

WSPÓŁPRACA PATOMORFOLOGA I RADIOTERAPEUTY W PRZYPADKU DIAGNOSTYKI I LECZENIA RAKA JELITA GRUBEGO

KRZYSZTOF BUJKO, MARTA OLSZYNA-SEREMENTA

Klinika Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

1. Wstęp

Leczenie chorych na raka odbytnicy zmieniło się w ostatnich latach. Do najważniejszych zmian należy wprowadzenie nowych technik chirurgicznych: całkowitego wycięcia *mesorectum* (*total mesorectal excision* – TME), modyfikacji amputacji odbytnicy i częstszego niż uprzednio wykonywania miejscowego wycięcia [1]. Zmieniła się także kolejność stosowania uzupełniającego napromieniania – z radiochemioterapii pooperacyjnej na radioterapię lub radiochemioterapię przedoperacyjną [2]. Wprowadzenie powyższych nowych sposobów leczenia doprowadziło do zmiany standardów oceny preparatu operacyjnego przez patologa. Raport powinien zawierać nowe informacje, które uprzednio nie były wymagane. Zostały one opisane w innym artykule opublikowanym w tym suplementcie. Przeprowadzony w 2009 r. audyt raportów patomorfologicznych preparatów operacyjnych raka odbytnicy z regionu Mazowsza wykazał, że makroskopową ocenę jakości operacji zawierało tylko 14% opisów, w 75% raportów ujęto pomiar marginesu obwodowego i zaledwie 34% opisów obejmowało ocenę co najmniej 12 węzłów chłonnych [3]. Głównym celem niniejszej pracy poglądowej jest przedstawienie, w jaki sposób te nowe informacje z raportu patologa (lub ich brak) wpływają na kliniczne decyzje.

2. Raport patologa dotyczący preparatu po całkowitym wycięciu *mesorectum*

Dawniej resekcja raka odbytnicy polegała na preparowaniu na tępo tkanek wokół odbytnicy. W konsekwencji pozostawiano w łożu pooperacyjnej resztki *mesorectum*, a w nim często mikroskopowe ogniska raka. Z tego powodu odsetek nawrotów miejscowych był wysoki i wynosił ok. 30%. Technika TME polega na wypreparowaniu *mesorectum* pod kontrolą wzroku pomiędzy blaszką trzewną i ścienną powięzi miednicy aż do dna miednicy. W przypadku prawidłowego przeprowadzenia operacji wycięty preparat pokryty jest gładką, lśniąca powięzią i zawiera całe *mesorectum* wraz z odbytnicą. Po tak wykonanym zabiegu

odsetek nawrotów miejscowych wynosi ok. 10% [1]. Uważa się, że u chorych z rakiem umiejscowionym w odcinku górnym odbytnicy wystarczające jest wycięcie *mesorectum* 5 cm poniżej guza, czyli tzw. subtotalne wycięcie *mesorectum*.

Zauważono, że po wprowadzeniu techniki TME zmniejszył się odsetek dodatnich marginesów chirurgicznych i nawrotów miejscowych raka po resekcji przedniej. Nie zaobserwowano natomiast poprawy po amputacjach odbytnicy sposobem brzuszno-kroczowym [1, 4, 5]. Przyczyną był wąski margines tkanek w okolicy mięśni kanału odbytu lub perforacja sięgająca w tym miejscu nawet do błony podśluzowej. Preparat pooperacyjny miał kształt klepsydry z charakterystycznym wcięciem w okolicy górnego brzegu zwieraczy – miejscem częstego braku radykalizmu mikroskopowego. Wprowadzono modyfikację tej techniki – tzw. operację zewnątrzdwigaczową (*extralevator resection*) lub, wg polskiego nazewnictwa, amputację odbytnicy sposobem brzuszno-krzyżowym [5, 6]. Zabieg polega na zmianie ułożenia chorego na etapie kroczowym operacji z pozycji na plecach na pozycję na brzuchu. Zmiana ułożenia zapewnia na etapie krzyżowym zabiegu możliwość szerszego wycięcia tkanek w okolicy dna miednicy wraz z mankietem mięśni dźwigaczy odbytu i z kością guziczną, a w razie potrzeby – także z dalszym odcinkiem kości krzyżowej i tkanek dołu kulszowo-odbytniczego. Wówczas preparat pooperacyjny ma kształt cylindra.

2.1. Makroskopowa ocena jakości operacji

Według obecnych standardów opis patologa powinien obejmować makroskopową ocenę jakości wycięcia *mesorectum* w trzystopniowej skali opisanej w innym artykule tego suplementu. Raport patologa po amputacji brzuszno-krzyżowej odbytnicy powinien zawierać dwa opisy dotyczące jakości resekcji: 1) wspomnianą powyżej ocenę jakości wycięcia *mesorectum* oraz 2) dodatkowo ocenę jakości operacji w okolicy zwieraczy – także w trzystopniowej skali przedstawionej w innej pracy zamieszczonej w tym suplementcie.

Znaczenie kliniczne powyższych danych jest wielorakie. Po pierwsze, dostarczają informacji na temat rokowania – im gorsza jest jakość zabiegu chirurgicznego, tym większe jest ryzyko nawrotu miejscowego [7]. Po drugie, jeśli nie przeprowadzono radioterapii przedoperacyjnej, opis patologa wskazujący na niedostateczną jakość operacji może być dodatkowym argumentem za zastosowaniem radiochemioterapii pooperacyjnej. Po trzecie, opis patologa dostarcza informacji zwrotnych chirurgowi o jakości zabiegu, co umożliwi doskonalenie techniki chirurgicznej.

2.2. Liczba ocenionych węzłów chłonnych pod kątem przerzutów

Szansa na znalezienie węzła chłonnego z przerzutem wzrasta wraz z liczbą zbadanych węzłów. Według zaleceń klasyfikacji TNM (*tumor, nodus, metastasis*) należy zbadać przynajmniej 12 węzłów chłonnych w celu prawidłowego określenia stopnia zaawansowania [8, 9]. Minimalna liczba 12 węzłów chłonnych znalezionych w materiale po operacji raka odbytnicy stała się wyznacznikiem jakości badania patologicznego. Znaczenie liczby zbadanych węzłów u chorych bez stwierdzanych przerzutów w tych węzłach określili Tepper i wsp. [9]. Wykazali, że w przypadku mniej niż 3 przebadanych węzłów rokowanie chorych było podobne do rokowania w grupie osób z przerzutami do węzłów. Mała liczba zbadanych węzłów bez przerzutów najprawdopodobniej powodowała, że u niektórych chorych nie rozpoznano właściwego stopnia zaawansowania.

Zastosowanie radioterapii przedoperacyjnej przynosi znaczne zmniejszenie liczby węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym – zarówno prawidłowych, jak i z przerzutami [10]. Co więcej, mniejsza liczba węzłów chłonnych u chorych po przedoperacyjnym leczeniu nie wiązała się z gorszym przeżyciem zależnym od choroby [11, 12]. Tak więc warunek znalezienia co najmniej 12 węzłów chłonnych jest często niemożliwy do spełnienia po napromienianiu przedoperacyjnym [10–12].

Niewielka liczba zbadanych węzłów chłonnych, w których nie znaleziono przerzutów, stwarza trudności w podjęciu decyzji o leczeniu uzupełniającym – zarówno radiochemioterapii, jak i chemioterapii. Przyjmuje się, że u chorych w II stopniu zaawansowania zbadanie mniej niż 12 węzłów stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy. Jest to wg niektórych autorów wskazaniem do zastosowania chemioterapii pooperacyjnej [13, 14]. Zatem konsekwencją zbadania niewielkiej liczby węzłów może być u niektórych chorych zastosowanie niepotrzebnej toksycznej chemioterapii. Podobnie niewielka liczba zbadanych węzłów chłonnych bez przerzutów może być dodatkowym czynnikiem przemawiającym za wdrożeniem pooperacyjnej radioterapii.

Według 7. edycji klasyfikacji TNM z 2010 r., rozpoznanie depozytów komórek nowotworowych w krezce jelita u chorych bez przerzutów do węzłów powoduje rozpoznanie kategorii N1c, a więc III stopnia zaawansowania. Oznacza to wskazanie do chemioterapii pooperacyjnej i jest argumentem za zastosowaniem radioterapii pooperacyjnej. Rozpoznanie kategorii N1c u chorych po radiochemioterapii przedoperacyjnej jest przedmiotem kontrowersji, gdyż nie wiadomo, czy depozyty komórek nowotworowych w krezce jelita były obecne przed radiochemioterapią, czy też powstały w wyniku fragmentacji guza pierwotnego po radiochemioterapii.

2.3. Pomiar mikroskopowy szerokości marginesu obwodowego

Zajęcie marginesu obwodowego rozpoznawane jest, gdy nacieki nowotworowe znajdują się w marginesie cięcia chirurgicznego lub w odległości do 1 mm od linii cięcia – niezależnie, czy pochodzą one z ogniska pierwotnego, czy przerzutu do węzła chłonnego. Dodatni chirurgiczny margines obwodowy stanowi negatywny czynnik prognostyczny występowania zarówno nawrotu miejscowego, jak i przerzutów odległych [15–17]. Parametr ten ma znaczenie rokownicze niezależne od stopnia zaawansowania wg klasyfikacji TNM [17]. Ponadto wiele badań udowodniło, że im większa jest odległość od bocznej linii cięcia chirurgicznego do najbardziej bocznie położonych nacieków nowotworu, tym lepsze jest rokowanie [15, 16].

Dodatni margines obwodowy jest najczęściej wynikiem niedostatecznej jakości wycięcia *mesorectum* [7]. Należy jednak zaznaczyć, że w prawie jednej trzeciej przypadków dodatniego marginesu obwodowego zabieg wykonano prawidłowo [7]. Wówczas przyczyną zajęcia marginesu obwodowego jest duże zaawansowanie nowotworu.

Dodatni margines obwodowy stanowi bezwzględne wskazanie do radiochemioterapii pooperacyjnej, jeżeli chory nie otrzymał przedoperacyjnej radioterapii.

2.4. Ocena odpowiedzi guza na radioterapię lub radiochemioterapię przedoperacyjną

Istnieją dwa sposoby napromieniania przedoperacyjnego: pierwszy polega na podaniu 5 frakcji po 5 Gy w ciągu jednego tygodnia i wykonaniu operacji w następnym tygodniu, drugi – na podaniu 45–50 Gy we frakcjach po 1,8–2 Gy w ciągu 5 tygodni jednocześnie z chemioterapią i wykonaniu operacji po 6–8 tygodniach [18]. Oba sposoby mają podobną skuteczność w zmniejszaniu ryzyka nawrotu miejscowego. Różna jest natomiast odpowiedź raka na leczenie oceniana mikroskopowo [18]. W pierwszym przypadku przerwa między napromienianiem a operacją jest zbyt krótka, aby spowodowane przez napromienianie uszkodzenie DNA komórek raka ujawniło się

morfolologicznie [19]. W drugim przypadku długi czas zarówno radiochemioterapii, jak i przerwy do zabiegu chirurgicznego powoduje, że komórki raka z uszkodzonym DNA się rozpadają. W konsekwencji dochodzi do całkowitej regresji raka, często z pozostawieniem resztkowej tkanki włóknistej i jeziorek śluzu lub zmniejszenia się stopnia zaawansowania lub do fragmentacji guza.

Rozpoznanie całkowitej regresji raka oznacza doskonałe rokowanie. Odsetek nawrotów miejscowych i przerzutów odległych nieprzekracza łącznie 10% [20]. Większość badaczy jest zgodna, że w tej sytuacji nie jest potrzebne leczenie uzupełniające. Warunkiem prawidłowego rozpoznania całkowitej regresji jest pobranie właściwej liczby wycinków wg standardu przedstawionego w innym artykule tego suplementu.

Skale oceny odpowiedzi raka na napromienianie oprócz całkowitej regresji guza wyróżniają dwie lub trzy dodatkowe kategorie w zależności od proporcji objętości raka do objętości podścieliska, tzw. *tumor regression grading*. Nie jest jasne, czy te dodatkowe kategorie mają znaczenie rokownicze niezależne od znanych czynników rokowniczych, takich jak stopień zaawansowania TNM i stan marginesu obwodowego [13, 21, 22].

3. Raport patologa po wycięciu miejscowym raka z całą ścianą jelita

Wycięcie miejscowe raka odbytnicy stosuje się coraz częściej m.in. dzięki wykonywaniu badań przesiewowych i wykrywaniu zmian wczesnych. Przewodząca mikrochirurgia endoskopowa (*transanal endoscopic microsurgery* – TEM) to niedawno wprowadzona technika polegająca na miejscowym wycięciu przy użyciu rektoskopu operacyjnego, która zapewnia lepsze wyniki niż technika tradycyjna z użyciem rozszerzadła [23]. Jako leczenie radykalne zabieg ten jest bezpieczny tylko u wybranych chorych z guzem w stopniu zaawansowania pT1, z minimalnym prawdopodobieństwem przerzutów do węzłów chłonnych [24].

Raport patologa obejmujący ocenę preparatu po wycięciu miejscowym powinien zawierać informacje o podtypie raka pT1 wg skali Kikuchi (sm) [25], obecności nacieków raka w naczyniach chłonnych i naciekach okołonerwowych, stopniu histologicznej złośliwości oraz odległości pomiędzy rakiem a marginesem cięcia chirurgicznego, zarówno bocznego, jak i głębokiego (od strony *mesorectum*). Dane te decydują o konieczności dalszego leczenia. Głębokie naciekanie błony podśluzowej sm2–3, nacieki w naczyniach chłonnych i okołonerwowe, stopień histologicznej złośliwości G3 i dodatnie marginesy chirurgiczne wskazują na duże ryzyko nawrotu miejscowego [24]. Wówczas wskazane jest wykonanie konwersji do TME, czyli do resekcji przedniej lub amputacji brzuszno-krzyżowej. U chorych z obciążeniami in-

ternistycznymi stosowana jest radiochemioterapia pooperacyjna.

Piśmiennictwo

1. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-1482.
2. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
3. Olszyna-Serementa M, Kołodziejczyk M, Sprawka A, et al. The quality of pathological reports of postoperative specimens in rectal cancer: an audit from the Mazovia region. *Pol J Pathol* 2009; 60: 130-133.
4. Marr R, Birbeck K, Garvican J, et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005; 242: 74-82.
5. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, et al. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9257-9264.
6. Bebenek M. Abdomino-sacral amputation of the rectum for low rectal cancers: ten years of experience. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2211-2217.
7. Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; 373: 821-828.
8. Rectal Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf (14-11-2014, data dostępu).
9. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 157-163.
10. Govindarajan A, Gönen M, Weiser MR, et al. Challenging the feasibility and clinical significance of current guidelines on lymph node examination in rectal cancer in the era of neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4568-4573.
11. Govindarajan A, Reidy D, Weiser MR, et al. Recurrence rates and prognostic factors in ypN0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation and total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3666-3672.
12. Ha YH, Jeong SY, Lim SB, et al. Influence of preoperative chemoradiotherapy on the number of lymph nodes retrieved in rectal cancer. *Ann Surg* 2010; 252: 336-340.
13. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479-2516.
14. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-3419.
15. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 327-334.
16. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenburg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 350-357.
17. Gosens MJ, van Krieken JH, Marijnen CA, et al. Improvement of staging by combining tumor and treatment parameters: the value for prognostication in rectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 997-1003.
18. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preopera-

- tive short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223.
19. Suit HD, Gallager HS. Intact tumor cells in irradiated tissue. *Arch Pathol* 1964; 78: 648-651.
 20. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11: 835-844.
 21. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1554-1562.
 22. Bujko K, Kolodziejczyk M, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Tumour regression grading in patients with residual rectal cancer after preoperative chemoradiation. *Radiother Oncol* 2010; 95: 298-302.
 23. Moore JS, Cataldo PA, Osler T, Hyman NH. Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1026-1030.
 24. Bach SP, Hill J, Monson JR, et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 280-290.
 25. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1286-1295.