

Badanie cytologiczne płynu z otrzewnej w raku jelita grubego i konsekwencje kliniczne obecności komórek nowotworowych

Tomasz Jastrzębski¹, Kamil Drucis¹, Tomasz Polec¹, Wojciech Biernat², Janusz Jaśkiewicz¹

1 - Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

2 - Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Tomasz Jastrzębski

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Gdański Uniwersytet Medyczny

80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7

Tel. 58 3492 440, e-mail: jasek@gumed.edu.pl

Streszczenie:

Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów w Polsce zarówno u mężczyzn jak i kobiet. Roczna zachorowalność wynosi łącznie ponad 8,5 tysiąca. Umieralność przekracza 75%. Jedną z przyczyn tego stanu jest występowanie wznowy miejscowej u ponad 10% chorych leczonych operacyjnie z zamiarem wyleczenia.

Ocena obecności komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach z otrzewnej, pozwala na wyodrębnienie chorych z grupy ryzyka wznowy miejscowej i wdrożenie odpowiedniego leczenia, np. poprzez zastosowanie zabiegu dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii. Działanie to może pozwolić na uzyskanie wyników porównywalnych do wyników leczenia chorych z rakiem jelita grubego bez obecności komórek nowotworowych w płynie z otrzewnej.

W pracy dokonano oceny piśmiennictwa związanego z tym zagadnieniem oraz przedstawiono techniczne aspekty oceny obecności komórek nowotworowych w płynie z jamy otrzewnej. Praca stanowi merytoryczny zarys badania klinicznego, zaproponowanego do wspólnych badań wieloośrodkowych.

Summary:

Colorectal cancer remains one of the most common malignancies in both Polish male and female patients. Incidence is estimated to be over 8500 and mortality over 75%. One of the main causes of high mortality is 10% risk of local recurrence after radical surgery. Presence of cancer cells in peritoneal fluid or washing may distinguish subgroup of patients that benefit from proper adjuvant treatment as hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, that may improve the results of treatment in this subgroup comparatively to patients without cancer cells in peritoneum. Article is a draft of suggested multicentric study.

Wstęp

Rak jelita grubego znajduje się na 3 miejscu pod względem zachorowań w Polsce u mężczyzn i na 7 miejscu u kobiet. W ilości zgłoszonych zachorowań na ten rodzaj nowotworu, umiejscowionego wewnątrzotrzewnowo (tzn. nie biorąc po uwagę zachorowań na raka odbytnicy) daje to odpowiednio 4468 nowych zachorowań u mężczyzn i 4057 zachorowań u kobiet w roku 2006 [1]. Łączna suma nowych zachorowań na wewnątrzotrzewnowego raka jelita grubego przekracza 8,5 tysiąca i jest prawdopodobnie większa ze względu na niedoszacowanie wynikające z niepełnej zgłaszalności zachorowań. Niestety,

przewidywania co do ilości nowych zachorowań na ten nowotwór nie są pocieszające, gdyż obserwowany stały wzrost zachorowalności na raka jelita grubego od około 15 lat ulega zwiększeniu.

Pod względem umieralności na ten nowotwór w 2006 roku odnotowano 3427 zgonów u mężczyzn i 3145 u kobiet, co stanowi odpowiednio 76,7% i 77,5% zgonów w stosunku do ilości nowych zachorowań [1]. Dane te nie mówią nam wprost o rokowaniu w raku jelita grubego, gdyż porównane są dane dotyczące zachorowań w roku 2006 zaś ilość zgonów dotyczy zachorowań w poprzednich latach, zaś wzrastający trend zachorowań też nie pozwala na wyciągnięcie wniosków odnośnie rokowania, jednak daje to ogólny pogląd na problem związany z leczeniem i rokowaniem u chorych z rakiem jelita grubego. Nie ma znaczenia podawanie wskaźników wyleczeń według danych z piśmiennictwa, zwłaszcza amerykańskiego, gdyż, jak pisze prof. Nowacki „W Polsce, w porównaniu z innymi krajami rozwiniętymi, wskaźnik śmiertelności jest wręcz dramatycznie wysoki i wynosi dla obu płci 0,83, co uproszczeniu oznacza, że mniej niż 20% chorych na nowotwory złośliwe jelita grubego jest trwale wyleczonych, podczas gdy w USA odsetek wyleczeń sięga 60%” [2]. Szansą na poprawę rokowania są badania przesiewowe i wczesne wykrywanie, jednak problemem jest optymalne leczenie chorych zgłaszających się z zaawansowanymi miejscowo nowotworami raka jelita grubego, których nadal jest większość. O ile postępowanie w przypadku przerzutów do wątroby jest określone i dyskutowane, o tyle wznowa miejscowa i rozsiew wewnątrztrzewnowy stanowi nadal sytuację, w której rokowanie jest niepomyślne.

Przerzuty do otrzewnej w raku jelita grubego występują u około 13%-26% [3,4]. Zasady postępowania są w przypadku obecności synchronicznych przerzutów do otrzewnej określone i wykonywane przez wiele uznanych ośrodków, co ma wyraz w opublikowanych w roku 2006 zaleceniach dotyczących tego zagadnienia [5]. Zasadniczym elementem warunkującym powodzenie leczenia przerzutów do otrzewnej jest uzyskanie jak największej cytoredukcji tkanki nowotworowej zarówno w odniesieniu do guza (resekcja radykalna) jak i zmian w otrzewnej, co określa się według skali zaproponowanej m.in. przez Sugarbakera [6].

Im większa cytoredukcja, tym lepsze wyniki leczenia za pomocą dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (*ang. Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy* – HIPEC). Uzyskanie całkowitej cytoredukcji i wykonanie zabiegu HIPEC pozwala na uzyskanie 5-letnich przeżyć na poziomie 37%-55% u chorych z rakiem jelita grubego z synchronicznymi przerzutami do otrzewnej, podczas gdy wykonanie tej procedury bez całkowitej redukcji nie dało satysfakcjonujących wyników (brak 5-letnich przeżyć) [7, 8]. Jednak zakres cytoredukcji i peritonektomii wpływa znacząco na ilości jakość powikłań związanych z HIPEC. Im mniejszy zakres cytoredukcji, tym zarówno rokowania odnośnie przeżycia odległego jak i okresu wolnego od wznowy nowotworu są lepsze zaś ilość powikłań związanych z zabiegiem mniejsza [9].

Problem przerzutów do otrzewnej w resekcyjnym raku jelita grubego jest znaczący, gdyż sytuacja ta dotyczy ponad 10% chorych leczonych z pierwotnym zamiarem wyleczenia, bez makroskopowej obecności zmian w otrzewnej [3]. W skali Polski dotyczy to grupy ponad 850 chorych. Zastosowanie profilaktycznego zabiegu HIPEC, jak to proponuje Garofalo i Piso w przypadku raka żołądka [10], w raku jelita grubego, gdzie korzyść może odnieść jedynie co dziesiąty chory, zaś pozostali są niepotrzebnie narażeni na powikłania związane z zabiegiem dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej nie jest etycznie i merytorycznie uzasadnione. Poza tym, analiza statystyczna wyników korzystnych dla grupy 10% może „wtopić” się ocenę całej grupy nie dając merytorycznej odpowiedzi na pytanie o wartość tego postępowania, jak to ma miejsce w przypadku oceny wartości limfadenektomii po stwierdzeniu przerzutów w węzłach wartowniczych w czerniaku.

Rozwiązaniem tego problemu, na które zwrócono uwagę już wiele lat temu, jest ocena obecności komórek nowotworowych (C) w płynie lub popłuczynach z otrzewnej, które stanowią niezależny czynnik prognostyczny, szczególnie odnośnie przerzutów do otrzewnej [11,12,13]. Zastosowanie zabiegu HIPEC w tej grupie chorych, w której prawdopodobieństwo wznowy wewnątrztrzewuszej jest największe, może

pozwolić na uzyskanie wyników porównywalnych do wyników leczenia chorych bez obecności komórek nowotworowych w płynie z otrzewnej.

Technika badania komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach w raku jelita grubego

Płyn z jamy otrzewnej pobierano bezpośrednio po jej otwarciu a przed rozpoczęciem wykonywania procedury zabiegowej. W przypadku, gdy ilość płynu przekraczała 2 ml w zatoce Douglasa określano go jako wysięk. Gdy niemożliwa była aspiracja płynu, podawano roztwór soli fizjologicznej do jamy otrzewnej a następnie pobierano go do badania cytologicznego. Pobrany płyn określano jako popłuczyny [14]. W piśmiennictwie nie ma jednoznaczności odnośnie ilości płynu podawanego do otrzewnowo, która wynosi od 50 do 1000 ml [4,15,16], a także ilości płynu pobieranego następnie do badania cytologicznego, wynoszącej 5-50 ml [4,13,17].

Płyn jest odwirowywany w wirówce z szybkością 1500 obr/min przez 3 minuty [13,17]. Kanellos [4] podaje technikę wirowania polegającą na poddaniu próbki 1200 obrotom na min przez 10 min, a następnie ponowne odwirowanie uzyskanego materiału z szybkością 8500 obrotów na min przez następne 10 min.

Następnie odwirowana próbka jest rozmazywana na szkiełku i badana metoda barwnikową pod mikroskopem optycznym przez doświadczonego patologa [13,14,16,17]. Badanie może być wykonane w trakcie zabiegu operacyjnego, zaś okres oczekiwania na wynik wynosi 30-40 min (doświadczenia własne).

Ocena obecności komórek nowotworowych z płynu z jamy otrzewnej

Komórki nowotworowe w płynie z jamy otrzewnej są obecne u 2,2% - 26,3% chorych z pierwotnie operacyjnym rakiem jelita grubego [12,13,14,16,17]. Według Baskaranathana jest to niezależny czynnik rokowniczy odnośnie przeżycia a także przerzutów do otrzewnej [11]. Kanellos zauważył, że czynnik ten odnośnie przerzutów do otrzewnej jest wiarygodny w 85% [12].

Rokowanie odnośnie przeżycia u chorych z rakiem jelita grubego operowanych z zamiarem wyleczenia w zakresie przeżyć 5-letnich wynosi 14% w grupie C(+) w porównaniu do 79% w grupie C(-) [17]. Różnicę przeżywalności pomiędzy chorymi z C (+) i C (-) opisał także Yamamoto, podając wyniki przeżyć 10-letnich wynoszących odpowiednio 45,5% i 80,3%. Także w tym materiale komórki raka w płynie z otrzewnej były niezależnym rokowniczo czynnikiem tak jak obecność przerzutów do węzłów chłonnych [13]. W doniesieniu do powstania przerzutów do otrzewnej także był to niezależny czynnik rokowniczy. U 54,5% chorych z C (+) w okresie obserwacji wynoszącej 103 miesiące stwierdzono obecność przerzutów do otrzewnej, podczas gdy w grupie C (-) przerzuty te obserwowano jedynie u 2,2%. W pracy Noura obecność komórek raka w płynie z otrzewnej była jedynym czynnikiem rokowniczym odnośnie przerzutów do otrzewnej a także, w analizie wieloczynnikowej, czynnikiem rokowniczym odnośnie całkowitego przeżycia [15].

Lee zauważył, że także podwyższony poziom antygenu CEA i CA 19-9 był czynnikiem rokowniczym odnośnie przerzutów do otrzewnej, współistniejącym z obecnością komórek nowotworowych w płynie z otrzewnej, zaś wszystkie te czynniki współistniały z rokowaniem zarówno odnośnie długości życia jak i okresu wolnego od wznowy raka [14]. Katoh także podkreśla zależność pomiędzy C (+) a długością życia w III stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego oraz wpływ obecności tego czynnika na obecność przerzutów drogą krwi [17]. Z kolei Kanellos uważa, że obecność komórek raka oraz podwyższony poziom CEA w płynie z otrzewnej nie ma wpływu na rokowania odnośnie przeżycia

całkowitego, przerzutów do wątroby i wznowy miejscowej w odniesieniu do guza jelita grubego, jednak prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do otrzewnej można przewidzieć na podstawie tych dwóch czynników z 85% prawdopodobieństwem [4].

Wnioski

Obecność komórek nowotworowych w płynie z jamy otrzewnej u chorych z rakiem jelita grubego operowanych z intencją wyleczenia, jest czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do powstania przerzutów do otrzewnej w okresie obserwacji pooperacyjnej. Pozwala wyodrębnić grupę chorych z gorszym rokowaniem spośród chorych kwalifikowanych do zabiegów radykalnych. Umożliwia to zastosowanie dokładnej, rozszerzonej kontroli miejscowej (operacje second-look) [9] lub kwalifikację chorych do zabiegu dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej.

Jako badanie proste i tanie może i powinno być stosowane w każdym przypadku raka jelita grubego położonego wewnątrzotrzewnowo w stopniu T3 i T4.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Wyd. Centrum Onkologii-Instytut Warszawa 2008;
2. Onkologia Kliniczna, T.II. Praca pod red. M.Krzakowskiego. Wyd. Borgis, Warszawa 2006;
3. Jayne D., Fook S., Loi C, Seow-Choen F.: Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2002 Dec;89(12):1545-50.
4. Kanellos I., Demetriades H., Zintzaras E., Mandrali A., Mantzoros I., Betsis D.: Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:535-539;
5. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Ann Surg Oncology* 2006;14:128-133;
6. Bijelic L., Yan T., Sugarbaker P.: Failure analysis of recurrent disease following complete cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2281-2288;
7. Jacquet P., Sugarbaker P.: Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996;82:359-74;
8. Shen P., Hawksworth J., Lovato J., Loggie B., Geisinger K., Fleming R., Levine E.: Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004;1:178-186.
9. Elias D., Goéré D., Di Pietrantonio D., Boige V., Malka D., Kohneh-Shahri N., Dromain C., Ducreux M.: Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Annals of Surgery* 2008; 247(3):445-450;
10. Garofalo A., Piso P.: Prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. Krakow 11 June 2009 – 8th Int. Gastric Cancer Congress;
11. Baskaranathan S., Philips J., McCredden P., Solomon M.: Free colorectal cancer cells on the peritoneal surface: correlations with pathologic variables and survival. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2076-2079;
12. Kanellos I., Demetriades H., Zintzaras E., Mandrali A., Mantzoros I., Betsis D.: Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:535-539;
13. Yamamoto S., Akasu T., Fujita S., Moria Y.: Long-term prognostic value of conventional peritoneal cytology after curative resection for colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:33-37;
14. Lee I., Do Kim., Gorden L., Lee Y., Sung N., Park G., Kim H., Kang W., Park J., Ahn C., Kim J.,

- Jeon H., Oh S.: Prognostic value of CEA and CA 19-9 tumor markers combined with cytology from peritoneal fluid in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;16:861-870;
- 15.Noura S., Ohue M., Seki Y., Yano M., Ishikawa O., Komeyama M.: Long-term prognostic value of conventional peritoneal lavage cytology in patients undergoing curative colorectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1312-1320;
- 16.Gozalan U., Yasti A., Yuksek Y., Reis E., Kama N.: Peritoneal cytology in colorectal cancer: incidence and prognostic value. *Am J Surg* 2007;193:672-675;
- 17.Katoh H., Yamashita K., Sato T., Nakamura T., Watanabe M.: Prognostic significance of peritoneal tumour cells identified at surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2009;97:769-777;