

# КАК ВОЗНИКАЮТ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЕ РАКИ

ШУ КУРАМОТО, MD И ТАКЕШИ ООХАРА, MD

**Справочная информация.** Целью данного исследования было выявить, (1) является ли плоская аденома предшественником плоского рака и (2) более частый путь развития рака в толстой кишке – плоский рак или полиповидный рак.

**Методы.** Были исследованы клинические особенности и гистологические характеристики 97 плоских и 138 полиповидных ранних раков, 60 крупных раковых опухолей, вовлекающих в опухолевый процесс мышечную оболочку, а также 185 плоских аденом.

**Результаты.** 89,7% плоских раков не сопровождалась резидуальной аденомой и рассматривались как возникшие *de novo*. Расположение плоских аденом и плоских раков существенно отличалось, а последующее наблюдение плоских аденом не выявило быстрого роста или признаков малигнизации плоских аденом. Форма обширных раковых опухолей, прорастающих только мышечную оболочку, почти всегда совпадает с формой плоских ранних раков. 52 из 97 плоских раков и 19 из 138 полиповидных раков проникали в подслизистый слой.

**Заключение.** Плоские аденомы не считаются предшественниками плоских карцином. Обширные раковые опухоли толстой кишки происходят преимущественно из плоских раков, возникающих *de novo*. Установлено, что доля крупных раковых опухолей, произошедших из плоских раков, составляет как минимум 71,2% (52 из 52+19).

*Cancer 1995; 75:1534-8.*

**Ключевые слова:** colon, rectum, flat cancer, polypoid cancer, flat adenoma, histogenesis, *de novo*.

Очень важным открытием минувшего десятилетия было обнаружение в толстой кишке многочисленных раковых опухолей плоского типа [1, 4]. Данный тип раннего рака считается одной из изначальных форм обширных колоректальных раковых опухолей. Несмотря на то, что другая первичная форма крупных раковых опухолей (рак в полипе) была определена в 1974 г. [5] и считалась единственной изначальной до начала 1980-х гг., сейчас нам необходимо определиться с тем, который для колоректального рака более частый путь развития от микроскопического размера до крупной раковой опухоли.

Целью текущего исследования было сравнение распространённости, клинических особенностей и гистологических особенностей плоских аденом, ранних полиповидных раков, ранних плоских раков и крупных раковых опухолей, вовлекающих в процесс мышечный слой, а также установить основной путь развития рака толстой кишки. Термин «ранние раки» подразумевает здесь раки, локализующиеся в пределах слизистой оболочки (внутрислизистый рак), и раковые опухоли, проникающие в подслизистый слой, независимо от метастатического поражения брыжеечных лимфоузлов. В противоположность этому, к «распространённым ракам» («advanced cancers») в текущем исследовании относятся раковые опухоли, вовлекающие в злокачественный процесс мышечную оболочку или более глубокий слой.

Мы сосредоточили наше исследование на том, является ли плоская аденома предшественником плоских ранних раков, и выяснили соотношение распространённых раков толстой кишки, которые произошли либо из полиповидных или ранних плоских раков, либо развились из плоских аденом.

## Материалы и методы

Мы исследовали 97 плоских ранних раковых опухолей, 138 полиповидных ранних раков и 60 распространённых раковых опухолей, прорастающих мышечный слой (MP-рак от *musculsris propria*). Все пациенты проходили лечение в 3-м хирургическом отделении Токийского Университета с января 1984 г. по май 1992 г. Каждый год около 20% (15,7-32,6%) колоректальных раковых опухолей, требующих оперативного лечения, с 1988 г. по 1992 г. были плоскими карциномами. За этот же период было удалено 185 плоских аденом. Были исследованы локализация, размер и гистологические характеристики этих плоских раков, полиповидных раков, MP-раков и плоских аденом. Гистологическое исследование выполнялось с использованием гематоксилина и эозина после фиксации препарата в 10% буферном формальдегиде и заливки в парафин.

Плоские аденомы и плоские карциномы были поражениями, высота которых не превышала половины их диаметра. Верхушка плоских поражений выглядела волнистой. 10 плоских поражений состояли из аденомы и карциномы. Эти поражения учитывались как плоские раки, независимо от соотношения аденомы и карциномы. Ранние раки были разделены на два типа по внешнему виду: полиповидные и плоские раки. Полиповидные раки были высокими опухолями, высота которых превышала половину их диаметра. Их можно было также назвать раковыми опухолями, имеющими ножку, суженное или широкое основание.

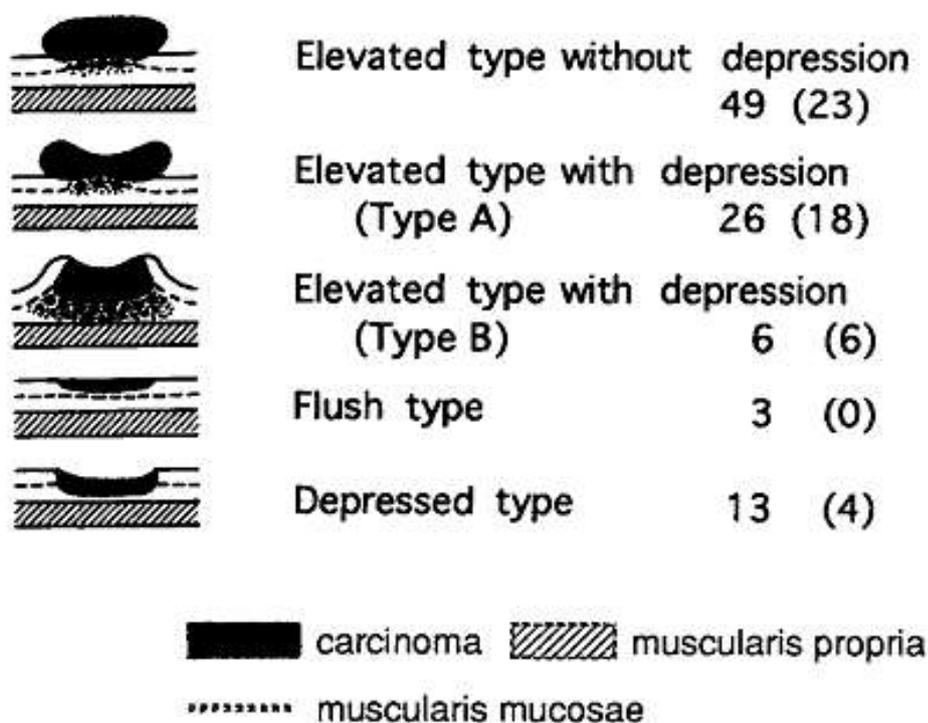


Рис. 1. Классификация плоских ранних раков и количество случаев, выявленных в текущем исследовании. Цифры в скобках означают количество поражений с инвазией в подслизистый слой.

Плоские ранние раки можно было подразделить на пять групп: приподнятый тип без вдавления; приподнятый тип с вдавлением (Тип А); приподнятый тип с вдавлением (Тип В); плоский тип и вдавленный тип (Рис. 1). Приподнятые типы с депрессией А и В можно отличить друг от друга на том основании, что при Типе А раковые клетки присутствуют на внешнем склоне возвышения, в то время как при

Типе В на этом склоне имеется нормальная слизистая толстой кишки, как было описано в предыдущем нашем сообщении [1]. Эти 97 раковых опухолей включали 16 мелких раков (5 мм и менее в диаметре), которые классифицированы следующим образом: 6 – приподнятый тип без вдавления, 1 – приподнятый тип с вдавлением Типа А, 2 – плоский тип и 7 – вдавленный тип. Эндоскопическая визуализация получила приоритет над послеоперационными макроскопическими признаками.

Полиповидные раки включали как чистые аденокарциномы без какого-либо аденоматозного компонента, так и карциномы в аденоме, которые выступали в просвет кишки. Иногда трудно различить поражения диаметром менее 5 мм, плоского ли они типа или полиповидного. В таких случаях опухоли в форме свода помещают в полиповидную группу, а опухоли, которые выглядят наподобие трапеции с волнистой верхушкой, помещают в группу плоских образований.

Тринадцать плоских аденом, которые считались слишком сложными для эндоскопического удаления, периодически наблюдали с помощью колоноскопии с биопсией. Период наблюдения составил от 17 до 38 месяцев.

Данные проанализированы с помощью критерия хи-квадрат и оценена статистическая значимость.

## Результаты

У 87 пациентов наблюдалось 97 плоских ранних раковых образований; у 125 пациентов – 138 ранних полиповидных раков; и у 164 пациентов – 185 плоских аденом соответственно (Табл. 1).

**Table 1. Clinicopathologic Characteristics of Lesions**

	Male patients	Female patients	Average age (yr)	Average size of lesions (mm)
Flat early cancers	54	33	63.2 ± 7.7	14.4 ± 9.5
Polypoid early cancers	78	47	61.8 ± 8.8	15.4 ± 6.9
MP cancers	37	23	62.5 ± 9.4	33.1 ± 14.0
Flat adenomas	99	65	63.1 ± 10.3	10.5 ± 5.9

MP cancers: advanced cancers involving the muscularis propria

В 87 из всех 97 случаев плоских раков не было резидуальной аденомы, и только в 10 случаях раку сопутствовала аденома (карцинома в аденоме). И наоборот, остаточные аденомы гистологически доказаны в 115 из 138 случаев полиповидных раков. Эти цифры указывают на то, что большинство плоских раков возникают *de novo*, и что последовательность аденома-карцинома всё ещё актуальна для полиповидных раков.

Аденокарцинома, вовлекающая в процесс подслизистый слой, наблюдалась в 52 из 97 случаев плоских раков (53,6%) и в 19 из 138 полиповидных раков (13,8%). Плоские карциномы были агрессивными, даже если оставались менее 10 мм в диаметре, так как внедрялись в подслизистый слой в 16 из 38 случаев (42,1%). Инвазия в лимфатические и венозные сосуды обнаружена в 16 случаях, а метастазирование в мезентериальные лимфатические узлы – в 4 случаях из 52 плоских раков, прорастающих подслизистый слой. У полиповидных раков, однако, частота лимфатической и венозной инвазии была 10,5% (2 из 19), и не было

обнаружено метастазирование в лимфоузлы во время последующей операции после петлевой полипэктомии. При последующих обследованиях также не удалось выявить метастазов или местный рецидив.

Расположение в толстой кишке показало значительные различия между плоскими раками и плоскими аденомами ( $P < 0,01$ , хи-квадрат = 33.92) (Рис. 2). Из плоских раков 30 были обнаружены в прямой кишке, 33 – в сигмовидной и 7 – в нисходящей ободочной кишке; в целом, 70 из 97 плоских раков локализовались в дистальных отделах ободочной кишки и в прямой кишке. Наоборот, 33 плоские аденомы наблюдались в слепой кишке, 33 – в восходящей и 46 – в поперечной ободочной кишке; в целом, 112 плоских аденом локализовались в проксимальных отделах ободочной кишки. Значение хи-квадрат сравнения распределения обоих поражений между сегментами от прямой кишки до нисходящей кишки и от поперечной до слепой кишки было 27,23 ( $P < 0,01$ ). Эта цифра соответствует 80% от предыдущего значения (33.92).

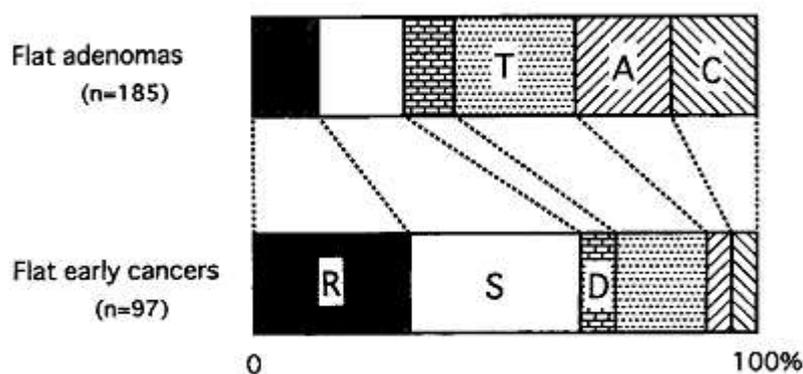


Рис. 2. Распределение плоских аденом и плоских ранних раков в толстой кишке. R – прямая кишка; S – сигмовидная кишка; D – нисходящая кишка; T – поперечная кишка; A – восходящая кишка; C – слепая кишка.

Последующее наблюдение 13 плоских аденом не выявило значительного роста. Степень атипичности плоских аденом, обнаруженная в биоптатах, не изменилась, за исключением одной единственной плоской аденомы, в которой было подтверждено злокачественное перерождение, у пациента с множественными полипами толстой кишки.

Следующим этапом анализа стали МР-раки, которые находятся на более продвинутой стадии развития, чем ранние раки и являются ранней фазой распространённого рака. Форма МР-раков была проанализирована с точки зрения того, напоминают ли они по форме плоские или полиповидные раки. Формы МР-раков включали четыре типа: выступающий тип (распространённый тип полиповидного рака на ранней стадии развития злокачественного процесса); приподнятый тип без изъязвления (распространённый тип плоской карциномы приподнятого типа без вдавления); приподнятый тип с изъязвлением (распространённый тип плоского рака приподнятого типа с вдавлением, Тип А); и язвенно-возвышающийся тип (распространённый тип плоского рака вдавленного типа или Тип В плоского рака приподнятого типа с вдавлением) (Рис. 3).

Было только 2 рака выступающего типа из 60 МР-раков, которые рассматривались как возникшие из полиповидных раков. Другие 58 МР-раков были разделены на 25 приподнятого типа без изъязвления, 11 приподнятого типа с

изъязвлением и 22 язвенно-возвышающегося типа, все из которых рассматривались как произошедшие из плоских раков (Рис. 4).

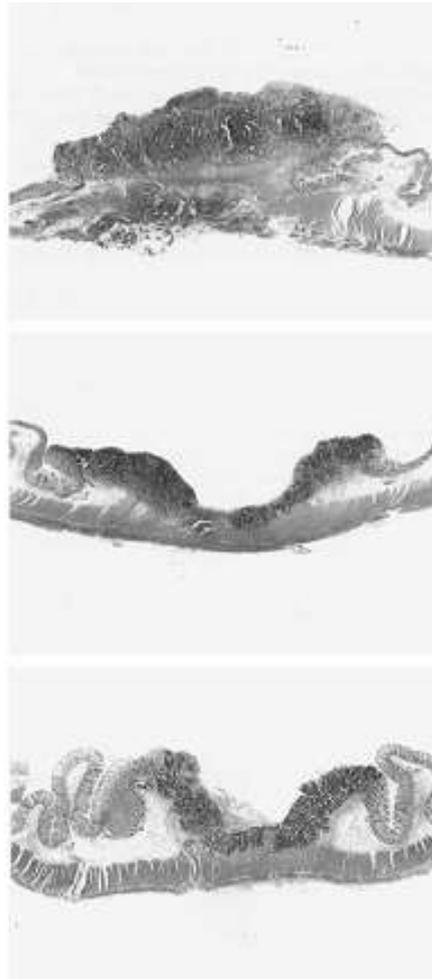


Рис. 3. Классификация макроскопических особенностей распространённых раков, вовлекающих в процесс мышечный слой. (Вверху) Приподнятый тип без изъязвления, (в середине) приподнятый тип с изъязвлением, (внизу) язвенно-возвышающийся тип.

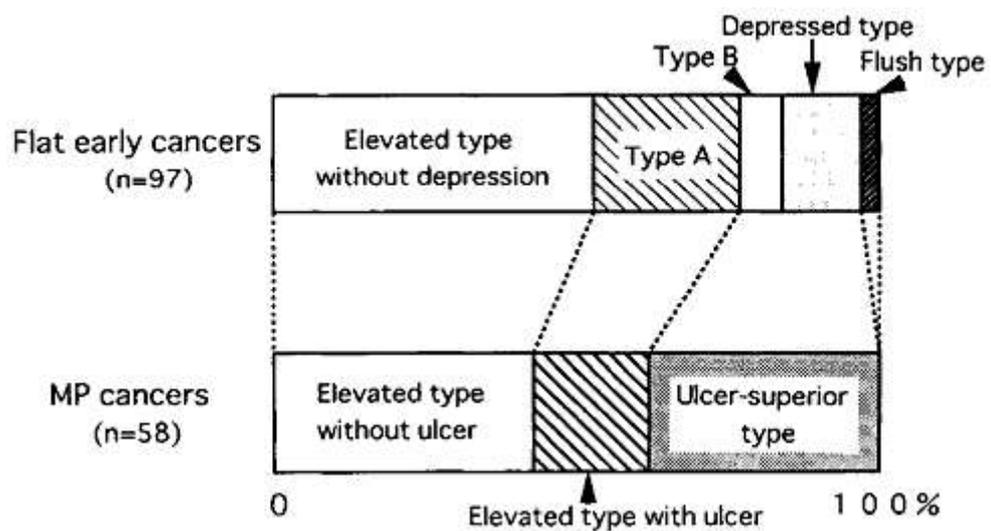


Рис. 4. Сравнение макроскопических особенностей плоских раков и распространённых раков, вовлекающих в процесс мышечную оболочку. Частота язвенно-возвышающегося типа возрастает у распространённых раков. МР-раки: распространённые раки, вовлекающие в процесс мышечную оболочку; Тип А: приподнятый тип с вдавлением; Тип В: приподнятый тип с вдавлением.

## Обсуждение

Полиповидные аденомы или плоские аденомы считаются предвестниками распространённых колоректальных раков, если действительна концепция последовательности аденома-карцинома, тогда как микроскопические раки [6] (карцинома *in situ*) и плоские ранние раки являются главенствующим патологическим типом, если раки развиваются *de novo*.

Маловероятно, что полиповидные аденомы развиваются сразу в распространённый рак из полиповидного рака (карциномы в аденоме), потому что имеется большое несоответствие по форме между полиповидными раками и распространёнными раками толстой кишки. Необоснованно также вклинивать плоские раки между полиповидными и распространёнными раками, потому что плоские раки имеют III-й тип ямочного рисунка, который имеет намного меньшие круглые ямки ( $0,03 \pm 0,01$  мм в диаметре), чем ямки нормальных крипт ( $0,07 \pm 0,02$  мм в диаметре). Если карцинома возникает в полиповидной аденоме и утрачивает свою высоту по мере замены остаточной доброкачественной опухоли, то плоские раки, происходящие из полиповидного рака, не должны иметь ямочного рисунка на их поверхности. По этой причине гистогенез и развитие колоректальных раков привлекли внимание колоректальных хирургов, эндоскопистов и патологоанатомов даже после того, как была сформулирована последовательность аденома-карцинома.

Плоские аденомы [10] стали признаваться как играющие ключевую роль в решении вышеуказанных расхождений по форме. Вследствие этого плоские раки [1] предстали в качестве другого кандидата для изначальной формы колоректального рака. Несколько статей [2-4, 11, 12], в основном от японских исследователей, доказали, что имеются многочисленные плоские раки в толстой кишке человека. Теперь необходимо уточнить, представляют ли плоские аденомы или плоские раки первичные зачатки колоректальных раков.

В текущем исследовании получены четыре доказательства, которые противоречат представлению о том, что плоские раки развиваются из плоских аденом. Во-первых, лишь 10,3% плоских раков сопровождалась резидуальной аденомой, при том у многих плоских раков отсутствуют эрозии и язвы. Во-вторых, локализация плоских раков напоминает таковую распространённых раковых опухолей, в то время как плоские аденомы наблюдаются намного чаще в проксимальных отделах толстой кишки. Это обнаружилось при нашем наблюдении с помощью тотальной колоноскопии. В-третьих, средний возраст пациентов с плоскими раками почти идентичен возрасту пациентов с плоскими аденомами. Если плоские аденомы прогрессивно развивается в плоский рак, то средний возраст пациентов с плоскими аденомами должен быть моложе такового пациентов с плоскими раками. Наконец, не было ни заметного увеличения размера, ни каких-либо гистологических злокачественных изменений в плоских аденомах, наблюдаемых в течение этого периода. Поэтому мы пришли к заключению, что плоские аденомы редко трансформируются в плоские карциномы. Плоские раки возникают в плоской слизистой оболочке в виде мелкого внутрислизистого рака, прогрессирующего латерально и вертикально.

Анализ форм МР-рака также показывает, что по форме они близко напоминают плоские раковые опухоли. Выявление этого факта подтверждает мнение, что плоские раки являются источником распространённых раковых опухолей толстой кишки. У МР-раков частота язвенно-возвышающихся форм выше частоты плоских раков,

включая приподнятый тип с вдавлением, Тип В, и вдавленный тип. Этот феномен можно объяснить как изменение, отражающее прогрессирование рака.

С учетом этого мы можем подойти к оценке процента распространённых раков, происходящих из плоских раков. Простое сравнение общего числа плоских и полиповидных раков показывает, что 41,3% распространённых раковых опухолей толстой кишки происходят из плоских раков. Однако раки, остающиеся в пределах слизистой оболочки, рассматриваются как безопасные и неинвазивные. Разумно сравнить инвазивные раки обеих групп между двумя фиксированными точками, которые точно соответствуют мышечной пластинке слизистой и мышечной оболочке. Из 52 плоских и 19 полиповидных раков, вовлекающих в процесс подслизистый слой и не демонстрирующих каких-либо признаков инвазии в мышечный слой, 71,2% (52 из 52 + 19) распространённых колоректальных раков произошли из плоских карцином.

Реальное количество плоских ранних раков составляет 97, включающих в себя 52 рака (53,6%) с вовлечением в процесс подслизистого слоя. В противоположность этому, только 19 из 138 полиповидных раков были инвазивными. Тогда возникает вопрос, почему процент обоих раков, вовлекающих в процесс подслизистый слой, должен демонстрировать такие различные значения.

Первый ответ на этот вопрос кроется в характерных особенностях плоских раков. Плоские раки демонстрируют высокую частоту инвазии в подслизистый слой (42,1%), даже тогда, когда их размеры были менее 10 мм в диаметре. Частота метастазирования в лимфоузлы (7,6%), а также инвазия в лимфатические и венозные сосуды (30,8%) у плоских раков, вовлекающих в процесс подслизистый слой, также явно выдаёт агрессивную природу плоских раков. Следующий ответ можно отыскать в анатомическом расстоянии от карциномы и мышечной пластинки слизистой. В случае полиповидных раков, рост вверх (в сторону просвета) резидуальных аденом, лежащих между карциномой и мышечной пластинкой слизистой, компенсирует инвазию рака вниз (вглубь кишечной стенки).

Учитывая данную способность этих агрессивных плоских раков, более чем 71,2% распространённых раковых опухолей разовьются в последующем из плоских карцином. Кроме того, данные настоящего исследования включают период до 1988 г., когда доля плоских раков среди всех раков, подвергнутых оперативному лечению, достигала почти 20%. Поэтому этот показатель 71,2% будет увеличиваться.

## References

1. Kuramoto S, Oohara T. Flat early cancers of the large intestine. *Cancer* 1989;64:950–5.
2. Hunt DR, Cherian M. Endoscopic diagnosis of small flat carcinoma of the colon: report of three cases. *Dis Colon Rectum* 1990;33:143–7.
3. Iishi H, Tatsuta M, Tsutsui S, Imanishi K, Otani T, Okuda S, et al. Early depressed adenocarcinomas of the large intestine. *Cancer* 1992;69:2406–11.
4. Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, Matsui T, Aizawa S, Ishikawa E. Early colorectal carcinoma with special reference to its development *de novo*. *Cancer* 1989;64:1138–46.

5. Morson BC. The polyp cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* 1974;67:451-7.
6. Kuramoto S, Oohara T. Minute cancers arising *de novo* in the human large intestine. *Cancer* 1988;61:829-34.
7. Lev R. Glossary and abbreviations. In: Lev R, editor. Adenomatous polyps of the colon. New York: Springer-Verlag, 1990: 130-1.
8. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2251-70.
9. Muto T, Kamiya J, Sawada T, Konishi F, Sugihara K, Kubota Y, et al. Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum* 1985;28: 847-51.
10. Kudo S, Ushiyama M, Miura K, Takano Y, Fujii T, Ohtsuka K. Flat and depressed type of early colorectal cancer: infiltrative form and growth pattern [in Japanese]. *Shokakigeka* 1991;14: 277-95.
11. Herrera I, Hanna S, Castillo N, Petrelli NJ. Primary *de novo* adenocarcinoma of the colon measuring 8 mm in diameter with lymph node metastasis. *Dis Colon Rectum* 1991;34:275-9.
12. Matsumoto T, Iida M, Yao T, Fujishima M. Role of nonpolypoid neoplastic lesions in the pathogenesis of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:450-5.

*Перевод с английского: к.м.н. В.С. Рубцов*  
07.11.2017