

# UNACZYNIENIE POLIPÓW GRUCZOLAKOWYCH W ASPEKCIE OCENY RYZYKA WYSTĄPIENIA RAKA JELITA GRUBEGO

## VASCULARITY OF ADENOMAS IN THE RISK ASSESSMENT ASPECT OF THE COLORECTAL CANCER DEVELOPMENT

Jacek BYWALEC, Sylwia MAGALAS

Centralna Endoskopia, Zakład Patomorfologii,  
Szpital Uniwersytecki w Zielonej Górze

*Streszczenie:* Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Gruczolaki są zmianami poprzedzającymi rozwój raka jelita grubego. Ryzyko rozwoju nowotworu, może znajdować swoje odzwierciedlenie w jakości i liczbie naczyń krwionośnych. Ocena stopnia dojrzałości oraz gęstości naczyń krwionośnych w poszczególnych rodzajach polipów gruczolakowych może zatem pozwolić ocenić ich przydatność w aspekcie ryzyka rozwoju raka jelita grubego. Przeprowadzenie pełniej analizy w zakresie wszystkich czterech rodzajów antygenów (CD105, CD34, CD31, czynnika von Willebranda) może sprawić, że wyodrębnione zostaną nowe potencjalne czynniki wskazujące ryzyko wznowy polipa i/lub rozwoju raka jelita grubego, a tym samym doprecyzowania aktualnie stosowanych kryteriów dozoru endoskopowego pacjentów.

*Słowa kluczowe:* gęstość naczyń krwionośnych, gruczolak, antygen CD105, CD34, CD31, czynnik von Willebranda, nadzór po polipectomii

*Summary:* Colorectal carcinoma is one of the most common cancers worldwide. Adenomas are changes that precede the development of the colorectal cancer. The risk of the cancer development can be reflected in a number and quality of vessels. The evaluation of vessels maturation and density in several kinds of adenomatous polyps might be useful to determine the risk of evolution of the colorectal cancer. Conducting a full analysis in terms of expression of all four antigens (CD105, CD34, CD31, von Willebrand factor) in adenoma's tissue may allow to extract potential indicators of recurrence and/or development of the cancer and thus clarify the currently applied endoscopic surveillance criteria for patients.

*Keywords:* microvessel density, adenoma, antigen CD105, CD34, CD31, von Willebrand factor, post-polipectomy surveillance

## WPROWADZENIE

Rak jelita grubego (RJG) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów. W 2008 r. na całym świecie rozpoznano go u ok. 1,2 mln osób, z czego 600 tys. zmarło. Największą zapadalność stwierdza się w Ameryce Północnej, Australii, Nowej Zelandii oraz Europie. W Polsce wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 r. rozpoznano 16,5 tys. nowych zachorowań oraz stwierdzono 10 394 zgonów. Zatem wyniki leczenia tego nowotworu w naszym kraju są gorsze aniżeli na świecie i większości krajów Europy. Choroba ta dotyczy w podobnym odsetku zarówno mężczyzn, jak i kobiet. RJG jest drugą u mężczyzn (11,4%), a trzecią u kobiet (11,8%) przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Rak jelita grubego najczęściej ma budowę gruczolakoraka oraz powstaje na podłożu zmiany łagodnej – polipa, na ogół gruczolaka. Polipy są najczęstszymi zmianami patologicznymi wykrywanymi w trakcie kolonoskopii. Stwierdzane są powszechnie, a częstość ich występowania wzrasta wraz z wiekiem (występują u ok. 25-30% osób powyżej 50 r.ż.) [1]. Gruczolaki usunięte podczas badania endoskopowego są poddawane ocenie histopatologicznej. Mimo istniejących dobrze sprecyzowanych zasad nadzoru endoskopowego zdarza się, że wznowę lub raka stwierdza się wcześniej niż zaplanowana kontrola kolonoskopowa. Głównym tematem tego artykułu jest przydatność oceny stopnia dojrzałości i gęstości naczyń krwionośnych w poszczególnych rodzajach polipów w aspekcie ryzyka rozwoju raka jelita grubego.

## EPIDEMIOLOGIA

Nowotwory złośliwe jelita grubego są ważną przyczyną umieralności z powodu choroby nowotworowej na świecie. Są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem po raku płuc i raku sutka (1 849 518, 10,2%) i stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych (880 792, 9,2%) po raku płuca. W 2018 roku raka jelita grubego zdiagnozowano u 1 026 215 mężczyzn i u 823 303 kobiet. Z powodu raka jelita grubego zmarło w 2018 roku 484 224 mężczyzn i 395 568 kobiet. Największą zapadalność na raka jelita grubego obserwuje się w Azji (957 896, 51,8%), Europie (242 483, 27%) i Ameryce Północnej (179 771, 9,7%) [12].

W Polsce, w 2018 roku, zapadalność na raka jelita grubego wśród mężczyzn wynosiła 35,7 na 100 000, wśród kobiet 18,0-24,5 na 100 000. Szacuje się, że w Polsce, w 2025 roku, na raka jelita grubego zachoruje 15.500 mężczyzn i 9100 kobiet. W ciągu najbliższych dwóch dekad, liczba zgonów w Polsce z powodu nowotworów jelita grubego zwiększy się dwukrotnie wśród mężczyzn i wzrośnie o 1/3 wśród kobiet [7].

## ETIOLOGIA/PATOGENEZA

ETIOLOGIA/PATOGENEZA GRUCZOLAKÓW	ETIOLOGIA/PATOGENEZA RAKA
<p>Zmiana prekursorowa dla rozwoju raka jelita grubego.</p> <p><b>Pochodzą ze zmutowanej komórki macierzystej nabłonka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z nabytą lub wrodzoną zmianą genetyczną</li> <li>• inaktywacja szlaku APC/beta catenin</li> <li>• stopniowa akumulacja mutacji genetycznych trwająca wiele lat (KRAS, SMAD4, TP53)</li> </ul> <p><b>Aberrant crypt foci</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany o nieokreślonym znaczeniu klinicznym</li> <li>• hyperplastyczne</li> <li>• z dysplazją – mikrogruczolaki (częste u pacjentów z FAP)</li> </ul> <p><b>Teoria histogenezy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dysregulacja strefy proliferacji i ekspansja dysplastycznych komórek wzdłuż krypt do nabłonka powierzchniowego</li> <li>• proliferacja przewyższająca utratę komórek</li> </ul> <p><b>Brak dojrzewania komórek</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmieniona ekspresja genów apoptozy TGFB1, BCL2</li> </ul>	<p style="text-align: center;">SPORADYCZNE</p> <p><b>Niestabilność chromosomalna</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekwencja gruczolak-rak</li> <li>• 60-70% sporadycznych raków jelita grubego</li> <li>• Inaktywacja genu APC-mutacja inicjująca</li> <li>• Mutacja aktywująca w genie KRAS</li> <li>• Mutacja w genie BRAF</li> <li>• Utrata heterozygotyczności 18q</li> <li>• Inaktywacja genu TP53</li> </ul> <p><b>Sessile Serrated Pathway</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypermetylacja wysp CpG w genach supresorowych</li> <li>• 20% raków jelita grubego na podłożu SSA</li> <li>• BRAF V600 mutacja</li> <li>• KRAS mutacja</li> </ul> <p><b>Niestabilność mikrosatelitarna</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W sporadycznym jak i w HNPCC (Lynch syndrom)</li> <li>• 12-15% raków jelita grubego</li> </ul> <p style="text-align: center;">WRODZONE Hereditary CRC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lynch syndrom 80% ryzyko rozwoju raka</li> <li>• Serrated Polyposis Syndrom (SPS) 25-40% ryzyko rozwoju raka</li> <li>• FAP 95-100% ryzyko rozwoju raka</li> <li>• MUTYH-associated polyposis 35-53% ryzyko rozwoju raka</li> <li>• Juvenile polyposis 40% ryzyko rozwoju raka</li> <li>• Peutz-Jegers syndrom 40% ryzyko rozwoju raka</li> <li>• PTEN hamartoma tumor syndrom 13-16% ryzyko rozwoju raka</li> </ul>

## POLIP, GRUCZOLAK, RAK – DEFINICJA PODZIAŁ POLIPÓW JELITA GRUBEGO

**Polip** to uwypuklenie błony śluzowej ponad jej powierzchnię w kierunku światła jelita. **Gruczolak** to obecność dysplastycznego nabłonka charakteryzującego się

powiększonymi, hiperchromatycznymi jądrami komórkowymi, różnym stopniem ich wydłużenia, stratyfikacji i utraty polaryzacji. **Rak jelita grubego** z klinicznego punktu widzenia, to nowotwór, który przekroczył warstwę mięśniową błony śluzowej (mięśniówkę śluzówki) i nacieka błonę podśluzową. Nowotwory ograniczone do blaszki właściwej błony śluzowej nie mają zdolności dawania przerzutów.

## **PODZIAŁ POLIPÓW JELITA GRUBEGO**

Anatomicznie polipy możemy podzielić na polipy uszypułowane, polipy siedzące, polipy płaskie. Histologicznie wyróżniamy następujące typy polipów: **gruczolaki**, które stanowią 70% wszystkich usuwanych endoskopowo polipów, polipy **zapalne** (pseudopolipy), polipy typu **prolaps**, polipy **limfoidalne**, **hamartomatyczne** (inaczej polipy Peutza-Jeghersa lub polipy młodzieńcze), polipy **ząbkowane**, **mieszane**, oraz **inne zmiany polipowate** takie jak tłuszczaki, mięśniaki, GIST, guzy neuroendokrynne, ganglioneuroma, mastocytoma, czerniak [4]. Wśród najczęściej rozpoznawanych gruczolaków wyróżnić można gruczolaki cewkowe (70-85%), gruczolaki cewkowo-kosmkowe (10-25%) oraz gruczolaki kosmkowe (5%). Należy pamiętać, że wszystkie gruczolaki mają potencjał progresji nowotworowej (7-10 lat).

## **ROZMIESZCZENIE POLIPÓW I ICH PRZEMIANA ZŁOŚLIWA**

Najwięcej polipów podczas badania endoskopowego jelita grubego stwierdzamy w lewej połowie okrężnicy i odbytnicy, co stanowi ok. 70% wszystkich polipów [1, 14]. Gruczolaki to rozrosty gruczołowe, w obrębie których (z definicji) obserwowana jest dysplazja nabłonkowa. Makroskopowo mogą być to zmiany polipowate, płaskie lub wklęsłe. Mikroskopowo zbudowane są z cewek – gruczolaki cewkowe, z palczastych wyrosły – gruczolaki kosmkowe oraz z cewek i kosmków (gruczolaki mieszane) [9]. W zależności od budowy histologicznej możliwość przemiany złośliwej polipów nabłonkowych wynosi odpowiednio 4,8%, 38,% i 19,0% [10, 14, 17].

## **PRZYCZYNY ROZWOJU POLIPÓW GRUCZOLAKOWYCH**

Do głównych przyczyn należy zaliczyć ubogoresztkową, pozbawioną warzyw i owoców, zbyt bogatą w czerwone mięso (zwłaszcza smażone i grillowane) dietę, otyłość, cukrzycę, niską aktywność fizyczną, palenie tytoniu, nieswoiste zapalenia jelit, alkohol, napromienianie miednicy, akromegalię, występowanie rodzinne i czynniki genetyczne (polipowatość gruczolakową, zespół Peutza-Jeghersa, zespół dziedzicznego raka jelita grubego bez polipowatości).

## DIAGNOSTYKA

Z dostępnych metod diagnostycznych na pierwszym miejscu należy wymienić kolonoskopię, która jest podstawowym badaniem pozwalającym rozpoznać polipy jelita grubego. Badanie to umożliwia nie tylko uwidocznienie polipa, ale również pobranie wycinka lub wdrożenie leczenia – polipectomię. Należy pamiętać o badaniu *per rectum*, rektoskopii, sigmoidoskopii, oznaczaniu obecności krwi utajonej w kale. Innymi dostępnymi badaniami diagnostycznymi są endoskopia kapsułkowa, radiologiczne badanie dwukontrastowe, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, pozytonowa tomografia emisyjna (PET), ultrasonografia endoskopowa (EUS), ultrasonografia transrektalna (ERUS), klasyczne usg jamy brzusznej, oznaczanie markerów nowotworowych (np. CEA, CA 19-9), czy też coraz częściej stosowana kolonoskopia wirtualna [1, 9].

Pamiętać jednak należy, że badania te pełnią rolę pomocniczą w rozpoznawaniu zmian w jelicie grubym, a każdorazowe stwierdzenie podejrzanej zmiany wymaga zawsze weryfikacji kolonoskopowej.

## KLASYFIKACJA POLIPÓW DEFINICJA ZMIAN

**Klasyfikacja NICE** – stosowana jest do oceny polipów jelita grubego w obrazowaniu wąskopasmowym. Polipy oceniane są pod względem trzech cech: 1) koloru, 2) obrazu naczyń, 3) ujścia krypt gruczolowych. Na podstawie tych kryteriów zmiany rozpoznawane są jako: nie gruczolaki (NICE 1) co w praktyce oznacza polipa hiperplastycznego lub prawidłową błonę śluzową; gruczolaki – NICE 2; inwazyjnego raka – NICE 3.

**Klasyfikacja Kudo** – pozwala na ocenę powierzchni polipa uwzględniającą analizę tzw. układu dołeczkowego (ang. *pit pattern*), który tworzą ujścia drobnych krypt gruczolowych wnikaających do blaszki właściwej błony śluzowej.

TABELA 1. Klasyfikacja paryska

TABLE 1. Paris classification

ZMIANY POLIPOWATE (TYP I)		ZMIANY NIEPOLIPOWATE (TYP II)		ZMIANY ZAPADNIĘTE (TYP III)	
uszypułowane	I p	płasko-wyniosłe	II a	wrzód	III
nieuszypułowane	I s	płaskie	II b		
		lekko zapadnięte	II c		

Zmiana polipowata – typ I – zmiana uniesiona > 2,5 mm ponad powierzchnię błony śluzowej. Zmiana niepolipowata typ II – zmiana uniesiona < 2,5 mm ponad powierzchnię błony śluzowej. Zmiana zapadnięta < 2,5 mm poniżej poziomu błony [3, 19]

Klasyfikacja endoskopowa powierzchniowych zmian nowotworowych przewodu pokarmowego – **klasyfikacja paryska** (tab.1).

## USUWANIE POLIPÓW

**Polipektomia endoskopowa** jest podstawowym sposobem usuwania polipów jelita grubego: przy użyciu kleszczy, przy użyciu pętli na zimno lub z użyciem pętli diatermicznej, z użyciem pętli endo-loop oraz przez wykonanie endoskopowej resekcji śluzówkowej (EMR) lub endoskopowej dysekcji podśluzówkowej (ESD).

## ZASADY NADZORU ENDOSKOPOWEGO

Zasady nadzoru endoskopowego po wykonaniu kolonoskopii wyjściowo opierają się na ocenie ryzyka pojawienia się zaawansowanej neoplazji w przyszłości. Ocenie podlega: liczba polipów, wielkość polipów, ocena histologiczna polipów oraz grupy ryzyka [1].

### ZASADY NADZORU ENDOSKOPOWEGO PO WYKONANIU KOLONOSKOPII WYJŚCIOWEJ

GRUPA MAŁEGO RYZYKA	GRUPA DUŻEGO RYZYKA
1) 1-2 gruczolaki cewkowe <10 mm z dysplazją małego stopnia (LGD) 2) polipy ząbkowane < 10 mm, bez dysplazji	1) 3 i więcej gruczolaków 2) gruczolak 10 mm i więcej 3) gruczolak z dysplazją dużego stopnia (HGD) 4) gruczolak z elementem kosmkowym 5) polipy ząbkowane 10mm i więcej lub z dysplazją
<b>kolonoskopia 10 lat (5-10 lat)</b>	<b>kolonoskopia po 3 latach</b>

### WYTYCZNE NADZORU KOLONOSKOPOWEGO PO POLIPECTOMII (DRUGIE BADANIE PO KOLONOSKOPII WYJŚCIOWEJ)

<i>KOLONOSKOPIA PIERWSZA</i>	<i>PIERWSZA KOLONOSKOPIA</i>	<i>TERMIN DRUGIEJ KOLONOSKOPII</i>
<b>grupa małego ryzyka</b>	grupa dużego ryzyka grupa małego ryzyka bez gruczolaków	3 lata 5 lat 10 lat
<b>grupa dużego ryzyka</b>	grupa dużego ryzyka grupa małego ryzyka bez gruczolaków	3 lata 5 lat 5 lat

Górną granicą wieku, przy której zaprzestaje się prowadzenia dalszego nadzoru kolonoskopowego, jest 75 rok życia. Decyzję o zaprzestaniu nadzoru podejmujemy indywidualnie, należy kierować się wolą pacjenta i chorobami towarzyszącymi. Górna granica wieku może być podwyższona o 5-10 lat w przypadku przewidywanego długiego okresu życia [1].

Mimo tak dobrze sformułowanych zasad nadzoru zdarza się, że inwazyjny rak jelita grubego rozwija się wcześniej niż wynikałoby to z zaplanowanej wizyty kontrolnej. Ryzyko rozwoju nowotworu może znajdować swoje odzwierciedlenie w jakości i liczbie naczyń krwionośnych.

## MARKERY KOMÓREK ŚRÓDBŁONKA

Ryzyko rozwoju nowotworu może znajdować swoje odzwierciedlenie w jakości i liczbie naczyń krwionośnych. Jakość naczyń można definiować stopniem ich dojrzałości: **CD105** (endogлина) – wskazuje na obecność wczesnych krążących progenitorowych komórek śródbłonka (najczęściej w przebiegu chorób nowotworowych), **CD34** – wskazuje na obecność późnych krążących progenitorowych komórek śródbłonka, **CD31** – wskazuje na obecność krążących komórek śródbłonka, **czynnik von Willenbranda** – marker dojrzałych komórek śródbłonka. Liczbę naczyń można definiować stopniem ich gęstości w tkance. Gęstość naczyń krwionośnych jest odzwierciedleniem zapotrzebowania na tlen. Wraz ze wzrostem zapotrzebowania na tlen rośnie gęstość naczyń krwionośnych. Zmiana ta może być podyktowana zwiększonym zapotrzebowaniem tkanki w energię lub niedotlenieniem tkanki.

## MIKROKRĄŻENIE

Wskaźnikiem angiogenezy w guzie jest gęstość sieci naczyniowej (ang. *Microvessel Density*, MVD), którego oceny można dokonać metodami histopatologicznymi z wykorzystaniem barwień immunohistochemicznych z przeciwciałami specyficznymi dla komórek śródbłonka (CD31, CD34, czynnik VIII, CD105). Znaczenie ma ocena sieci naczyniowej w guzie pod kątem proporcji przetrwałych naczyń macierzystych do nowoutworzonych w procesie angiogenezy. Istnieje niewiele prac analizujących angiogenezę w gruczolakach i w sekwencji przemian gruczolaka w raka.

Stwierdzono również znaczący wzrost gęstości sieci naczyniowej wyznakowanej CD34 w rakach jelita grubego w stosunku do gruczolaków oraz w gruczolakach w stosunku do niezmienionej błony śluzowej [20]. Zaobserwowano, również, znaczący przyrost naczyń CD105 pozytywnych w sieci naczyniowej w sekwencji od dysplazji małego stopnia do dysplazji dużego stopnia w nabłonku błony śluzowej jelita

grubego oraz od dysplazji dużego stopnia do raka [15]. Na tej podstawie stwierdzono, że angiogeneza indukowana dysregulacją czynników angiogennych jest stymulowana wcześniej w procesie nowotworzenia i osiąga maksymalny poziom w gruczolakorakach. Wysoka ekspresja CD34 ma związek z dysplazją dużego stopnia w gruczolaku i jego dużym rozmiarem ( $\geq 1$ cm), a wrakach koreluje ze stopniem zróżnicowania histologicznego nowotworu, inwazją naczyń limfatycznych i zajęciem węzłów chłonnych [20]. Nie istnieje związek między ekspresją CD34 w gruczolaku, a płcią, wiekiem, lokalizacją, liczbą gruczolaków i ich typem histologicznym.

Istnieją liczne doniesienia dotyczące mikrounaczynienia w rakach jelita grubego i jego wpływu na rokowanie. Oznaczanie MVD, a zwłaszcza stopnia ekspresji CD105 wiąże się również z możliwością zastosowania leczenia systemowego antyangiogennego u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Ekspresja antygeny CD105 jest obserwowana w naczyniach w nowotworze, natomiast nie stwierdza się jej w macierzystych naczyniach normalnej błony śluzowej [2, 13]. Natomiast przeciwciała anty CD31 i CD34 barwią śródbłonek naczyniowy zarówno w prawidłowej tkance, jak i w naczyniach w sieci naczyniowej w nowotworze [2, 4]. CD105 stanowi najbardziej specyficzny marker dla nowopowstałej, niedojrzałej sieci naczyniowej w raku jelita grubego w porównaniu z markerami panendotelialnymi CD31 czy CD34 [6]. Nadekspresja CD105 jest specyficzna w proliferujących komórkach śródbłonna w miejscach aktywnej angiogenezy. Ocenia się, że 40% naczyń w sieci naczyniowej w guzie, to naczynia neoformatywne wykazujące ekspresję antygeny CD105 w komórkach śródbłonna [4, 5, 6]. Barwienie immunohistochemiczne CD105 służy do odróżnienia przetrwałych naczyń od neoangiogenezy w guzie [2].

Określanie gęstości naczyń krwionośnych w tkance jest niezwykle przydatnym narzędziem badawczym. Umożliwia ono poznanie metabolizmu tkankowego, a w szczególności zapotrzebowania na tlen w zaopatrywanej tkance [11]. Gęstość naczyń krwionośnych (g.n.k.) jest bardzo zmienna i zależna od charakteru tkanek: Obszar o niewielkim metabolizmie: g.n.k. nie przekracza 10-20 /1mm<sup>2</sup>, tkanki o wysokim indeksie metabolicznym: g.n.k. 100-300/1mm<sup>2</sup>, [16] w tkankach nowotworowych: g.n.k. wynosi 400-600/1mm<sup>2</sup> [8]. Zatem gęstość naczyń krwionośnych zwiększa się w dwóch przypadkach w wyniku niedoboru tlenu oraz w wyniku rosnącego metabolizmu. Liczbę naczyń można definiować stopniem ich gęstości w tkance.

## **CHARAKTERYSTYKA I UTRWALENIA POBRANEGO MATERIAŁU. SPOSÓB OCENY GĘSTOŚCI NACZYŃ KRWIONOŚNYCH**

Ocena gęstości naczyń krwionośnych w poszczególnych rodzajach polipów gruczolakowych jelita grubego oraz ocena stopnia dojrzałości naczyń krwionośnych w tych polipach mogła by pozwolić ocenić ich przydatność w aspekcie



ryzyka rozwoju raka jelita grubego. Wyodrębniając dwie podgrupy: I – gdy polip był już usuwany, a w kontrolnym badaniu endoskopowym obraz jest prawidłowy, II – gdy polip był już usuwany, a w kontrolnym badaniu endoskopowym stwierdzono wznowę, można poddać analizie różne polipy, umiejscowione w całym jelicie grubym. Pobrany w trakcie kolonoskopii materiał powinien zostać utrwalany w formaldehydzie 4% z buforem fosforanowym (w temperaturze pokojowej), następnie przeprowadzony przez szereg alkoholi o zwiększających się stężeniach i zatopiony w parafinie. Odparafinowane, nawodnione skrawki można poddać reakcji immunohistochemicznej, której celem jest umożliwienie oceny ekspresji i lokalizacji badanych białek w tkance. W tym celu najlepiej wykorzystywać pośrednią reakcję immunohistochemiczną z wykorzystaniem biotynylowanej tyraminy. W celu określenia średniej liczby naczyń krwionośnych przypadających na 1mm<sup>2</sup>, analizuje się minimum 3 mikroskopowe pola widzenia, subiektywnie ocenione jako te, które posiadają największe zagęszczenie naczyń krwionośnych na pole powierzchni [20] .

## PODSUMOWANIE

Pomimo ogromnego w ostatnich latach postępu wiedzy, wciąż niewiele jest wiadomo na temat czynników wpływających na rozwój polipów gruczolakowych, ich wznowy po polipectomii oraz transformacji gruczolaka w raka. Niemniej, pojedyncze doniesienia naukowe na ten temat są bardzo obiecujące i wskazują na szereg możliwości.

Jedną z takich możliwości mogłaby być ocena dojrzałości i gęstości naczyń krwionośnych w poszczególnych rodzajach polipów gruczolakowych jelita grubego. Analiza taka może pozwolić ocenić ich przydatność w aspekcie ryzyka rozwoju raka jelita grubego.

Wykorzystując przeciwciała pierwszorzędowe anti-CD31, anti-CD34, anti-CD105 oraz anti-vWF, można wskazać na odmienny wzór antygenowy komórek śródbłonna oraz różną gęstość naczyń krwionośnych w polipach morfologicznie uznawanych za bliźniacze. Tym samym można zakładać, że przeprowadzenie pełniejszej analizy w zakresie wszystkich czterech rodzajów antygenów pozwoli wyodrębnić nowe potencjalne czynniki wskazujące na ryzyko wznowy polipa i/lub rozwoju raka jelita grubego, a tym samym doprecyzowania aktualnie stosowanych kryteriów dozoru endoskopowego pacjentów.

## LITERATURA

- [1] ADRYCH K. Gastroenterologia Praktyczna Nr 4(33) 2016, tomVIII s. 47-54
- [2] CIOCÂLTEU A, SĂFTOIU A, PIRICI D, GEORGESCU CV, CĂRȚĂNĂ T, GHEONEA DI, GRUIONU LG, CRISTEA CG, GRUIONU G. Tumor neoangiogenesis detection by confocal laser

- endomicroscopy and anti-CD105 antibody: Pilot study. *World J Gastrointest Oncol* 2015 Nov 15; 7(11): 361-8.
- [3] DĄBROWSKI A. Gastroenterologia 2011, część I s. 168, 227
- [4] DELIU IC, CIUREA P, NEAGOE D, BEZNA MC, GHEONEA IA, USCATU CD, DUMITRESCU T, CIUREA T Evaluation of Angiogenesis in Colorectal Cancer. *Curr Health Sci J* 2015 Apr-Jun; 41(2): 145-151.
- [5] DELIU IC, NEAGOE CD, BEZNĀ M, GENUNCHE-DUMITRESCU AV, TOMA SC, UNGUREANU BS, USCATU CD, BEZNĀ MC, LUNGULESCU CV, PĀDUREANU V, GHEONEA DI, CIUREA T, FORTOFOIU M. Correlations between endothelial cell markers CD31, CD34 and CD105 in colorectal carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2016; 57(3): 1025-1030.
- [6] DELIU IC, NEAGOE CD, BEZNĀ M, GENUNCHE-DUMITRESCU AV, TOMA SC, UNGUREANU BS, USCATU CD, BEZNĀ MC, LUNGULESCU CV, PĀDUREANU V, GHEONEA DI, CIUREA T, FORTOFOIU M. Correlations between endothelial cell markers CD31, CD34 and CD105 in colorectal carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2016; 57(3): 1025-1030.
- [7] DIDKOWSKA J, ZATOŃSKI WA, WOJCIECHOWSKA U. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 rok u. Centrum Onkologii-Institut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2009, s. 23-28.
- [8] FELMEDEN DC, BLANN AD, LIP GY. Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease. *Eur Heart J* 2003, 24: 586-603.
- [9] FRĄCZEK M. Chirurgia nowotworów 2003 Rozdział 5.10, s.282-288.
- [10] FRUHMORGEN P Kolorectale Polypen und Polyposen In: Han E, Riemann J(eds.) Klinische Gastroenterologie.Stuttgart: Thieme 2000, s. 966-78.
- [11] HOEBEN A, LANDUYT B, HIGHLEY MS. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004, 56: 549-80.
- [12] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, THE GLOBAL CANCER OBSERVATORY, February 2019 (<https://www.iac.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>)
- [13] LI C, GARDY R, SEON BK, DUFF SE, ABDALLA S, RENEHAN A, O'DWYER ST, HABOUBI N, KUMAR S, Both high intratumoral microvessel density determined using CD105 antibody and elevated plasma levels of CD105 in colorectal cancer patients correlate with poor prognosis. *Br J Cancer* 2003 May 6; 88(9): 1424-31.
- [14] MESSMANN H Atlas kolonoskopii Technika Diagnostyka Zabiegi; 2007 s. 66
- [15] MINHAJAT R, MORI D, YAMASAKI F, SUGITA Y, SATOH T, TOKUNAGA O. Endoglin (CD105) expression in angiogenesis of colon cancer: analysis using tissue microarrays and comparison with other endothelial markers. *Virchows Arch* 2006, Feb; 448(2): 127-34.
- [16] NOWICKI M, OSTALSKA-NOWICKA D, DERWICH K Vascular endothelial growth factor( VEGF)-C –a potent risk factor in children diagnosed with stadium 4 neuroblastoma. *FoliaHistochem Cytobiol.* 2008, 46: 493-99.
- [17] O'BREIN MJ, WINAWER SJ, ZAUBER AG ET AL. The National Polyp Study . Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990, 98: 371-9.
- [18] OWOC-LEMPACH J, CHYBICKA J. Znaczenie angiogenezy w nowotworach występujących w populacji dziecięcej Onkologia Polska 2006, T9,3:87-92.
- [19] PACHLEWSKI J Gastroenterologia Kliniczna 2009, tom 1 Nr 1 s. 18-29
- [20] QASIM BJ, ALI HH, HUSSEIN AG. Immunohistochemical expression of PCNA and CD34 in colorectal adenomas and carcinomas using specified automated cellular image analysis system: a clinicopathologic study. *Saudi J Gastroenterol* 2012 Jul-Aug; 18(4): 268-76.

*Redaktor prowadzący – Michał Nowicki*

*Otrzymano: 27.02.2019*

*Przyjęto: 20.03.2019*

*Jacek Bywalec*

*Centralna Endoskopia, Zakład Patomorfologii*

*Szpital Uniwersytecki w Zielonej Górze*

*ul. Zyty 26, 65-001 Zielona Góra*

*e-mail: jbywalec5@gmail.com*

*tel.: 0048 68 32 96 277, 278*

