

Collective review : Malignant colonic polyp

จัดทำโดย น.พ.กฤษณ์ศรัณย์ โสธน์ไพศาล

อาจารย์ที่ปรึกษา อ.น.พ.กฤษกร ศรีศิริตวังษ์

Introduction

ติ่งเนื้อ (polyp) หมายถึง lesion ที่มีการยื่นออกจาก epithelium of intestinal mucosa เข้ามาในรูของลำไส้อย่างผิดปกติ สามารถแบ่งออกเป็น 4 ชนิดตาม The World health Organization (WHO) classification โดยพิจารณาลักษณะทางพยาธิวิทยา ได้แก่

1. Adenomatous polyp เป็นติ่งเนื้อที่เกิดจากความผิดปกติของ glandular epithelium แบ่งตาม villous component ได้แก่
 - tubular คือติ่งเนื้อที่มีส่วนประกอบของ tubular component อย่างน้อยร้อยละ 75
 - tubulovillous คือติ่งเนื้อที่มีส่วนประกอบของ villous component อย่างน้อยร้อยละ 26 ถึง 75
 - villous คือติ่งเนื้อที่มีส่วนประกอบของ villous component อย่างน้อยร้อยละ 75
2. Hamatomatous polyp คือ ติ่งเนื้อที่เกิดจากการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อที่อยู่ผิดตำแหน่ง เป็น nonneoplastic growth ที่ประกอบด้วย abnormal mixture of normal tissue เช่น Juvenile polyp เกิดจาก cystic dilatation ของ glandular structure ใน fibrocystic stroma ของ lamina propria เช่น Juvenile polyp, Peutz-Jegher syndrome
3. Inflammatory polyposis หรือ pseudopolyp เกิดจากการอักเสบจากสาเหตุต่างๆ เช่น ulcerative colitis, Crohn disease หรือ ischemic colitis เป็นต้น
4. Hyperplastic polyp คือ การเพิ่มขึ้นของจำนวนเซลล์จนเกิดเป็นก้อนเนื้อที่มีขนาดใหญ่ขึ้นจนกลายเป็น polyp ที่มี dysmaturation และ hyperplasia ลักษณะทางพยาธิวิทยาเหมือนกับเซลล์ปกติ

Malignant polyp

คำจำกัดความของ malignant polyp คือ ติ่งเนื้อที่มีเซลล์มะเร็งลุกล้ำผ่านชั้น muscularis mucosae ถึงชั้น submucosa (an adenoma that appears benign macroscopically but in which there is invasion through the muscularis mucosae into submucosa)¹ ตามคำจำกัดความของ NCCN guideline 2019 ได้กล่าวไว้ว่า malignant polyps คือ one with cancer invading the submucosa (pT1)² ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่าเป็นติ่งเนื้อที่มีเซลล์มะเร็งลุกลามไปถึงชั้น submucosa ซึ่งมีความสำคัญคือสามารถกระจายไปสู่ต่อมน้ำเหลืองได้

โดยทั่วไป ร้อยละ 95 ของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง เกิดจากติ่งเนื้อ (adenomatous polyps) จากนั้นเกิดการกลายพันธุ์ตามกระบวนการ adenoma-carcinoma sequence ซึ่งใช้เวลาหลายปีก่อนที่จะกลายเป็นมะเร็ง ดังนั้นการป้องกันการเกิดมะเร็งนั้นทางหนึ่งคือการตรวจหาและตัดติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่ออก ทั้งนี้การตรวจโดยการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (colonoscopy) เป็นหัตถการที่สามารถตรวจและให้การรักษาโดยการตัดติ่งเนื้อออกได้ในคราวเดียวกัน และมีโอกาสตรวจพบติ่งเนื้อลำไส้ร้อยละ 25-41 และพบว่าในจำนวนติ่งเนื้อที่ถูกตัดออกนั้นมีโอกาสเป็นมะเร็งร้อยละ 2-5³⁻⁴ หากพบติ่งเนื้อลำไส้ในระยะเริ่มแรกสามารถให้การรักษาด้วยวิธีตัดออกได้ง่าย

Malignant polyps มีความชุกของโรคอยู่ที่ร้อยละ 0.2-11 ซึ่งในปัจจุบันพบมากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากมีระบบคัดกรองมะเร็งลำไส้ ในปี ค.ศ.2006 มีการรวบรวมคนไข้ 120,000 รายในประเทศแคนาดาที่เป็น colorectal cancer นำมาหาว่าในแต่ละระยะมีโอกาที่จะมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองเท่าไร พบว่าในระยะ T1 ถึง T4 มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองอยู่ที่ ร้อยละ 7, 14, 40 และ 56 ตามลำดับ²⁸ และหากดูเฉพาะระยะ T1 เป็นหลัก มีหลายการศึกษาได้เก็บข้อมูลไว้ พบว่า T1 มีโอกาที่จะมีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 7-13 ดังตาราง

Table 1 ตารางศึกษาเปรียบเทียบ lymph node metastasis risk for colon and rectum cancer

Author	No. of patient	Inclusion	Risk LN metastasis (%)								
			Colon			Rectum			Colon+Rectum		
			T1	T2	T1+T2	T1	T2	T1+T2	T1	T2	T1+T2
Nivatvong et al, 1991 : USA	151 (114/44)	T1	-	-	-	-	-	-	9	-	-
Tanaka et al, 1995 : Japan	177	T1	-	-	-	-	-	-	12	-	-
Nascimbeni et al, 2002 : USA	353 (234/119)	T1 sessile	-	-	-	Upper 8 Middle 11 Lower 34	-	-	13	-	-
Okuyama et al, 2002 : Japan	100(56/45)	T1,T2 well diff	-	-	7.1	-	-	22	7.5	18	-
Saguragi et al, 2003 : Japan	278 (182/96)	T1	7.6	-	-	8.3	-	-	7.5	-	-
Kitajima et al, 2004 : Japan	865 (515/350)	T1	9.7	-	-	10.5	-	-	10.05	-	-
Tominaga et al, 2004 : Japan	155 (91/64)	T1	-	-	-	-	-	-	12.3	-	-
Wang HS et al, 2005 : Teipei	159 (84/75)	T1 non-pedunculated	10.7	-	-	9.3	-	-	10.1	-	-
Yasuda et al, 2007 : Japan	86 (68/18)	T1	25	-	-	22	-	-	13	-	-
Rasheed S. et al, 2007 : UK	303	T1,T2 rectum	-	-	-	12.7	19	-	-	-	-
Kobayashi et al, 2009 : Japan	567	T1,T2 rectum	-	-	-	8.6	25.7	-	-	-	-

Polyp classification and assessment

การรักษาติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่ระหว่างการส่องกล้องลำไส้ใหญ่จำเป็นต้องประเมินโอกาสการเกิดเป็นมะเร็งของติ่งเนื้อ ถ้าหากเช่นติ่งเนื้อที่มีมะเร็งลุกลามไปถึงชั้น deep submucosa การตัดติ่งเนื้อออกด้วยวิธีการส่องกล้องจะไม่เหมาะสม เนื่องจากมะเร็งจากติ่งเนื้อมีโอกาสลุกลามไปถึงต่อมน้ำเหลืองได้ จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดลำไส้เพื่อนำต่อมน้ำเหลืองออกไปด้วย ดังนั้นหากประเมินได้ไม่เหมาะสม จะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม และเกิดผลเสียต่อผู้ป่วยได้

การประเมินลักษณะของติ่งเนื้อทำได้โดยการดูลักษณะดังต่อไปนี้

1. ขนาด (size)

จากการศึกษาของ Nusko G และคณะ⁵ ได้ทำการศึกษาติ่งเนื้อชนิด adenoma จำนวน 11,188 ตี่ง จากการทำ colonoscopy และพบว่าติ่งเนื้อ adenoma ที่มีขนาดต่ำกว่า 5 มิลลิเมตร จำนวน 5,027 ตี่ง ไม่พบเซลล์มะเร็ง แต่ adenoma ขนาด 1.5-3.5 เซนติเมตรพบ เซลล์มะเร็งร่วมด้วยร้อยละ 19-43⁵ และ adenoma ขนาดมากกว่า 3.5 เซนติเมตรพบ เซลล์มะเร็งร่วมด้วยร้อยละ 75.8 การศึกษานี้จึงสรุปได้ว่า ขนาดของติ่งเนื้อเพิ่มมากขึ้นสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งที่เพิ่มสูงขึ้นเป็นลำดับ และติ่งเนื้อที่มีขนาดต่ำกว่า 5 มิลลิเมตรไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง

Table 2 Rate of invasive carcinoma as a function of the size of the adenoma

Size (mm)	Total	Containing carcinoma	
		n	%
<5	5,027	0	0.0
6-15	3,519	79	2.2
16-25	1,052	197	18.7
26-35	510	218	42.7
>35	1,080	819	75.8
Total	11,188	1,313	11.7

2. ลักษณะทางกายภาพ (Morphology)

Kudo's pit pattern

ในปี ค.ศ. 1994 Kudo⁶ ได้รายงานการใช้ลักษณะของ Pitt pattern หรือร่องของพื้นผิวติ่งเนื้อที่เห็นได้จากการใช้ Magnify colonoscope หรือกล้องส่องตรวจลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ร่วมกับการใช้สี Indigo carmine ฉาบลงบนผนังเยอบุลำไส้ เพื่อแยกความแตกต่างระหว่างเยอบุที่ปกติและผิดปกติ เพื่อบอกถึงความเสี่ยงต่อการเกิดเป็นมะเร็งของติ่งเนื้อ ซึ่ง Kudo ได้แบ่งลักษณะของ Pitt pattern ออกได้เป็น 7 แบบ ได้แก่ type I, II, IIIs, IIIL, IV, Vi, Vn

- Kudo's type I เป็นลักษณะของ normal mucosa
- Kudo's type II เป็นลักษณะของ Hyperplastic polyp
- Kudo's type III_s, III_L, IV เป็นลักษณะของ Adenomatous polyp
- Kudo's type VI เป็นลักษณะของ Superficial cancer (submucosal invasion <1,000 um),
- Kudo's type V_N เป็นลักษณะของ Deep submucosal cancer (submucosal invasion > 1,000 um)

แต่เมื่อการสังเกตลักษณะของ Pitt pattern มาใช้ในการตรวจ polyp แล้วจะพบว่า เป็นการยุ่งยากในทางปฏิบัติ ดังนั้นได้มีการจัดกลุ่มของ Pitt pattern ใหม่ โดยใช้ choice of treatment modality เป็นตัวแบ่ง คือ

- Non-neoplastic polyp ได้แก่ Kudo's type I และ II
- Neoplastic non-invasive polyp ได้แก่ Kudo's type III_s, III_L, IV
- Neoplastic invasive polyp ได้แก่ Kudo's type VI และ V_N

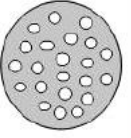
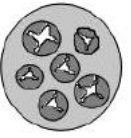
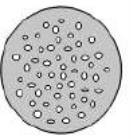
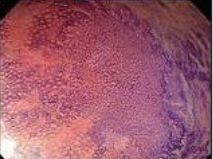
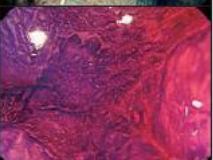
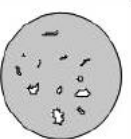
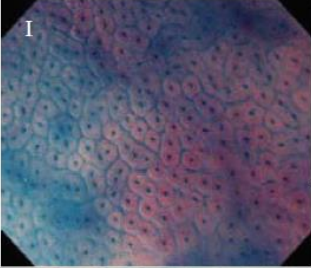
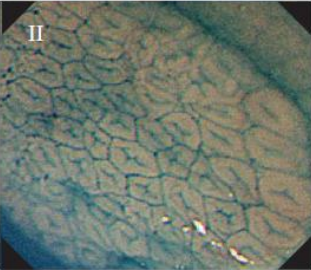
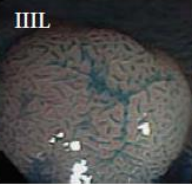
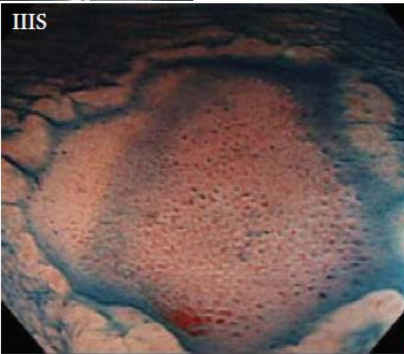
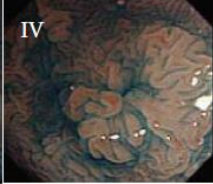
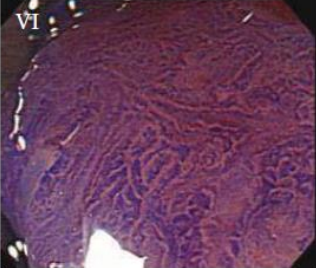
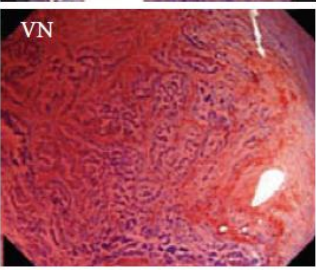
I		Round pit (normal pit)		Normal mucosa
II		Asteroid pit		Type II pit pattern is specific for hyperplasia. Also, superficial type serrated adenoma and SSA/P show this pit like pattern.
III _s		Tubular or round pit that is smaller than the normal pit (type I)		Regular pattern → intramucosal lesion
III _L		Tubular or round pit that is larger than the normal pit (type I)		
IV		Dendritic or gyrus-like pit		
VI		Irregular arrangement and sizes of III _L , III _s , IV type pit pattern		Irregular pattern → mucosal-submucosal deep invasion
V _N		Loss or decrease of pits with an amorphous structure		Nonstructure pattern → Submucosal deep invasion

Fig. 1 Pit pattern (Kudo's classification)

ตั้งเนื้อในกลุ่ม Non-neoplastic polyp และ Neoplastic non-invasive polyp เซลล์มะเร็งนั้นไม่ได้ลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง ดังนั้นการรักษาด้วย endoscopic treatment ก็เพียงพอที่จะเป็นการรักษาแบบ curative resection แต่ในกลุ่มของ Neoplastic invasive polyp มีโอกาสที่เซลล์มะเร็งลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองได้ ดังนั้นการทำ endoscopic treatment จึงไม่เหมาะสม การรักษาที่เหมาะสมคือการผ่าตัดแบบ surgical treatment เพื่อเอาต่อมน้ำเหลืองออกพร้อมด้วย

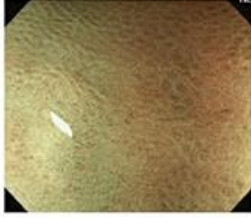
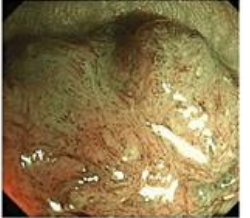
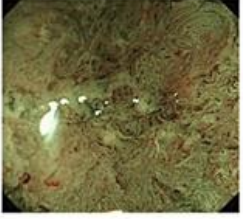
	Clinical classification		
	Nonneoplastic pattern	Noninvasive pattern	Invasive pattern
Kudo's classification	I · II	IIIL · IIIS · IV · (part of VI)	VI · VN
Endoscopic findings	 	  	 
Histology	Normal hyperplastic polyp	Adenoma *m **sm-slight	#sm-deep
Treatment	No treatment	Endoscopic treatment (polypectomy or EMR)	Surgical treatment

*Intramucosal cancer, **sm superficial invasion ($<1,000 \mu\text{m}$), #sm-deep invasion ($\geq 1,000 \mu\text{m}$)

Fig. 2 Pit pattern (Kudo's classification) follow by choice of modality treatment (clinical classification)⁹

Sano's vascular pattern

ต่อมา Sano และคณะ⁷ ได้รายงานการแบ่งกลุ่มตั้งเนื้อ โดยการใช้ลักษณะของเส้นเลือดที่ (vascular pattern) ซึ่งแบ่งเป็น Sano's type I เป็นลักษณะของ hyperplastic polyp , Sano's type II เป็นลักษณะของ Adenomatous polyp , Sano's type IIIa เป็นลักษณะของ Superficial cancer (submucosal invasion $< 1,000 \mu\text{m}$), Sano's type IIIb เป็นลักษณะของ Deep submucosal cancer (submucosal invasion $> 1,000 \mu\text{m}$)

	I	II	IIIA	IIIB
Endoscopic Findings				
				
Histopathology	Meshed Capillary Vessels (-) Normal Hyperplastic Polyp	* Meshed Capillary Vessels (+) * Capillary Vessels Surround Mucosal Glands Adenoma M* SM-Superficial**	Meshed Capillary Vessels Characterized by Branching, Curtailed Irregularity & Blind Endings * Lack of Uniformity * High Density of Capillary Vessels	* Nearly Avascular or Loose Microcapillary Vessels SM-Deep***
Treatment Strategy	No Treatment	Endoscopic Treatment (Polypectomy or EMR)		Surgical Treatment

*Intramural cancer, ** SM superficial invasion < 1,000 µm, ***SM deep invasion > 1,000 µm

Fig. 3 Sano's classification and treatment strategy

จากรายงานของ National cancer center ใน Tokyo พบว่าการใช้ลักษณะการแบ่ง polyp โดยการใช้ vascular pattern ดังกล่าว มี accuracy ในการแยก deep submucosal cancer ออกจากกลุ่มที่เป็น superficial cancer ร้อยละ 87.7 และมี sensitivity ร้อยละ 84.8 specificity ร้อยละ 88.7⁸

Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE) classification

ในปี 2011 ได้มีการศึกษาที่จัดทำขึ้นโดย Endoscopist จากญี่ปุ่น สหรัฐอเมริกา ออสเตรเลีย ฝรั่งเศสและอังกฤษ เพื่อจัดทำ NBI international Colorectal endoscopic classification (NIICE Classification)⁹ ขึ้น ซึ่ง NICE Classification นี้ใช้ลักษณะของ lesion 3 อย่าง ในการจัดกลุ่ม ได้แก่ สี (color) ลักษณะของหลอดเลือด (vascular Pattern) และลักษณะของร่องพื้นผิว (Surface Pattern) เพื่อนำมาจัดกลุ่ม Polyp เป็น 3 กลุ่มของ pathology คือ

- NICE1 : Hyperplastic
- NICE2 : Adenoma/Intramucosal cancer
- NICE3 : Deep submucosal invasive cancer

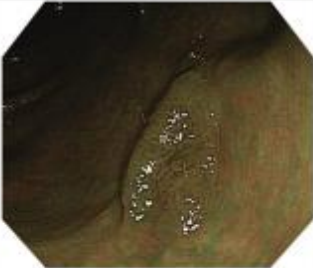
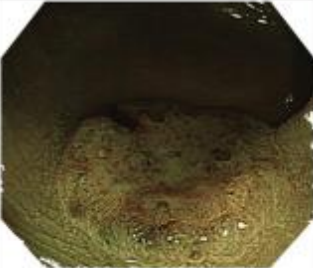
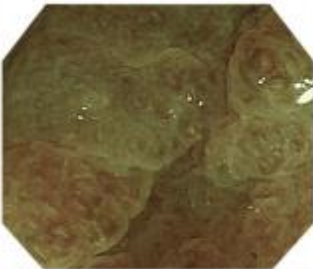
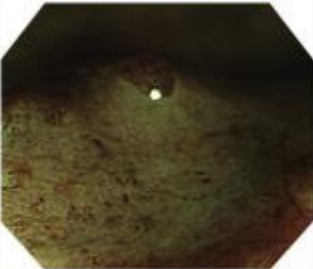
	Type 1	Type 2	Type 3
Color	Same or lighter than background	Browner relative to background (verify color arises from vessels)	Brown to dark brown relative to background; sometimes patchy whiter areas
Vessels	None, or isolated lacy vessels coursing across the lesion	Brown vessels surrounding white structures**	Has area(s) of disrupted or missing vessels
Surface Pattern	Dark or white spots of uniform size, or homogeneous absence of pattern	Oval, tubular or branched white structure surrounded by brown vessels**	Amorphous or absent surface pattern
Most likely pathology	Hyperplastic	Adenoma***	Deep submucosal invasive cancer
Examples			
			

Fig. 4 NBI International colorectal endoscopic (NICE) classification

จากการศึกษาของ Hewett et al ในการใช้ NICE classification เพื่อแยก non-neoplastic ออกจาก neoplastic polyp โดยใน experience endoscopist พบว่ามี accuracy 89% sensitivity 98% negative predictive value 99%¹⁰ NICE Classification ถูกออกแบบมาเพื่อให้สามารถใช้งานได้โดยง่าย สามารถใช้กล้อง colonoscope ทั่วไป ที่ไม่ต้องมีระบบ magnified เพื่อเพิ่มกำลังขยาย ก็สามารถประเมินลักษณะของติ่งเนื้อได้ ในปี 2012 ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ NICE Classification โดยการนำนักศึกษาแพทย์ที่ผ่านการอบรมการประเมินลักษณะของติ่งเนื้อ เปรียบเทียบกับแพทย์ fellow พบว่า นักศึกษาแพทย์สามารถแยก NICE2 และ NICE3 ได้ความแม่นยำที่ 84.3% ส่วนแพทย์ fellow ความแม่นยำอยู่ที่ 91%²⁷

Japan Narrow Band Imaging (NBI) Expert Team (JNET) classification

อย่างไรก็ตาม พบข้อจำกัดว่า ใน NICE type 2 ผลทางพยาธิวิทยาอาจเป็น low-grade dysplasia (LGD) หรือ submucosal invasive cancer (SM-s)¹¹ ได้ endoscopist ในประเทศญี่ปุ่นจึงพัฒนาเป็น Japan Narrow Band Imaging (NBI) Expert Team (JNET) classification¹² ซึ่งแตกต่างจาก NICE classification ตรงที่แบ่ง NICE type 2 เป็น JNET type 2A และ 2B พร้อมทั้งแนะนำให้รักษากลุ่ม JNET type 2B โดยการ ทำ endoscopic submucosal dissection (ESD) หรือการผ่าตัด ส่วนกลุ่ม JNET type 3 ให้รักษาด้วยการผ่าตัด

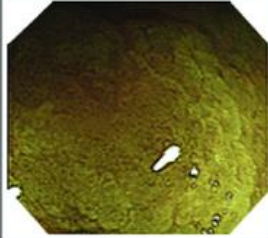
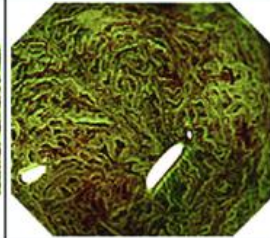
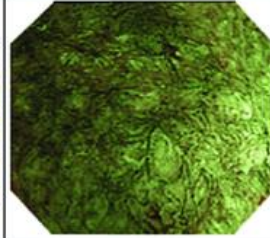
NBI	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3
Vessel pattern	• Invisible ^{*1}	• Regular caliber • Regular distribution ^{*2} (meshed/spiral pattern)	• Variable caliber • Irregular distribution	• Loose vessel areas • Interruption of thick vessels
Surface pattern	• Regular dark or white spots • Similar to surrounding normal mucosa	• Regular (tubular/branched/papillary)	• Irregular or obscure	• Amorphous areas
Most likely histology	Hyperplastic polyp/ Sessile serrated polyp	Low-grade intramucosal neoplasia ^{*4}	High-grade intramucosal neoplasia/ Superficial submucosal invasive cancer ^{*5}	Deep submucosal invasive cancer
Examples				

Fig. 5 Japanese NBI expert team (JNET) classification

- *1. If visible, the caliber in the lesion is similar to surrounding normal mucosa
- *2. Microvessels are often distributed in a punctate pattern and well-ordered reticular or spiral vessels may not be observed in depressed lesion
- *3. Deep submucosal invasive cancer may be included
- *4. Low-grade intramucosal neoplasia: low-grade dysplasia
- *5. High-grade intramucosal neoplasia: high-grade dysplasia

3. ความลึก (Depth)

ในปี ค.ศ. 1985 Haggitt และคณะ¹³ เป็นผู้ริเริ่มในการจำแนกความลึกของการลุกล้ำของเซลล์มะเร็งใน pedunculated polyp เป็น 5 ระดับ ดังต่อไปนี้

- Level 0 : เซลล์มะเร็งจำกัดอยู่ในชั้นของ mucosa และ lamina propria โดยที่ยังไม่ทะลุผ่านชั้นของ muscularis mucosae
- Level 1: เซลล์มะเร็งได้ทะลุผ่านชั้นของ muscularis mucosa เข้าไปอยู่ในชั้นของ submucosa ในส่วนที่เป็น head ของ pedunculated polyp
- Level 2: เซลล์มะเร็งได้ทะลุผ่านชั้นของ muscularis mucosa เข้าไปอยู่ในชั้นของ submucosa ในส่วนที่เป็น neck ของ pedunculated polyp
- Level 3: เซลล์มะเร็งได้ทะลุผ่านชั้นของ muscularis mucosa เข้าไปอยู่ในชั้นของ submucosa ในส่วนที่เป็น stalk ของ pedunculated polyp
- Level 4: เซลล์มะเร็งได้ทะลุผ่านชั้นของ muscularis mucosa เข้าไปอยู่ในชั้นของ submucosa ได้ต่อส่วนที่เป็น stalk of pedunculated polyp แต่ไม่ถึงชั้นของ muscularis propria

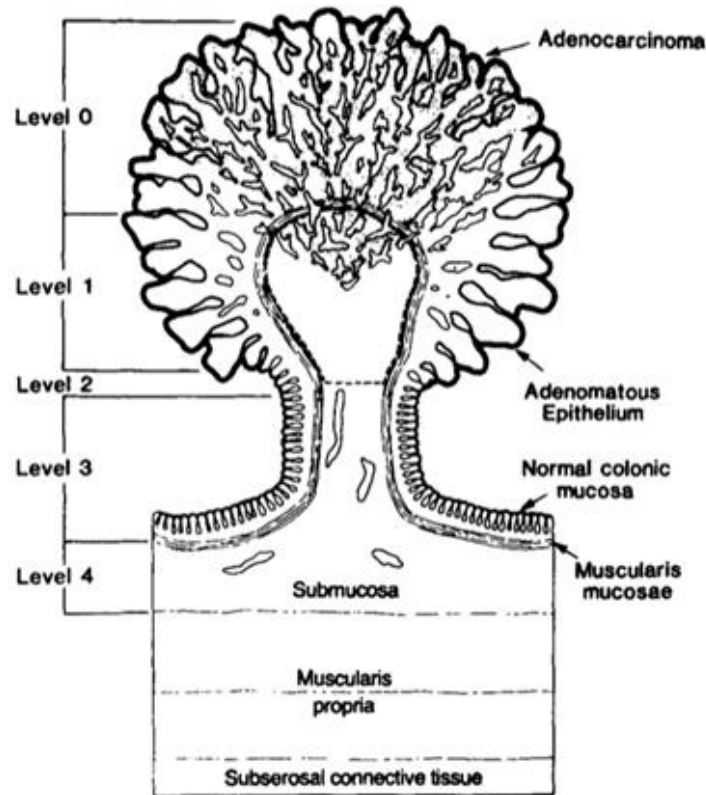


Fig. 6 Pedunculated adenoma

ทั้งนี้ pedunculated polyp ใน Haggitt level 1-3 พบอุบัติการณ์ของการกระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลือง ต่ำกว่าร้อยละ 1¹³ และ Haggitt level 4 พบอุบัติการณ์ของการกระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลือง ร้อยละ 12 ต่อมาในปี ค.ศ. 1990 Kudo S และคณะ¹⁴ และ Kikuchi R และคณะ¹⁵ รายงานการจัดแบ่งระดับ ความลึกของการลุกล้ำของ เซลล์มะเร็งใน sessile polyp โดยการแบ่งชั้น submucosa ออกเป็น 3 ส่วนคือ upper third, middle third และ lower third เพื่อจัดระดับการลุกล้ำของเซลล์มะเร็งดังต่อไปนี้

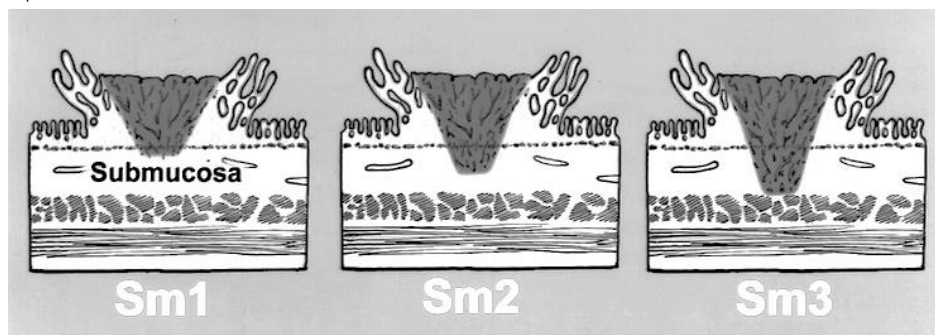


Fig. 7 SM classification for sessile polyp

- Sm1: เซลล์มะเร็งลุกล้ำเข้าไปถึง upper third of the submucosa
- Sm2: เซลล์มะเร็งลุกล้ำเข้าไปถึง middle third of the submucosa
- Sm3: เซลล์มะเร็งลุกล้ำเข้าไปถึง lower third of the submucosa

ในการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์ของการกระจายของเซลล์มะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองในกลุ่ม Sm1 ร้อยละ 1-2, กลุ่ม Sm2 ร้อยละ 8 และกลุ่ม Sm3 ร้อยละ 23¹⁶

หลังจากนั้นพบว่าการประเมินความลึกของการลุกล้ำของเซลล์มะเร็งนั้น ไม่สามารถนำมาใช้ได้จริงทั้งใน pedunculated polyp และ sessile polyp เนื่องจากชิ้นเนื้อที่ได้มาหลังจากทำ endoscopic resection นั้น ไม่สามารถตัดชั้นของ muscularis propria ได้ จึงไม่ได้ชั้น submucosa มาทั้งหมด การแบ่งระดับเป็น 3 ส่วนจึงไม่มีความแม่นยำ ชิ้นเนื้อที่ตัดมา orientate ได้ยาก และการแปลผลค่อนข้างเป็น subjective ขึ้นกับพยาธิแพทย์ ดังนั้นการประเมินความลึกของเซลล์มะเร็งโดย Haggitt และ Kudo classification จึงนิยมน้อยลงไป

ในปี ค.ศ. 2004 Katajima และคณะ¹⁷ ได้รายงานการประเมินความลึกของเซลล์มะเร็งเพื่อทำนายการกระจายไปสู่ต่อมน้ำเหลือง โดย pedunculated polyp เริ่มจากส่วนของ neck อ้างอิงจาก Haggitt level 2, nonpedunculated polyp เริ่มจากระดับของ muscularis mucosa และ nonpedunculated polyp ที่ไม่สามารถ identify muscularis mucosa ได้ เนื่องจากเซลล์มะเร็งลุกลาม ให้เริ่มจากขอบบนของเซลล์มะเร็งเป็นส่วนอ้างอิง

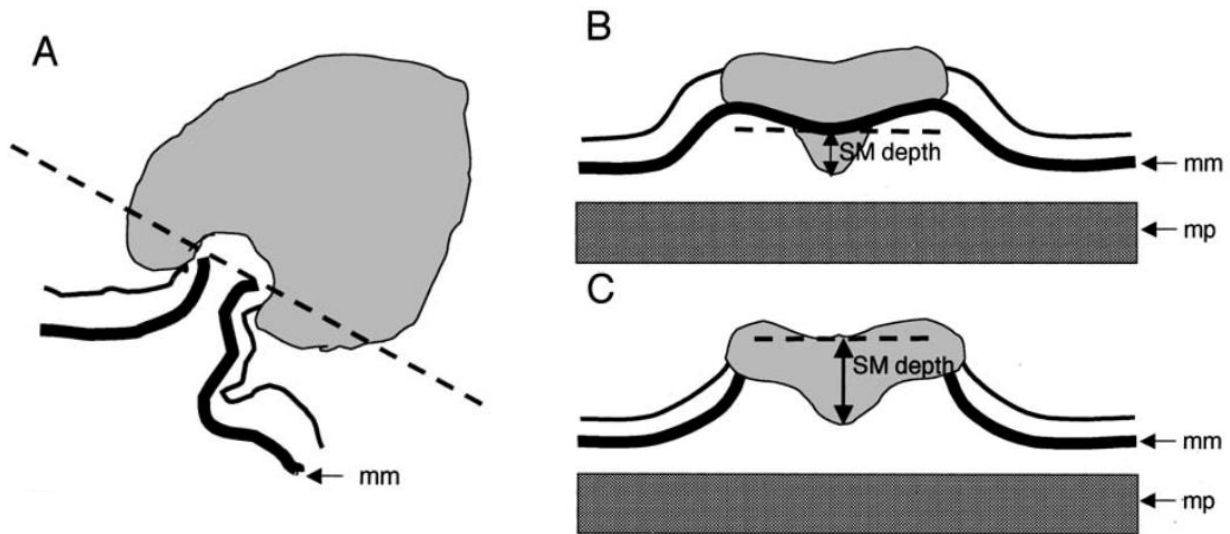


Fig. 8 Method used for measurement of submucosal invasion

mm : muscularis mucosa, mp : muscularis propria , SM depth : submucosal depth

- A. Pedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma
Dotted line : Haggitt's classification was used as baseline
- B. Nonpedunculated, when the muscularis mucosae could be identified by H&E stained specimen
Dotted line : muscularis mucosae was used as baseline
- C. Nonpedunculated, when the muscularis mucosae could not be identified due to carcinoma invasion
Dotted line : superficial aspect of the submucosal invasive colorectal carcinoma(SICC) was used as baseline

การศึกษานี้พบว่า เซลล์มะเร็งที่ลุกล้ำเกินจากตำแหน่งที่อ้างอิงน้อยกว่า 1,000 ไมครอน (1 มิลลิเมตร) ไม่พบว่าการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองเลย ส่วนเซลล์มะเร็งที่ลุกล้ำเกินจากตำแหน่งที่อ้างอิงมากกว่า 1,000 ไมครอน พบว่าการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง¹⁷ นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2013 มีการรวบรวม meta-analysis ของ 23 การศึกษา พบว่าในกลุ่มที่เซลล์มะเร็งที่ลุกล้ำเข้าไปในชั้น submucosa มากกว่า 1 มิลลิเมตร มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง 3.87 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ลุกล้ำเข้าไปน้อยกว่า 1 มิลลิเมตร¹⁸

Resection margin

ในปี ค.ศ. 2012 Butte และคณะ¹⁹ ได้รายงาน case series คนไข้ 143 รายที่ได้รับการผ่าตัดลำไส้ใหญ่หลังจากการตัดติ่งเนื้อแล้วสงสัยว่ามีเซลล์มะเร็งรุกรานไปชั้น submucosa พบว่ามีร้อยละ 16 ที่เซลล์มะเร็งอยู่ห่างจากขอบเขตตัดติ่งเนื้อน้อยกว่า 1 มิลลิเมตร, ร้อยละ 21 ที่เซลล์มะเร็งกับขอบเขตตัดติ่งเนื้อไม่ชัดเจน และไม่พบรายที่มีขอบเขตตัดติ่งเนื้อมากกว่า 1 มิลลิเมตรห่างจากเซลล์มะเร็ง

4. ลักษณะทางพยาธิวิทยา (Pathologic predictor)

ในปี ค.ศ. 2005 Hassan และคณะ ได้รวบรวมทั้งหมด 31 การศึกษา มีผู้ป่วยทั้งหมด 1,900 คนที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น malignant polyp ศึกษาหาลักษณะทางพยาธิวิทยาที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดการกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ได้แก่ positive resection margin, poorly differentiation, vascular invasion ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่มี poorly differentiation มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 23.2 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี well differentiation ซึ่งการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 7.1 ส่วนกลุ่มที่มี positive vascular invasion มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 35.3 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี negative vascular invasion ซึ่งการกระจายไปต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 7.2²⁰

Tumor budding ได้อธิบายไว้ครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ.1950 โดยใช้คำว่า sprouting เป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เกิดขึ้นบริเวณขอบของเซลล์มะเร็งที่มีการลุกลามเข้าไปในเนื้อเยื่อปกติ มีหลายการศึกษาที่บ่งบอกว่าการมีลักษณะของ tumor budding สัมพันธ์กับการกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองอย่างมีนัยยะสำคัญ²¹⁻²³

Unfavorable pathology / High risk feature

ปัญหาที่เกิดขึ้นหลังจากการตัดติ่งเนื้อในขณะส่องกล้องลำไส้ใหญ่คือ ผู้ป่วยบางราย จากการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ ลักษณะของติ่งเนื้อเป็นแบบไม่มีมะเร็ง แต่หลังจากการนำติ่งเนื้อไปตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่าเป็นติ่งเนื้อมะเร็ง จำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัดเพิ่มเติม ดังนั้น Unfavorable pathology หรือ High risk feature ประกอบด้วย

- Depth of invasion > 1,000 µm
- Poorly differentiation
- Lymphovascular invasion
- Presence of tumor budding
- Endoscopic treatment

การตัดติ่งเนื้อ polyp ผ่านทางกล้องส่องตรวจ Endoscopic treatment เริ่มต้นหลังจากการสังเกต อย่างละเอียดเพื่อแยกชนิดของ polyp และดูว่า polyp นั้นๆ ไม่มีลักษณะของการลุกลามของมะเร็งตาม ลักษณะของหลอดเลือดและร่องบนพื้นผิวของ polyp ที่ตรวจพบ (vascular pattern and pit pattern) ตาม NICE type3 หรือ JNET type3 จึงสามารถให้การรักษากับ Endoscopic treatment ได้ ซึ่งประกอบด้วย เทคนิคหลักๆ 3 วิธี ได้แก่ Polypectomy, Endoscopic mucosal resection (EMR), และ Endoscopic submucosal resection (ESD)

Polypectomy

การตัดด้วยวิธี Polypectomy คือ การตัด Polyp โดยการใช้ Snare คล้องและรัดเพื่อทำการตัด Polyp ร่วมกับการใช้กระแสไฟฟ้า (Electrical cautery) ในการตัด (Hot polypectomy) ทำให้การตัด Polyp มีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น เพราะเป็นการตัดและ ห้ามเลือดด้วยกระแสไฟฟ้า เหมือนเทคนิคการผ่าตัดเปิดทั่วไป

Endoscopic mucosal resection (EMR)

คือการฉีด lifting solution ซึ่งใช้ Normal saline ฉีดเข้าไปในชั้น submucosa ของผนังลำไส้ และทำการคล้องตัดด้วย Snare ร่วมกับการใช้ Electrical cautery ทำให้การตัด Polyp มีความปลอดภัยมากขึ้น เนื่องจากมีชั้นของ lifting Solution ทำให้ mucosa แยกชั้นออกมาจากชั้น submucosa จึงไม่ทะลุผนังลำไส้ออกไปภายนอก ทำให้สามารถตัด polyp ชนิดต่าง ๆ ได้เพิ่มมากขึ้นกว่าเดิมอย่างปลอดภัย อย่างไรก็ตาม จากรายงานของ National cancer center group ที่ Tokyo พบว่า เทคนิค EMR สามารถตัด Polyp ที่มีขนาดมากที่สุด 2 เซนติเมตร ซึ่งถ้า Polyp ที่มีขนาดใหญ่กว่า 2 เซนติเมตร หรือ Polyp ชนิด Lateral spreading tumor (LST) ควรพิจารณาใช้เทคนิค Endoscopic submucosal dissection หรือ ESD จะปลอดภัยกว่า²⁴

Endoscopic submucosal dissection (ESD)

คือการฉีด lifting Solution ฉีดเข้าไปในชั้น submucosa ของผนังลำไส้ และทำการตัด ด้วย Endoscopic knife ตัดเลาะผนังลำไส้ที่มี Polyp ออกเป็นแผ่น เทคนิคนี้ ทำให้สามารถทำการตัด Polyp ที่มีขนาดใหญ่ได้ Saito et al 2010 ได้รายงานผลการตัด colorectal polyp ผ่านกล้องส่องตรวจ ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ด้วยเทคนิค ESD ในผู้ป่วย 1,111 ราย ขนาดชิ้นเนื้อเฉลี่ย 3.5 เซนติเมตร สามารถตัด polyp ออกเป็น en-bloc resection ได้ ร้อยละ 88 พบ perforation ในผู้ป่วย 54 ราย (ร้อยละ 4.9) ในจำนวนนี้สามารถรักษาด้วย endoscopic treatment ได้เป็นส่วนใหญ่ มีผู้ป่วยเพียง 4 ราย (ร้อยละ 0.4) ที่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดฉุกเฉิน สำหรับ complication ที่เกิดขึ้น²⁵

Surveillance

ในผู้ป่วยที่มี malignant polyps ที่ได้รับการตัดติ่งเนื้อหรือตัดลำไส้ควรจะต้องได้รับการส่องกล้องลำไส้ colonoscopy เพื่อคัดกรอง synchronous lesion, และควรต้องได้รับการส่องกล้อง colonoscopy 1 ปี หลังได้รับการผ่าตัด หากตรวจพบเป็น advanced adenoma ให้ส่องกล้องลำไส้อีก 1 ปีถัดไป หากตรวจไม่พบ ให้ส่องกล้องลำไส้อีก 3 ปีถัดไป จากนั้นทุกๆ 5 ปี² ในผู้ป่วยที่มี malignant polyps ที่ไม่ได้รับการตัดลำไส้ ยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัดว่าควรจะต้องติดตามการรักษาอย่างไร มีคำแนะนำว่าควรเริ่มการส่องกล้องลำไส้ภายใน 3-6 เดือนแรก หลังจากนั้นระยะห่างของการตรวจส่องกล้องลำไส้ก็แตกต่างกันออกไป²⁶

ไม่มีข้อบ่งชี้ชัดเจนในเรื่องของการทำ CT scan เนื่องจากมี sensitivity ที่ต่ำ และไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดในผู้ป่วย stage I lesion²

Reference

1. Williams JG, Pullan RD, Hill J, Horgan PG, Salmo E, Buchanan GN, Rasheed S, McGee SG, Haboubi N. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis* 2013; 15 Suppl 2: 1-38
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology; Colon Cancer (v.1.2019). Accessed March 15, 2019
3. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3103-3111
4. Molatore S, Ranzani GN. Genetics of colorectal polyps. *Tech Coloproctol* 2004;8Suppl2: s240-2
5. Nusko G, Mansmann U, Partzsch U, Altendorf-Hofmann A, Groitl H, Wittekind C, Ell C, Hahn EG. Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. *Endoscopy* 1997; 29: 626-631
6. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996
7. Sano Y, Emura F, Ikematsu H. "Narrow band imaging, in colonoscopy: principles and practice. In: Waye J, Rex D, Williams C, editors. Oxford, UK: Blackwell; 2009. p. 514-26
8. Ikematsu H, Matsuda T, Sano Y, Saraya T, Yoda Y, Oono Y, et al. Efficacy of capillary pattern type IIIA/IIIB by magnifying narrow band imaging for estimating depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: AB193-4
9. Iwatate M, Ikumoto T, Hattori S, Sano W, Sano Y, Fujimori T. NBI and NBI combined with magnifying colonoscopy. *Diagn Ther Endosc* 2012: 173269
10. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T, et al. Validation a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2012; 143: 599-607
11. Hattori S, Iwatate M, Sano W, et al. Narrow band imaging observation of colorectal lesions using NICE classification to avoid discarding significant lesions. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 600-5
12. Komeda Y, Kashida H, Sakurai T, et al. Magnifying narrow band imaging (NBI) for the diagnosis of localized colorectal lesions using the Japan NBI Expert Team (JNET) Classification. *Oncology* 2017; 93 Suppl 1: 49-54

13. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328-336
14. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25: 455-61
15. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1286-95
16. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 200-6
17. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, Kumamoto T, Ishiguro S, Kato Y, Shimoda T, Iwashita A, Ajioka Y, Watanabe H, Watanabe T, Muto T, Nagasako K. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 534-543
18. Beaton C, Twine CP, Williams GL, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2013; 15: 788-97
19. Butte JM. Rate of residual disease after complete endoscopic resection of malignant colonic polyp. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 122-127
20. Hassan C, Zullo A, Riso M, Rossini FP, Morini S. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1588-1596
21. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(2): 385–394
22. Sohn DK, Chang HJ, Park JW, et al. Histopathological risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma of pedunculated or semipedunculated type. *J Clin Pathol*. 2007; 60(8): 912–915
23. Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Mod Pathol*. 2015; 28(6): 872–879
24. Puli SR, Kakugawa Y, Saito Y, Antillon D, Gotoda T, Antillon MR. Successful complete cure en-bloc resection of large nonpedunculated colonic polyps by endoscopic submucosal dissection: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2147-51
25. Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, Hotta K, Sakamoto N, Ikematsu H, et al. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1217-25

26. Douglas K. Rex, Aasma S, Michael W, et al. Optimal management of malignant polyps, from endoscopic assessment and resection to decisions about surgery, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2018
27. David G. Hewett, Tonya K, Yasushi S, Shinji T, et al. Validation of a Simple Classification System for Endoscopic Diagnosis of Small Colorectal Polyps Using Narrow-Band Imaging, Gastroenterology 2012; 143: 599-607
28. Rocco R, Robert M, David R, Nancy NB. Population-based analysis of lymph node metastases in colorectal cancer, Clinical gastroenterology and hepatology 2006; 4: 1522-1527