

MULTIPLA ADENOM-KARCINOM SEKVENCA DEBELOG CREVA PRIKAZ BOLESNIKA

Vladeta Nedeljković¹, Ljubiša Acimović¹, Dragan Čanović¹, Biljana Veljković², Vesna Stanković³

¹Hirurška Klinika, Klinički centar Kragujevac

²Interna klinika, Klinički centar Kragujevac

³Centar za patologiju, Klinički centar Kragujevac

MULTIPLE ADENOMA-CARCINOMA SEQUENCE OF LARGE BOWEL CASE REPORT

Vladeta Nedeljković¹, Ljubisa Acimović¹, Dragan Canovic¹, Biljana Veljkovic², Vesna Stankovic³

¹Surgical Clinic, Clinical Center Kragujevac

²Department of Gastroenterology, Clinical Center Kragujevac

³Department of Pathology, Clinical Center Kragujevac

SAŽETAK

Jedan od najvažnijih, fundamentalnih koncepta u kolo-proktološkoj onkologiji koji se pojavio poslednjih godina je koncept adenom-karcinom sekvence. Tim konceptom je obuhvaćena stepenasta progresija od normalnog epitela, preko displazičnog epitela do karcinoma sa akumulacijom multiplih, klonalnih, genetskih alteracija. Široko je prihvaćeno stanovište da adenom-karcinom sekvenca predstavlja proces kojim nastaje kolorektalni karcinom u većini slučajeva, ali ne u svim. U prikazanom slučaju, klinički i histopatološki je potvrđeno postojanje tog mehanizma karcinogeneze. Dalja epidemiološka, klinička, imunohistohemijska i genetska ispitivanja treba da daju odgovore po pitanju tretmana polipoze kolona i praćenja takvih pacijenata zbog prevencije razvoja kolorektalnog karcinoma.

Ključne reči: adenom-karcinom sekvenca, polipoza, kolorektalni karcinom, karcinogeneza

ABSTRACT

One of the most important, fundamental concepts in coloproctological oncology to emerge in recent years has been the adenoma - carcinoma sequence. This concept involves the stepwise progression from normal to dysplastic epithelium to carcinoma, with the accumulation of multiple, clonally genetic alterations. It is widely accepted that the adenoma-carcinoma sequence represents the process by which most, if not all, colorectal cancers arise. In the case shown, the presence of that concept of carcinogenesis was clinically and histopathologically confirmed. Further epidemiological, clinical and immunohistochemical investigations will provide answers to the question about the treatment of colon adenomas and follow-up of these patients in prevention of the development of colorectal cancer.

Key words: adenoma-carcinoma sequence, polyposis, colorectal cancer, carcinogenesis

UVOD

Karcinomi debelog creva (kolon i rektum) su među najčešćim malignim lezijama ljudske populacije. Kod muškaraca su na trećem mestu po učestalosti, a kod žena na drugom (iza karcinoma dojke). Petogodišnje preživljavanje obolelih od karcinoma debelog creva se kreće od 61% do 43% u USA, 52% do 46% u Kanadi, 42% do 31% u Zapadnoj Evropi i Indiji, 38% do 32% u Kini i ispod 30% u zemljama Istočne Evrope i Balkana (1, 2, 3, 4).

Osnovni element u etiologiji kolorektalnog karcinoma je proces genetskih promena u epitelnim ćelijama mukoze kolona (5). Specifični epidemiološki faktori (stres, hipoksija, redukovan unos glukoze i drugih nutrijenata, familijarna predispozicija za mutagene

efekte, meso u ishrani, žučne kiseline, smanjen unos minerala i vitamina kao i promena pH fecesa) dovode do inicijacije procesa karcinogeneze u mukozi debelog creva (6). Proces genetskih promena u mukozi kolona i rektuma se ispoljava hroničnim progresivnim razvojem lezija mukoze označenim pojmom adenom-karcinom sekvenca (7-16).

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent star 63 godine, muškarac, javlja se zbog povremenog krvavljenja iz debelog creva, sa primesama krvi i sluzi u stolici praćenih osećajem nepotpune ispražnjenosti, nadutosti i tenezama. U anamnezi nema podataka o hereditetu. Kliničkim pregledom na 3 cm od anokutane linije tumor na peteljci veličine oko

2 cm. Anorektoskopija-na 4 cm od anokutane linije na 7 do 9 sati infiltrativna promena u prečnika oko 2 cm (biopsija- adenocarcinoma kolonis invasivum srednje diferentovan tip hist. gradus II, nuklearni gradus II). Do 30 cm sluznica rektuma i sigme b.o.Irigografski divertikuloza kolona,na ascendentnom kolonu ispod hepaticne fleksure stenozantna promena koja inkompletno obstruiše lumen.

Kolonoskopija - na 45 cm vegetantna promena koja opstruiše 1/3 lumena (biopsija- fragmenti tubularnog adenoma sa displazijom žlezdanog epitela umerenog stepena). Dalji pregled nije urađen zbog loše saradnje pacijenta. Ultrazvučna dijagnostika i rentgen dijagnostika bez viđenih patoloških promena na ciljnim organima.

U urađenim biohemijskim i hematološkim analizama vrednosti bez odstupanja od referentnih, tumorski markeri CA 19-9 - 2.0 IU/ml, CEA 9.84 mg/ml.

Analiza fagocitne funkcije pokazuje odsustvo ćelija i aktivnosti Mo/Mf loze i prisustvo polimorfonuklearnih makrofaga koji pokazuju povišeni broj uz očuvanu funkciju (Tabela 1).

Nakon kliničke obrade pacijenta, isti se prikaže onkološkom konzilijumu za digestivni trakt, sa odlukom o radikalnom operativnom lečenju. Posle standardne preoperativne pripreme kolona uradi se operativni zahvat. Operativno se učini subtotalna kolektomija sa latero-lateralnom ileorektoanastomozom i limfadenektomijom. U istom aktu transanalno urađena ekscizija polipa rektuma do mišićnog sloja.

Rana primarno zarasta, uspostavljena digestivna funkcija od 4-og dana posle operacije sa povećanom frekvencom pražnjenja (4-5 stolica dnevno). Pacijent u dobrom opštem stanju otpušten iz bolnice.

Nakon histopatološke analize doneta konzilijarna onkološka odluka da se dalje lečenje nastavi adjuvatnom postoperativnom zračnom terapijom karlice i hemioterapijom.

PATOHISTOLOŠKA ANALIZA

Resecirani deo završnog tankog creva i deo debelog creva u dužini od 81 cm (Slika 1). Na 21. cm od proksimalne linije resekcije (Slika 2), nalazi se divertikulum promera 20 mm, a neposredno na njegovoj proksimalnoj ivici ulcerovegetantna promena 40x50 mm sivkastosmeđe boje sitnozrnaste površine, koja infiltriše sve slojeve zida creva do okolnog masnog tkiva. Na 11. cm od distalnog kraja resekcije (Slika 3) nalazi se krvlju podlivena sluznica sa prisutnom polipoidnom

promenom režnjevite površine, mekane konzistencije, tamno crvene boje. Duž cele dužine reseciranog creva prisutni su divertikulumi a sluznica je beličasto zrnasta somotastog izgleda jasno izraženih nabora.Drugi preparat je polipoidna promena promera oko 20 mm, trošne građe, režnjevita, mekana, sivobeličaste boje.

Patohistološki nalaz:

I - Promena na ascendentnom kolonu (Slika 5-1 do 5-4) - Adenocarcinoma coli invasivum, srednje diferentovan tip, histološki gradus II, Nuklearni gradus I. Na serijskim presecima tumora prisutna je umereno izražena dezmozoplazija strome kao i limfocitni stromalni infiltrat sa naglašenim poljima mestimične nekroze. U poslatom limfnom čvoru sa mezotransverzuma na ishodištu srednje količne arterije nisu prisutni sekundarni depoziti. Ostali limfonodusu bez znakova maligne invazije sa znacima hroničnog limfadenitisa i umereno izraženom sinus histiocitozom. Stadijum B po Dukes-u.

Divertikuloza coli. Adenoma tubulovilosum sa displazijom epitela lakog do umerenog stepena.

II - Promena na rektumu (Slika 6-1 do 6-3 i slika 3) - Adenocarcinoma recti srednje diferentovan tip (Hgr. II, Ngr.I). Tumor infiltriše zid creva do unutrašnjeg dela mišićnog sloja. Tumor pokazuje umerenu dezmozoplaziju strome kao i umereni limfocitni infiltrat u istoj sa manjim poljima nekroze. Stadijum B po Dukes-u.

DISKUSIJA

Proučavanjem genetskih promena kog familijarne adenomatoze-polipoze, ulceroznog kolitisa, Peutz-Jeghers-ovog sindroma, sindroma juvenilne polipoze, kao i kod hereditarnih nepolipoznih kolorektalnih karcinoma-HNPCC (od eng. Hereditary nonpolyposic colorectal cancer), potvrđena je uloga APC-tumor supresornog gena (od eng. Adenomatosis polyposis coli, lokalizovan na 5q hromozomu) u kancerogenezi (17,18), odnosno da je somatska APC mutacija rani i izgleda početni uslov za razvoj adenoma odnosno karcinoma (slika 7). Uloga ovog proteina se dovodi u vezu sa regulacijom ćelisko-ćeliske athezije, ćeliske migracije i posebno apoptoze (19). Kod takozvanog sporadičnog kolorektalnog karcinoma u oko 15% se uočavaju promene na 2q hromozomu označene kao gubitak alela divljeg tipa HNPCC ili MSI (od eng. microsatellite instability) odnosno javlja se RER+ fenotip (od eng. replication error-positive fenotip) (20,21). U 50% kolorektalnih karcinoma većih od 1 cm je identifikovan K-ras protoonkogen, a utvrđena je veza između pris-

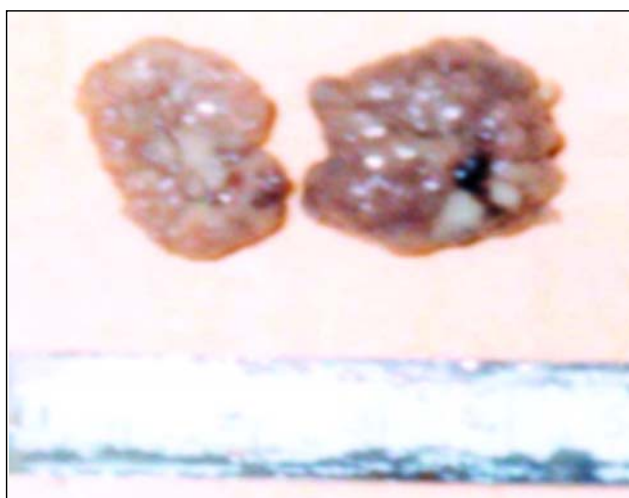
HISTOPATOLOŠKA ANALIZA



Slika 1 Preparat kolona u celini



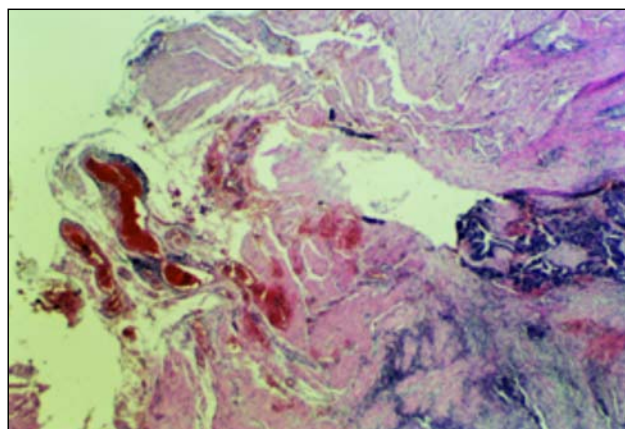
Slika 2 Tumor na ascendensu sa divertikulomom



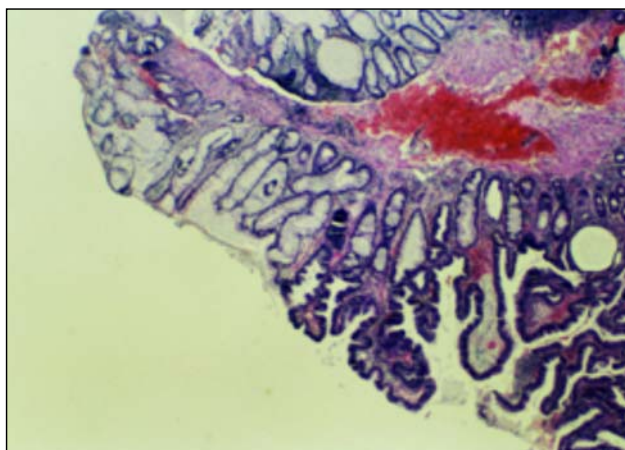
Slika 3 Tumor ekscidiran iz rektuma



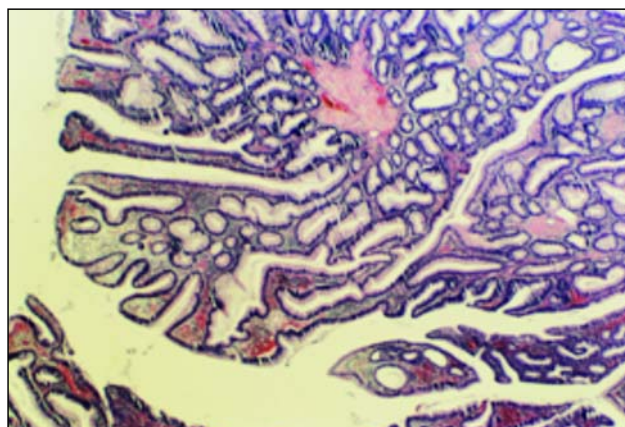
Slika 4 Polip na descendentnom kolonu



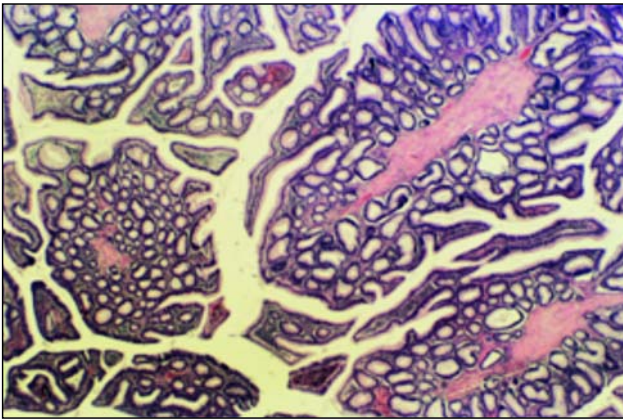
Slika 5-1 Normalna sluznica divertikuluma prelazak u adenoma



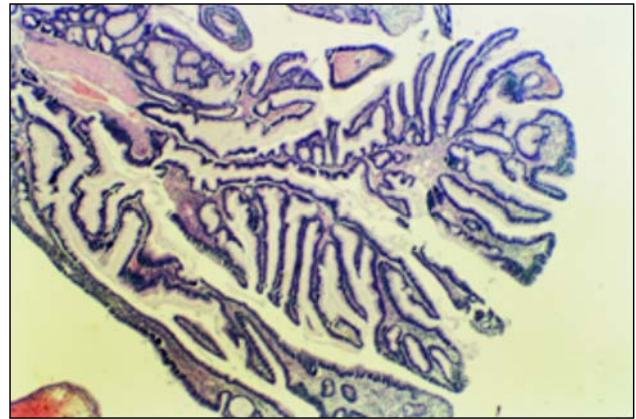
Slika 5-2 Čist adenom



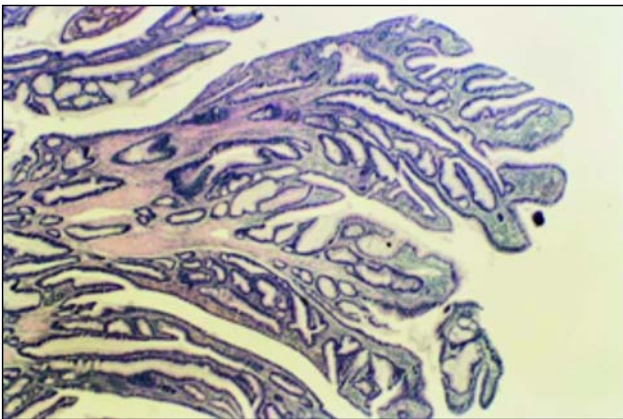
Slika 5-3 Normalna sluznica divertikuluma kolona - prelazak u karcinom



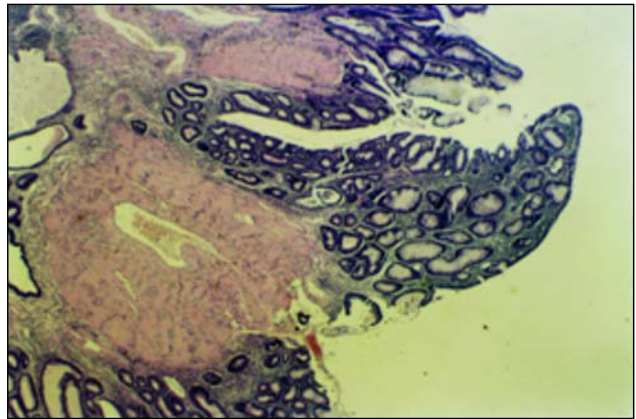
Slika 5-4 Karcinom ascendensa



Slika 6-2 Normalna sluznica rektuma prelazak u adenom



Slika 6-1 Normalna sluznica rektuma

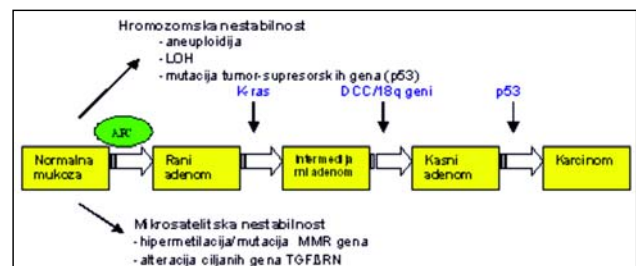


Slika 6-3 Adenom rektuma- prelazak u karcinom

ustva K-ras mutacija u adenomatoznim polipima i njihovoj progresiji ka karcinomu (25,26). K-ras igra kritičnu ulogu u signalnoj transdukciji receptora faktora rasta kao što je epidermalni faktor rasta (22,23,24) odnosno utiče na rast malih kolorektalnih adenoma ali i na ostvarivanje potpunog neoplazmatskog fenotipa u nastalom karcinomu. Kritični prelazak kolorektalnih adenoma u karcinom je gubitak p53 funkcije odnosno apoptoze (23,27-29). Prisutnost divljeg tipa p53 se registruje u 70-75% kolorektalnih karcinoma. Kod 60-70% kolorektalnih karcinoma i posebno kod velikih tubuloviloznih adenoma sa fokusnim karcinomom (23,24), a skoro u 90-100% metastaza u jetri porekla kolorektalnih karcinoma je utvrđen gubitak heterozigotnosti na 18q hromozomu (30,33), odnosno tumor supresornom genu označenom kao DCC gen (od eng. delated in colorectal cancer) ili DPC4(SMAD4) (31,32).

Pod dejstvom naznačenih endogenih i egzogenih onkogenih kao i u interakciji sa ćelijama tkiva kolorektuma odnosno sa udaljenim ćelijama i tkivima, epitelne ćelije mukoze kolona i rektuma prolaze kroz niz genetskih promena koje rezultiraju malignim fenotipom

ovih ćelija. Ovaj proces označen kao adenom-karcinom sekvenca je dugotrajan, a rezultira sposobnošću maligne ćelije da metastazira (limfogeno, hematogeno). Prisustvo leukocita u i oko karcinomskog tkiva dokazuje interakciju između maligne ćelije i leukocita (34-36).



Slika 7 - Genetska šema kolorektalne karcinogeneze (37)

ZAKLJUČAK

Poslednjih 10 godina razumevanje mehanizma kolorektalne tumorogeneze je rapidno napredovalo i nova znanja su ojačala validnost koncepta adenom-kar-

cinom seknevca. Takođe, utvrđen je stav oko polipektomija i praćenja posle polipektomija. Međutim, naša saznanja vezana za to, ostaju i dalje nekompletna, te je stoga tretman kolorektalnog karcinoma i dalje suboptimalan. Poznato je da mali broj adenoma, ne svi, progredira do karcinoma, a dalji cilj je egzaktno utvrđivanje te subpopulacije u grupi nosilaca polipa. Značajni napredak se vidi u utvrđivanju standardnog panela genetskih abnormalnosti, odnosno genetskih markera visokog rizika, na osnovu kog bi se u prospektivnim studijama došlo do tačnog zaključka kod kojih pacijenta treba očekivati recidiv ili progresiju posle polipektomije. Nova molekularna ispitivanja treba da daju, u svetlu postojećih otkrića, dalja razjašnjenja strukture, funkcije i interakcija između ključnih gena. Takođe, sa namerom da se stekne izbalansirana slika o genetskim promenama, koje prethode kolorektalnom karcinomu, imperativno je dalje ispitivanje na molekularnom, hromozomskom i ćelijskom nivou, gde će se interpretacijom pojedinačnih otkrića i njihove međusobne povezanosti povećati sigurnost i preciznost procedura primenjenih u kliničkom pristupu kolorektalnom karcinomu.

LITERATURA

1. Silverberg E, Boring CC, Squire TS. Cancer statistics. *CA* 40: 9-26, 1990.
2. Hill GB, Laidlaw J, May J et al. Canadian Cancer Statistics 1990 Toronto; National Cancer Institute of Canada, 1990.
3. Ries L, Kosary CL, Hankey BF et al. SEER Cancer Statistic Review 1973-1995. Bethesda: National Cancer Institute, 1998.
4. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54 (4): 5
5. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525.
6. Longnecker MP, Chen MJ, Probst-Henschel NMH et al. Alcohol and smoking in relation to prevalence of adenomatous colorectal polyps detected at sigmoidoscopy. *Epidemiology* 1996; 7:275.
7. Gilberston VA. Proctosigmoidoscopy and polypectomy in reducing the incidence of rectal cancer. *Cancer* 1974; 34:936.
8. Murakami R, Tsukuma H, Kanamori S, et al. Natural history of colorectal polyps and the effect of polypectomy on occurrence of subsequent cancer. *Int J Cancer* 1990; 46: 159.
9. Winawer SJ, Janber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329:1997.
10. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36:2251.
11. Fenoglio CM, Lane N. The anatomical precursor of colorectal carcinoma. *Cancer* 1974; 34 (Suppl): 819.
12. Hamilton SR. Pathology and biology of colorectal neoplasia. In: Zoung GP, Rozen P, Levin B. eds. Prevention and early detection of colorectal cancer. London: WB Saunders, 1996: 3.
13. Burt RW, Samowitz WS. The adenomatous polyp and the hereditary polyposis syndromes. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 17: 657.
14. Rustgi AK. Hereditary Gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromas. *N Engl J Med* 1994; 331: 1694.
15. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE et al. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987; 93:1009.
16. Ekblom A, Helmick C, Zack M. et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228.
17. Kinuzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159.
18. Polakis P. The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1332:F127.
19. Bienz M. APC: The plot thickens. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9:595.
20. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of proximal colon. *Science* 1993; 260: 816.
21. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993; 363:558.
22. Bos JI. Ras oncogenes in human cancer: a review (published erratum appears in *Cancer Res* 1990; 50:1352). *Cancer Res* 1989; 49: 4682.
23. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton S, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525.
24. Rashid A, Zahurak M, Goodman SN, et al. Genetic epidemiology of mutated K-ras proto-oncogene, altered suppressor genes, and microsatellite instability in colorectal adenomas. *Gut* 1999; 44: 826.

25. Miyaki M, Seki M, Okamoto M, et al. Genetic changes and histopathological types in colorectal tumors from patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 1990; 50: 7166.
26. Ohnishi T, Tomita N, Monden T, et al. A detailed analysis of the role of K-ras gene mutation in the progression of colorectal adenoma. *Br J Cancer* 1997; 75:341.
27. Baker S, Fearon ER, Nigro J, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989; 244: 217.
28. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, et al. P53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1990; 50: 7717.
29. Greenblatt MS, Benett WP, Hollstein M, et al. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855.
30. Ookawa K, Sakamoto M, Hirohashi S, et al. Concordant p53 and DCC alterations and allelic losses on chromosomes 13q and 14q associated with liver metastases of colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 1993; 53:382.
31. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 1990; 247:49.
32. Cho K, Fearon ER. DCC - linking tumor suppressor genes and altered cell surface interactions in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 1995; 5:72.
33. Jernvall P, Makinen MJ, Karttunen TJ, et al. Loss of heterozygosity at 18q21 is indicative of recurrence and therefore poor prognosis in a subset of colorectal cancers. *Br J Cancer* 1999; 79: 903.
34. Kelly PMA. Investigations of human mononuclear phagocyte system using the mononuclear antibody system using the monoclonal antibody EBM/11. *Diss. Abstr. Int.* 1990; 50(6): 2829.
35. Roska AK, Lipsky PE. Monocytes and macrophages. In: Kelly WN, et al. Eds. *Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, Pa. WB Saunders CO, 1989; pp 346-366.
36. Traves AJ, Horowitz A, Biran S, Brufman G, Fuks Z. Comparison of the response to PHA and suppressor macrophage function in different age groups of cancer patients and health controls. *Cancer*, 1981; 48:2606-2611.
37. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.