitis in obenem znake hude displazije, moramo biti pri interpretaciji teh sprememb previdni, čeprav nekateri menijo, da je displastični epitelij odporen proti akutnemu vnetju. Jedrni pleomorfizem, večja jedra, mitoze in zavrtá maturacija so obenem znaki regeneracije epitelija in imajo zato tudi celice germinativnega, to je bazalnega sloja normalnih kript podobne značilnosti kot adenomsko spremenjena sluznica.

Čeprav kažejo epidemiološki podatki na to, da nastane karcinom pri bolnikih s Crohnovo boleznijo redkeje, so pri teh bolnikih opisane tudi displastične spremembe in je tudi v takih primerih smiselno uporabiti podoben način za evalvacijo displazij. Incidenca karcinoma je sicer manjša kot pri ulceroznem kolitisu, pa vseeno večja kot pri ostali populaciji (3).

Lezije, združene z displazijo

Danes še ne poznamo kliničnega pomena sočasnega pojava polipoidnih adenomov in ulceroznega kolitisa. Ali pomeni taka kombinacija indikacijo za kolektomijo? Ali je to že signal za sinhroni karcinom? Ali je pomen adenoma v taki kombinaciji drugačen kot pri pojavu sporadičnih adenomov v sicer neprizadeti populaciji? V originalnem opisu DALM (5) je navedenih 5 primerov izoliranih polipoidnih lezij, 2 primera izoliranih ploskih lezij in 5 primerov multiplih polipov med 112 bolniki z ulceroznim kolitisom. V sedmih primerih od teh 12 bolnikov so istočasno odkrili tudi karcinom, prav tako kot v vseh 5 izoliranih polipih. Zdi pa se, da je bolnik z ulceroznim kolitisom in oddaljenim polipom s hudo displazijo, ki je bil v celoti odstranjen, zadovoljivo zdravljen brez dodatnega večjega posega.

Biološki potek

Obseg in trajanje bolezni pri IBD vplivata premo sorazmerno na razvoj karcinoma. Bolniki s pankolitisom ali oni z boleznijo transverznega in descendentnega kolona pogosteje zbolijo. Bolniki, ki imajo simptome ulceroznega kolitisa sedem ali več let, so posebej izpostavljeni in jih je

treba programirano nadzorovati. Koliko časa je potrebno, da se pri IBD razvije displazija, ne vemo, vendar izolirani podatki kažejo, da se razvije displazija pri IBD po 10 letih v 5 % in po 20 letih v 23 %. Možnost za nastanek karcinoma narašča po prvih 10 letih bolezni od 0,5 do 2 % na leto.

Kakšna je hitrost prehoda adenoma v karcinom v splošni populaciji, lahko ocenimo le z epidemiološkimi raziskavami. Povprečno mine 9 let med odkritjem adenoma in nastankom invazivnega karcinoma. Vsi bolniki s familialno polipozo debelega črevesa bodo dobili karcinom v 30 letih, če ne bodo pred tem zdravljeni s kolektomijo. Če imajo simptome bolezni, bo nastal karcinom po petih letih od prvih znakov v 10 % in po desetih letih v 20 %.

Displazija v kolorektalnih adenomih

Znano je torej, da so adenomi predstopnja kolorektalnega karcinoma (6). Adenomi in hiperplastični polipi nastajajo sicer zaradi podobnih razlogov, vendar hiperplastični polip ne prehaja ne v adenom ne v karcinom. Med povsem benignim adenomom in invazivnim karcinomom najdemo zvezen prehod histoloških sprememb, med katerimi je tudi huda displazija. Kriteriji za diagnozo hude displazije v adenomu so enaki kot tisti za diagnozo displazije pri IBD. Pojavi se vprašanje, kaj pomeni blaga displazija pri bolniku brez ulceroznega kolitisa. Ali je to že adenom? Po analogiji s spremembami neneoplastične mukoze v blago displazijo pri IBD in prav tako analogno z originalnim konceptom transformacije normalnega cervikalnega epitela v blago displazijo ali CIN 1 lahko adenomski epitelij razumemo kot blago displazijo. Nomenklatura ostaja torej ista, pri iskanju dodatnih slabih prognostičnih znakov pa upoštevamo le spremembe, ki jih lahko pripišemo hudi displaziji. Izkazalo se je, da podobno kot pri IBD tudi v adenomih nima smisla deliti displazije v tri razrede, saj pri bolnikih z diagnozo zmerne displazije ni standardne terapije. Prav tako velja, da je treba biti konzervativen pri adenomih z majhnim fokusom hude displazije.

Kaj torej displazija v adenomu pomeni za terapevtsko odločitev? Praviloma bo prva terapevtska misel manj emocionalna kot bi bila, če bi patolog namesto izraza huda displazija uporabil starejši izraz karcinoma in situ in bo bolniku zato kolektomija večkrat prihranjena. V primerih z definitivno hudo displazijo v adenomu, ki ni bil povsem odstranjen, bomo seveda skušali energično odstraniti ekscidirati ostanek tumorja, bodisi endoskopsko ali s kolotomijo. Vedeti pa moramo, da je popolna polipektomija povsem zadostna pri adenomu ne glede na obseg hude displazije. Verjetno je za patologa smiselno, da se odloči za diagnozo hude displazije pri vsakem adenomu kjer najde spremembe vsaj v treh kriptah. Prav tako priporočajo, da patolog v takem primeru v diagnozi dostavi, da ni karcinoma in situ, da huda displazija ne sega v resekcijski rob, da je bil polip reseciran v celoti, o čemer lahko sodi po normalni mukozi v dnu

vzorca in da dodatno zdravljenje ni potrebno. V redkih primerih, ko dobimo pri eni endoskopiji več adenomov s hudo displazijo ali kadar je ves epitelij polipa hudo displastičen, bo odločitev o zdravljenju dosežena šele po posvetu med patologom in klinikom.

Včasih se pojavi vprašanje intraoperativne konzultacije pri kolorektalnih polipih. Zaradi tehničnih omejitev zmrzlega reza je bolje, da se intraoperativni preiskavi izognemo in določamo stopnjo displazije le na parafinskih rezih.

Intramukozni karcinom

Intramukozni karcinom najdemo pogosteje v vzorcih pri polipektomiji kot pa pri biopsijah z IBD. Karcinom je pogostejši v večjih polipih. Nad intramukoznim karcinomom je v polipu običajno področje hude displazije. V okolni propriji se razvije praviloma blaga desmoplazija in nadomesti običajno populacijo imunocitov. O intramukoznem karcinomu govorimo, če tumorske celice invadirajo muskularis mukoze in je pri tem ne preraščajo. Zaradi kompleksnega vzorca vijug adenomskih žlez, posebej v vilusnem adenomu, je diagnoza intramukoznega karcinoma včasih posebej težka. Če smo v dvomu, si pomagamo z dodatnimi rezi. Če tudi to ne pomaga, ostajamo pri interpretaciji dvomljivega fokusa konzervativni in takega žarišča ne omenjamo v diagnozi, saj klinično nima večjega pomena kot huda displazija. Ker v lamini propriji adenomov, podobno kot v normalni sluznici debelega črevesa, ni limfnih žil, smo prepričani, da intramukozni karcinom ne more zasevati. Pri svojem poročilu mora patolog v primerih intramukoznega karcinoma v adenomu navesti, ali je tumor povsem odstranjen, oziroma navesti infiltracijo kirurških robov. Ali je stopnja diferenciacije pri takih karcinomih klinično pomembna ali ne, še ne vemo, ker tovrstne raziskave še niso zaključene. V primerih z intramukoznim karcinomom v povsem odstranjenem adenomu doda patolog v diagnozo še mnenje o obsegu intramukoznega karcinoma, da ni pričakovati zasevkov in da je bilo zdravljenje zadostno. Če smo dobili v preiskavo le biopsijo intramukoznega karcinoma, če je bil karcinom odstranjen v več kosih ali če sumimo, da ni bil povsem odstranjen, moramo v diagnozi poudariti, da o zadovoljivosti resekcije ne moremo soditi in da je možno, da kirurg ni zajel morebitnega invazivnega karcinoma. Kakšni naj bodo dodatni postopki, se bosta najlaže odločila patolog in klinik skupaj.

V zadnjem času so natančneje raziskovali skupino tako imenovanih ploskih adenomov. Med nje štejemo majhna, običajno do 1 cm velika področja mukoze, ki so histološko podobna površini sluznice tubularnega adenoma in se ne pojavljajo skupaj z IBD. Zanje je značilna visoka incidenca hude displazije in pojava sinhronih ali metahronih invazivnih kolorektalnih karcinomov.

Intramukozni karcinom srečamo redko pri mukoznih biopsijah bolnikov z IBD, pogosteje pa pri vzorcih kolektomij ali ekscizij lezij z displazijo ali maso (DALM). Zasedaj še ni večjih študij o biološkem potencialu intramukoznega karcinoma pri IBD, vendar lahko utemeljeno sklepamo, da je vsaj tako pomemben kot huda displazija.

Nedvomno je pri asimptomatski populaciji dokazano, da je dramatičen upad incidence kolorektalnega karcinoma posledica letnih ali dvoletnih kolonoskopij ali celo sigmoidoskopij in odstranitve vseh odkritih polipov (7, 8).

Literatura

1. Fenoglio CM, Pascal RR. Adenomatous epithelium, intraepithelial anaplasia, and invasive carcinoma in ulcerative colitis. *Am J Digest Dis* 1973; 18: 556-62.
2. Riddell RH, Goldman H, Ranshoff DF et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical implications. *Hum Pathol* 1983; 14: 931-68.
3. Craft CF, Mendelsohn G, Cooper HS, Yardley JH. Colonic "precancer" in Chron's disease. *Gastroenterology* 1981; 80: 578-84.
4. Blaskstone MO, Riddell RH, Rogers BHG, et al. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981; 80: 366-74.
5. Fenoglio CM, Kaye GI, Pascal RR, Lane N. Defining the precursor tissue of ordinary large bowel carcinoma. Implications for cancer prevention. *Pathology Annu.* 1977; 12: 87-116.
6. Christie JP. Malignant colon polyps. Cure by colonoscopy or colectomy? *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 543-47.
7. Cranly JP, Petras RE, Carey WD et al. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology* 1986; 91: 419-27.