

Ablatívna liečba rektosigmoideálnych prekanceróz a včasných karcinómov

P. Mlkvý¹, I. Čavarga², A. Mateášik²

¹ Oddelenie laserovej medicíny Onkologického ústavu sv. Alžbety Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Peter Mlkvý, CSc.

² Medzinárodné laserové centrum Bratislava, Slovenská republika, riaditeľ prof. Ing. František Uherek, CSc.

Súhrn: Endoskopická mukozálna resekcia a piece meal polypektómia sú metódami voľby v liečbe širokobázických unifokálnych lézií rektosigmy. Termálne ablatívne modalita sú indikované pre ploché adenómy, laterálne sa šíriace lézie a ako následná terapeutická modalita po inkompletnej polypektómii. Fotodynamická terapia s použitím senzitizera ALA je efektívna v liečbe multifokálnych lézií ako monoterapia alebo v kombinácii s termálnymi ablatívnymi technikami. V súčasnosti na „mieru šitá“ kombinácia uvedených techník individualizovaná pre pacienta a zvolená podľa charakteru danej lézie sa považuje za najefektívnejší spôsob liečby rektosigmoideálnych prekanceróz a včasného karcinómu.

Kľúčové slová: prekancerózne lézie – včasný karcinóm – resekcia – ablácia – kombinácia techník

Ablative treatment of rectosigmoidal praecanceroses and early cancer

Summary: Endoscopic mucosal resection and piece meal polypectomy are methods of choice in broad based unifocal rectosigmoidal lesions. Thermal ablation modalities are indicated for flat adenomas, lateral spreading tumors and as an adjunct therapeutic modality for incomplete polypectomy. Photodynamic therapy using ALA photosensitizer is effective in the treatment of multifocal lesions either alone or in a combination with thermal ablation techniques. At present “tailored suite” combination of these techniques for each patient according the character of the lesion is considered to be the most effective treatment for rectosigmoidal praecancerous lesions and early cancer.

Key words: praecancerous lesions – early cancer – resection – ablation – combination techniques

Za posledných 30 rokov sa incidencia kolorektálneho karcinómu zdvojnásobila. Pri udávanej incidencii 63/100 000 obyvateľov je v súčasnosti 2. najčastejším onkologickým ochorením na Slovensku [1]. Schválené screeningové metódy ako FOBT, fekálna DNA, irigografia, virtuálna CT kolonoskopia, avšak najmä pankoloskopia predstavujú jednoznačný progres v detekcii prekanceróznych lézií a včasných karcinómov kolorekta. Sporadické adenomatózne polypy (či už stopkaté, širokobázické alebo ploché) predstavujú viac ako 90 % všetkých benígnych kolorektálnych lézií. Histologicky sa adenómy rozdeľujú do 3 kategórií: tubulózne (viac ako 50 %), tubulovilózne (35 %) a vilózne (15 %) [2]. Adenomatózný polyp je nositeľom malígneho potenciálu, ako je to už všeobecne známe v tzv. Adenoma cancer sekvencii. Známe sú viaceré retrospektívne štúdie s analýzou kolorektál-

ných adenómov. V štúdiu z Leedsu autori rozdelili adenomatózne lézie podľa vzhľadu a veľkosti, pričom najčastejšie sa pozorovali polypoidné lézie (63 %), potom nasledovali ploché (34 %) a najzriedkavejšie boli ulceroidné lézie (3 %). U týchto sa však pozoroval najvyšší malígný potenciál až so 71 % rizikom malignizácie (napriek tomu, že sa jednalo len o malý počet pacientov). U polypov väčších ako 10 mm sa včasný karcinóm vyskytoval častejšie u plochých adenómov (24 %) ako u polypoidných adenómov zo stopkou (16 %) [3]. Neadenomatózne polypy ako hamartómy majú minimálny malígný potenciál a hyperplastické polypy sa považujú za benígne.

Na druhej strane riziko kolorektálneho karcinómu je mimoriadne vysoké u genetických ochorení, a to pri autozomálne dedičnej familiárnej adenomatóznej polypóze (100 %), hereditárnym non-polypóznym kolorektálnym

karcinómovom syndróme (HNPCC) (až 80 %), juvenilnej polypóze (od 20 do 60 %) a pri Peutz-Jeghersovom syndróme (do 40 %). Navyše riziko kolorektálneho karcinómu sú vystavení pacienti s chronickými (veľa rokov, ba až dekád trvajúcimi) nešpecifickými zápalovými ochoreniami – ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou, kedy riziko malignizácie je temer priamo úmerné dĺžke ochorenia. U týchto pacientov je možné pozorovať početné pseudopolypózne lézie, často s prítomnými dysplastickými až karcinomatóznymi drobnými ložiskami, ktoré navyše môžu byť prítomné iba v tesnej blízkosti uvedenej lézie [4].

Pred zahájením endoskopickej liečby fokálnych rektosigmoideálnych prekanceróznych lézií je nevyhnutné vyhodnotenie lézie z hľadiska rizikovosti. Medzi „nízko rizikové kritériá“ patria lézie limitované na mukózu, bez postihnutia regionálnych lymfatických

uzlín, elevované (I. typ) alebo ploché (IIa alebo IIb typ) s veľkosťou do 20 mm a s dobre diferencovaným histologickým gradingom G1 alebo G2. Naopak medzi „vysokorizikové kritériá“, ktoré prakticky vylučujú prípadnú endoskopickú liečbu, patria lézie so submukóznou inváziou, ulceratívneho vzhľadu (IIc alebo III. typ) a prítomná lokálna pozitivita lymfatických uzlín. Lézie väčšie ako 30 mm, ktoré sú nediferencované, resp. nízko diferencované s gradingom G3 a G4, sú považované taktiež za rizikové [5].

Invázia do submukózy je jednou z kľúčových otázok zhodnotenia efektivity endoskopickej liečby. Z endoskopického pohľadu sa považujú za bezpečné pre endoskopickú terapiu dysplastické lézie, TiS lézie (t. j. intramukózne karcinómy) a karcinómy v štádiu T1 (bez postihnutia muscularis propria). Pri submukóznom postihnutí (typ T1b) sa endoskopická liečba stáva komplikovanejšou. Invazivita proximálnej tretiny submukózy sa považuje za bezpečnú pre endoskopickú liečbu. Postihnutie strednej tretiny submukózy je spojené až v 30 % s lymfaticko-vaskulárnym postihnutím. S postihnutím distálnej tretiny submukózy toto riziko vzrastá až na 50 %! Niektorí autori definujú hĺbku invázie kvantitatívne, pričom za bezpečnú hranicu pre endoskopickú liečbu udávajú hĺbku postihnutia do 1 250 μ m [5]. Je len samozrejmé, že dôkladný predterapeutický staging s využitím transrektálnej ultrasonografie (TRUS), resp. MRI malej panvy predstavuje conditio sine qua non. Lézie typu T2 s inváziou do muscularis propria sú nevhodné pre endoskopickú liečbu a sú indikáciou pre chirurgické riešenie. Endoskopická liečba ako invazívna modalita je spojená s určitým rizikom, pričom najčastejšiu komplikáciu predstavuje krvácanie popisované od 0,6 do 14,8 %, zvyčajne zvládnuté endoskopicky, a to buď naložením endoklipov, alebo argón plazma koaguláciou (APC). Perforácia popisovaná od 0,4 do 4,6 % môže byť takisto riešená endo-

Tab. 1. Možnosti endoskopickej liečby včasných rektosigmoideálnych karcinómov.

A. Termálne metódy

1. endoskopická polypektómia – en bloc, piece meal
2. endoskopická resekcia (ER) • lift and cut metóda
• nasávací metóda
3. endoskopická submukózna disekcia – ESD
4. transanálna endoskopická mikrochirurgia – TEM
• chirurgická doména
5. argón plazma koagulácia – APC
6. termálny laser – Nd YAG, KTP
7. monopolárna elektrokoagulácia (hot biopsy)
8. bipolárna elektrokoagulácia

B. Netermálne metódy

1. fotodynamická terapia s použitím senzitizerov:
 - δ -aminolevulová kyselina (5-ALA)
 - fotofrín
 - MTHPc (Foscan)

C. Chemické metódy

1. injekcia etanolu

D. Kombinácie uvedených techník

skopicky s naložením klipov, resp. chirurgicky [2].

V súčasnosti máme k dispozícii pomerne širokú škálu endoskopických modalít liečby včasných rektosigmoideálneho karcinómu, resp. prekanceróznych lézií. Endoskopické metódy môžeme rozlíšiť do viacerých skupín ako termálne, non-termálne, chemické a kombinácie uvedených [3] (tab. 1).

Klasická endoskopická polypektómia sa vykonáva buď en bloc, alebo piece meal technikou (t. j. postupným zrezávaním polypu po častiach), ktorá je pomerne často využívaná pri odstraňovaní širokobázických polypov [7]. **Endoskopická mukozálna resekcia (EMR)** sa vykonáva podľa typu lézie, a to buď nasávacou technikou cez priehľadný cylinder (táto technika je však skôr používaná pri odstraňovaní lézií v proximálnej časti tráviaceho traktu), alebo tzv. lift and cut metódou s predterapeutickou injekciou, a tým aj zdvihnutím lézie, ktorá sa takýmto spôsobom oddelí od muscularis propria. Ako injekcia sa používa najčastejšie fyziologický roztok so zriedeným adrenálnom, ale aj 10% glycerol, hydroxymetylcelulóza,

nátrium hyaluronát a pomerne často sa využíva aj chromoendoskopické rozlíšenie. Nevýhodou fyziologického injekčného roztoku je jeho rýchle vstrebávanie. Zvyčajná dávka submukózneho injekčného roztoku sa pohybuje od 2 do 30 ml. Kontraindikáciou EMR liečby je neprítomnosť tzv. lifting sign, čo znamená inváziu lézie do hlbších štruktúr steny rektosigmoidea. Po získaní, resp. objavení sa „lifting sign“ lézia odstráni buď s polypektomickou slučkou a s kliešťami (tzv. lift and cut metóda), alebo s použitím trojuholníkovitého noža. Pri voľbe EMR lézia by mala byť do veľkosti 20 mm, ohraničená na mukózu, pričom by nemala presahovať 1/3 endoluminálnej cirkumferencie. Z uvedených dôvodov je pri EMR technike optimálne používať dvojkanálový kolonoskop. Postterapeutické krvácanie je pri EMR popisované od 1 do 45 % a perforácia od 0,3 do 0,5 %.

V poslednom čase sa do popredia dostala aj metóda hlbšieho odstraňovania lézie vrátane submukózy, tzv. **endoskopická submukózna disekcia (ESD)**, ktorá je časovo náročnejšia a spojená s vyšším rizikom komplikácií ako EMR. Postterapeutické komplikácie sa popisujú od 4 do 10 %, čo je

prakticky desaťnásobok voči EMR. Na druhej strane ESD je spojená s vyšším percentom en bloc resekcii a s nižším percentom rekurencií voči EMR [8,9].

Ďalšou termálnou metódou je **bipolárna elektrokoagulácia** alebo tzv. heat probe koagulácia. K monopolárnym termálnym technikám patrí **deštrukcia pomocou „horúcej biopsie“ a nekontaktná metóda argón plazma koagulácie** (APC). Táto je, spolu s bipolárnou koaguláciou, prakticky najčastejší endoterapeutický výkon v uvedených indikáciách [7].

Nd YAG laserová liečba sa v súčasnosti používa oveľa zriedkavejšie ako v poslednej dekáde. Akronym Nd YAG predstavuje štruktúru kryštálu tvoriaceho laserový lúč: neodýmium-ytrium-aluminium-garnet. Optickým vláknom terapeutická svetelná dávka sa pohybuje v rozmedzí od 50 do 80 W. Bezprostredne pozorovaný biologický efekt (závislý od dávky) začína od koagulácie, cez karbonizáciu, až po úplnú vaporizáciu tkaniva. Zvyčajne sa terapeutický efekt dosiahne počas 1 alebo 2 ambulantných „sedení“, pričom interval medzi nimi sa pohybuje od 7 do 10 dní. Efektivita laserovej liečby sa pohybuje od 74 do 87 %. Medzi komplikácie patrí minimálne postterapeutické krvácanie (od 3,5 do 4,5 %) a zriedkavá perforácia (od 0,6 do 1,2 %) [11].

Argón plazma koagulácia (APC) je nekontaktnou termálnou metódou. S použitím monopolárnej wolfrámovej elektródy argónový lúč sa ionizuje s vytvorením argónového plazma lúča, ktorý bezprostredne účinkuje na biologické tkanivo. Obdobne ako u laseru môžeme pozorovať „dose dependentný“ účinok ako koaguláciu, exsikáciu a deštrukciu tkaniva. Pre svoju menšiu hĺbkovú penetráciu (do 2–3 mm) je APC považovaná za bezpečnejšiu terapeutickú alternatívu pre malé lézie voči klasickému laseru. Na druhej strane, na dosiahnutie analogického efektu je potrebný väčší počet terapeutických sedení. Hlavné indikácie pre APC predstavujú ploché adenómy, následná liečba inkomplet-

ných polypektómií, ako aj prítomná laterálne sa šíriaca recidivujúca, resp. reziduálna lézia na okraji pôvodnej lézie [12,13]. Výhody APC voči Nd YAG laseru sú hlavne jednoduchšie ovládanie, vyššia bezpečnosť, nižšia cena spojená s nižšími nákladmi.

Fotodynamická liečba (PDT) je založená na reakcii cytotoxického atomárneho kyslíku v nádorových bunkách. Tento sa tvorí po predchádzajúcom podaní fotosenzitizujúcej látky s jej predilekčnou koncentráciou v nádorovom tkanive a s následným osvetlením monopolárnym svetlom príslušnej vlnovej dĺžky, ktorá je optimálnou pre danú fotosenzitizujúcu látku. Fotosenzitizujúce látky predstavujú buď analógy porfyrínu (hlavne hematoporfyrín – Fotofrin), intermediárne produkty metabolismu hemu (δ-aminolevulová kyselina – ALA), alebo vysoko fotosenzitívne chloríny (najmä meta-tetrahydroxyfenylchlorín – mTHPc – Foscan). Všetky tieto fotosenzitizátory majú svoju maximálnu citlivosť v červenom spektre (s vlnovými dĺžkami 630, resp. 650 nm). Po intravenóznom podaní (Fotofrinu alebo Foscanu) ich maximálna koncentrácia v nádorovom tkanive sa objaví po 2–4 dňoch. Naopak pri perorálnom podávaní ALA (60 mg/kg váhy) môžeme jej maximálnu koncentráciu v nádorovom tkanive pozorovať už po 5 hod. Terapeutické zakončenie skleneného vlákna (vedeného cez pracovný kanál kolonoskopu) môže byť modifikované podľa charakteru lézie buď na intersticiálnu, bodovú, alebo difúziu terapiu. PDT je netermálna liečebná modalita s dávkami len 100 až 200 mW, zatiaľ čo celková terapeutická dávka sa počas jedného sedenia pohybuje od 450 do 500 J. Fotofrin má hlbší penetrujúci účinok (asi do 5 mm), avšak jeho hlavnou nevýhodou je až 1 mesiac trvajúca kožná hypersenzitivita exponovaných častí, nemožnosť opakovania liečby, ako aj pomerne vyššia cena. ALA (preparát Levulan) má síce povrchovejší efekt (do 2 mm), avšak medzi jeho výhody patrí krátkodobá, len 2-dňová kožná foto-

senzitivita, možnosť opakovania liečby a relatívne nízka cena. Vysoko efektívny mTHPc – Foscan pre svoje pomerne závažné vedľajšie účinky stratil FDA odobrenie pre liečbu lézií tráviacej trubice a v súčasnosti sa s pomerne veľkým úspechom používa v oblasti nádorov hlavy a krku [15].

Endoskopická mukózna resekcia, polypektómia en bloc alebo piece meal predstavujú terapeutické metódy voľby pre vizualizované unifokálne rektosigmoideálne lézie. Termálne ablatívne techniky sú indikované pre ploché adenómy a ako následná liečebná modalita po inkompletnej EMR alebo piece meal polypektómii. Fotodynamická liečba s ALA je efektívna pri multifokálnych léziách typu „field change disease“ a tiež v kombinácii či už s EMR, alebo s ablatívnymi technikami ako APC. Uvedené endoskopické metódy sa vykonávajú ambulantne, pričom krátkodobá (zvyčajne jednodňová) hospitalizácia je pomerne zriedkavá. Postterapeutické endobioptické kontroly sú indikované v intervaloch po 3 a 6 mesiacoch, 1krát ročne (prvé 3 roky) a následne po 3, resp. 5 rokoch. Endorektálna sonografia (TRUS) alebo MRI, ako aj hladiny onkomarkrov (CEA a Ca 19-9) sú súčasťou postterapeutického sledovania [16].

V súčasnosti kombinácia uvedených techník „šitá na mieru“ daného pacienta podľa charakteru lézie sa považuje za najefektívnejší spôsob liečby prekanceróz a včasných rektosigmoideálnych karcinómov.

Literatúra

1. Pleško I, Obšitníková A. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike v r. 1999. Národný onkologický register 2002; 37.
2. Piedbois P, Buyse M. Recent meta-analysis in colorectal cancer. Cur Opin Oncol 2000; 12: 362–637.
3. Skibber JM, Minsky PM et al. Cancer of the Colon. 1216–1270. In: Cancer: Principle and Practice in Oncology. New York-London: Lippincot Williams 2000.
4. Tamura I, Ohkawauchi K, Yokohama Y et al. Indications and Techniques for Endoscopic Mucosal Resection in the Lesions

of A Colorectal Tumor. Digestive Endoscopy 2003; 15: S39–S43.

5. Deinlein P, Reulbach U, Stolte M et al. Risikofaktoren der lymphogenen Metastasierung von kolorektalen pT1-Karzinomen. Pathologie 2003; 24: 387–393.

6. Dancygier H, Lightdale C. Endosonography in Gastroenterology. Stuttgart: Thieme 1998: 248–251.

7. Dítě P, Špičák J, Bureš J et al. Nové trendy v digestivní endoskopické diagnostice a léčbě. Praha: Grada Publishing 2000: 283–287.

8. Rembacken BD, Gotoda T, Fujii Z. Endoscopic mucosal resection. Endoscopy 2003; 33: 709–718.

9. Sakal P, Filho FM, Irya K et al. An endoscopic technique for resection of small gastrointestinal carcinomas. Gastrointest Endosc 1996; 44: 65–68.

10. Feitoza AB, Gostout CJ, Burgart LJ et al. Hydroxypropyl methylcellulose: A better submucosal fluid cushion for endoscopic mucosal resection. Gastrointest Endosc 2003; 57: 41–47.

11. Mlký P, Makovník P, Májek J et al. Laserová a fotodynamická léčba kolorektálního karcinomu. Abstrakt III, VDOG 2002.

12. Farin G, Grund KE. Technology of argon plasma coagulation with particular regard to endoscopic application. Endoscop Surg Allied Technol 1994; 2: 71–77.

13. Ginsberg GG, Barkun AN, Bosco JJ et al. The argon plasma coagulation: technology status evaluation report. Gastrointest Endoscopy 2002; 55: 807–810.

14. Bown SG, Lovat LB. The biology of photodynamic therapy in the gastrointes-

tinal tract. Gastrointest Endosc Clin N Am 2000; 10: 533–550.

15. Mlký P, Messmann H, Regula J et al. Photodynamic therapy for gastrointestinal tumours using three photosensitisers: ALA induced PP IX, Photofrin and mTHPc – A Pilot Study. Neoplasma 1998; 45: 157–161.

16. Schollmerich JW, Schmieg H. Leitfa-den kolorektales Karzinoms. Uni med Bremen-London-Boston 2000: 147–167.

prof. MUDr. Peter Mlký, CSc.

www.ousa.sk

e-mail: pmlky@ousa.sk

Doručeno do redakce: 26. 9. 2011

www.klinickaonkologie.cz