

Endoskopická léčba časných kolorektálních neoplazií

Ondřej Urban

Vzdělávací a výzkumný institut AGEL, o. p. s. – pobočka Ostrava Vítkovice, Vítkovická nemocnice a.s., Centrum péče o zažívací trakt, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita v Ostravě

Přehledový článek je věnován problematice endoskopické léčby časných kolorektálních neoplazií. Autor popisuje indikace a technické provedení metod endoskopická polypektomie, endoskopická slizniční resekce a endoskopická submukózní disekce. Tyto metody umožňují miniinvasivní terapii prekanceróz a některých časných karcinomů.

Klíčová slova: endoskopická polypektomie, endoskopická slizniční resekce, endoskopická submukózní disekce.

This review article is dedicated to endoscopic treatment of early colorectal neoplasias

Indications and techniques of endoscopic polypectomy, endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection are presented here. These methods are suitable for the treatment of patients with precancerous lesions and some types of early cancers.

Key words: endoscopic polypectomy, endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection.

Onkologie 2013; 7(4): 183–187

Kolorektální karcinom (KRK) je druhou nejčastější příčinou nádorového úmrtí v Evropě, USA a dalších zemích s podobným životním stylem. V těchto oblastech onemocní KRK až 6 % populace a celoživotní riziko se pohybuje kolem 2,5 %. Problematika KRK se zde proto stala celospolečenským tématem. Česká republika patří mezi země s nejvyšším výskytem na světě. Podle údajů Národního onkologického registru (NOR) u nás ročně onemocní 7800–8100 osob a 3800–4200 osob ročně na toto onemocnění zemře.

Prognóza pacientů s KRK závisí na stadiu onemocnění. Zatímco u nemocných diagnostikovaných v časném stadiu můžeme očekávat pětileté přežití až v 90 %, u generalizovaných stavů je dlouhodobé přežití pouze u necelých 10 %. Uvedená čísla dokladují význam včasné diagnostiky.

Kolorektální kancerogeneze je heterogenní proces. Pro klinickou praxi je důležité, že většina KRK vzniká z adenomových polypů. Chronologicky druhou popsanou možností je de novo kancerogeneze bez stadia adenomu a zatím poslední potvrzenou alternativou je kancerogeneze v pilovitých lézích.

Většina (70 %) adenomů má polypoidní vzhled. Polyp je slizniční výčnělek (prominence), obvykle polokulovitého tvaru. Klinická a morfoloická pozorování ukazují, že s růstem polypu dochází k postupné dediferenciaci adenomu, progresi dysplazie a nakonec vzniku invazivního karcinomu. Přesná míra rizika maligního zvratu v adenomovém polypu není známa a odhaduje se na 0,25 % za rok. Riziko je vyšší

v případech tzv. pokročilých adenomů, mezi které řadíme adenomy velikosti > 10 mm a adenomy s přítomností vilózní komponenty nebo high-grade dysplazie. S těmito jednotlivými parametry korespondují roční rizika konverze do invazivního karcinomu 3 %, 17 % a 37 %. Pro praxi je důležité, že více než 80 % adenomových polypů má velikost do 10 mm. Čím je polyp větší, tím je pravděpodobnost, že obsahuje invazivní karcinom, vyšší. Maligní potenciál polypů velikosti ≤ 5 mm se blíží nule (1,2).

V roce 1985 publikoval japonský autor Muto pozorování nepolypoidních kolorektálních neoplazií. Ukázalo se, že riziko přítomnosti invazivního karcinomu v těchto lézích nekoreluje s velikostí, ale je dáno morfoloickým typem. Proto byla v Japonsku vytvořena endoskopická morfoloická klasifikace časných neoplazií kolorekta, podobně jak tomu bylo již dříve pro léze v žaludku. Nepolypoidní léze byly dlouho považovány za endemickou zvláštnost Japonska. Teprve přítomnost japonských expertů na mnoha pracovištích západní polokoule pomohla prokázat, že se nepolypoidní kolorektální neoplazie vyskytují globálně.

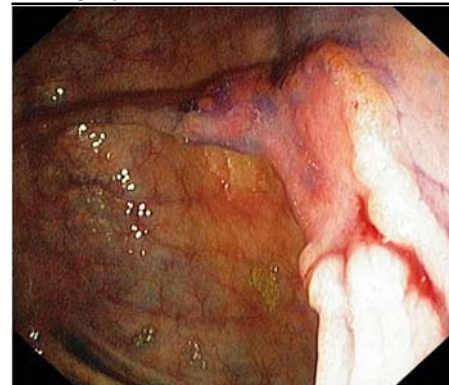
Od roku 2003 je k dispozici tzv. Pařížská endoskopická klasifikace povrchových neoplastických lézí, která vznikla jako konsenzus japonských a západních expertů a v současné době má celosvětovou platnost (3). Znalost jednotlivých morfoloických typů je důležitá pro diagnostiku a volbu terapie. Podle Pařížské klasifikace je léze označena jako povrchová v případě, že na základě endoskopického vzhledu usuzujeme na hloubku invaze maximálně do submukózy. Povrchové

neoplazie se dělí na polypoidní (**typ 0-I**), ploché (**typ 0-II**) a vyhloubené (**typ 0-III**). Polypoidní léze se dále dělí na stopkaté (**typ 0-Ip**) a přisedlé (**typ 0-Is**) (obrázek 1). Ploché léze mají výšku ≤ 2,5 mm (zavřené biopsické kleště). Mohou být vzhledem k okolní sliznici lehce vyvýšené (**typ 0-IIa**), v její úrovni (**typ 0-IIb**) nebo pod ní (**typ 0-IIc**) (obrázek 2). Léze typu 0-IIa se mohou šířit

Obrázek 1. Široce přisedlý polyp (**typ 0-Is**) velikosti 20 mm. Histologicky tubulární adenom



Obrázek 2. Vpáčená léze (**typ 0-IIc**) o průměru 15 mm. Chromodiagnostika indigokarminem. Histologicky adenokarcinom



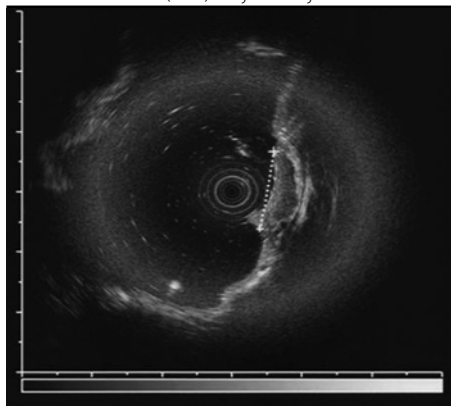
Obrázek 3. Plochá léze (typ LST) rozměrů 30 × 15 mm. Chromodiagnostika indigokarmínem. Histologicky tubulovilózní adenom s high-grade dysplazií



Obrázek 4. Elevace (lifting) neoplastické léze po submukózní injekci fyziologického roztoku zbarveného metylenovou modří



Obrázek 5. Endosonografie pomocí katéetrové minisondy. Histologicky adenokarcinom s masivní submukózní invazí (sm3). Stejná léze jako na obrázku 2



Obrázek 6. Nástroj k endoskopické submukózní disekci: ITknife-2



horizontálně (kobercovitě) po sliznici kolorekta a dosahovat velikosti mnoha centimetrů (laterally spreading tumors – LST) (obrázek 3).

Jak již bylo řečeno, staging neoplazie lze odhadnout podle endoskopického vzhledu. Obzvláště rizikové jsou vpáčené (depressed, typ 0-IIc) neoplazie, považované za morfologický korelát de novo kancerogeneze. Přestože je jejich výskyt málo častý a představují pouze 2–4 % neoplazií, mají velký klinický význam, protože se obtížně diagnostikují a často obsahují karcinom i při malé velikosti (4). Například při průměru ≤ 5 mm je submukózní nádorová invaze prokazována v 8 %, při 6–10 mm v 44 %.

Vývoj karcinomu z adenomu je mnohaletý proces a tohoto časového okna je možné diagnosticky a terapeuticky využít. Bylo vypočítáno, že vznik pokročilého karcinomu z benigní léze trvá asi 17 let. Naproti tomu se schopnost diseminace původně lokalizovaného karcinomu objevuje již v průběhu 2 let. Proces kolorektální kancerogeneze může být přerušen odstraněním prekancerózy.

V současné době jsou k endoskopické léčbě časných neoplazií kolorekta používány tři odlišné endoskopické techniky. Jsou to endoskopická polypektomie (EPE), endoskopická slizniční resekce (EMR) a endoskopická submukózní disekce (ESD). Všechny tři metody mají potenciál úplného odstranění patologické léze při současném zachování integrity trávicí trubice. Zatímco EPE je již dlouho celosvětově nejrozšířenějším zákrokem terapeutické digestivní endoskopie, byly metody EMR a ESD importovány do zemí západního světa z Japonska teprve nedávno (5). Dnes je všeobecně známo, že endoskopisté dokáží odstranit naprostou většinu prekanceróz. S rozvojem EMR a ESD se však působnost endoskopistů rozšířila také na terapii karcinomů, u kterých je možné předpokládat nízké riziko metastázování do lymfatických uzlin. Jedná se o dobře diferencované karcinomy intramukózní (m) nebo s invazí maximálně do horní třetiny submukózy (sm1).

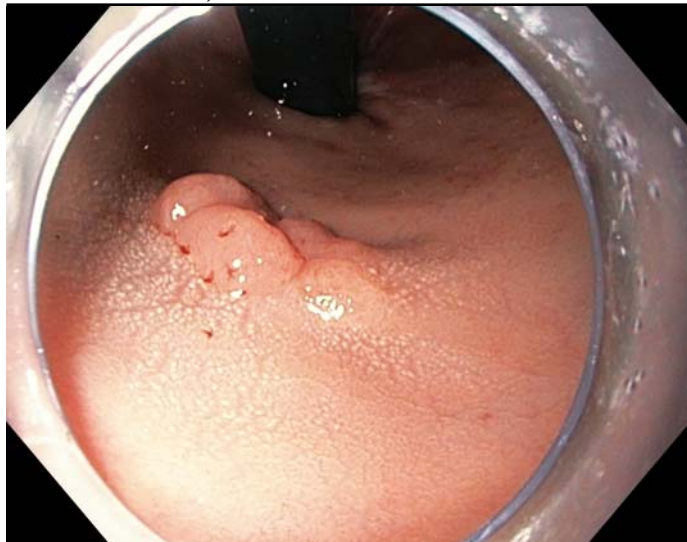
Endoskopická polypektomie

Endoskopická polypektomie (EPE) je endoskopická terapeutická metoda používána k odstranění polypů (léze **typu 0-lp případně 0-ls**). Jedná se o základní výkon terapeutické digestivní endoskopie, který musí ovládat každý kolonoskopující lékař. V naprosté většině případů je prováděna ambulantně v průběhu diagnostické kolonoskopie. Méně často si rizikovost pacienta nebo charakter polypu vyžadají odložení terapie a ve výjimečných případech je nezbytné provést EPE za hospitalizace.

Při EPE endoskopista zavede pracovním kanálem kolonoskopu diatermickou kličku, kterou stáhne kolem stopky polypu. K resekci dochází působením mechanické energie při dotahování kličky a tepelné energie při průchodu elektrického proudu řezacím drátem. Při řezu dochází současně k hemostáze. Vytvořený slizniční defekt je většinou ponechán ke spontánnímu zhojení. V některých případech může být výhodné defekt uzavřít pomocí kovových klipů. Modifikací bez použití elektrického proudu je polypektomie studenou kličkou (cold snare), vhodná pro polypy velikosti ≤ 5 mm. Místo EPE může být označeno tetováním speciálním barvivem k usnadnění endoskopických kontrol nebo pro případ následného chirurgického řešení. Resekovaný polyp je z colon vybaven nasátím do přepadové nádoby nebo je zachycen a následně vybaven kličkou, trippidem nebo sběrnou sítí. V současné době platí pravidlo, že každý odstraněný polyp má být histologicky vyšetřen. Je ale pravděpodobné, že v blízké budoucnosti budou sneseny polypy ≤ 5 mm bez rizikových endoskopických znaků odloženy bez potřeby histologického vyšetření. V případě malignizovaného polypu je úplnost resekce posuzována podle Haggitovy histologické klasifikace. Případná nádorová invaze do submukózy je v celé délce stopky považována za povrchovou (sm1).

Komplikace EPE jsou krvácení, perforace a postpolypektomický syndrom. Incidence krvácení je udávána 1,2 (0,66–3,4) %. Rizikovými faktory jsou lokalizace polypu v pravém tračníku, velikost ≥ 20 mm, antikoagulační léčba a použití hot biopsy kleští. Incidence perforace je 0,35 (0,08–0,69) %. Postpolypektomický syndrom je projevem lokálního zánětu, který je indukovan termickým poškozením svalové vrstvy a serózy bez perforace. Incidence je udávána kolem 1 %. Většina komplikací EPE je léčena konzervativně, úzká spolupráce s chirurgem je však nezbytná. Vedle komplikací zjištěných v průběhu výkonu se vyskytují také komplikace opožděné v intervalu 1–15 dní po výkonu.

V současnosti patří EPE mezi nejúčinnější metody sekundární onkologické prevence. Několik studií prokázalo, že snižuje incidenci, mortalitu a morbiditu KRK. Například v dnes již klasické The National Polyp Study snížila EPE očekávanou incidenci KRK nejméně o 66 % (6). Metoda EPE je jednoduchá a individuální riziko komplikací je velice nízké. Vzhledem k vysokému počtu prováděných výkonů se však jedná o riziko reálné, které se nevyplácí podceňovat.

Obrázek 7. Povrchový karcinom rekta rozměrů 15 × 12 mm

Endoskopická slizniční resekce

Endoskopická slizniční resekce je endoskopická terapeutická metoda umožňující snesení plochých neoplastických lézí (**typ 0-II**) a větších široce přisedlých polypů (**typ 0-Is**). Tyto morfologické typy kolorektálních neoplazií nemají stopku a jejich případná léčba výše popsanou metodou EPE by byla zatížena vysokým rizikem neúplné resekce a perforace trávicí trubice.

Základním principem EMR je vytvoření pseudopolypu pomocí injekce tekutiny do submukózy pod lézi. Vytvořené depo tekutiny oddělí slizniční lézi od vlastní svaloviny střevní stěny (tzv. lifting) a umožní vést řez kličkou ve střední třetině submukózy (obrázek 4). Tato modifikace EMR je označována jako technika „lift and cut“. V ostatních oddílech trávicí trubice jsou využívány také další modifikace EMR, kterými se zde nebudeme zabývat. Léze o průměru ≤ 20 mm lze odstranit **en bloc**, větší musí být resekovány po částech (**piecemeal**).

Vedle terapie prekanceróz umožňuje EMR také léčbu časných karcinomů v případech, kdy je riziko metastázování do lymfatických uzlin zanedbatelně nízké. Na základě studií chirurgických resekátů byla definována následující histologická kritéria, indikující nulové nebo nízké riziko metastázování: Hloubka nádorové invaze do submukózy ≤ 1 000 μm, nepřítomnost lymfatické a venózní invaze, nepřítomnost příznaku pučení („budding“) a nepřítomnost perineurální invaze (7). Z uvedených histologických kritérií lze endoskopicky odhadnout pouze hloubku invaze, ostatní kritéria mohou být posouzena až při histologickém vyšetření resekátu.

Predikce hloubky nádorové invaze neboli lokální staging je alfa a omegou úspěšné EMR. K tomuto účelu slouží endoskopistům morfologická klasifikace, diagnostika **pit pattern** a po-

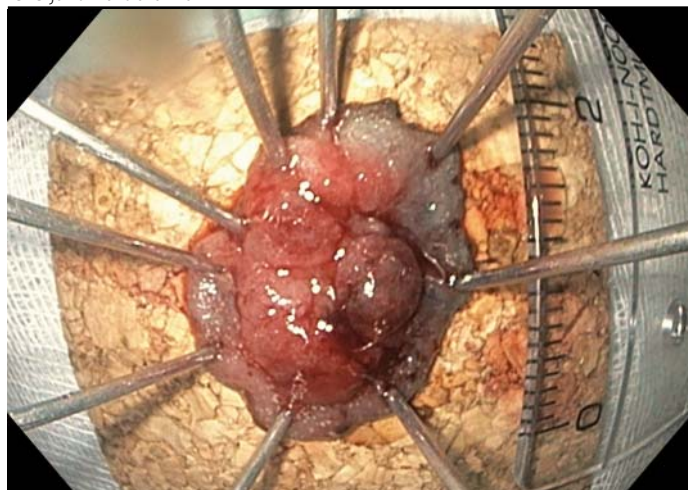
souzení příznaku non-liftingu. Některá pracoviště navíc využívají endoskopickou ultrasonografii vysokofrekvenčními katétry minisondami.

Význam endoskopického vzhledu léze je zásadní. Například u vpáčených neoplazií (**typ 0-Ilc**) velikosti ≥ 10 mm je možné prokázat masivní (≥ 1 000 μm) nádorovou invazi nevhodnou pro endoskopickou léčbu ve více než 70 %. Naopak homogenní podtypy LST do submukózy neinvadují ani při rozměrech přesahujících několik centimetrů a mohou být vděčným cílem endoskopické terapie.

Pit pattern diagnostika znamená hodnocení charakteru uspořádání (**pattern**) ústí slizničních krypt (**pits**) na povrchu neoplazie. K tomu je nezbytné nabarvení sliznice barvivem, například indigokarmínem (chromoendoskopie) a použití silně (100–150x) zvětšujícího videoendoskopu. Podle nejčastěji používané tzv. Kudovy klasifikace je rozlišováno 6 typů **pit pattern**: Typy I a II jsou non-neoplastické, typy III L a IV jsou neoplastické neinvazivní a typy IIIs a V jsou neoplastické invazivní. Diagnostika **pit pattern** odlišuje karcinomy s povrchovou a masivní submukózní invazí se senzitivitou 85,6 % a specificitou 99,4 % (8). Chromodiagnostika je uživatelsky náročná a je v poslední době nahrazována metodami elektronické úpravy endoskopického obrazu, jako jsou NBI, FICE nebo I-scan.

Velice citlivým příznakem přítomnosti masivní submukózní invaze je příznak non-liftingu, kdy v průběhu submukózní injekce nedochází k vytvoření pseudopolypu (9). Příznak může být falešně pozitivní u lézí s fibrózou submukózy, ke které dochází například po křečkové biopsii. U intaktní léze je však diagnostická přesnost příznaku non-liftingu vysoká a znamená kontraindikaci EMR.

Hloubku nádorové invaze lze vyšetřit také pomocí endoskopické ultrasonografie (EUS) s vy-

Obrázek 8. Resekát na korkové podložce. Histologicky dobře diferencovaný karcinom s povrchovou (sm1) fokální submukózní invazí, R0 resekce. Stejná léze jako na obrázku 7

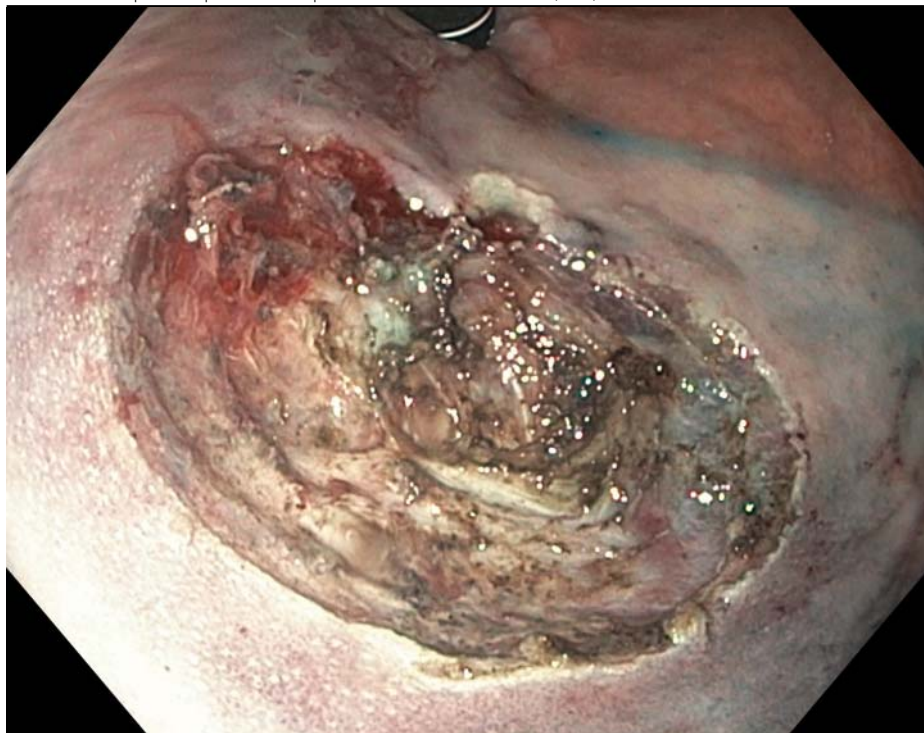
užitím vysokofrekvenčních (20 MHz, 30 MHz) minisond, zaváděných do oblasti zájmu terapeutickým kanálem běžného kolonoskopu (obrázek 5). Stěna trávicí trubice se zobrazuje jako 5vrstevná struktura, přičemž jednotlivé EUS vrstvy odpovídají histologickým. Diagnostická přesnost pro určení T stadia se pohybuje kolem 90 % (10). Dostupnost tohoto vyšetření je ale omezená.

Metodu EMR zvládá v naší zemi na potřebné úrovni dostatečný počet endoskopických týmů, je hrazena ze zdravotního pojištění. Na rozdíl od EPE se jedná o metodu expertní, často prováděnou za hospitalizace. Délka výkonu je v řádech desítek minut. Kvalita našich nejlepších pracovišť je srovnatelná s japonským standardem. Odeslání pacienta k léčbě do některého z těchto center je dnes zcela běžné a rozhodně by mělo předcházet případné indikaci k chirurgické léčbě.

Endoskopická submukózní disekce

Endoskopická submukózní disekce je endoskopická terapeutická metoda umožňující en bloc snesení plochých lézí a široce přisedlých polypů velikosti ≥ 20 mm. ESD má zásadní postavení v léčbě povrchových karcinomů žaludku a jícnu, o jejím uplatnění v kolorektu je v současnosti diskutováno. V Japonsku, kde byla ESD vyvinuta, ji v kolorektální lokalizaci v letech 2000–2008 provádělo celkem 194 institucí.

Jak jsme již uvedli, neoplazie ≥ 20 mm lze odstranit také metodou EMR po částech. Tento postup je ve srovnání s ESD technicky a časově méně náročný, ale je kritizován pro nespolehlivost histologického vyšetření resekátu a výskyt lokální reziduální neoplazie až u 21 % pacientů. Tyto nevýhody ESD eliminuje a navíc umožňuje resekovat některé léze s pozitivním non-liftingem. Japonská pracovní skupina pro standar-

Obrázek 9. Spodina po endoskopické submukózní disekci (ESD)

dizaci kolorektální ESD definovala následující indikační kritéria: Léze typu LST podtyp NG velikosti ≥ 20 mm, léze se submukózní fibrózou, sporadické léze v terénu ulcerózní kolitidy a lokální recidiva po EMR (11).

Problémy s adopcí metody na západní polokouli pramení z koncepční odlišnosti ESD. Na rozdíl od EPE a EMR, které využívají kličky, je řez u ESD proveden postupně pod kontrolou zraku pomocí některého z diatermických nožů, například: Insulated tip (IT)-kníže, IT kníže-nano, Hook- kníže, Flush-kníže, Flex- kníže, Triangle tip- kníže, Hybrid-kníže a další (obrázek 6). K submukózní injekci jsou používány hyperosmolární roztoky, například hyaluronová kyselina, glycerol, 10% glukóza, hydroxypropylmethylcelulóza, albumin nebo autologní krev. Poskytují delší perzistenci submukózního depa než fyziologický roztok. Vlastní ESD se skládá ze dvou navazujících kroků: Po liftingu je nejprve provedena cirkulární incize submukózy kolem léze. Následuje vlastní submukózní disekce, což je série řezů pod lézí, ukončená jejím úplným oddělením od trávicí trubice (obrázek 6, 7, 8, 9). Zásadním přínosem ESD je možnost en bloc resekce v 84–96 %. Největší nevýhodou je riziko mikroporace ve 2–10 %, ale tuto komplikaci lze většinou řešit endoskopicky pomocí klipů.

Metoda kolorektální ESD je v naší zemi omezeně dostupná. Jedná se o jeden z nejobtížnějších výkonů současné terapeutické digestivní endoskopie, jehož délka může dosáhnout 2–3 hodin.

Lokální rekurence neoplazie

Lokální rekurence, tedy výskyt neoplazie v jizvě po předchozí endoskopické resekcí, se vyskytuje v 10–23 % EMR. Hlavním rizikovým faktorem je piecemeal technika, používána pro léze velikosti ≥ 20 mm (12, 13). Rekurentní neoplazii lze většinou řešit endoskopicky, nejčastěji ablaací pomocí argonové plazmakoagulace. Výskyt lokální rekurence po ESD je významně méně častý, udává se 2 %.

Ablační techniky

V užším slova smyslu je tento název používán pro metody destruující patologickou tkáň. V kolorektální lokalizaci se nejčastěji jedná o argonovou plazmakoagulaci (APC), výjimečně o fotodynamickou léčbu.

Výhodou APC je jednoduchost. Neoplazie je tepelně destruována pomocí argonového plazmatu, který vzniká na konci endoskopicky zavedeného katétru. Základní nevýhodou ablačních metod je nemožnost detailního histologického vyšetření neoplazie, protože patologická tkáň se doslova vypaří. Proto jsou rezervovány především pro ošetření drobných reziduí adenomu na okraji a spodině submukózního defektu v průběhu EMR a k ošetření lokální rekurence.

Závěr

Rozvoj metod terapeutické digestivní endoskopie změnil přístup k léčbě prekanceróz a časných karcinomů trávicí trubice včetně kolon

a rekta. Ve správně indikovaných případech a při kvalitním technickém provedení jsou výsledky stejné nebo lepší, než u klasického chirurgického přístupu. Všechny endoskopické metody léčby časných kolorektálních neoplazií jsou v naší zemi dostupné. Klíčem ke správnému provedení je kvalitní předintervenční staging. Pro většinu polypů je metodou volby EPE. Ploché neoplazie a široce přisedlé polypy velikosti ≤ 20 mm jsou léčeny metodou EMR *en bloc*, při velikosti ≥ 20 mm se endoskopista rozhoduje mezi EMR piecemeal technikou a ESD. Role chirurgie zůstává nezastupitelná v léčbě neoplazií, které nesplňují indikační kritéria endoskopické léčby a v řešení komplikací.

Literatura

1. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251–2270.
2. Waye JD. The development of carcinoma of the colon. *Am J Gastroenterol* 1977; 3(67): 427–429.
3. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3–S43.
4. Minamoto T, Sawaguchi K, Ohta T, et al. Superficial-type adenomas and adenocarcinomas of the colon and rectum: a comparative morphological study. *Gastroenterology* 1994; 106: 1436–1443.
5. Urban O, Vitek P, Fojtík P, et al. Endoscopic submucosal dissection. Initial experience in the Czech Republic. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(1): 4–10.
6. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977–1981.
7. Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, et al. Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(21): e358–356.
8. Kudo S, Rubio CA, Tiexeira CR, Kashida H. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001; 33: 367–373.
9. Uno Y, Munakata A. The non-lifting sign of invasive colon cancer. *Gastrointest Endosc*; 40(4): 485–489.
10. Urban O, Kliment M, Fojtík P, et al. High-frequency ultrasound probe sonography staging for colorectal neoplasia with superficial morphology: its utility and impact on patient management. *Surg Endosc* 2011; 25(10): 3393–3399.
11. Saito Y, Sakamoto T, Fukunaga S, Nakajima T, Kuriyama S, Matsuda T. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for colorectal tumors. *Dig Endosc* 2009; 21: S7–12.
12. Hotta K, Fujii T, Saito Y, Matsuda T. Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis.* 2009; 24: 225–230.
13. Urban O, Kijonková B, Kajzlíková I, et al. Local residual neoplasia after endoscopic treatment of laterally spreading tumors during 15 months of follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(6): 733–738.

Článek přijat redakcí: 3. 8. 2013

Článek přijat k publikaci: 23. 9. 2013

MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.

Centrum péče o zažívací trakt
Vítkovická nemocnice a.s. Ostrava
ondrej.urban@nemvitkovice.cz