

ПЛОСКИЕ РАННИЕ РАКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

ШУ КУРАМОТО, MD И ТАКЕШИ ООХАРА, MD

С января 1976 г. по декабрь 1987 г. лечению подверглись 37 ранних колоректальных раковых опухолей плоского типа. 34 из них (91,9%) не сопровождалась аденомой и рассматривались как возникшие *de novo*. Путь канцерогенеза *de novo* действительно существует в толстой кишке человека и раковые опухоли *de novo* попросту демонстрируют полиповидный рост. Раки плоского типа, возникшие *de novo*, имеют тенденцию к проникновению в более глубокие слои на более ранней стадии развития по сравнению с карциномами в аденоме. Из этих опухолей диаметром менее 10 мм лишь 40% оставались в пределах слизистой оболочки. Следовательно, распространённые раковые опухоли нельзя предотвратить лишь посредством полипэктомии. Больше внимания следует уделять обнаружению мелких плоских неполиповидных раков.

Cancer 64:950-955. 1989.

В отношении гистогенеза колоректального рака, последовательности полип-рак и аденома-карцинома предавали особое значение в течение многих лет и большинство раковых опухолей рассматривались произошедшими из аденом. Следовательно, существовало общее убеждение, что распространённые раковые опухоли толстой кишки можно предотвратить главным образом с помощью эндоскопической полипэктомии.

Возможно ли предотвратить возникновение запущенных раковых опухолей лишь посредством полипэктомии? Мы установили, что развитие рака *de novo*, помимо развития из аденом, является основным путём, и что раки *de novo* толстой кишки выглядят плоскими на самой ранней стадии развития [3]. Осознание этого факта и частое использование колоноскопа делают возможным обнаружение ранних колоректальных раков плоского типа. Здесь представлены клинико-патологические характеристики ранних плоских раков.

Материалы и методы

Среди 489 больных (293 мужчин и 196 женщин) с впервые выявленным колоректальным раком, исключая семейный полипоз толстой кишки, были отобраны 32 пациента, которые подверглись оперативному лечению или эндоскопической полипэктомии в 3 хирургическом отделении Токийского Университета с 1 января 1976 г. по 31 декабря 1987 г. Они были отобраны на основании наличия одной или более плоской ранней карциномы толстой кишки. У 32 пациентов были обнаружены 37 случаев плоских раков с локализацией патологии в слизистой оболочке и подслизистом слое (Таблица 1). Эти 37 карцином плоского типа были подвергнуты клинико-патологическому анализу.

Плоские поражения были слегка приподнятого, уплощённого и вдавленного типа. Высота этих поражений не превышала 50% величины диаметра. В нескольких случаях, где эндоскопическое изображение отличалась от послеоперационной макроскопической картины, эндоскопическое восприятие получало приоритет над макроскопической картиной с целью классификации, потому что эндоскопическая картина была более значимой для лечения, чем макроскопическая. Ранние раки, демонстрирующие полиповидный рост на ножке или суженном основании, а также

плоская аденома были исключены из исследования. Три мелких рака, обнаруженных методом пошагового сечения [3], также были исключены.

Поражения, резецированные хирургически или с помощью петлевой полипэктомии, были фиксированы в 10% буферном растворе формалина и подвергнуты продольному сечению с шагом 3 мм. Все блоки заливали в парафин. Стандартное патологическое исследование выполнялось после окраски гематоксилином и эозином.

TABLE 1. Details of Flat-Type Early Cancers of the Colon and Rectum

Patient	Age (yr)	Sex	Location	Size (Max in mm)	Depth of invasion	Diff	Ly	V	Remnant of adenoma
Elevated type without depression									
1	59	F	R	30	SM	Poor	-	+	-
2	68	F	R	25	SM	Mod	-	-	-
3	53	F	F	25	SM	Well	-	-	-
4	62	M	T	25	M	Well	-	-	-
5	73	M	R	21	M	Well	-	-	-
6	62	M	A	16	M	Well	-	-	-
7	78	M	S	13	M	Well	-	-	-
8	64	F	R	12	SM	Well	-	-	-
9	54	F	C	10	M	Well	-	-	-
10	69	M	S	10	M	Well	-	-	-
11	78	M	S	10	SM	Well	-	-	-
12	67	F	S	8	SM	Well	-	-	-
13	72	M	S	7	SM	Well	-	-	-
14	60	M	S	7	SM	Mod	-	-	-
15	62	F	S	6	M	Well	-	-	-
16	65	M	R	6	M	Well	-	-	-
Elevated type with depression (Type A)									
17	60	F	C	30	SM	Mod	+	-	+
18	46	F	R	25	M	Well	-	-	-
19	78	F	R	18	M	Well	-	-	-
20	59	F	S	17	SM	Well	-	-	-
21	47	M	S	15	SM	Well	-	-	-
22	62	M	T	14	M	Well	-	-	-
23	72	M	R	12	SM	Well	-	-	-
24	72	M	S	10	SM	Well	-	-	-
25	70	M	R	8	SM	Well	-	-	+
26	49	M	R	8	M	Well	-	-	+
27	63	M	T	7	SM	Well	-	-	-
Elevated type with depression (Type B)									
28	62	M	R	33	SM	Mod	-	+	-
29	71	M	R	27	SM	Mod	+	-	-
30	67	F	R	24	SM	Mod	+	-	-
31	67	M	R	10	SM	Mod	+	-	-
32	69	F	R	10	SM	Mod	-	-	-
Flush type									
33	62	M	T	20	M	Well	-	-	-
34	60	F	R	4	M	Well	-	-	-
Depressed type									
35	66	M	R	45	SM	Sig	+	-	-
36	65	F	A	15	SM	Mod	+	-	-
37	62	M	T	12	M	Well	-	-	-

Таблица 1. Diff: дифференциация карциномы; Ly: инвазия в лимфатические сосуды; V: инвазия в вены; R: прямая кишка; S: сигмовидная кишка; T: поперечная кишка; A: восходящая кишка; C: слепая кишка; SM6 инвазия в подслизистый слой; M: рак в пределах слизистой оболочки; well: высокодифференцированная аденокарцинома; Mod: умереннодифференцированная аденокарцинома; Poor: низкодифференцированная аденокарцинома; Sig: перстневидноклеточная аденокарцинома; Max: максимум.

Результаты

Клинические данные

Всего было 17 мужчин и 15 женщин. Средний возраст составил $64,0 \pm 7,9$ лет соответственно (диапазон 46-78 лет). У одного пациента было пять, а у другого – семь ранних плоских раков. Локализация и частота раковых опухолей были следующими: прямая кишка (18), сигмовидная кишка (10), поперечная кишка (5), восходящая кишка (2) и слепая кишка (2).

В 23 случаях операции выполнены в качестве первичного метода лечения. 12 из них включали малые хирургические вмешательства в виде клиновидной и сегментарной резекции, а 11 – радикальные операции, при которых линия резекции находилась на расстоянии по меньшей мере 5 см от проксимального и дистального полюсов опухоли, включая прилегающую брыжейку и удалённые лимфатические узлы. Петлевая полипэктомия выполнена 5 пациентам. Трём пациентам, которым первоначально были выполнены петлевая полипэктомия (1) и клиновидная резекция (2), позднее потребовалось радикальное хирургическое лечение.

У 11 пациентов были 39 сопутствующих аденоматозных полипов. В 3 из 39 аденом имелся очаговый рак (7,7%). У 6 пациентов гистологически доказано наличие одного или более гиперпластических полипов и узелков.

Патогистологические данные

В 34 случаях из всех плоских ранних раков (91,9%) не было обнаружено никакой резидуальной аденомы и лишь в трёх случаях (8,1%) имела место сопутствующая аденома (карцинома в аденоме). Большинство плоских ранних раков рассматривались как возникшие *de novo*.

Из 37 анализируемых раковых опухолей, 26 были высокодифференцированной, 9 – умеренно дифференцированной, а 2 – низкодифференцированной аденокарциномой или перстневидно-клеточной карциномой. В 15 случаях аденокарцинома не выходила за пределы слизистой оболочки (40,5%), а подслизистая инвазия обнаружена в 22 случаях (59,5%). Среди раковых опухолей диаметром менее 10 мм в 60% случаев (9 из 15) имелась подслизистая инвазия. Инвазия в лимфатические и венозные сосуды наблюдалась в 8 опухолях. Вовлечение в процесс лимфатических узлов обнаружено лишь в 2 случаях перстневидно-клеточной карциномы с инвазией в подслизистый слой. Из всех случаев, когда наблюдалась инвазия рака в подслизистый слой, наименьший очаг поражения имел был диаметром 7 мм (Пациенты 13, 14 и 27). Даже у небольших раков плоско-приподнятого типа максимальный диаметр не превышал 10 мм, при этом в 50% случаев имела место инвазия в подслизистый слой.

Классификация колоректальных раков плоского типа

Фиброоптические изображения плоских ранних раков классифицированы на четыре типа с двумя подтипами (Рис. 1) и выполнено дальнейшее исследование.

Приподнятый тип без вдавления: 17 поражений помещены в эту категорию (Рис. 2А и 2В). Раковые железы были выше, чем в прилегающей нормальной слизистой оболочке. На верхушке опухоли не было вдавления или изъязвления. В

15% случаев эти раковые опухоли прорастали в подслизистый слой, а в 50% – оставались в пределах слизистой оболочки.

Приподнятый тип с вдавлением: Два подтипа были сгруппированы в единую эндоскопическую категорию, именуемую приподнятый тип с вдавлением. В эту категорию попали 16 случаев (Рис. 1). Первый тип – это Тип А, при котором карцинома присутствует на «карнизе» возвышения (наружном скате приподнятого края). При втором типе – Типе В карцинома отсутствует на «карнизе» возвышения. В 7 из 11 случаев рака Типа А имелось подтверждение подслизистой инвазии. Тем не менее, эти опухоли состояли из хорошо дифференцированных, более крупных раковых желез, и степень подслизистой инвазии была меньше. У них отсутствовало изъязвление, образующееся по причине отторжения некротизированной части полипа (Рис. 3А и 3В).

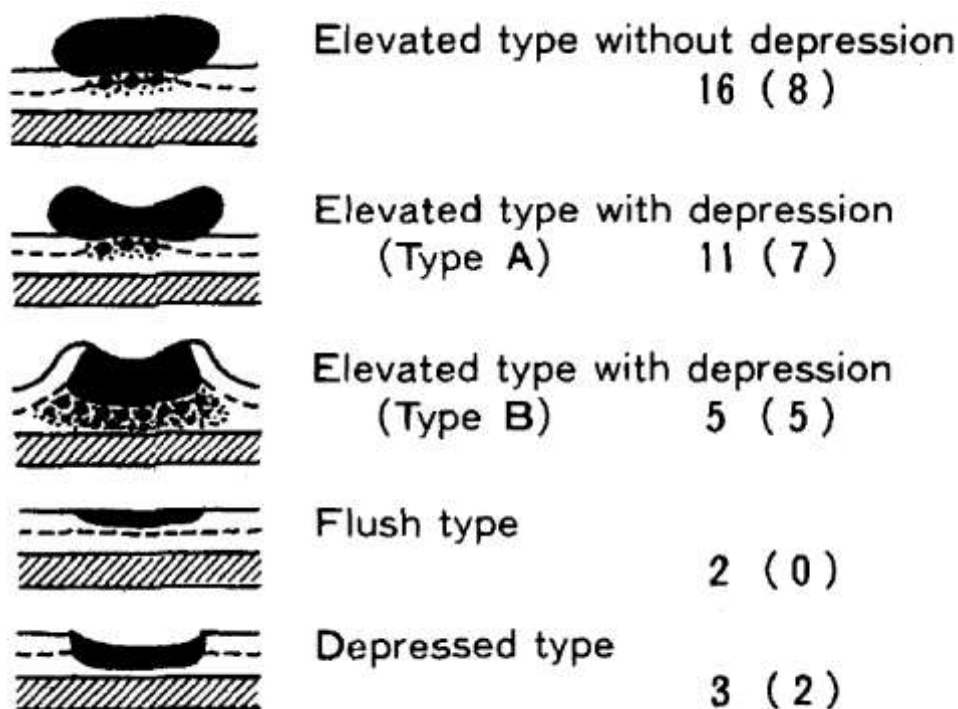


Рис. 1. Классификация раннего колоректального рака плоского типа. Цифры показывают общее число поражений, а цифры в скобках – количество поражений с подслизистой инвазией (----: мышечная пластинка слизистой оболочки; ■: карцинома; ▨: истинный мышечный слой).

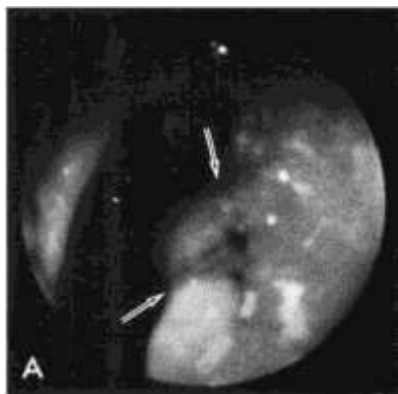


Рис. 2А и 2В. (А) Эндоскопическая картина раннего рака приподнятого типа без вдавления в сигмовидной кишке (стрелки). Рак поражает складку. (В) Имела место подслизистая инвазия, хотя диаметр поражения был 7 мм (ГЭ, х5).

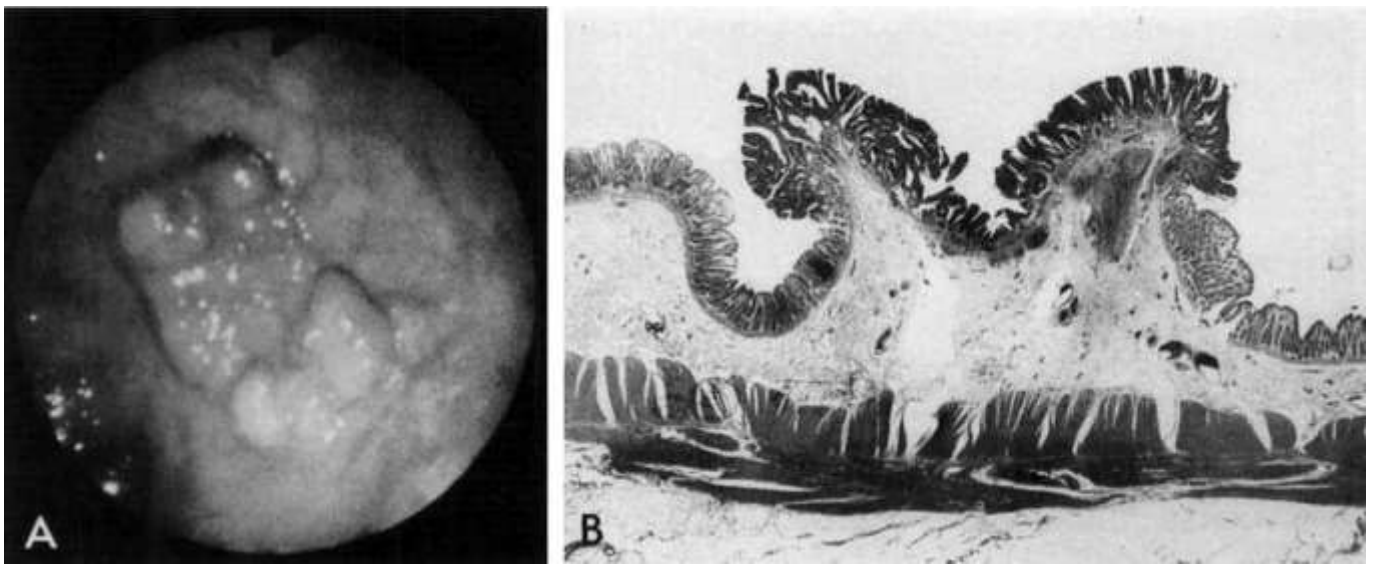


Рис. 3А и 3В. (А) Эндоскопическая картина раннего рака приподнятого Типа А с вдавлением в прямой кишке. (В) Раковые железы локализовались на «карнизе» опухоли (ГЭ, x2,5).

Все случаи Типа В локализовались в прямой кишке (5 из 5) и сопровождалась инфильтрацией подслизистого слоя. Дифференцировка опухолевых желез была умеренной во всех клетках, а железы состояли из уменьшенного размера раковых желез. Степень инвазии подслизистого слоя с круглоклеточной инфильтрацией была более выраженной, а железы на внешнем склоне приподнятого края представляли собой непоражённую раком слизистую оболочку толстой кишки (Рис. 4А и 4В). Тип В считается агрессивной формой инвазии. Инвазия лимфатических или венозных сосудов наблюдалась в 4 из 4 случаев.

Остатки предсуществующей аденомы (карцинома в аденоме) наблюдались лишь в 3 случаях рака приподнятого типа с вдавлением Типа А.

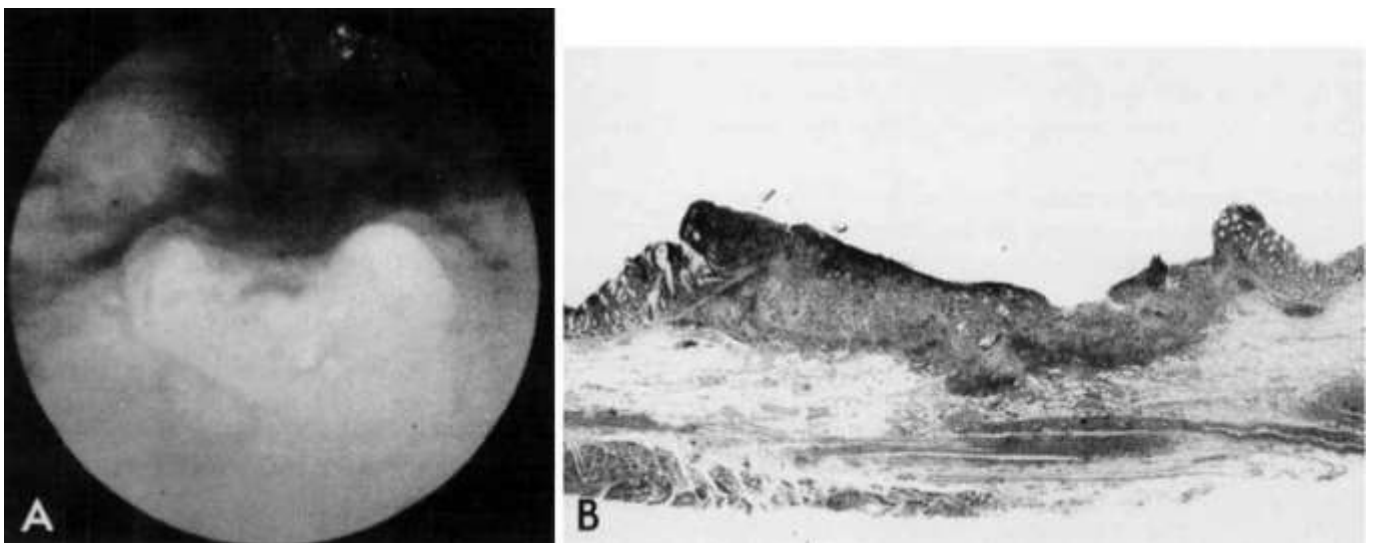


Рис. 4А и 4В. (А) Эндоскопическая характеристика Типа В при раннем раке приподнятого типа с вдавлением в прямой кишке. Нормальные железы толстой кишки на внешнем склоне приподнятого края можно наблюдать эндоскопически. (В) Гистологическое исследование демонстрирует массивную подслизистую инвазию при Типе В (ГЭ, x3,2).

Уплощённый тип: два поражения не были ни приподнятыми, ни вдавленными и не проявляли подслизистой инвазии.

Вдавленный тип: три поражения были более углублёнными, вдавленными по сравнению с уровнем окружающей слизистой оболочки. В двух случаях метастазов в лимфатические узлы не было; в одном случае это была высокодифференцированная, а в другом – умеренно-дифференцированная аденокарцинома. Высота опухолевых желез была больше, чем в прилегающей слизистой оболочке (Рис. 5).

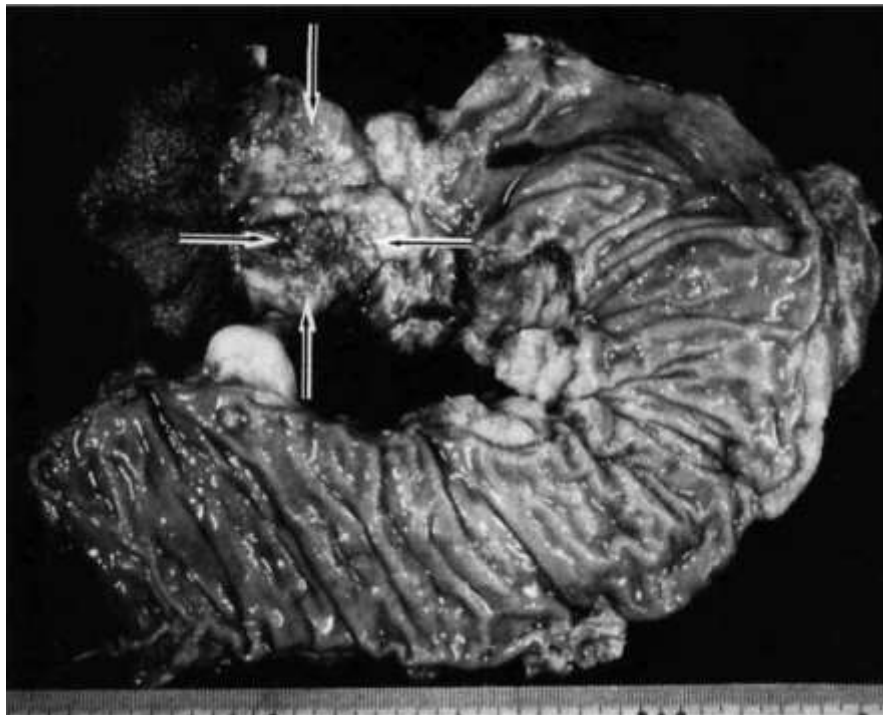


Рис. 5. Резекционный препарат рака вдавленного типа. Вдавленное поражение размерами 35x35 мм, указанное стрелками, визуализировалось в дистальной части прямой кишки.

Обсуждение

Частое использование колоноскопа и прогрессивное реформирование идеи, что рак толстой кишки у человека возникает *de novo*, позволяют нам выявлять много ранних колоректальных раков плоского типа. Действительно, 29 из 37 всех ранних плоских раков и особенно 13 из 15 мелких плоских раков (диаметром менее 10 мм) были выявлены после января 1984 г., когда мы обнаружили мелкие раковые опухоли *de novo* с помощью метода пошагового сечения и приступили к клиническому поиску мелких плоских раков. Большинство из этих плоских ранних раков (34 из 37) не содержали аденомы и рассматривались в качестве полностью развитых форм мелких раков *de novo*, способных трансформироваться в обширную раковую опухоль. Эти опухоли не рассматривались в качестве полиповидных раков, где выступающая часть полипа подверглась отторжению, ввиду отсутствия у них изъязвления, за малым исключением при Типе В приподнятого типа с вдавлением.

Локализация ранних плоских раков и дифференцировка аденокарциномы не отличались от таковых у распространённых раков толстой кишки.

Плоские раки, возникшие *de novo*, не проявляли тенденцию к инфильтрации глубоких слоёв при меньших размерах опухоли. Подслизистая инвазия начиналась при диаметре около 7 мм. У 15 мелких раков в 60% случаев имела место подслизистая

инвазия. В отличие от подслизистых инвазий при полиповидных раках, эти подслизистые инвазии обширные в горизонтальной плоскости, а в вертикальном направлении приближаются к истинному мышечному слою. При лечении этих плоских ранних раков необходимо уделять особое внимание и проявлять большую осторожность.

В качестве процедуры для обнаружения мелких плоских поражений тщательная колоноскопия в сочетании с повторным раздуванием и откачиванием предпочтительнее ирригоскопии. При откачивании газа плоские раки, будучи незагороженными складками толстой кишки, как правило, попадают в поле зрения. Все поражения, включая резецированные вместе с распространённой раковой опухолью, можно было диагностировать эндоскопически до операции, если они не локализовались проксимальнее стенозирующей раковой опухоли.

Дифференциальная диагностика плоских ранних раков проводится с аденомой плоского типа. Для диагностики плоских типов аденомы биопсия может проводиться в качестве крайней меры. Однако, мягкость кишечной стенки и податливость опухоли – ключевые признаки для эндоскопической диагностики аденомы. Эндоскопическими признаками, подозрительными на рак, являются плотность и ригидность опухоли. Необходимо тщательное наблюдение во время повторного раздувания и откачивания. Пальпация биопсийными щипцами также является полезным методом. Три признака подозрительны на подслизистую инвазию карциномы: (1) отсутствие равномерной гладкости окружающей кишечной стенки во время раздувания, откачивания и перистальтики; (2) крупное вдавление; (3) нормальная слизистая толстой кишки на «карнизе» опухоли.

В качестве первичного метода лечения предпринята хирургическая резекция в 9 случаях поражений диаметром менее 15 мм. В 11 из них имела место подслизистая инвазия (*прим. пер.: не исключена случайная обратная ошибка в указании общего числа поражений и числа поражений с подслизистой инвазией*). Дооперационная диагностика глубины инвазии является возможной и важной. Три плоско-приподнятых раковых опухолей, не выходящие за пределы слизистой оболочки, были резецированы хирургически, но могли бы быть резецированы эндоскопически. При всех колоректальных раках, локализующихся в пределах слоя слизистой, отсутствовала инвазия в лимфатические или венозные сосуды. По мере развития более точных методов определения глубины опухолевой инвазии, например эндоскопической ультрасонографии [4], мы сможем с уверенностью выполнять эндоскопическую резекцию раковых опухолей, не выходящих за пределы слизистой оболочкой.

Мы выполняем оперативные вмешательства, если имеется доказательство подслизистой инвазии, и прибегаем к полипэктомии, когда новообразование локализуется в пределах слизистой оболочки, а поперечный размер опухоли не превышает 10 мм. Когда петлевая полипэктомия выбирается в качестве первичного метода лечения, опухоли, подвергнутые полипэктомии, должны быть сохранены, а край резекции необходимо маркировать для обследования на предмет присутствия ли карцинома или нет в крае резекции. Обычно мы прибегаем к последующей операции, если присутствуют следующие факторы [5, 6]: (1) массивная опухоль на или «вблизи» края; (2) низкодифференцированная аденокарцинома; и (3) инвазия в лимфатические и венозные сосуды.

Преыдушие исследователи определили, что высота поражения плоского типа не превышает 50% от большей величины диаметра [7]. В текущем исследовании мы

собрали образцы плоских поражений, основываясь на нашей собственной схеме классификации, и выяснили, что все образцы соответствовали вышеупомянутому правилу. Мы пользуемся классификацией, показанной на Рис. 1, для уточнения лечебной тактики. Согласно нашему опыту, эта классификация имеет очень тесную связь с глубиной поражения карциномой. Ранние раки плоского типа толстой кишки бывают разнообразной формы, поэтому классификация их макроскопических форм открыта для обсуждения. При анализе клинико-патологических характеристик является заблуждением ретроспективно определять классификацию, используя гистологические слайды. Обычно делаются продольные срезы гистологических образцов, а колоректальные опухоли нередко локализуются на складке толстой кишки. В результате создаётся ложное впечатление, что опухоли представляют собой полип ножке или суженном основании.

Для ранних плоских раков характерно, что приподнятость, видимая во время эндоскопического осмотра, становится незаметной после резекции поражения. Это отличие особенно примечательно при Типе В приподнятого типа с вдавлением. Тип В представлен довольно низко дифференцированной аденокарциномой, сопровождающейся массивной инвазией подслизистого слоя. Наблюдаемая эндоскопически, высота приподнятости бросается в глаза, но, тем не менее, это поражение необходимо лечить как поражение изъязвленного типа. Важна биопсия из «карниза» возвышения. Если имеется нормальная слизистая на внешнем склоне ригидного возвышения, следует прибегнуть к хирургической резекции опухоли вместе с брыжейкой. Два рака Типа В были изначально резецированы методом клиновидной резекции, но впоследствии потребовалась радикальная операция по причине инвазии сосудов или массивной подслизистой инвазии. Сегментарная эксцизия [8] (полипэктомия по частям) противопоказана, несмотря на то, что новообразование заметно возвышается над уровнем окружающей слизистой оболочки.

Ранние раковые опухоли вдавленного типа рассматривались как крайне редкие в толстой кишке человека. Однако такие поражения начали обнаруживать [9] и сообщили о небольшой аденокарциноме *de novo* [10]. В результате широкого применения и развития колоноскопии ранние раки толстой кишки вдавленного типа будут выявлять чаще.

Почти все раки плоского типа рассматриваются в качестве промежуточной стадии между мелкими раками, возникшими *de novo*, и обширными колоректальными раками. Jass [11] предположил, что раки, возникающие в небольших плоских очагах дисплазии, вероятно являются скорее всего исключением, а не правилом, и что скрининговая колоноскопия смогла бы прояснить это. В отличие от этого мнения, тщательное эндоскопическое наблюдение показало, что многие ранние раки плоского типа возникают *de novo* в толстой кишке человека. Эндоскопический осмотр должен выполняться, заостряя внимание не только на крупных полипах и обширных раковых опухолях, но также на небольших поражениях плоского типа. Крупные раковые опухоли нельзя предупредить только лишь удалением аденоматозных полипов и малигнизированных аденом на ножке или суженном основании, согласно последовательности аденома-карцинома.

Заключение

В толстой кишке человека многие раковые опухоли возникают *de novo* и большинство из них развиваются, демонстрируя плоскую форму. Прогрессивное развитие идеи генеза *de novo* позволяет раньше выявлять ранние плоские колоректальные раки. Крупные раковые опухоли толстой кишки нельзя предотвратить посредством одной лишь полипэктомии. Плоские ранние раки, вторгающиеся в подслизистый и более глубокие слои при меньших размерах, должны быть досконально рассмотрены. Приподнятый тип с вдавлением, имеющий нормальную слизистую на внешнем склоне ригидного возвышения, обладает особенно инвазивной склонностью.

REFERENCES

1. Morson BC. The polyp cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* 1974; 67:45 1-457.
2. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36:2251-2270.
3. Kuramoto S, Oohara T. Minute cancers arising *de novo* in the human large intestine. *Cancer* 1988; 61:929-834.
4. Yasuda H, Johjima Y, Kaminishi M, Oohara T. Point of diagnosis on gastrointestinal lesions. *Rinsho Seijinnbyo* 1987; 17:634-644 (in Japanese).
5. Forde KA. The "malignant colonic polyp": A critique and opinion. *Surg Endosc* 1987; 1:55-57.
6. Japanese Research Society for Cancer of Colon and Rectum. General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of Colon, Rectum and Anus, ed. 3. Tokyo: Kanehara, 1983:14-15 (in Japanese).
7. Hasegawa K, Mikami T, Noguchi T *et al.* Colonoscopic diagnosis of flat tumors. *Gastroenterol Endosc* 1984; 26:1692-1699 (in Japanese with English Abstr).
8. Shinya H. Colonoscopy. New York Igaku-Shoin, 1982; 184-190.
9. Kudo S, Takano Y, Tominaga T *et al.* Ilc (depressed) type early carcinoma of the descending colon: Report of a case. *I Cho (Stomach Intestine)* 1987; 22:883-887 (in Japanese with English Abstr).
10. Jelinek GP, Nava HR, Nime F. Small primary *de novo* adenocarcinoma of the colon with mesentenc lymphatic metastasis. *J Surg Oncol* 1983; 23:185-188.
11. Jass JR. Commentary. *Colon Rec Surg Outlook* 1988; 1:3.

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