



**UNIwersYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2024 r.



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Jacek Drzewiecki

Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa w leczeniu zmian nowotworowych jelita grubego

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

**Promotor:
prof. dr hab. Mateusz Jagielski**

Bydgoszcz 2024 rok

Pragnę wyrazić moją najgłębszą wdzięczność mojemu Promotorowi prof. dr hab. Mateuszowi Jagielskiemu, za nieocenione wsparcie, cenne wskazówki oraz nieustającą cierpliwość, które towarzyszyły mi na każdym etapie pracy nad tą rozprawą. Pańska wiedza, inspirujące rozmowy oraz konstruktywna krytyka były dla mnie nieocenioną pomocą w doskonaleniu naukowych umiejętności.

Za każdy poświęcony czas, życzliwość i zaangażowanie – serdecznie dziękuję.

Dziękuję moim Rodzicom za każde słowo otuchy, rozmowę i wsparcie w chwilach zwątpienia. Bez Waszej pomocy i poświęcenia nie byłbym dziś w miejscu, w którym się znajduję.

Niniejszą pracę dedykuję mojej żonie Monice oraz naszym wspaniałym dzieciom – Marii i Janowi. To dzięki Wam mogłem zrealizować ten ważny etap w moim życiu. Jesteście moją największą inspiracją i źródłem radości każdego dnia.

Słowa kluczowe:

chirurgia,
chirurgia małoinwazyjna,
endoskopia interwencyjna,
gastroenterologia,
nowotwór jelita grubego,
polip jelita grubego,
rak jelita grubego,
kolonoskopia,
endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa

Key words:

surgery,
minimally invasive surgery,
therapeutic endoscopy,
gastroenterology,
colorectal neoplasm,
colorectal polyp,
colorectal cancer,
colonoscopy,
endoscopic submucosal dissection

1. Wstęp	12
1.1. Budowa anatomiczna jelita grubego.....	12
1.2. Histologiczna budowa ściany jelita grubego	14
1.3. Rak jelita grubego.....	15
1.3.1. Epidemiologia raka jelita grubego	16
1.3.2. Czynniki ryzyka i prewencja.....	17
1.3.2.1. Czynniki niemodyfikowalne.....	17
1.3.2.2. Czynniki modyfikowalne.....	19
1.3.3. Prewencja raka jelita grubego.....	21
1.3.4. Mechanizm karcynogenezy	22
1.3.5. Objawy raka jelita grubego.....	24
1.3.6. Stopnie zaawansowania raka jelita grubego według klasyfikacji TNM oraz stopnie zaawansowania klinicznego.....	25
1.3.7. Ocena histopatologiczna raków jelita grubego	27
1.4. Polipy jelita grubego – zmiany przednowotworowe.....	31
1.4.1. Gruczolaki konwencjonalne	32
1.4.2. Zmiany ząbkowane	34
1.4.2.1. Polipy hiperplastyczne.....	34
1.4.2.2. Siedzący gruczolak i polip ząbkowany siedzący.....	35
1.4.2.3. Tradycyjny gruczolak ząbkowany	36
1.4.2.4. Zmiany mieszane	36
1.4.3. Systemy opisu zmian jelita grubego.	37
1.5. Diagnostyka raka jelita grubego	42
1.6. Metody terapeutyczne raka jelita grubego	44
1.6.1. Metody leczenia raka jelita grubego	44
1.6.2. Terapia raka odbytnicy	47
1.6.3. Metody endoluminalne leczenia zmian nowotworowych jelita grubego	48
1.6.3.1. Polipektomia endoskopowa	48
1.6.3.2. Mukozektomia endoskopowa (EMR)	50

1.6.3.3.	Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa	52
1.6.3.4.	Pełnościenna resekcja endoskopowa	54
1.6.3.5.	Przezodbytnicza mikrochirurgia endoskopowa	56
2.	Założenia i cele pracy doktorskiej	58
2.1.	Założenia pracy	58
2.2.	Cele pracy	60
	Główny cel pracy:	60
	Cele szczegółowe:	60
3.	Materiały i metody.....	61
3.1.	Grupa badana	61
3.1.1.	Kryteria włączenia	61
3.1.2.	Kryteria wyłączenia	61
3.2.	Definicje	62
3.3.	Protokół badania	64
3.3.1.	Schemat kwalifikacji	64
3.3.2.	Technika wykonania zabiegu.....	66
3.4.	Analiza statystyczna	71
4.	Wyniki.....	73
4.1.	Ogólna charakterystyka badanej populacji	73
4.2.	Porównanie grup pacjentów z RJG i zmianami niezłośliwymi	76
4.3.	Sukces terapeutyczny zabiegu.....	79
4.4.	Analizy jednoczynnikowe i wieloczynnikowe	82
4.5.	Wystąpienie powikłań	83
4.5.1.	Wystąpienie powikłań po zabiegu – krwawień oraz perforacji	86
5.	Dyskusja.....	95
5.1.	Kolonoskopia i metody usuwania zmian	95
5.2.	Ogólna charakterystyka pacjentów	98
5.3.	Ryzyko wznowy i powikłań zabiegowych	99
6.	Wnioski	104

7.	Streszczenie	105
8.	Summary.....	108
9.	Piśmiennictwo.....	111
10.	Spis rycin	137
11.	Spis tabel.....	138
12.	Spis wykresów.....	139

Wykaz skrótów

ACE-I, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*)

ASGE, Amerykańskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego (ang. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*)

AUC, obszar pod krzywą (ang. *area under curve*)

BMI, wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)

CEA, antygen rakowo-płodowy (ang. *carcinoembryonic antigen*)

CI, przedział zaufania (ang. *confidence interval*)

CIMP, fenotyp metylatora wysp CpG (ang. *CpG island methylator phenotype*)

CIN, niestabilność chromosomowa (ang. *chromosomal instability*)

CME, całkowite wycięcie mezorektum (ang. *complete mesocolic excision*)

CNA, zmiany liczby kopii DNA (ang. *copy number alterations*)

CSP, polipektomia „na zimno” (ang. *cold snare polypectomy*)

EAES, Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Endoskopowej (ang. *European Association for Endoscopic Surgery*)

endoVAC, endoskopowa terapia podciśnieniowa (ang. *endoscopic vacuum assisted closure*)

EFTR, pełnościenna resekcja endoskopowa (ang. *endoscopic full thickness resection*)

ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa (ang. *endoscopic submucosal dissection*)

EMR, mukozektomia endoskopowa (ang. *endoscopic mucosal resection*)

ERK, kinaza regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym (ang. *extracellular signal-regulated kinase*)

ESGE, Europejskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego (ang. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*)

FAP, rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. *familial adenomatous polyposis*)

FIT-DNA, wielokierunkowe badanie DNA izolowanego z kału w połączeniu z badaniem immunochemicznym (ang. *multitargeted stool DNA testing combined with fecal immunochemical testing*)

FIT, badanie kału na obecność krwi utajonej metodą immunochemiczną (ang. *fecal immunochemical test*)

GCHP, polip hiperplastyczny bogaty w komórki kubkowe (ang. *globet cell hyperplastic polyp*)

h-ESD, resekcja hybrydowa (ang. *hybrid ESD*)

HG, dysplazja wysokiego stopnia (ang. *high grade*)

HSP, polipektomia „na ciepło” (ang. *hot snare polypectomy*)

ICD-10, międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych – X rewizja (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*)

JGES, Japońskie Towarzystwo Endoskopii Gastroenterologicznej (ang. *The Japan Gastroenterological Endoscopy Society*)

JNET, klasyfikacja JNET (ang. *Japan NBI Expert Team Classification*)

JPS, zespół młodzieńczej polipowatości (ang. *juvenile polyposis syndrome*)

LARS, zespół niskiej przedniej resekcji (ang. *low anterior resection syndrome*)

LG, dysplazja niskiego stopnia (ang. *low grade*)

LOH, utrata heterozygotyczności (ang. *loss of heterozygosity*)

LST-G, ziarniste guzy rozrastające się bocznie (ang. *laterally spreading tumor – granular*)

LST-MIX mieszane guzy rozrastające się bocznie (ang. *laterally spreading tumor – mixed*)

LST-NG, zmiany o niegranulowanej powierzchni (ang. *laterally spreading tumor – non-granular*)

LST, guzy rozrastające się bocznie (ang. *laterally spreading tumor*)

MAPK, kinaza aktywowana mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinase*)

MPHP, polip hiperplastyczny ubogi w śluz (ang. *mucin poor hyperplastic polyp*)

MMR, system naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych (ang. *mismatch repair*)

MSI, niestabilności mikrosatelitarne (ang. *microsatellite instability*)

MVHP, drobnopęcherzykowy polip hiperplastyczny (ang. *microvesicular hyperplastic polyp*)

NBI, technologia obrazowania wąskopasmowego (ang. *narrow band imaging*)

NMR, rezonans magnetyczny (ang. *nuclear magnetic resonance*)

NICE, klasyfikacja NICE (*NBI International Colorectal Endoscopic Classification*)

NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne

OR, iloraz szans (ang. *odds ratio*)

p.EMR, mukozektomia kęsowa (ang. *piecemeal mucosectomy*)

PET, pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*)

PJS, zespół Peutza-Jeghersa (ang. *Peutz-Jeghers syndrome*)

PPS, zespół po polipektomii (ang. *post-polypectomy syndrome*)

RJG, rak jelita grubego

RJG-SM1 rak jelita grubego naciekający maksymalnie górny poziom błony podśluzowej

RJG-SM2 rak jelita grubego naciekający maksymalnie środkowy poziom błony podśluzowej

RTG, badanie rentgenowskie

SEMS, samorozprężalny stent (ang. *self-expandable metallic stent*)

SSA, siedzący gruczolak ząbkowany (ang. *sessile serrated adenoma*)

TaTME, przezodbytowe całkowite wycięcie mezorektum (ang. *transanal total mesorectal excision*)

TEM przezodbytnicza mikrochirurgia endoskopowa (ang. *transanal endoscopic microsurgery*)

TK, tomografia komputerowa

TME, zabieg całkowitego wycięcia mezorektum (ang. *total mesorectal excision*);

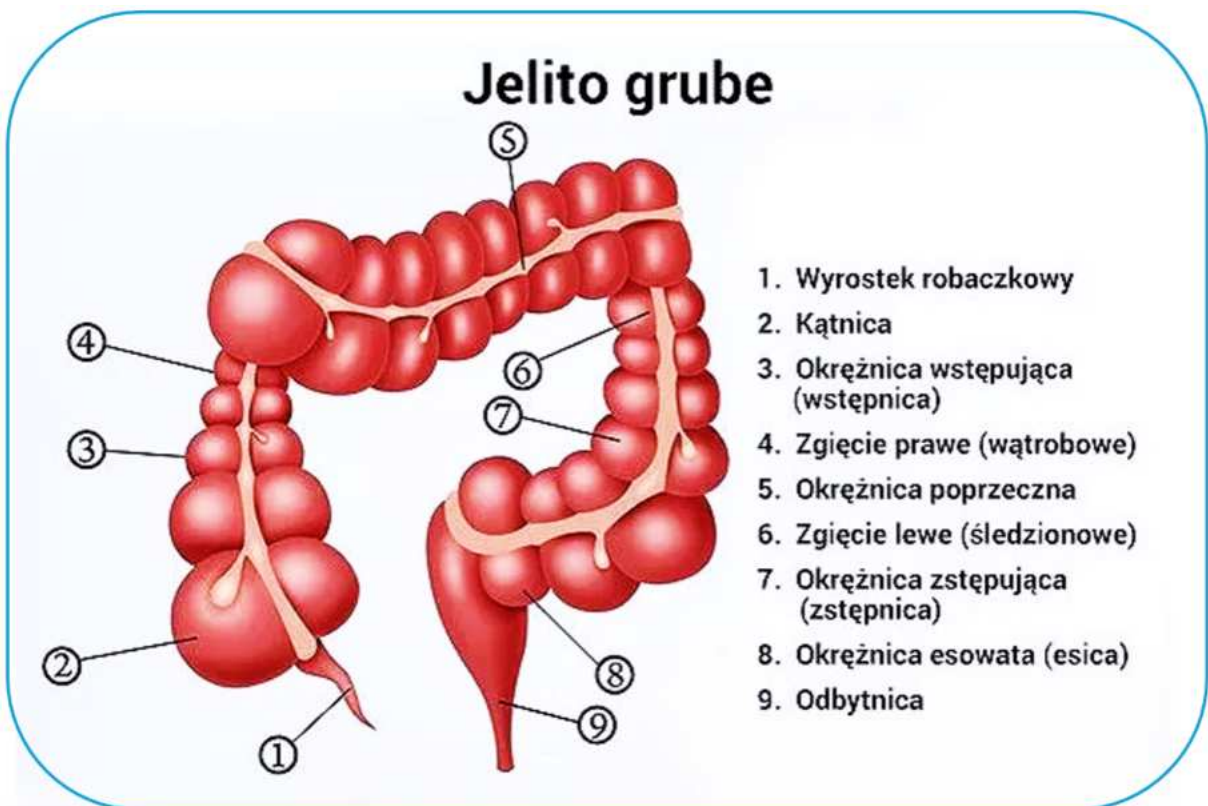
TNM klasyfikacja TNM (ang. *Tumor, Node, Metastasis*)

TSA, tradycyjny gruczolak ząbkowany (ang. *traditional serrated adenoma*)

1. Wstęp

1.1. Budowa anatomiczna jelita grubego.

Jelito grube można podzielić na osiem segmentów, w tym kątnicę, wstępnicę, poprzeczną, zstępnicę, esicę, odbytnicę wraz z kanałem odbytu oraz wyrostek robaczkowy [1]. Długość całego jelita grubego wynosi od 130 cm do 150 cm i jest osobniczo zmienna. Jelito grube jest najszersze w początkowym odcinku i stopniowo zwęża się aż do miejsca w dalszej części esicy, w którym przechodzi ona w odbytnicę [2].



Rycina 1. Budowa jelita grubego (źródło: <https://www.proktosonomed.lublin.pl/rak-jelita-grubego/anatomia-jelita-grubego/>).

Jelito grube rozpoczyna się kątnicą znajdującą w okolicy prawego dołu biodrowego i rozciąga się wzdłuż prawej ściany jamy brzusznej w kierunku wątroby, gdzie zagina się przechodząc w poprzecznicę. W rejonie śledziony, umiejscowionej w okolicy lewego łuku

żebrowego, jelito ponownie się zagina i biegnie w dół wzdłuż lewej ściany jamy brzusznej. W okolicy lewego dołu biodrowego przechodzi w esicę, która jest najbardziej krętym odcinkiem jelita grubego. Esica następnie przechodzi w odbytnicę o długości około 15 cm, biegnącą wzdłuż kości krzyżowej. Odbytnica wyróżnia się brakiem przyczepków tłuszczowych, taśm i fałdów półksiężycowatych obserwowanych w okrężnicy [3]. Różni się ona od pozostałych odcinków jelita grubego zarówno pod względem budowy, funkcji, jak i położenia anatomicznego, co ma istotne znaczenie kliniczne. W przeciwieństwie do kątnicy i okrężnicy, które są położone wewnątrztrzewnowo lub częściowo zewnątrztrzewnowo (okrężnica wstępująca i zstępująca), odbytnica zlokalizowana jest zewnątrztrzewnowo, w przestrzeni zaotrzewnowej. Ma to znaczenie kliniczne ze względu na rozprzestrzenienie się nowotworów do jamy otrzewnej oraz trudniejszy dostęp w przypadku zabiegu operacyjnego. Ściana odbytnicy jest bardziej elastyczna i przystosowana do magazynowania kału. W przeciwieństwie do pozostałych segmentów jelita grubego, odbytnica ma dobrze rozwiniętą warstwę mięśniową, która umożliwia kontrolowane wydalanie treści jelitowej. Również unaczynienie i unerwienie odbytnicy różnią się od pozostałych części jelita grubego, co ma istotne znaczenie kliniczne i praktyczne. Dystalnie odbytnica przechodzi w kanał odbytu, który przebija przeponę miednicy (mięsień dźwigacz odbytu). Odbyt jest najkrótszą częścią okrężnicy, jednakże dzięki swojej budowie pełni on bardzo ważną funkcję, gdyż umożliwia mięśniowi zwieraczowi odbytu zewnętrznemu kontrolę nad wydalaniem stolca poprzez zależny od woli skurcz [2]. Anatomiczna granica między odbytnicą a kanałem odbytu rozpoczyna się na wysokości linii grzebieniastej (zębatej) [4]. W obrębie tej linii znajdują się ujścia gruczołów Hermanna, które tworzą zatoki (krypty). Gruczoły te biegną od zatoki, przechodząc przez mięsień zwieracza wewnętrznego odbytu, aż do przestrzeni międzyszwieraczowej. Powyżej linii grzebieniastej występuje 12-14 podłużnych fałd błony śluzowej (kolumny Morgagniego). Błona śluzowa odbytnicy nad linią grzebieniastą pokryta jest nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym, natomiast poniżej tej linii znajduje się anoderma, która pokryta jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim oraz pozbawiona gruczołów i mieszków włosowych [4]. Powyżej linii grzebieniastej, kanał odbytu jest unerwiony autonomicznie (unerwienie pochodzi ze splotu podbrzusznego dolnego i ma charakter trzewny), natomiast poniżej – somatycznie. Więzadła Parksa przytwierdzają linię grzebieniastą do podłoża.

Część ponad linią grzebieniastą zaopatruje tętnica odbytnicza górna, odchodząca od tętnicy kręzkowej dolnej, natomiast odpływ krwi odbywa się przez żyłę odbytniczą górną do żyły kręzkowej dolnej [5]. Limfa odpływa do węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych [3].

Poniżej linii grzebieniastej kanał odbytu wywodzi się z ektodermy i jest wyścielony głównie nabłonkiem przejściowym i wielowarstwowym płaskim [6]. Ukrwienie tej części zapewnia tętnica odbytnicza dolna, odchodząca od tętnicy biodrowej wewnętrznej. Krew natomiast odpływa przez żyłę odbytniczą dolną, która ostatecznie uchodzi do żyły głównej dolnej. Drenaż limfatyczny odbywa się przez węzły chłonne pachwinowe powierzchowne. Unerwienie somatyczne tej części obejmuje gałęzie nerwu sromowego, głównie nerw odbytniczy dolny. Somatyczne unerwienie ruchowe odpowiada za kontrolę skurczów zewnętrznego zwieracza odbytu [6].

Jelito grube obejmuje również wyrostek robaczkowy, który jest umiejscowiony na szczycie kątnicy. Wyrostek robaczkowy stanowi skupisko tkanki limfatycznej podobnej do tej, która występuje w migdałkach. Do kątnicy, poprzez zastawkę Bauhina, zwaną także zastawką krętniczokątniczą, uchodzi również jelito cienkie [2]. Główną funkcją tejsze zastawki jest zapobieganie cofania się treści jelitowej z jelita grubego do jelita cienkiego [2].

1.2. Histologiczna budowa ściany jelita grubego

Ściana jelita składa się z czterech podstawowych warstw: błony śluzowej (ang. *mucosa*), błony podśluzowej (ang. *submucosa*), błony mięśniowej (ang. *muscularis externa*) oraz błony surowiczej (ang. *serosa*) [7]. Każda z tych warstw pełni specyficzne funkcje, które są kluczowe dla trawienia, wchłaniania składników odżywczych i ruchu treści jelitowej. Błona śluzowa jelita grubego zbudowana jest z jednowarstwowego nabłonka walcowatego, blaszki właściwej, czyli warstwy tkanki łącznej luźnej, bogatej w naczynia krwionośne i limfatyczne oraz liczne komórki odpornościowe, takie jak limfocyty, makrofagi i plazmocyty oraz stosunkowo cienkiej warstwy mięśniowej błony śluzowej (ang. *muscularis mucosa*), której grubość stopniowo zwiększa się od kątnicy do kanału odbytu [8, 9]. Wspomniany nabłonek jelita grubego wyspecjalizowany jest głównie we wchłanianiu wody i elektrolitów oraz wydzielaniu śluzu. Bardzo licznie występujące komórki kubkowe pełnią rolę w wydzielaniu śluzu, który ułatwia przesuwanie mas kałowych oraz chroni ścianę jelita przed uszkodzeniem. Blaszka właściwa

zapewnia strukturalne wsparcie dla błony podstawnej nabłonka. Składa się z cienkiej warstwy tkanki łącznej, która otacza krypty i wnika w wypustki kosmków [9]. Błazka ta jest bogata w tętniczki, żyły, naczynia limfatyczne, włókna nerwowe, fibroblasty, limfocyty, makrofagi, eozynofile, komórki tuczne oraz neutrofile [9]. Błona podśluzowa jelita grubego jest to warstwa tkanki łącznej o luźnym utkaniu, zawierająca naczynia krwionośne, limfatyczne oraz sploty nerwowe (splot podśluzówkowy Meissnera) [10]. Nie zawiera ona gruczołów, co odróżnia ją od błony podśluzowej dwunastnicy. Błona mięśniowa właściwa składa się z dwóch warstw mięśni gładkich: wewnętrznej okrężnej oraz zewnętrznej podłużnej. W jelicie grubym warstwa mięśniowa podłużna nie tworzy ciągłej warstwy, lecz układa się w trzy wąskie pasma zwane taśmami okrężnicy (*ang. taeniae coli*) [11]. Między warstwami mięśni znajduje się splot nerwowy Auerbacha, który kontroluje skurcze mięśni gładkich. Skurcze tych mięśni są odpowiedzialne za przesuwanie mas kałowych wzdłuż jelita grubego [11]. Ostatnią warstwą jest błona zewnętrzna. Zależnie od lokalizacji jelita, może być ona pokryta przez otrzewną (błona surowicza) lub być połączona z otaczającymi strukturami przez luźną tkankę łączną (przydanka, *ang. adventitia*) [12]. Błona surowicza to cienka warstwa tkanki łącznej pokryta nabłonkiem jednowarstwowym płaskim, która umożliwia swobodne przesuwanie jelita względem innych narządów. W obszarach, gdzie jelito grube przylega do innych struktur, jak np. odbytnica, znajduje się przydanka [12].

1.3. Rak jelita grubego

Rak jelita grubego to pierwotny nowotwór złośliwy o złożonej etiologii wywodzący się z nabłonka błony śluzowej tego narządu. Klinicznie można go podzielić na raka okrężnicy, raka zgięcia esiczo-odbytniczego oraz raka odbytnicy, natomiast rak kanału odbytu traktowany jest jako odrębna jednostka chorobowa [13]. RJG powstaje, gdy w niektórych komórkach nabłonka pojawia się seria zmian genetycznych lub epigenetycznych, które nadają im przewagę selekcyjną [14]. W większości przypadków RJG ma charakter sporadyczny, jednak około 5% przypadków jest związanych z dziedzicznymi mutacjami genetycznymi, głównie z zespołem Lyncha oraz rodzinną polipowatością gruczolakowatą (*ang. familial adenomatous polyposis, FAP*). Proces przekształcania się zdrowego nabłonka jelitowego w raka inwazyjnego trwa zazwyczaj kilka lat i następuje w wyniku nagromadzenia mutacji genetycznych, prowadząc do powstania gruczolaka,

a ostatecznie do rozwoju raka. Pewne nowotwory mogą rozwijać się w wyniku zaburzeń mechanizmów systemu postreplikacyjnej naprawy źle sparowanych zasad DNA (ang. *mismatch repair, MMR*) i/lub niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability, MSI*) [15]. Gruczolaki jelita grubego mogą pojawić się w każdym wieku, natomiast wyraźny wzrost zapadalności następuje po 30 roku życia. Są one najczęstszym stanem przedrakowym w jelicie grubym [16]. Średnia wielkość gruczolaków nie przekracza 10 mm, a ich tendencja do transformacji nowotworowej jest niewielka. Jednakże, znacząco wzrasta ona po przekroczeniu średnicy 10 mm, szczególnie w przypadku zmian, w których występują elementy utkania kosmkowego oraz dysplazji wysokiego stopnia. Polip średniej wielkości rozwija się przez 5 lat, natomiast jego przekształcenie w raka inwazyjnego zajmuje około 10 lat [17]. Zaawansowane gruczolaki, które nie powodują objawów klinicznych, wykrywa się u 4% pacjentów poddanych kolonoskopii po 50. roku życia, natomiast inwazyjny rak wykrywany jest u 1% pacjentów [17].

1.3.1. Epidemiologia raka jelita grubego

Nowotwory złośliwe stanowią istotny problem zdrowotny, społeczny, a także ekonomiczny na całym świecie [18]. W Polsce obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań i zgonów z powodu nowotworów złośliwych, który związany jest ze starzeniem się społeczeństwa oraz zwiększoną ekspozycją na czynniki kancerogenne [19, 20]. W 2018 roku w Polsce odnotowano niemal 168 000 nowych przypadków zachorowań i około 102 000 zgonów z powodu nowotworów złośliwych [20].

Nowotwory jelita grubego, obejmujące raki okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego oraz odbytnicy (kody C18-C20 według klasyfikacji ICD 10) są jednymi z najczęściej występujących nowotworów w Polsce [18]. Częściej dotyczą one mężczyzn niż kobiet [21]. W ciągu ostatnich 40 lat liczba zachorowań na raka jelita grubego (RJG) zwiększyła się prawie pięciokrotnie u mężczyzn i ponad trzykrotnie u kobiet. Według danych GLOBOCAN 2018 wskaźnik zapadalności na raka jelita grubego standaryzowany według wieku wynosił 19,7 na 100 000 dla obu płci oraz 23,6 na 100 000 dla mężczyzn i 16,3 na 100 000 dla kobiet [22]. W Polsce diagnozuje się około 18 000 nowych zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego rocznie [23]. Szacuje się,

że około 65% chorych zgłasza się do lekarza, kiedy nowotwór jest już w trzecim lub czwartym stopniu zaawansowania, przez co jest on drugą (po raku płuc) najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych u mężczyzn i trzecią (po raku płuc i raku piersi) u kobiet w Polsce [20, 24]. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2018 roku, zgony z powodu RJG w Polsce stanowiły 12,6% wszystkich zgonów z przyczyn nowotworowych wśród mężczyzn i 11,8% wszystkich zgonów nowotworowych wśród kobiet [20].

Rak jelita grubego jest również trzecią najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie, szczególnie w krajach rozwijających się [14]. W ostatnich latach zaobserwowano tendencję wzrostową zachorowań na raka okrężnicy oraz raka odbytnicy wśród młodych pacjentów. Z raportu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego (*American Cancer Society*) wynika, iż odsetek pacjentów poniżej 55. roku życia z RJG wzrósł z 11% w 1995 roku do 20% w roku 2019 [25]. Zauważalny jest także wzrost liczby przypadków w zaawansowanym stadium choroby z 52% w 2000 roku do 60% w 2019 roku [25]. Szacuje się, że do 2030 roku liczba przypadków raka jelita grubego wzrośnie o 60%, do ponad 2,2 miliona nowych przypadków i 1,1 miliona zgonów rocznie [26].

1.3.2. Czynniki ryzyka i prewencja

Czynniki ryzyka raka jelita grubego można podzielić na modyfikowalne i niemodyfikowalne. Czynniki modyfikowalne raka jelita grubego to te, na które można wpływać poprzez zmianę stylu życia, takie jak dieta, aktywność fizyczna, palenie tytoniu czy spożycie alkoholu [27]. Natomiast czynniki niemodyfikowalne to te, na które nie mamy wpływu, takie jak wiek, płeć, genetyka czy historia rodzinna zachorowań na raka jelita grubego. Modyfikacja czynników ryzyka może znacznie zmniejszyć prawdopodobieństwo rozwoju choroby [27].

1.3.2.1. Czynniki niemodyfikowalne

Do niemodyfikowalnych czynników ryzyka zaliczamy:

- **Płeć.** Wyniki badań wskazują, że we wszystkich grupach wiekowych i we wszystkich populacjach ryzyko zachorowania na RJG jest u mężczyzn około 1,5 razy wyższe niż u kobiet [28]. Jednakże, wykazano także, że kobiety są bardziej podatne na raka

prawostronnego jelita grubego, co wiąże się z występowaniem bardziej agresywnej postaci nowotworu w porównaniu z rakiem lewostronnym [29]. Co więcej, wskaźniki przeżycia 5-letniego u kobiet powyżej 70. roku życia okazały się być niższe w porównaniu z mężczyznami [30].

- **Wiek.** Przed długi czas obserwowano istotnie zwiększone ryzyko RJG u osób powyżej 65 roku życia (około 30 razy większe ryzyko rozpoznania RJG w porównaniu z osobami w wieku 25–49 lat) [31]. Jednakże w ciągu ostatnich dziesięcioleci zapadalność na tę chorobę spadała wśród osób powyżej 50. roku życia, natomiast wzrosła wśród osób poniżej 50. roku życia [31].
- **Dziedziczne mutacje** odpowiadają za 7–10% wszystkich przypadków RJG i leżą u podstaw dziedzicznego RJG niezwiązanego z polipowatością oraz zespołów polipowatości gruczolakowatej (rodzinnej polipowatości gruczolakowatej oraz zespołu polipowatości związanej z genem *MUTYH*), a także polipów hamartomatycznych [32]. 30% pacjentów z RJG posiada historię rodzinnej nowotworu [32]. Najczęściej występującym zespołem dziedzicznym jest dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (obecnie znany jako zespół Lyncha) stanowiący 2–4% wszystkich przypadków [33]. Ryzyko rozwoju RJG w tej grupie chorych wynosi około 20% przed 50 rokiem życia i około 50% przed 70 rokiem życia [34]. Kolejnym najczęstszym zespołem predysponującym do rozwoju RJG jest FAP (<1% wszystkich przypadków) [35]. U osób z FAP ryzyko rozwoju RJG przed 40 rokiem życia wynosi prawie 100%. Schorzenia związane z polipami hamartomatycznymi, takie jak Zespół Peutz-Jeghersa (ang. *Peutz-Jeghers syndrome*, PJS), zespół młodzieńczej polipowatości (ang. *juvenile polyposis syndrome*, JPS), zespół guzów hamartomatycznych związanych z mutacjami *PTEN* (w tym zespół Cowdena i zespół Bannayana-Rileya-Ruvalcaby) oraz zespół dziedzicznej mieszanej polipowatości są rzadkie i słabo poznane.
- **Choroba zapalna jelit** (ang. *Inflammatory Bowel Disease*, IBD) wywołana głównie wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna. U pacjentów z przewlekłą chorobą zapalną jelit ryzyko rozwoju RJG jest dwukrotnie wyższe, co wynika m.in. z nadmiernego uwalniania cytokin wzrostowych, powstawania

wolnych rodników metabolicznych i innych czynników, które predysponują do karcynogenezy [36].

- **Mukowiscydoza.** U pacjentów z mukowiscydozą obserwuje się nawet 10-krotnie podwyższone ryzyko RJG (częstość występowania wynosiła w meta-analizie 10 badań kohortowych 0,39 na 1000 osobolat) [37].
- **Cholecystektomia.** Procedura ta wiąże się ze zwiększonym ryzykiem raka proksymalnej i prawej strony jelita grubego, co jest prawdopodobnie związane z narażeniem jelit na żółć [38, 39].
- **Terapia pozbawienia androgenów.** Ryzyko wystąpienia RJG jest podwyższone wśród pacjentów z rakiem prostaty, poddawanych tej terapii z wykorzystaniem agonistów hormonu uwalniającego gonadotropiny lub orchidektomii [40].
- **Napromieniowanie jamy brzusznej.** Wśród osób, które w dzieciństwie przebyły nowotwór złośliwy i które poddane zostały napromieniowaniu jamy brzusznej, ryzyko wystąpienia nowotworów przewodu pokarmowego, szczególnie RJG w wieku dorosłym jest znacznie zwiększone. Wykazano wyraźny wpływ dawki promieniowania na ryzyko RJG. Każde zwiększenie dawki promieniowania o 10 Gy wiązało się z 70% wzrostem ryzyka wystąpienia tego nowotworu. Natomiast zastosowanie środków alkilujących wiązało się z 8,8-krotnym wzrostem ryzyka wtórnego RJG [41].

1.3.2.2. Czynniki modyfikowalne

Z kolei do czynników modyfikowalnych ryzyka RJG należą:

- **Otyłość i brak aktywności fizycznej.** Zarówno otyłość, jak i brak aktywności fizycznej istotnie przyczyniają się do rozwoju RJG, co ma związek ze zmianami mikrobioty jelitowej, stanem zapalnym nabłonka jelita grubego, zaburzeniami procesów metabolicznych i nasilonym uwalnianiem mutagennych wolnych rodników tlenowych [42, 43]. Z badań wynika, iż ryzyko zachorowania na ten nowotwór jest o 25% mniejsze u osób regularnie aktywnych fizycznie, natomiast u osób prowadzących siedzący tryb życia ryzyko to wzrasta nawet o 50% [14]. Otyłość i brak aktywności fizycznej nie tylko predysponują

do większej zachorowalności, ale także zmniejszają prawdopodobieństwo przeżycia chorych z RJG [44].

- **Dieta** może zarówno odgrywać niekorzystną lub ochronną rolę w rozwoju RJG, niezależnie od otyłości, gdyż wywiera ona znaczący wpływ na mikrobiom jelita grubego [14, 45]. Wyniki badań wskazują, iż czerwone, przetworzone mięso zwiększa ryzyko RJG, a także raka żołądka i jelita cienkiego [46, 47]. W 2015 roku Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) uznała mięso przetworzone za „rakotwórcze”, a mięso czerwone za „prawdopodobnie rakotwórcze”, głównie ze względu na jego wpływ na ryzyko RJG [48]. Z kolei wapń, błonnik, witamina D oraz owoce i warzywa wykazują działanie ochronne przeciwko RJG [49]. Suplementacja kwasu foliowego wydaje się hamować powstawanie nowotworów, jednakże sprzyja wzrostowi istniejących nowotworów [49].
- **Palenie tytoniu** zwiększa ryzyko wystąpienia głównie nowotworów związanych z nieprawidłowościami molekularnymi, takimi jak wysoka niestabilność mikrosatelitarna, metylacja wysp CpG i mutacja BRAF, których pojawianiu się sprzyjają mutageny zawarte w dymie tytoniowym [50]. W wielu badaniach udowodniono, że palenie papierosów stanowi czynnik ryzyka RJG, szczególnie raka odbytnicy [51-54]. Natomiast rzucenie palenia wiąże się z poprawą przeżycia całkowitego i przeżycia związanego z RJG [55].
- **Alkohol.** Umiarkowane lub duże spożycie alkoholu (więcej niż jedna porcja dziennie, czyli ponad 10 g czystego alkoholu) wiąże się z wyższym ryzykiem RJG [56]. W przypadku osób spożywających 2–3 napoje alkoholowe dziennie, ryzyko rozwoju tego nowotworu wzrasta o 20%, natomiast u osób wypijających ponad trzy napoje alkoholowe dziennie ryzyko wynosi 40%, przy czym związek ten jest silniejszy u mężczyzn [57, 58].
- **Cukrzyca i insulinooporność.** Cukrzyca predysponuje do rozwoju szerokiej gamy nowotworów, co wynika głównie ze współwystępowania otyłości, a także wysokiego poziomu glukozy we krwi sprzyjającemu rakotwórczemu przejściu do glikolizy (efekt Warburga) [59]. Jednakże u osób chorych na cukrzycę typu 2, odnotowuje się wyższe ryzyko RJG nawet po uwzględnieniu wskaźnika masy ciała (BMI), aktywności fizycznej i innych czynników [59, 60].

1.3.3. Prewencja raka jelita grubego

Większe upowszechnienie badań przesiewowych w kierunku RJG przyczyniło się do zmniejszenia śmiertelności w krajach rozwiniętych, nawet w obliczu rosnącej zachorowalności na ten typ nowotworu. Metody stosowane w badaniach przesiewowych obejmują kolonoskopię, badanie kału na obecność krwi utajonej metodą immunochemiczną (ang. *fecal immunochemical test*, FIT), kolonografię techniką tomografii komputerowej (zwaną także wirtualną kolonoskopią lub kolonografią TK), sigmoidoskopię, a także wielokierunkowe badanie DNA izolowanego z kału w połączeniu z badaniem immunochemicznym (ang. *multitargeted stool DNA testing combined with fecal immunochemical testing*, FIT-DNA) [61].

Kolonoskopia stanowi złoty standard w profilaktyce oraz wczesnym wykrywaniu raka jelita grubego i jest kluczowym narzędziem badania przesiewowego [62]. Ta diagnostyczna procedura umożliwia bezpośrednią wizualizację całej długości jelita grubego, co pozwala na identyfikację i usunięcie polipów gruczolakowych, które są prekursorami raka. Badania wykazały, że regularne wykonywanie kolonoskopii i usuwanie polipów może zmniejszyć ryzyko rozwoju raka jelita grubego nawet o 69% [63]. Ponadto, poddanie się kolonoskopii obniża śmiertelność pacjentów z RJG [64]. Z tego powodu, kolonoskopia jest zalecana jako rutynowe badanie przesiewowe u osób powyżej 50. roku życia lub u osób z rodzinną historią raka jelita grubego.

Również modyfikacje behawioralne, w tym aktywność fizyczna i utrzymywanie prawidłowej masy ciała mogą przyczynić się do znacznego obniżenia ryzyka RJG [65]. Korzystne jest stosowanie odpowiedniej diety zawierającej wapń, witaminę D, błonnik z owoców, warzywa i produkty pełnoziarniste, magnez, ryby i witaminę B6, a także ograniczenie spożycia alkoholu, tytoniu oraz czerwonego i przetworzonego mięsa [45, 46, 48]. Wykazano również, iż długotrwałe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), takich jak aspiryna, nie tylko obniża ryzyko RJG (nawet o 40%), ale zmniejsza także agresywność nowotworów już występujących oraz zwiększa przeżywalność pacjentów [66, 67]. Efekt ten może mieć związek z łagodzeniem stanów zapalnych jelit. Z drugiej strony, stosowanie NLPZ zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego oraz udaru krwotocznego, przez co leki te nie są zalecane w profilaktyce RJG w populacji ogólnej [67]. Badania wskazują również na redukcję ryzyka wystąpienia polipów gruczolakowych (o 17%) oraz raka jelita grubego (o 50%) u pacjentów przyjmujących statyny

przez co najmniej 5 lat [68, 69]. Wydaje się także, iż stosowanie doustnych bisfosfonianów (w profilaktyce i leczeniu osteoporozy) może zmniejszać ryzyko RJG oraz jego progresję, poprzez stymulowanie odpowiedzi immunologicznej oraz hamowanie angiogenezy, inwazji i adhezji komórek nowotworowych [70]. Przeprowadzone badania wskazują, iż inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*, ACE-I), stosowane w leczeniu nadciśnienia, również zmniejszają ryzyko RJG [71, 72]. Efekt protekcyjny wzrasta wraz z dawkowaniem, jednak obserwowane korzyści wyrównują się po 5 latach leczenia [72]. Ponadto stosowanie inhibitorów cyklooksygenazy 2 może obniżać ryzyko wystąpienia polipów gruczolakowych (o 33% w przypadku celekoksybu), jednakże nie są one zalecane ze względu na wyższe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego [73].

1.3.4. Mechanizm karcynogenezy

Karcynogeneza RJG nie jest całkowicie poznana. Istotą procesu jest powstanie kaskady zmian cytogenetycznych spowodowanych długą ekspozycją na czynniki środowiskowe oraz wrodzonymi czynnikami zaburzającymi homeostazę komórkową [74]. Nowotwory jelita grubego są heterogenne na poziomie genetycznym i rozwijają się na drodze odrębnych szlaków. Sekwencja gruczolak – rak, szlak niestabilności chromosomalnej (ang. *chromosomal instability*, CIN), niestabilności mikrosatelitarnej i neoplazji ząbkowanej wydają się najlepiej zbadane [75]. Jednak stale pojawiają się informacje na temat nowych szlaków zaangażowanych w karcynogenezę. Sekwencja gruczolak – rak, występująca w 80% przypadków RJG, jest również najczęstszym mechanizmem. Obserwuje się w niej progresję zmian morfologicznych od małego ogniska dysplastycznego w nabłonku poprzez łagodnego gruczolaka do dysplazji dużego stopnia, a następnie do raka inwazyjnego [76]. Gruczolaki rozwijają się, gdy prawidłowe mechanizmy regulujące naprawę DNA i proliferację komórek ulegają zaburzeniu [75]. Karcynogenezę w tym szlaku rozpoczyna mutacja genu supresorowego *APC* prowadząca do zaburzeń kontroli apoptozy i kontroli cyklu komórkowego, co napędza proliferację komórek nowotworowych. W mechanizmie tym istotne są także mutacje w genach *RAS*, *SMAD4* i *TP53*. W wyniku mutacji nie dochodzi do różnicowania i apoptozy komórek, co prowadzi do tworzenia się gruczolaków.

Z biegiem czasu polipy gruczolakowate powiększają się, rozwijają coraz bardziej dysplastyczne cechy i mogą ostatecznie nabrać potencjału inwazyjnego. Jednakże nie wszystkie gruczolaki ulegają transformacji w raka; do progresji do nowotworu niezbędna jest akumulacja określonych mutacji w określonej kolejności [75].

Szlak zmian ząbkowanych prowadzi do raka poprzez mechanizm zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę materiału genetycznego, co powoduje niestabilność mikrosatelitarną. Polipy ząbkowane leżą u podstaw rozwoju prawie 15% RJG. Progresja guzów ząbkowanych zachodzi szybciej, jeśli pojawią się niestabilności mikrosatelitarne. Cechą charakterystyczną szlaku zmian ząbkowanych jest występowanie aktywującej mutacji *BRAF* V600E, która prowadzi do niekontrolowanego podziału komórek poprzez szlak MAPK-ERK (ang. *mitogen-activated protein kinase - extracellular signal-regulated kinase*). Szlak rozwoju nowotworów w tym przypadku może się albo zbiegać ze szlakiem MSI, albo zachodzić poprzez nowe mutacje *TP53* aktywujące kilka szlaków onkogennych.

Zmiany powstające na szlaku ząbkowanym wykazują również wysoki poziom metylacji wysp CpG (ang. *CpG island methylator phenotype*, CIMP), która wiąże się z wyciszeniem genów supresorowych nowotworu. Chociaż metylacja wysp CpG występuje częściej we wczesnych stadiach nowotworu i koreluje ze specyficznymi cechami nowotworu, jej rola prognostyczna pozostaje niejasna.

Szlak niestabilności chromosomowej, który występuje w 65–70% sporadycznych guzów jelita grubego, charakteryzuje się zmianami chromosomalnymi, takimi jak somatyczne rearanżacje strukturalne o charakterze zmian liczby kopii DNA (ang. *copy number alterations*, CNA) spowodowane aneuploidią, delecjami, insercjami, amplifikacjami lub utratą heterozygotyczności [75]. Guzy rozwijające się na tej drodze uważa się za zmiany bez hipermutacji, ponieważ wykazują mniej mutacji w sekwencjach kodujących [75]. Wśród mechanizmów, które prowadzą do CIN można wymienić defekty podczas segregacji chromosomów, zaburzenia procesu starzenia się komórek spowodowane skracaniem telomerów prowadzące do reorganizacji genomu, dysfunkcyjne mechanizmy odpowiedzi na uszkodzenie DNA i utratę heterozygotyczności (ang. *loss of heterozygosity*, LOH) w genach supresorowych nowotworów. Kluczowe zmiany genetyczne w nowotworach CIN obejmują mutacje w genach

supresorowych nowotworów *APC* i *TP53*, a także mutacje aktywujące w genach *KRAS* i *PIK3CA*. Mutacje w *APC* są zwykle najwcześniejszymi zdarzeniami genetycznymi w powstawaniu nowotworów jelita grubego [77]. Łącznie wymienione zmiany genetyczne przyczyniają się do inicjacji procesu nowotworowego promując nieprawidłową proliferację komórek, unikanie apoptozy i zwiększając potencjał przerzutowy.

Z kolei, szlak MSI charakteryzuje się częstymi mutacjami par zasad somatycznego DNA z powodu defektów w genach naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych (MMR), takich jak *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* lub *EPCAM*. W regionach tych dochodzi do kumulacji błędów podczas replikacji DNA, co skutkuje pojawieniem się mutacji przesuwających ramkę odczytu i w konsekwencji do syntezy skróconego lub нефunkcjonalnego białka. Upośledzona funkcjonalność systemu MMR w komórce sprawia, że niedopasowania w DNA nie są naprawiane, co prowadzi do rozwoju raków z hipermutacjami. MSI występuje w około 15% wszystkich sporadycznych guzów jelita grubego i prawie we wszystkich nowotworach u pacjentów z zespołem Lyncha [78]. Najczęstszą przyczyną leżącą u podstaw rozwoju raków z fenotypem MSI jest epigenetyczne wyciszenie genu *MLH1*. W nowotworach MSI często obserwuje się wysoki poziom metylacji wysp CpG oraz mutację V600E w genie *BRAF*, jednak mutacje *APC* i *TP53* pojawiają się znacznie rzadziej w porównaniu z nowotworami szlaku CIN. Powstawanie nowotworów na szlaku CIN może zająć 10 lat lub dłużej, podczas gdy rozwój nowotworu na szlaku MSI może nastąpić w ciągu kilku lat.

1.3.5. Objawy raka jelita grubego

Większość przypadków RJG diagnozuje się u osób powyżej 50. roku życia. Choroba ta rozwija się zazwyczaj powoli, początkowo nie dając żadnych objawów klinicznych lub jedynie objawy niespecyficzne, które mogą przypominać inne schorzenia układu pokarmowego [16]. Zrozumienie najczęstszych objawów oraz alarmujących symptomów RJG umożliwia szybkie przeprowadzenie badań diagnostycznych i wykrycie nowotworu na wczesnym etapie. Wczesne wykrycie raka jelita grubego oraz raka odbytnicy ma kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia [79]. Ponadto, rokowanie pacjentów z nowotworami diagnozowanymi we wczesnym stadium jest znacznie lepsze.

Objawy RJG zależą częściowo od umiejscowienia guza oraz stopnia jego zaawansowania [80]. Do najczęściej obserwowanych należą: zmiana rytmu wypróżnień (biegunka, zaparcia lub jedno i drugie), obecność krwi lub śluzu w stolcu, nagłe parcia na stolec, utrzymujący się dyskomfort w jamie brzusznej, taki jak ból brzucha, gazy itp., osłabienie, niedokrwistość, zmiany w kształcie stolca, niewyjaśniona niedokrwistość lub postępująca utrata masy ciała [80]. W przypadku pojawienia się niewielkiej ilości krwi w stolcu, może pozostać ona niezauważona, jednakże test na krew utajoną powinien w takim wypadku dać wynik pozytywny [79]. Obecność masy patologicznej w jamie brzusznej zwykle występuje w raku prawej połowy okrężnicy. Ze względu na odmienne funkcje anatomiczne i fizjologiczne okrężnicy i odbytnicy, objawy kliniczne nowotworów w różnych lokalizacjach mogą się różnić. Generalnie, guzy w obrębie jamy brzusznej i objawy ogólnoustrojowe występują częściej w przypadku raka prawej okrężnicy, krwawy stolec oraz niedrożność są częstsze w przypadku raka lewej okrężnicy, natomiast zmiana rytmu wypróżnień pojawia się często w przypadku raka odbytnicy [79].

U około 20% pacjentów, RJG diagnozuje się w zaawansowanym stadium, często już z przerzutami [81]. W takich przypadkach rak może objawiać się niedrożnością jelit, zapaleniem otrzewnej z powodu perforacji guza lub masywnym krwawieniem z odbytnicy. Jeśli występują przerzuty (najczęściej do wątroby lub płuc), objawy zależą od stopnia uszkodzenia tych narządów.

1.3.6. Stopnie zaawansowania raka jelita grubego według klasyfikacji TNM oraz stopnie zaawansowania klinicznego

Klasyfikacja TNM (ang. *Tumor, Node, Metastasis*) jest standardowym systemem oceny stopnia zaawansowania raka, który bierze pod uwagę trzy główne czynniki: wielkość i lokalizację guza pierwotnego (T), zajęcie węzłów chłonnych (N) oraz obecność przerzutów odległych (M).

Klasyfikacja TNM dla raka jelita grubego [82]:

T – Tumor (Guz):

TX: Nie można ocenić ogniska pierwotnego

T0: Nie stwierdza się guza pierwotnego

Tis: Rak in situ – nowotwór ograniczony do błony śluzowej.

T1: Guz nacieka błonę podśluzową.

T2: Guz nacieka błonę mięśniową właściwą.

T3: Guz przekracza błonę mięśniową właściwą i nacieka tkankę podsurowicówkową lub otaczające tkanki poza ścianą jelita grubego (tkanki okołookrężnicze, okołodbytnicze lub kreskę wyrostka), ale nie nacieka sąsiednich narządów.

T4: Guz nacieka bezpośrednio sąsiednie narządy lub struktury (T4b) i/lub przechodzi przez przechodzi przez otrzewną trzewną (T4a).

N – Node (Węzły chłonne):

NX: Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych

N0: Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.

N1: Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych.

N1a: Przerzut w 1 regionalnym węźle chłonnym.

N1b: Przerzuty w 2-3 regionalnych węzłach chłonnych.

N1c: Przerzuty do tkanki otaczającej, bez zajęcia węzłów chłonnych.

N2: Przerzuty w 4 lub więcej regionalnych węzłach chłonnych.

N2a: Przerzuty w 4-6 regionalnych węzłach chłonnych.

N2b: Przerzuty w 7 lub więcej regionalnych węzłach chłonnych.

M – Metastasis (Przerzuty):

M0: Brak przerzutów odległych.

M1: Obecność przerzutów odległych do jednego lub więcej organu lub do otrzewnej

M1a: Przerzuty w jednym narządzie (np. wątroba, płuca) lub w jednym regionie pozaotrzewnowym.

M1b: Przerzuty w więcej niż jednym narządzie lub regionie pozaotrzewnowym.

M1c: Przerzuty do otrzewnej i/lub do innych organów.

Stopień zaawansowania klinicznego raka jelita grubego jest klasyfikowany od I do IV, co pozwala na zgrupowanie przypadków na podstawie kombinacji kategorii TNM.

Stopień zaawansowania raka jelita grubego określony na podstawie klasyfikacji TNM [82, 83]:

Stopień 0: Rak in situ (Tis, N0, M0) – rak ograniczony do błony śluzowej; rak nieinwazyjny

Stopień I: Rak naciekający błonę podśluzową lub mięśniową, bez przerzutów do węzłów chłonnych (T1-T2, N0, M0).

Stopień II: Guz naciekający poza ścianę jelita, ale bez przerzutów do węzłów chłonnych (T3-T4, N0, M0).

Stopień IIA: T3, N0, M0 – guz naciekający tkankę okołojelitową.

Stopień IIB: T4a, N0, M0 – guz naciekający otrzewną.

Stopień IIC: T4b, N0, M0 – guz naciekający sąsiednie struktury.

Stopień III: Guz z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub obecne są małe guzy wtórne w obrębie jelita grubego, ale bez przerzutów odległych (T1-T4, N1-N2, M0).

Stopień IIIA: T1-T2, N1, M0 lub T1, N2a, M0 – guz z przerzutami do 1-3 węzłów chłonnych.

Stopień IIIB: T3-T4a, N1, M0 lub T2-T3, N2a, M0 lub T1-T2, N2b, M0 – guz z przerzutami do 4-6 węzłów chłonnych.

Stopień IIIC: T4a, N2a, M0 lub T3-T4a, N2b, M0 lub T4b, N1-N2, M0 – guz z przerzutami w więcej niż 6 węzłach chłonnych.

Stopień IV: Guz z przerzutami odległymi (każde T, każde N, M1).

Stopień IVA: M1a – przerzuty w jednym narządzie.

Stopień IVB: M1b – przerzuty w wielu narządach.

Stopień IVC: M1c – przerzuty do otrzewnej.

1.3.7. Ocena histopatologiczna raków jelita grubego

Ocena histopatologiczna nowotworów, zgodna z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), jest standardem w diagnostyce nowotworów, w tym raka jelita grubego. Klasyfikacja ta obejmuje szczegółową ocenę typu histologicznego nowotworu, stopnia zróżnicowania komórek oraz inwazyjności, co pozwala na dokładne określenie charakterystyki nowotworu i wpływa na wybór strategii leczenia [84, 85].

Klasyfikacja WHO (2010) dla raka jelita grubego obejmuje [84, 85]:

1. Typy histologiczne:

- Gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*) - najczęstszy typ raka jelita grubego, stanowiący około 90-95% przypadków RJG (kod ICD-10: 8140/3). Można go dalej sklasyfikować jako:
 - gruczolakorak sitowaty typu czopiatego (ang. *cribriform comedo-type adenocarcinoma*) (kod ICD-10: 8201/3),
 - rak rdzeniasty (ang. *medullary carcinoma*) (kod ICD-10: 8510/3),
 - rak mikrobrodawkowaty (ang. *micropapillary carcinoma*) (kod ICD-10: 8265/3),
 - gruczolakorak śluzowy (ang. *mucinous adenocarcinoma*) (kod ICD-10: 8480/3)
 - gruczolakorak ząbkowany (ang. *serrated adenocarcinoma*) (kod ICD-10: 8213/3),
 - rak sygnetowatokomórkowy (ang. *signet ring cell carcinoma*) (kod ICD-10: 8490/3);
- Rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*) - bardzo rzadko występujący w jelicie grubym, zwykle związany z rakiem kanału odbytu (kod ICD-10: 8070/3).
- Rak niezróżnicowany (ang. *undifferentiated carcinoma*) - bardzo agresywny typ nowotworu o wysokim stopniu złośliwości (kod ICD-10: 8020/3).
- Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (ang. *adenosquamous carcinoma*) (kod ICD-10: 8560/3);
- Rak wrzecionowatokomórkowy (ang. *spindle cell carcinoma*) (kod ICD-10: 8032/3);

Oprócz raka, w jelicie grubym rzadko mogą rozwijać się inne nowotwory złośliwe lub potencjalnie złośliwe, m.in. guzy neuroendokrynne, GIST (występujące najczęściej w esicy, stanowiące 1% wszystkich guzów typu GIST), mięsaki, chłoniaki (najczęściej B- komórkowe, głównie zlokalizowane w kątnicy).

2. Stopień zróżnicowania:

- G1 (dobrze zróżnicowany) - komórki nowotworowe są podobne do normalnych komórek, co sugeruje ich wolniejszy wzrost i lepsze rokowanie.

- G2 (średnio zróżnicowany) - komórki mniej przypominają komórki normalne, wzrost ich jest umiarkowany.
- G3 (słabo zróżnicowany) - komórki bardzo różnią się od komórek normalnych, co sugeruje szybszy wzrost nowotworu i gorsze rokowanie.
- G4 (niezróżnicowany) - komórki są zupełnie niepodobne do normalnych, bardzo agresywny nowotwór.

Niski stopień histologicznej złośliwości: G1 lub G2

Wysoki stopień histologicznej złośliwości: G3 lub G4

3. Głębokość naciekania:

- Nie można ocenić
- Inwazja blaszki właściwej błony śluzowej – oznacza wczesny etap rozwoju nowotworu, w którym zmiana ogranicza się do wewnętrznej warstwy jelita.
- Inwazja mięśniówki błony śluzowej - nowotwór nacieka na głębsze warstwy ściany jelita.
- Nacieki błony podśluzowej
- Nacieki mięśniówki właściwej
- Nacieki przekracza mięśniówkę właściwą zajmując tkanki miękkie przedsurowicówkowe jednak bez naciekania powierzchni trzewnej surowicówki lub występuje inwazja tkanek miękkich okołookrężniczych i okołodbytniczych niepokrytych surowicówką
- Guz przekracza surowicówkę naciekając powierzchnię trzewną
- Inwazja tkanek sąsiadujących - rozprzestrzenianie się nowotworu poza ścianę jelita do otaczających narządów i struktur.

4. Oceniane marginesy:

- Proksymalny i dystalny:
 - brak możliwości zbadania
 - brak nacieku nowotworowego:
 - nie stwierdza się dysplazji/neoplazji śródnabłonkowej
 - występuje dysplazja/neoplazja śródnabłonkowa małego stopnia

- występuje dysplazja/neoplazja śródnabłonkowa dużego stopnia
- obecność nacieku
- Obwodowy:
 - brak możliwości zbadania
 - brak nacieku nowotworowego (powyżej 1 mm)
 - naciek nowotworowy (1 mm lub mniej)
- W głębi:
 - brak możliwości zbadania
 - brak nacieku nowotworowego
 - naciek nowotworowy

Ocena histopatologiczna zgodna z klasyfikacją WHO jest kluczowa dla prognozy i planowania leczenia RJG. Precyzyjne określenie typu histologicznego i stopnia zróżnicowania wpływa na wybór odpowiednich terapii, takich jak chirurgia, chemoterapia lub radioterapia.

Klasyfikacja Wiedeńska

W 2000 roku międzynarodowi eksperci opracowali Klasyfikację Wiedeńską neoplazji nabłonkowych w przewodzie pokarmowym, aby zmniejszyć rozbieżności w diagnozach mikroskopowych patologów z różnych regionów [86]. Klasyfikacja ta obejmuje następujące kategorie:

Kategoria 1: Neoplazja/dysplazja negatywna

Kategoria 2: Neoplazja/dysplazja nieokreślona

Kategoria 3: Nieinwazyjna neoplazja małego stopnia (gruczolak/dysplazja małego stopnia)

Kategoria 4: Nieinwazyjna neoplazja dużego stopnia:

4.1: Gruczolak/dysplazja dużego stopnia

4.2: Rak nieinwazyjny/rak „in situ”

4.3: Podejrzenie raka inwazyjnego

Kategoria 5: Neoplazja inwazyjna:

5.1: Rak śródśluzówkowy

5.2: Rak naciekający na błonę podśluzową lub głębsze warstwy.

W 2003 roku opublikowano Zmodyfikowaną Klasyfikację Wiedeńską, która wprowadziła zmiany w przyporządkowaniu niektórych zmian do kategorii 4 i 5 [87]:

Kategoria 4: Nieinwazyjna neoplazja dużego stopnia

4.1: Gruczolak/dysplazja dużego stopnia

4.2: Rak nieinwazyjny/rak „in situ”

4.3: Podejrzenie raka inwazyjnego

4.4: Rak śródśluzówkowy

Kategoria 5: Neoplazja inwazyjna

5.1: Rak naciekający na błonę podśluzową lub głębsze warstwy.

1.4. Polipy jelita grubego – zmiany przednowotworowe.

Większość RJG rozwija się na podłożu polipów, czyli uwypukleń tkanki do wnętrza jelita wystających ponad powierzchnię otaczającej błony śluzowej. Polipy, w zależności od zastosowanych kryteriów, stwierdzane są u 23,9% do 35,7% pacjentów poddawanych kolonoskopii [88, 89]. Większość zmian wykrytych w obrębie jelita grubego stanowią małe polipy nieprzekraczające średnicy 10 mm [90]. Zmiany te nie dają żadnych objawów i są wykrywane przypadkowo w trakcie wykonywania kolonoskopii. Duże polipy (>10 mm), szczególnie te zlokalizowane w lewej połowie jelita grubego oraz odbytnicy mogą manifestować się obecnością krwi lub śluzu w stolcu, niedokrwistością oraz zmianą rytmu wypróżnień [91].

Biorąc pod uwagę wygląd makroskopowy, polipy można podzielić na:

- siedzące,
- uszypułowane,
- zmiany płaskie:
 - płasko - wyniosłe
 - płasko - zapadnięte [16, 92].

Z kolei, pod względem histopatologicznym polipy jelita grubego możemy podzielić na:

- gruczolaki konwencjonalne:
 - gruczolak cewkowy,
 - gruczolak cewkowo-kosmkowy,

- gruczolak kosmkowy [92],
- zmiany ząbkowane:
 - polip hiperplastyczny,
 - gruczolak/polip ząbkowany siedzący,
 - tradycyjny gruczolak ząbkowany [93],
- zmiany mieszane.

1.4.1. Gruczolaki konwencjonalne

Konwencjonalne gruczolaki jelita grubego są łagodnymi zmianami nowotworowymi z zaznaczonymi cechami neoplazji (dysplazji) śródnabłonkowej, które mogą pojawiać się na całej długości błony śluzowej jelita grubego, od zastawki krętniczo-kątniczej do połączenia odbytowo-odbytniczego [94]. Makroskopowo gruczolaki mogą być zmianami uszypułowanymi, siedzącymi uniesionymi, płaskimi lub zapadniętymi [95]. Większość zmian jest niemych klinicznie, jednak często towarzyszą im powierzchowne nadżerki/owrzodzenia, przez co może wystąpić utajone krwawienie. Natomiast wyraźne krwawienie, ból brzucha oraz objawy okluzyjne mogą pojawić się w przypadku zmian o dużych rozmiarach [94]. Obraz histopatologiczny konwencjonalnych gruczolaków jelita grubego charakteryzuje się zmianami cytologicznymi i architektonicznymi. Zmiany cytologiczne obejmują wydłużenie i wielowarstwowość jąder komórkowych, ich powiększenie, hiperchromazję i heterochromazję chromatyny, utratę polarności komórek, zwiększony stosunek jądrowo-cytoplazmatyczny oraz liczne figury podziału. Zmiany architektoniczne to głównie rozrost i zagęszczenie krypt, a także formowanie kosmków.

Mikroskopowo na podstawie udziału elementu kosmkowego gruczolaki klasyfikuje się jako gruczolaki cewkowe (ang. *tubular adenoma*), gruczolaki cewkowo-kosmkowe (ang. *tubulovillous adenoma*) i gruczolaki kosmkowe (ang. *villous adenoma*). Gruczolak cewkowy składa się przynajmniej w 80% z komponentów cewkowych, natomiast gruczolak kosmkowy zawiera przynajmniej 80% komponentów kosmkowych. Gruczolaki, które nie wykazują wyraźnej dominacji elementów z jednej z grup, są klasyfikowane jako gruczolaki cewkowo-kosmkowe.

Gruczolaki cewkowe są najczęstszym fenotypem gruczolaków konwencjonalnych wykrywanych podczas badań przesiewowych populacji [96]. Składają się one z przylegających

do siebie, regularnych lub rozgałęzionych kanalików gruczołowych. W nabłonku można zauważyć powiększone, hiperchromatyczne jądra, o różnym stopniu atypii. Obserwuje się również utratę polarności jądra, pseudostratyfikację i zmniejszenie liczby komórek kubkowych nabłonka. W gruczolakach kanalikowych dopuszczalny jest niewielki udział elementów kosmkowych (< 25%) [94].

Z kolei gruczolak kosmkowy zazwyczaj występuje jako siedząca zmiana z kosmatą powierzchnią składającą się z wydłużonych struktur, które są ponad dwa razy grubsze od normalnej błony śluzowej.

Natomiast w przypadku gruczolaków cewkowo-kosmkowych ponad 25% architektury stanowią struktury przypominające kosmki jelita cienkiego, z atypią komórkową podobną do tej obserwowanej w gruczolakach cewkowych [94].

Pojawiają się również rzadkie warianty morfologiczne konwencjonalnych gruczolaków, wśród których najbardziej powszechny jest podtyp bogaty w komórki Panetha. W takim przypadku komórki Panetha można zidentyfikować w >20% gruczolaków, najczęściej w gruczolakach proksymalnych występujących głównie wśród młodszych pacjentów [97, 98]. Składnik płaskonabłonkowy (w postaci morul lub prawdziwej metaplasji płaskonabłonkowej) występuje u mniej niż 0,1% gruczolaków [99]. Podobnie komórki jasne stwierdza się w przypadku < 0,1% gruczolaków [100].

Biorąc pod uwagę stopień nasilenia zmian cytologicznych i architektonicznych gruczolaków można wyróżnić dysplazję niskiego i wysokiego stopnia [101]. Wszystkie gruczolaki cechuje dysplazja komórek nabłonkowych. Dysplazja wysokiego stopnia charakteryzuje się wyraźnym, stłoczeniem i nieregularnością gruczołów, utkaniem typu sitowatego oraz martwicą wewnątrz światła zmiany, a także atypią cytologiczną, w tym znaczną utratą polarności komórkowej, wyraźnym powiększeniem jądra z widocznymi jąderkami i rozproszeniem chromatyny [102]. Kiedy komórki z dysplazją wysokiego stopnia przenikają przez blaszkę mięśniową błony śluzowej i naciekają błonę podśluzową oznacza to obecność raka inwazyjnego.

W przypadku polipa zidentyfikowanego podczas badań przesiewowych wystarczy obecność niewielkiego obszaru z dysplazją dużego stopnia w obrębie zmiany do stwierdzenia, że cała zmiana jest o wysokim stopniu zaawansowania [94]. Największe ryzyko przekształcenia

się polipa w raka inwazyjnego dotyczy zmian z dysplazją wysokiego stopnia, o wielkości przekraczającej 10 mm [16].

Tabela 1. Częstość występowania różnych typów gruczolaków i ryzyko transformacji nowotworowej (na podstawie [16, 103-105]).

Typ gruczolaka	Występowanie (%)	Ryzyko transformacji (%)
Gruczolak cewkowy	65-85%	5% - 10%
Gruczolak kosmkowy	3-9%	15% - 40%
Gruczolak cewkowo-kosmkowy	16-27%	20% - 25%
Gruczolak ząbkowany	5-10%	15% - 30%

1.4.2. Zmiany ząbkowane

Zmiany ząbkowane to zróżnicowana grupa zmian charakteryzujących się ząbkowaną (piłokształtną lub gwiazdzistą) architekturą gruczołów, spowodowaną nadmiernym pofałdowaniem rozrośniętego nabłonka gruczołowego. Termin polip ząbkowany obejmuje różne jednostki histologiczne i kliniczne, takie jak polipy hiperplastyczne, polipy ząbkowane siedzące i tradycyjne gruczolaki ząbkowane [94]. Obecnie istnieje wiele kontrowersji w zakresie klasyfikacji oraz oceny ryzyka, co może częściowo wynikać z nomenklatury, zróżnicowanych i zmieniających się kryteriów patologicznych oraz niepewności w kwestii rokowania. Szacuje się, że około 15-30% wszystkich przypadków gruczolakoraka jelita grubego powstaje na drodze ząbkowanej ścieżki molekularnej, jednak wielu klinicystów i patologów wciąż uważa zmiany ząbkowane za nieszkodliwe polipy hiperplastyczne [105]. Większość zmian ząbkowanych przebiega bezobjawowo, dlatego często są one wykrywane przypadkowo podczas endoskopii.

1.4.2.1. Polipy hiperplastyczne

Polipy hiperplastyczne dystalnego odcinka przewodu pokarmowego są zwykle małymi (<5 mm, rzadko przekraczającymi 10 mm) zmianami siedzącymi zwykle zlokalizowanymi w lewej części jelita grubego. Makroskopowo polip hiperplastyczny jest łatwy do odróżnienia od gruczolaka szczególnie przy zastosowaniu obrazowania wąskopasmowego. W przeciwieństwie do polipa gruczołowego, polip hiperplastyczny nie ma wyraźnie

zarysowanego rysunku krypt oraz wzoru powierzchni naczyń. Mikroskopowo składa się on z podłużnych, prostych krypt z ząbkowaniem utworzonym przez nadmiernie rozrośnięte komórki nabłonkowe, bez oznak dysplazji. Obserwowane w polipie poszerzenie strefy proliferacyjnej obejmuje zazwyczaj od 1/3 do 1/2 wysokości krypty. Wyróżnia się dwa warianty polipów hiperplastycznych: typ drobnopęcherzykowy (ang. *microvesicular hyperplastic polyp*, MVHP) oraz polip hiperplastyczny bogaty w komórki kubkowe (ang. *globet cell hyperplastic polyp*, GCHP) [94]. Polip drobnopęcherzykowy składa się z wydłużonych krypt o wąskim dnie, z symetryczną strefą proliferacyjną w dolnej części krypty. W górnej części krypt obserwuje się ząbkowanie i zmniejszoną liczbę komórek kubkowych oraz drobne wakuole wypełnione mucynami [106]. Natomiast polipy GCHP charakteryzują się mało nasilonym ząbkowaniem ograniczonym do górnej strefy krypty lub tylko samej powierzchni błony śluzowej, dużą liczbą komórek kubkowych stanowiących zasadniczą część budowy histologicznej. Ponadto, nie stwierdza się nawarstwienia jąder komórkowych, atypii jądrowej, nadmiernej apoptozy, dystrofii komórek kubkowych [106]. Typową cechą polipów hiperplastycznych jest pogrubienie błony śluzowej, błony podstawnej nabłonka powierzchownego, a także blaszki mięśniowej błony śluzowej.

1.4.2.2. Siedzący gruczolak i polip ząbkowany siedzący

Terminy gruczolak ząbkowany siedzący i polip ząbkowany siedzący używane są wymiennie. Zmiany te stanowią one około 1–9% wszystkich polipów jelita grubego. Te nieuszypułowane zmiany są zazwyczaj słabo oddzielone od otoczenia i mogą przypominać endoskopowo powiększone fałdy jelitowe [107]. W badaniu mikroskopowym widoczne są cechy dysplazji, prowadzącej do zaburzeń architektonicznych. Obserwuje się także nadmierne ząbkowanie występujące na całej długości krypty, a także wydłużenie i poszerzenie krypt (w części podstawnej) oraz obecność rozgałęzień krypt lub przyjmowanie przez nie nietypowych kształtów np. litery L, T lub butelki. Strefa proliferacyjna jest asymetryczna i nie zawsze znajduje się w dolnych częściach krypt. W dolnych częściach krypt występują dojrzałe komórki kubkowe oraz komórki fenotypowo przypominające nabłonek dołeczkowy żołądka. Ząbkowanie obserwuje się w każdej części krypty, także u jej podstawy [108, 109]. Zmiany często dotyczą tylko jednej strony krypty, podkreślając ich asymetrię. Siedzące polipy ząbkowane charakteryzuje również przenikanie niektórych zmienionych krypt przez blaszkę mięśniową błony śluzowej do błony

podśluzowej. Brak jest jednak typowego dla polipów hiperplastycznych pogrubienia błony podstawnej, a zaburzenia strukturalne nie obejmują wszystkich krypt [110]. W odróżnieniu od polipów hiperplastycznych, gruczolak/polip ząbkowany siedzący jest zmianą przednowotworową.

1.4.2.3. Tradycyjny gruczolak ząbkowany

Tradycyjny gruczolak ząbkowany jest stosunkowo rzadkim typem polipa stanowiącym około 1% polipowatych zmian w jelicie grubym. Tradycyjny gruczolak ząbkowany ma zazwyczaj strukturę uszypułowaną lub formę o szerokiej podstawie i makroskopowo przypomina klasycznego gruczolaka [111]. Mikroskopowo należy do grupy zmian ząbkowanych, ale wykazuje cechy utkania cewko-kosmkowego lub kosmkowego z wyraźnym ząbkowaniem. Unikalną cechą są ektopowe krypty rosnące prostopadle do kosmków, które pozostają bez kontaktu z blaszką mięśniową błony śluzowej. Komórki krypt wykazują dużą aktywność podziałową [110, 112]. W przeciwieństwie do polipów hiperplastycznych, proliferujące krypty pokryte są nabłonkiem gruczołowym wykazującym cechy dysplazji, podobne do konwencjonalnych gruczolaków. Jądra w tych strukturach są powiększone, hiperchromatyczne, o owalnym lub wydłużonym kształcie. Ponadto występuje pseudonawarstwienie jąder i eozynofilna cytoplazma [113]. Tradycyjny gruczolak ząbkowany to zazwyczaj duża (> 1 cm) egzofityczna zmiana, występująca głównie po lewej stronie jelita grubego u osób starszych. Tradycyjny gruczolak ząbkowany charakteryzuje się neoplazją nabłonka niskiego stopnia, rzadziej wysokiego stopnia. Ryzyko transformacji nowotworowej zależne jest od wielkości i lokalizacji zmiany [114].

1.4.2.4. Zmiany mieszane

Polipy mieszane to zmiany o obrazie histologicznym wykazującym mieszane cechy polipów ząbkowanych i konwencjonalnych [94]. Dostępne dane wskazują, iż zmiany te są genetycznie jednorodne i powstają na drodze odróżnicowania się części komórek w kierunku dysplazji typu gruczolakowatego w obszarze polipów ząbkowanych, szczególnie siedzącego polipa ząbkowanego [115]. Polipy mieszane występują rzadko, stanowią mniej niż 1% wszystkich polipów jelita grubego [116]. Polipy ząbkowane to różnorodna grupa polipów nabłonkowych, których prawidłowe rozpoznanie i klasyfikacja opierają się na badaniu histopatologicznym.

W przypadkach wątpliwych zaleca się użycie określenia polip ząbkowany niesklasyfikowany, z podaniem przyczyny braku możliwości bardziej szczegółowej charakterystyki oraz kręgu różnicowego. Jednym z niedawno opisanych rodzajów polipów mieszanych jest gruczolak ząbkowany powierzchownie wykazujący mieszane cechy morfologiczne zarówno gruczolaków konwencjonalnych, jak i zmian ząbkowanych [94].

Diagnostyka różnicowa pomiędzy różnymi typami zmian ząbkowanych nie zawsze jest łatwa, również ze względu na fakt, iż kryteria diagnostyczne wciąż ewoluują. Na poziomie genetycznym, polipy mogą zmieniać fenotyp w miarę kumulacji zmian genetycznych, ewoluując od zmian ząbkowanych do gruczolaka konwencjonalnego.

1.4.3. Systemy opisu zmian jelita grubego.

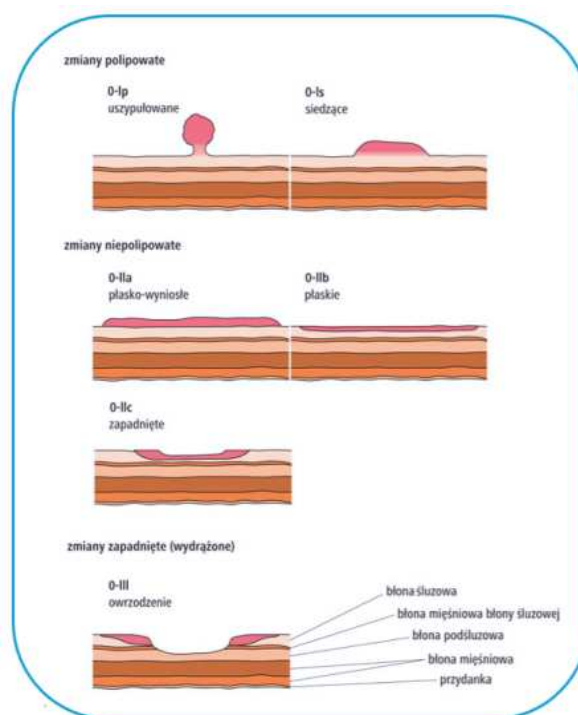
Istotne jest, aby wykryta w obrębie jelita grubego zmiana została dokładnie oceniona przed jej usunięciem [117]. Opisane poniżej klasyfikacje służą do oceny prawdopodobnego charakteru zmiany w jelicie grubym na podstawie jej wyglądu makroskopowego i szacowania ryzyka naciekania błony podśluzowej. Ocena ta pozwala na zakwalifikowanie chorego do właściwego leczenia (endoskopowego lub chirurgicznego), co ma szczególne znaczenie w przypadku zmian o średnicy >20 mm oraz zmian o zaburzonej morfologii powierzchni. W przypadku takich zmian istnieje zwiększone ryzyko transformacji nowotworowej. Po zidentyfikowaniu zmiany polipowatej w obrębie jelita grubego należy dokonać oceny jej wielkości oraz lokalizacji [118]. Lokalizację zmiany można odnieść do odległości wprowadzonego kolonoskopu od kanału odbytu, niemniej jednak w trakcie kolonoskopii widoczne są charakterystyczne cechy budowy jelita grubego odpowiadające poszczególnym jego fragmentom. Ocena wielkości polipów jelita grubego często jest mocno subiektywna i zależy od operatora, co skutkuje przeważnie zawyżaniem wielkości wykrytego polipa. Aby ocena wielkości zmiany była bardziej obiektywna, przyjęto porównywanie jej do otwartych kleszczy biopsyjnych, które mają szerokość 5 mm, gdy są wysunięte i otwarte [119]. Najczęściej wykorzystywaną klasyfikacją polipów jest pochodząca z roku 2003 klasyfikacja paryska oceniająca kształt oraz morfologię zmian w obrębie przewodu pokarmowego [120].

Klasyfikacja paryska [120]

Na podstawie tej klasyfikacji wyróżniamy:

1. Zmiany polipowate:
 - 0-Ip - zmiany uszypułowane
 - 0-Is - zmiany siedzące
2. Zmiany płaskie:
 - 0-IIa - zmiany płasko-wyniosłe
 - 0-IIb - zmiany całkowicie płaskie
 - 0-IIc - zmiany płasko-zapadnięte
3. Zmiany zapadnięte (wydrążone)
 - 0-III - zmiany z obecnością owrzodzenia.

Poniższa rycina 2 przedstawia morfologię zmian polipowatych z wyszczególnieniem ich podtypów.



Rycina 2. Morfologia zmian polipowatych z wyszczególnieniem ich podtypów (przedruk z [121]).

Duże zmiany polipowate o średnicy przekraczającej 20 mm określane są mianem LST (ang. *laterally spreading tumor*). Zmiany tego typu nazywane są czasem polipami dywanowymi. Należą one do odrębnej kategorii morfologicznej zmian nowotworowych charakteryzujących się rozrostem wzdłuż osi poziomej względem ściany przewodu pokarmowego [122]. Częstość występowania tego typu zmian w populacji waha się w przedziale 0,8–5,2% [123]. Pod względem kształtu oraz morfologii powierzchni, zmiany typu LST dzielimy na granulowane (LST-G) mające nierówną, „polipowatą” powierzchnię w postaci licznych, drobnych granulek oraz niegranulowane (LST-NG) o płaskiej powierzchni [124]. Zmiany typu LST-G są częściej spotykane w lewej części jelita grubego (w odbytnicy i esicy) i zwykle są łatwiejsze do zidentyfikowania oraz leczenia endoskopowego w porównaniu do zmian płaskich typu LST-NG, które występują częściej w prawej połowie jelita i wiążą się z większym ryzykiem transformacji złośliwej. W ponad 90% przypadków, zmiany typu LST mają budowę gruczolaka, z kolei ponad 30% z nich wykazuje zaawansowane zmiany histologiczne, takie jak dysplazja wysokiego stopnia czy rak. Ryzyko wystąpienia nowotworu w przypadku zmian typu LST uzależnione jest od ich wielkości oraz morfologii. Niedawno, wprowadzono nowe podtypy w klasyfikacji zmian typu LST. Zmiany granulowane o jednolitej, całkowicie płasko-wyniosłej powierzchni określane są mianem homogenicznych zmian typu LST-G, czyli LST-G-H (ang. *homogeneous*), natomiast zmiany z elementami wyniosłymi (Is) określane są mianem zmian mieszanych LST-G, czyli LST-G-M (ang. *mixed*). Zmiany typu LST-NG, które są niegranulowane, klasyfikowane są jako LST-NG-F (ang. *flat*), gdy mają równomierną, płaską powierzchnię, oraz LST-NG-PD (ang. *pseudodepressed*) w przypadku obecności miejsc zapadniętych („pseudodepresji”) na powierzchni. Miejsca wyniosłe w zmianach LST-G-M oraz miejsca zapadnięte w zmianach LST-NG-PD są szczególnie podejrzane o głęboką inwazję. Na rycinie 3. przedstawiono podtypy poszczególnych zmian typu LST.

Obraz	Typ	Podtyp LST	Klasyfikacja paryska
	LST-G	LST-G-H (homogeneous)	Ila
	LST-G	LST-G-M (nodular mixed)	Ila + Is
	LST-NG	LST-NG-F (flat elevated)	Ila
	LST-NG	LST-NG-PD (pseudodepressed)	Ilc + Ila

Rycina 3. Podtypy poszczególnych zmian typu LST (na podstawie [120, 125]).

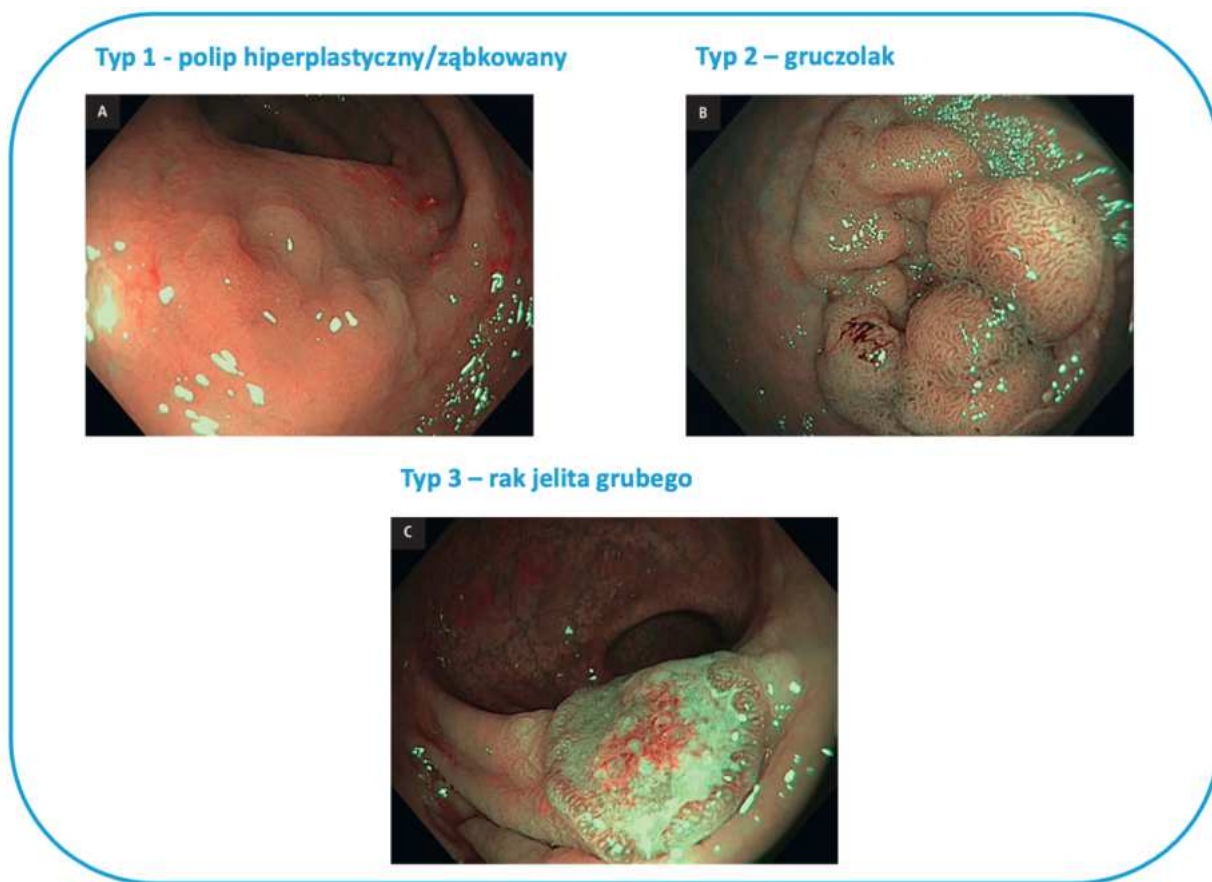
Od kilku lat, endoskopy wyposażone są w technologię optycznego obrazowania wąskopasmowego, która wykorzystuje zmieniające się źródła światła białego o określonej długości fali i bazuje na zdolności tkanek ludzkich do rozpraszania i absorpcji fal świetlnych [126]. W obrazowaniu wąskopasmowym naczynia włosowate w warstwie śluzówki przybierają kolor brązowy, natomiast żyły znajdujące się w warstwie podśluzówkowej są w odcieniach turkusowych. Dzięki zastosowaniu filtra możliwe jest precyzyjne ocenienie rysunku naczyniowego oraz wzoru dołączkowego w obrębie zmiany, co pozwala na prognozowanie jej typu histopatologicznego. W klasyfikacji NICE (*NBI International Colorectal Endoscopic Classification*) wyróżnia się następujące typy [127]:

- Typ 1 (polip hiperplastyczny/ząbkowany; ryc. 4A): Zwykle uwidoczniony jest w kolorze zbliżonym do otoczenia lub nieco jaśniejszym; może być bez zauważalnych naczyń lub z pojedynczymi, koronowymi naczyniami; powierzchnia może mieć ciemne lub białe plamki, bądź być jednorodnie pozbawiona wzoru.
- Typ 2 (gruczolak; ryc. 4B): Posiada odcień brązowy, ciemniejszy niż otoczenie z powodu obecności naczyń; widoczne brązowe naczynia otaczają jaśniejsze formy, które mogą

odpowiadać ujściom krypt; powierzchnia może mieć owalne, cylindryczne lub rozgałęzione białe formy, również mogące wskazywać na ujścia krypt.

- Typ 3 (rak; ryc. 4C): zmiany o barwie brązowej lub ciemnobrązowej, czasami z nieregularnymi, jaśniejszymi miejscami; widoczne są obszary z zaburzonym układem naczyń lub ich brak; wzór powierzchni jest amorficzny lub całkowicie niewidoczny.

Przykładowe podtypy polipów zgodnie z klasyfikacją NICE przedstawia Rycina 4.



Rycina 4. Podtypy polipów zgodnie z klasyfikacją NICE (przedruk z [121]).

W przypadku podejrzenia, iż zmiana ma charakter złośliwy (typ 3 wg klasyfikacji NICE) należy ocenić zmianę również przy pomocy skali Japan NBI Expert Team Classification (JNET), która wyróżnia osobny podtyp 2b dla zmian z prawdopodobnym komponentem raka [128]. Zmiana typu 2b kwalifikuje się do leczenia endoskopowego (patrz Rozdział 1.6.1).

Opis klasyfikacji JNET przedstawia Rycina 5.

	TYP 1	TYP 2A	TYP 2B	TYP 3
Wzór naczyniowy	Niewidoczny ^{*1}	Prawidłowy kaliber Rozkład prawidłowy (wzór siatkowy/spiralny) ^{*2}	Zmienny kaliber Rozkład nieregularny	Luźna struktura naczyń Przerwanie ciągłości grubych naczyń
Struktura powierzchniowa	Regularne ciemne lub białe plamy Struktura podobna do otaczającej błony śluzowej	Regularna (rurkowata/rozgałęziona/brodawkowata)	Nieregularna lub niejasna	Obszary amorficzne
Najbardziej prawdopodobne rozpoznaniem histologiczne	Polip hiperplastyczny/polip siedzący ząbkowany	Rak śródśluzówkowy o niskim stopniu dysplazji	Rak śródśluzówkowy o niskim stopniu dysplazji ^{*3}	Głęboki, inwazyjny rak podśluzówkowy
Obraz w badaniu endoskopowym				

^{*1} Jeśli jest widoczny, kaliber zmiany jest podobny do otaczającej błony śluzowej

^{*2} Mikronaczynia są często rozmieszczone punktowo, uporządkowane naczynia siatkowate lub spiralne mogą nie być widoczne w zmianach wgłębionych

^{*3} Można uwzględnić występowanie głębokiego, inwazyjnego raka podśluzówkowego

Rycina 5. Klasyfikacja JNET (na podstawie [128]).

1.5. Diagnostyka raka jelita grubego

Rozwój metod terapeutycznych RJG przyczynił się do zmniejszenia śmiertelności nawet pomimo wzrostu zachorowalności [14]. Kluczowymi czynnikami zwiększającymi przeżywalność były działania na rzecz wczesnego wykrywania choroby, w tym wprowadzenie programów badań przesiewowych, zwiększenie rozpowszechnienia badań, a także usuwanie polipów [129]. Badania przesiewowe raka jelita grubego mają na celu wczesne wykrycie choroby, na wczesnym etapie zaawansowania lub w fazie prekursorowej, kiedy obecne w jelicie zmiany są łatwiejsze do leczenia, dzięki czemu można uzyskać lepsze wyniki terapeutyczne [130]. W Polsce istniał jeden z najlepiej zorganizowanych programów badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego [131]. W ostatnich latach program realizowało około 180 ośrodków wykonując rocznie około 150 000 badań. Do programu włączane były osoby w wieku 50 do 65 lat bez dodatniego

wywiadu rodzinnego w kierunku raka jelita grubego, osoby w wieku 40-49 lat z przynajmniej jednym krewnym I° stopnia z rakiem jelita grubego, w wieku 25-49 lat z występującym zespołem dziedzicznym raka jelita grubego niezwiązanym z polipowatością oraz w wieku 20-49 lat z występującym w rodzinie zespołem polipowatości gruczolakowatej. U pacjentów z podejrzeniem raka odbytnicy zaleca się badanie palpacyjne przez odbytnicę. Potwierdzenie diagnozy raka okrężnicy wymaga wykonania biopsji tkanki, zwykle dokonywanej podczas kolonoskopii [132]. Kolonoskopia stanowi jedno z najważniejszych badań diagnostycznych mających na celu wykrycie raka jelita grubego. Umożliwia ona nie tylko diagnostykę chorób w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego, ale także dodatkowo stanowi narzędzie terapeutyczne dające możliwość usuwania zmian z jelita, tamowania krwawień, poszerzenia zwężeń [133].

W przypadkach nowo zdiagnozowanych RJG wskazane jest poddanie chorych badaniom przesiewowym pod kątem częstych mutacji genetycznych, a także wykonanie pełnej kolonoskopii i oznaczenie poziomu wyjściowego antygenu rakowo-płodowego (ang. *carcinoembryonic antigen*, CEA). Większość pacjentów z rakiem inwazyjnym wymaga wstępnego wykonania tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz miednicy [132]. Przeprowadzenie badania endoskopowego jelita grubego umożliwia bezpośrednią obserwację położenia, wielkości i kształtu zmiany, jak również biopsję tkanki patologicznej [134]. W badaniach wykorzystuje się także ultrasonografię, TK (metodę o dużej wartości diagnostycznej pozwalającą na wizualizację wielkości zmian, ich powiązania z sąsiadującymi tkankami i narządami, np. brzusznymi węzłami chłonnymi, etc.), rezonans magnetyczny (ang. *nuclear magnetic resonance*, NMR) wykazujący większą rozdzielczość tkankową niż badanie TK, szczególnie w przypadku zmian w miednicy mniejszej, takich jak rak odbytnicy, oraz pozytonową tomografię emisyjną (ang. *positron emission tomography*, PET) połączoną z TK, która dostarcza informacji na temat lokalizacji anatomicznej i charakterystyki metabolicznej guza.

1.6. Metody terapeutyczne raka jelita grubego

1.6.1. Metody leczenia raka jelita grubego

Leczenie raka jelita grubego, podobnie jak w przypadku innych typów nowotworów, zależy od wielu czynników: stopnia zaawansowania choroby, ogólnego stanu zdrowia pacjenta, lokalizacji pierwotnej guza oraz jego cech molekularnych i genetycznych [132]. Najważniejszym wskaźnikiem prognostycznym jest stadium patologiczne. Stopień zaawansowania choroby decyduje o konieczności dalszego leczenia, które może obejmować chemioterapię, immunoterapię lub radioterapię [132]. Zasadniczą rolę w terapii raka okrężnicy odgrywa leczenie chirurgiczne. Uzupełniającą chemioterapia stosowana jest u chorych z dużym ryzykiem nawrotu lub z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych [135, 136]. U części chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego oraz obecnością przerzutów odległych paliatywna chemioterapia wydłuża okres przeżycia [137]. Obecnie stosuje się również nowe metody leczenia, takie jak terapie celowane, immunoterapię oraz ich połączenie [138-140]. Terapia celowana jest formą leczenia farmakologicznego ukierunkowanego na konkretne ścieżki lub markery molekularne ważne dla wzrostu oraz przetrwania komórek nowotworowych [138]. Z kolei, immunoterapia to metoda, która modeluje procesy w układzie odpornościowym stymulując odpowiedź immunologiczną lub hamując mechanizmy odpowiedzialne za zmniejszanie skuteczności odpowiedzi [138, 140].

Metody leczenia chirurgicznego są dostosowywane indywidualnie w zależności od zaawansowania nowotworu oraz możliwości technicznych przeprowadzenia resekcji [141]. Procedura chirurgiczna obejmuje usunięcie fragmentu jelita grubego razem z okolicznymi węzłami chłonnymi. W przypadku raków prawej połowy okrężnicy wykonuje się hemikolektomię prawostronną, zaś w przypadku raków lewej połowy okrężnicy - hemikolektomię lewostronną, a w przypadku raków esicy - sigmoidektomię. W analizie histopatologicznej konieczne jest zbadanie co najmniej 12 węzłów chłonnych z obszaru spływu limfatycznego.

Radykalna resekcja powinna obejmować 3 marginesy [142]:

- margines podłużny – wzdłuż osi jelita: w przypadku guzów okrężnicy, co najmniej po 5 cm z każdej strony, w przypadku guzów odbytnicy 5 cm proksymalnie oraz 2 cm dystalnie od guza. W praktyce zakres resekcji wyznaczony jest przez naczynia zaopatrujące dany fragment jelita
- margines centralny – węzły chłonne okrężnicy można podzielić na: okołookrężnicze, pośrednie oraz centralne (tzw. szczytowe), co odpowiada grupom D1, D2, D3 według klasyfikacji japońskiej. Centralne podwiązanie naczynia jest jednym z elementów całkowitego wycięcia krezki okrężnicy (ang. *complete mesocolic excision*, CME), które warunkuje zakres limfadenektomii D3
- margines radialny – mający znaczenie głównie w przypadku resekcji odbytnicy i zabiegu całkowitego wycięcia mezorektum (ang. *total mesorectal excision*, TME); można go również odnieść do operacji w zakresie okrężnicy – wówczas oznacza wycięcie *en bloc* w przypadkach miejscowo zaawansowanych, np. naciekających ścianę jamy brzusznej lub przyległe narządy.

Obecnie dominuje pogląd, że chirurgiczne leczenie nowotworów okrężnicy powinno opierać się na zasadzie całkowitego wycięcia krezki okrężnicy (CME) [143]. Analogicznie do całkowitego wycięcia mezorektum w nowotworach odbytnicy, CME zwiększa radykalność zabiegu poprzez usunięcie całej okolicznej tkanki limfatycznej [144]. Technika CME powinna być wykonywana razem z centralnym podwiązaniem naczyń oraz z zachowaniem odpowiedniego proksymalnego i dystalnego marginesu. Jest to istotne, gdyż dane kliniczne pokazują, iż przerzuty w węzle chłonnym szczytowym (grupy D3) odnotowuje się u 0-11,1% pacjentów z rakiem prawej połowy okrężnicy i u 0,3-8,6% chorych na raka lewej połowy okrężnicy i odbytnicy [145]. Wprowadzenie techniki CME pozwoliło na osiągnięcie znacznej poprawy rezultatów onkologicznych.

Planowe zabiegi resekcyjne powinny zakończyć się odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego poprzez zespolenie jelitowe [146]. Zespolenie to powinno być prawidłowo ukrwione, wykonane luźno, bez napięcia i skręcenia, aby uniknąć nieszczelności. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości śródoperacyjnych, co do jakości zespolenia bądź w przypadku niskich

zespołów w obrębie jelita, a zwłaszcza odbytnicy konieczne może być wyłonienie czasowej stomii (najczęściej ileostomii protekcyjnej) [147]. W ostatnich latach obserwowany jest rozwój małoinwazyjnych technik leczenia w chirurgii jamy brzusznej, które w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem chirurgicznym skracają czas hospitalizacji i poprawiają wyniki leczenia [148-150]. Rozwój technik małoinwazyjnych obserwowany jest również w chirurgii onkologicznej, w której wykorzystanie małoinwazyjnych technik laparoskopowych poprawia wyniki leczenia, dzięki lepszej wizualizacji w polu operacyjnym [151-153].

W przypadku zabiegów wykonywanych w trybie pilnym z powodu niedrożności przewodu pokarmowego wykonuje się zabiegi odbarczające, polegające na wytworzeniu kolostomii lub stosuje leczenie endoskopowe polegające na wprowadzeniu samorozprężalnego stentu (ang. *self-expandable metallic stent*, SEMS) w miejsce zwężenia [154]. Leczenie endoskopowe może być pomostem do leczenia chirurgicznego w trybie planowym, po ustabilizowaniu stanu ogólnego pacjenta, przygotowaniu pacjenta oraz po poprawie parametrów żywieniowych [155]. W przypadkach paliatywnych zabieg założenia stentu jest skutecznym postępowaniem definitywnym.

Paliatywna terapia systemowa stosowana jest w przypadku zmian nieresekcyjnych lub u pacjentów z przerzutami odległymi, w celu poprawy jakości ich życia i przeżycia [132]. Wielu pacjentów diagnozowanych jest w zaawansowanym stadium, co sprawia, iż tracą oni szansę na radykalne leczenie.

Nadzór po leczeniu raka jelita grubego jest kluczowym elementem długoterminowej opieki nad pacjentem, gdyż ma kluczowe znaczenie w identyfikacji nowych polipów oraz wykrywaniu choroby przerzutowej i wznowy miejscowej, które można wyleczyć za pomocą terapii multimodalnej [132]. Kolonoskopia, jako narzędzie umożliwiające regularną ocenę stanu jelita grubego po zakończeniu leczenia, odgrywa istotną rolę w nadzorze. Zalecenia kliniczne sugerują przeprowadzenie pierwszej kolonoskopii w ciągu roku od zakończenia terapii, a następnie regularne badania co 3 do 5 lat, w zależności od wyników wcześniejszych badań i indywidualnego ryzyka pacjenta [117]. Taki schemat nadzoru znacząco zwiększa szanse na wykrycie ewentualnych nawrotów lub nowych zmian w fazie, gdy są one jeszcze w pełni uleczalne.

1.6.2. Terapia raka odbytnicy

Leczenie raka odbytnicy różni się od protokołu leczenia pozostałych raków okrężnicy, co spowodowane jest budową oraz lokalizacją narządu [156]. Ze względu na lokalizację oraz brak bariery dla rozprzestrzeniania się nowotworu, jaką jest otrzewna, w przypadku raka odbytnicy istnieje ryzyko wznowy po radykalnej operacji [157]. Z tego powodu na podstawie wielu badań klinicznych określono wskazania do leczenia skojarzonego, obejmującego przedoperacyjną radioterapię oraz chemioterapię [158-160]. W trakcie kwalifikacji do leczenia operacyjnego niezwykle istotne jest określenie stopnia zaawansowania raka odbytnicy na podstawie badań obrazowych. Badaniem z wyboru jest MRI, który umożliwia określenie czy guz umiejscowiony jest w ścianie odbytnicy (T1, T2), czy wychodzi poza jej ścianę (T3) oraz czy nacieka sąsiednie struktury (T4) [161]. Dodatkowo oceniane są węzły chłonne pod kątem obecności przerzutów.

Pomimo leczenia neoadjuwantowego, chirurgia nadal pozostaje główną metodą leczenia raka odbytnicy [162]. Zabieg operacyjny u chorych z rakiem odbytnicy jest trudny technicznie i w dalszym ciągu pozostaje wyzwaniem nawet w centrach eksperckich, co wynika z warunków anatomicznych. W zależności od lokalizacji guza wykonuje się przednią resekcję odbytnicy z dostępu brzuszego bądź amputację brzuszno-krocową dla niskich guzów odbytnicy [162-164]. Podstawą leczenia chirurgicznego raka odbytnicy jest, oprócz usunięcia odbytnicy, TME, czyli szerokie wycięcie (pod kontrolą wzrokową) tkanki okołodbytniczej wraz z węzłami okołodbytniczymi i ewentualnym naciekiem guza wzdłuż płaszczyzny znajdującej się pomiędzy blaszką ścienną a blaszką trzewną powięzi miednicy, aż do poziomu mięśni dna miednicy. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko nawrotów miejscowych do około 10% [165, 166]. Z kolei zastosowanie radioterapii lub radiochemioterapii przedoperacyjnej zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej raka odbytnicy o kolejne 5% [151, 167].

W przypadku raków odbytnicy całkowite wycięcie mezorektum z wykorzystaniem technik laparoskopowych (ang. *laparoscopic total mesorectal excision*, LaTME) wiąże się z lepszą wizualizacją w obrębie jamy miednicy w porównaniu z operacją metodą otwartą [148-150]. W przypadku niskich guzów odbytnicy możliwe jest wykonanie przezodbytniczego całkowitego wycięcia mezorektum (ang. *transanal total mesorectal excision*, TaTME), które polega

na wykorzystaniu dwóch dostępów operacyjnych, czyli dostępu brzuszego i przezodbytniczego [168, 169].

W wielu sytuacjach leczenie operacyjne raka odbytnicy zakończone jest wyłonieniem kolostomii. Czasami można tego uniknąć, jednak w przypadku dużego zaawansowania nowotworu, złego stanu ogólnego pacjenta, chorób współistniejących oraz niektórych technik operacyjnych konieczne staje się wyłonienie kolostomii [170]. W zależności od rodzaju zabiegu można podjąć decyzję o wyłonieniu kolostomii czasowej, aby ochronić zespolenie przed nieszczelnością, infekcją lub niedokrwieniem [171]. W takich przypadkach stomia jest zabezpieczeniem przed poważnymi powikłaniami dla pacjenta oraz ochroną zespolenia. Zazwyczaj wyłania się kolostomię czasową na kilka miesięcy, a po zagojeniu zespolenia wykonywana jest operacja odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego [171]. Stomia po operacji raka odbytnicy jest jednym z możliwych powikłań, choć w większości przypadków chirurdzy starają się jej unikać [172]. Istnieją liczne badania oceniające wpływ stomii na jakość życia pacjentów oraz czynniki zwiększające ryzyko jej wyłonienia [173-176].

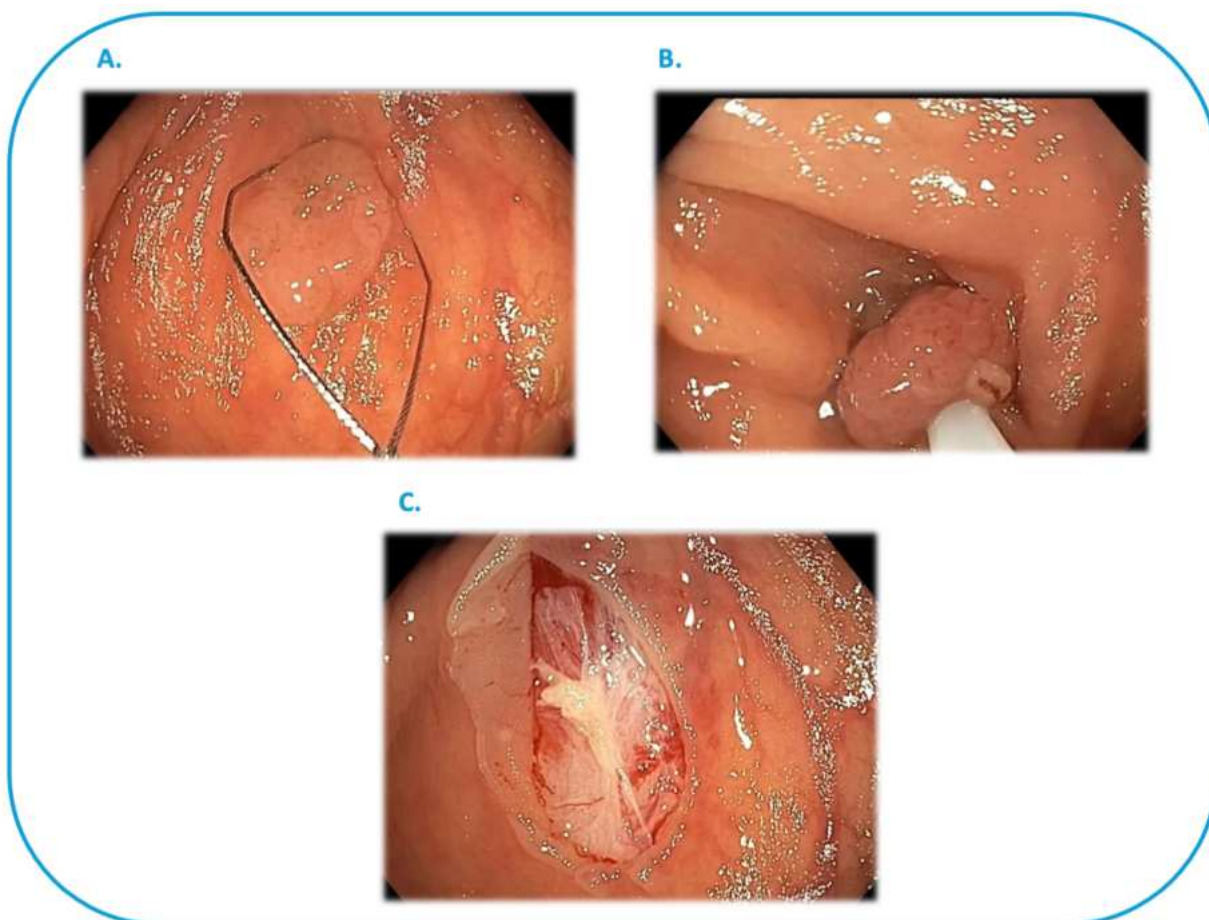
1.6.3. Metody endoluminalne leczenia zmian nowotworowych jelita grubego

1.6.3.1. Polipektomia endoskopowa

Kolonoskopia stanowi najważniejsze badanie umożliwiające wykrycie zmian przednowotworowych w obrębie jelita grubego. Pierwsze próby badania jelita grubego datowane są na początek XX wieku, kiedy to w 1904 roku niemiecki lekarz Georg Kelling wykonał pierwszą laparoskopową kolonoskopię używając cystoskopu do badania jamy brzusznej [177]. Kolejną przełomową datą jest rok 1969, w którym to dr William Wolff i inżynier elektroniki Hiromi Shinya opracowali pierwszy giętki endoskop umożliwiający badanie jelita grubego [178]. W kolejnych latach pojawiały się nowe modele kolonoskopów oraz narzędzia umożliwiające wykonanie biopsji czy usunięcie zmian w obrębie jelita grubego. Technika polipektomii endoskopowej ewoluowała w kolejnych latach wraz z rozwojem narzędzi i technologii endoskopowych, dzięki czemu jest ona obecnie rutynowo wykonywana w trakcie kolonoskopii, umożliwiając usunięcie polipów jelita grubego, a przez to zmniejszając ryzyko rozwoju raka jelita grubego. Podstawową techniką usuwania polipów w przewodzie pokarmowym jest resekcja

z użyciem dedykowanej pętli endoskopowej [179]. Usuwanie nawet małych zmian polipowatych przy pomocy kleszczy biopsyjnych nie jest zalecane ze względu na ryzyko niedoszczętnego wycięcia zmiany [180].

Pętla endoskopowa stanowi dedykowane narzędzie o kształcie owalnym, okrągłym lub heksagonalnym zbudowane z włókien monofilamentowych lub plecionych [181]. Otwartą pętlę należy umieścić na polipie tak, aby znalazł się on w jej centralnym miejscu, a następnie zacisnąć ją pod polipem, aby dokonać jego odcięcia w obrębie warstwy śluzowej lub podśluzowej jelita w zależności od głębokości ułożenia [182]. Pierwotnie polipektomia endoskopowa była wykonywana z użyciem elektrokoagulacji, co pozwalało na zminimalizowanie ryzyka krwawienia w trakcie procedury, a także na przyspieszenie wycięcia polipa. Obecnie metoda ta nazywana jest polipektomią „na ciepło” (ang. *hot snare polypectomy*, HSP). Użycie elektrokoagulacji w trakcie usuwania zmian może spowodować uraz termiczny ściany jelita, czego następstwem jest odroczone perforacja bądź odroczone krwawienie [183]. W związku z tym, obecnie do usuwania małych polipów jelita grubego preferuje się tzw. technikę polipektomii „na zimno” (ang. *cold snare polypectomy*, CSP), podczas której koagulacja nie jest wykorzystywana, co znacząco redukuje ryzyko perforacji ściany przewodu pokarmowego [184]. CSP jest bezpieczną techniką zalecaną do usuwania zmian nieprzekraczających 10 mm średnicy, jak również zmian o większej średnicy [185]. Poniżej przedstawiono kolejne etapy zabiegu polipektomii endoskopowej.



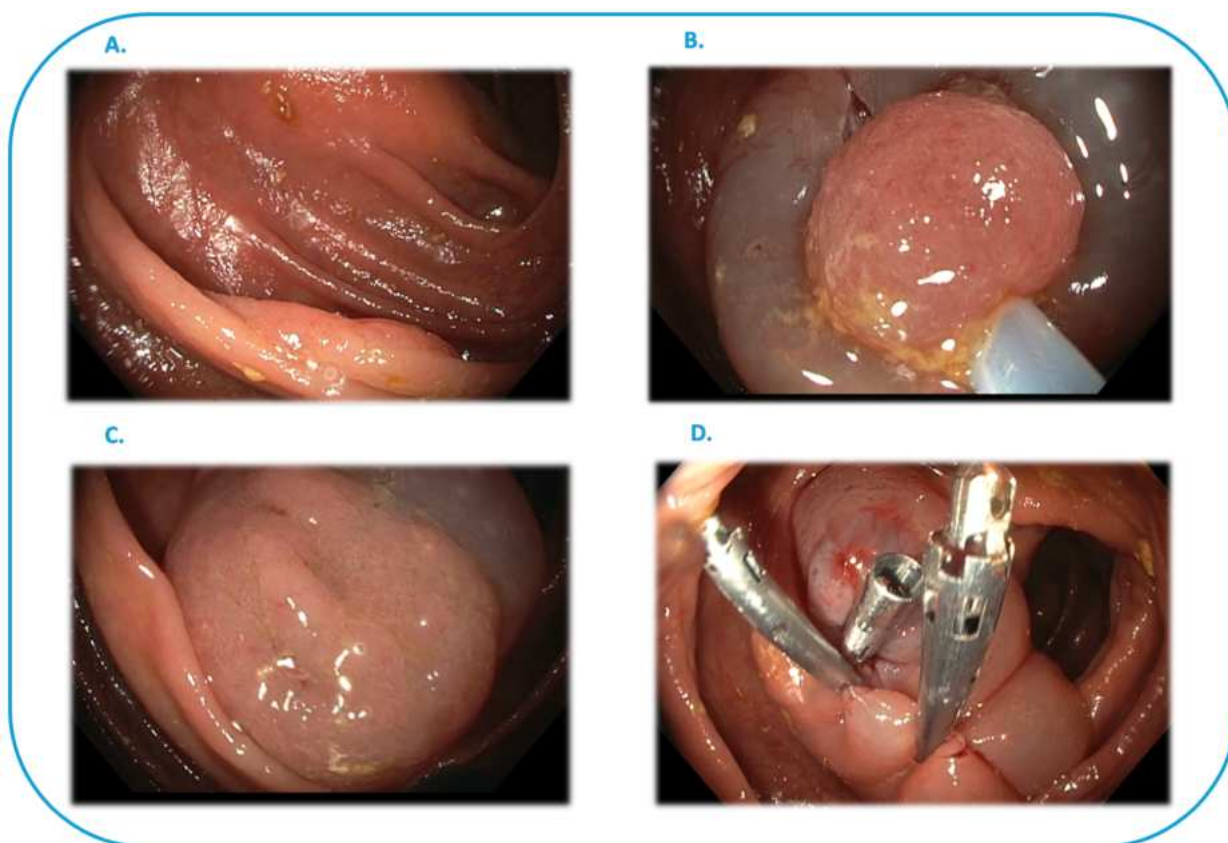
Rycina 6 A-C. Kolejne etapy zabiegu polipektomii endoskopowej „na zimno” (materiał własny).
Płaski polip o średnicy 7 mm zlokalizowany w obrębie jelita grubego (A). Na zmianę założono pętlę typu heksagonalnego, a następnie odcięto polip bez użycia diatermii (B). Miejsce po usunięciu zmiany (C).

1.6.3.2. Mukozektomia endoskopowa (EMR)

Mukozektomia endoskopowa (ang. *endoscopic mucosal resection*, EMR) jest techniką endoskopową, która znajduje zastosowanie przy usuwaniu większych zmian o średnicy ponad 10-15 mm, zlokalizowanych w obrębie przewodu pokarmowego [186]. Polega ona na podaniu roztworu, najczęściej 0,9% soli fizjologicznej z dodatkiem indygokarminu pełniącego rolę barwnika, przy pomocy igły do warstwy podśluzowej jelita pod zmianę celem jej uniesienia oraz odseparowania od warstwy mięśniowej [187]. Po uniesieniu zmiany należy ją odciąć przy pomocy pętli endoskopowej z użyciem koagulacji. Miejsce po usunięciu zmiany, szczególnie takie zlokalizowane w prawej połowie jelita grubego, można zamknąć przy pomocy klipsów

hemostatycznych. Postępowanie to ma na celu zmniejszenie ryzyka krwawienia oraz opóźnionej perforacji. Za pomocą techniki EMR można usunąć zmiany o średnicy nieprzekraczającej 20-25 mm w postaci jednego fragmentu, zakładając, że uzyskano odpowiednie uniesienie zmiany [188]. Do usuwania większych zmian, o średnicy przekraczającej 25 mm oraz zmian płaskich, płasko-wyniosłych można zastosować technikę mukozektomii kęsowej (ang. *piecemeal mucosectomy*, pEMR) umożliwiającą wycięcie zmiany w kilku fragmentach [189]. Technika ta polega na uniesieniu zmiany, a następnie usuwaniu jej fragmentów przy pomocy pętli endoskopowej. Istotne jest, aby nie pozostawić fragmentów zmiany oraz tzw. mostków pomiędzy tkanką nowotworową. Po usunięciu zmiany, jej brzegi należy skoagulować przy użyciu beamera argonowego lub końca pętli endoskopowej celem zmniejszenia ryzyka nawrotu po resekcji. Technika pEMR została dobrze poznana. Czas przeprowadzenia tej procedury jest krótki, a częstość występowania powikłań, takich jak: perforacja oraz krwawienie, nie przekracza 2%. Kolejne etapy zabiegu mukozektomii endoskopowej przedstawiono na Rycinie 7.

Mimo wielu zalet, technika pEMR cechuje się dużym ryzykiem wznowy miejscowej, ponadto nie pozwala ona na usunięcie dużych zmian w jednym fragmencie oraz pełną ocenę histopatologiczną [190]. Założenie pętli oraz odcięcie zmiany nie są technicznie możliwe w przypadku zmian o morfologii mieszanej: płasko-wyniosłych, płasko-zapadniętych oraz zmian o niegranulowanej powierzchni (typu LST-NG), przy których występują trudności z uniesieniem po podaniu roztworu (tzw. ujemny objaw lift sign). W takich zmianach często obecne jest utkanie raka inwazyjnego szerzącego się w obrębie warstwy śluzowej lub naciekającego płytko na warstwę podśluzową. Ze względu na ograniczenia techniki EMR na początku XXI wieku opracowano w Japonii technikę endoskopowej dyssekcji podśluzowej (ang. *endoscopic submucosal dissection*, ESD), początkowo przeznaczoną do usuwania zmian nowotworowych w obrębie żołądka.



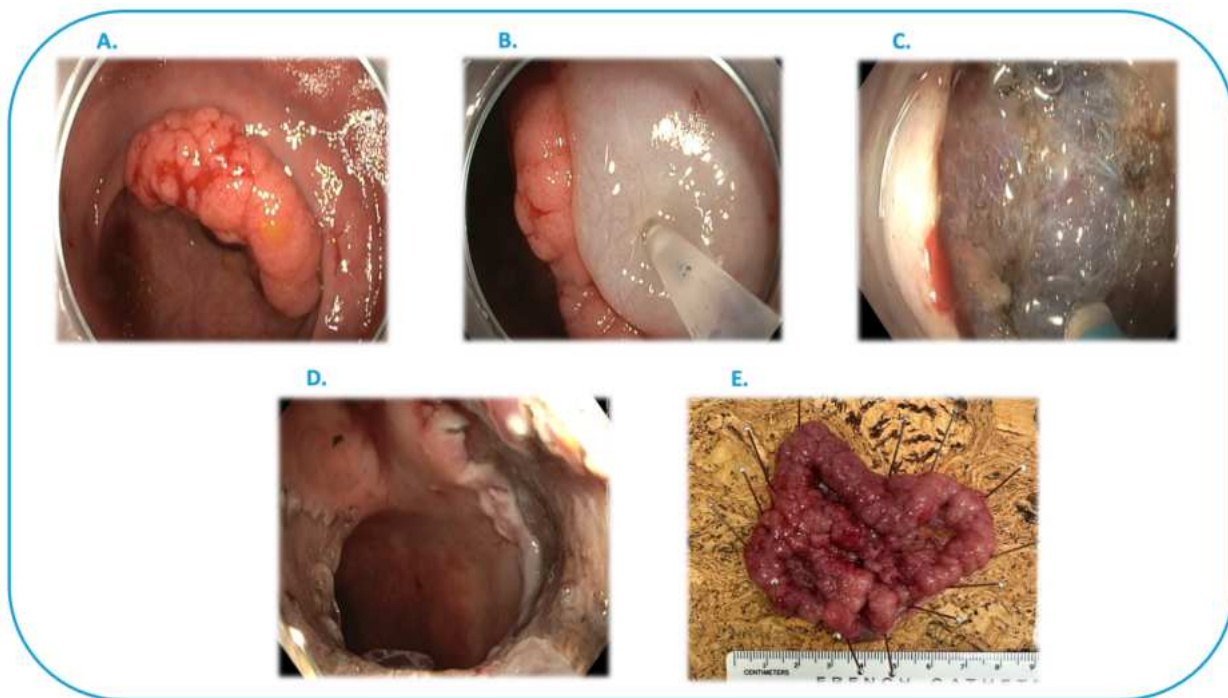
Rycina 7. A-D. Zabieg mukozektomii endoskopowej (materiał własny). We wstępnicy za fałdem błony śluzowej uwidoczniono zmianę płaską o średnicy 20 mm, w klasyfikacji paryskiej zmiana odpowiadała typowi 0-IIa (A). Zmianę uniesiono podając przez igłę roztwór 0,9% NaCl z dodatkiem indygokarminu do warstwy podśluzowej (B). Po uniesieniu zmianę usunięto przy pomocy pętli diatermicznej w dwóch fragmentach (C). Miejsce po usunięciu zmiany spięto klipsami (D).

1.6.3.3. Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa

Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa jest nową, minimalnie inwazyjną techniką endoskopową opracowaną w celu usuwania w jednym bloku tkankowym dużych polipów lub nowotworów na wczesnych stadiach rozwoju zlokalizowanych w obrębie przewodu pokarmowego [191]. Początkowo technika ESD stosowana była do usuwania zmian w obrębie przełyku oraz żołądka. Wraz z rozwojem wiedzy, doświadczenia oraz instrumentarium zaczęto ją stosować do resekcji zmian w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

Procedura ESD jest analogiczna do postępowania chirurgicznego w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego. Technika endoluminalna polega na usunięciu w jednym fragmencie zmiany nowotworowej przy pomocy noża z zachowaniem marginesów w płaszczyźnie horyzontalnej oraz podstawnej [192]. Do usuwania zmian w obrębie jelita grubego wykorzystuje się dedykowany nóż endoskopowy, najczęściej o długości końcówki 1,5 mm, umożliwiający precyzyjnie cięcie, preparowanie oraz hemostazę w trakcie usuwania zmiany [193]. Obecnie dostępne instrumentarium oferuje różne długości i konfiguracje końca noża endoskopowego, istnieje także możliwość podania roztworu przez światło noża, celem uniesienia zmiany, w zależności od preferencji operatora. W pierwszym etapie zabiegu ESD dokonuje się iniekcji roztworu, zazwyczaj roztworu żelatyny z dodatkiem niebieskiego barwnika, do warstwy podśluzowej [194]. Wstrzyknięcia dokonuje się od strony niezmienionej błony śluzowej, tak aby naciąć warstwę śluzową oraz zacząć preparowanie pod zmianą w obrębie warstwy podśluzowej, chroniąc włókna warstwy mięśniowej. Brak uniesienia zmiany, szczególnie w części centralnej, spowodowany włóknieniem w warstwie podśluzowej wynikającym z wcześniejszych biopsji, lokalizacji na szczycie fałdu, obecności dużej zmiany o morfologii przysadzistej nie dyskwalifikuje pacjenta z zabiegu ESD [195]. Wykorzystując technikę ESD możliwe jest preparowanie zmiany w obrębie warstwy podśluzowej nad warstwą mięśniową, dzięki czemu operator ma pełną kontrolę głębokości miejsca resekcji, brzegów bocznych oraz kontrolę hemostazy [196]. Podobnie jak w technice chirurgicznej, widoczne naczynia w warstwie podśluzowej są sukcesywnie koagulowane, aby zapobiec krwawieniu śródzabiegowemu [197]. Krwawienie w trakcie zabiegu ESD nie jest traktowane jako powikłanie, ze względu na możliwość natychmiastowej hemostazy przy pomocy noża endoskopowego wykorzystującego efekt koagulacji lub z użyciem dedykowanego narzędzia – kleszczy hemostatycznych. Rycina 8 przedstawia kolejne etapy zabiegu endoskopowej dyssekcji podśluzowej. Ograniczenia w stosowaniu ESD wynikają z większych trudności technicznych w porównaniu z polipektomią endoskopową lub EMR. Również czas zabiegu jest istotnie dłuższy, a także zwiększone jest ryzyko powikłań, w tym perforacji jelita lub krwawienia. Krzywa nauki jest indywidualna, jednakże, aby osiągnąć akceptowalnie niski poziom powikłań, oscylujący na poziomie 5% perforacji oraz 2% krwawień przy zachowaniu resekcji R0 na poziomie ponad 80%, należy wykonać samodzielnie ponad 60

zabiegów [198]. Szkolenie z zakresu ESD jest niezmiernie istotne i obejmuje ono cykl szkoleń teoretycznych, praktycznych na modelu zwierzęcym oraz obserwacji eksperta w tej dziedzinie.



Rycina 8 A-D. Kolejne etapy zabiegu endoskopowej dyssekcji podśluzowej (materiał własny). Rozległa zmiana odbytnicy obejmująca ponad 50% obwodu odbytnicy typu LST-G mix (A). Iniekcja roztworu do warstwy podśluzowej (B). Wycięcie zmiany przy pomocy noża Dual Knife J (C). Na łożo po resekcji zaaplikowano żel hemostatyczny (D) celem prewencji krwawienia. Usunięty preparat rozpięty na korku przed przekazaniem do badania histopatologicznego (E).

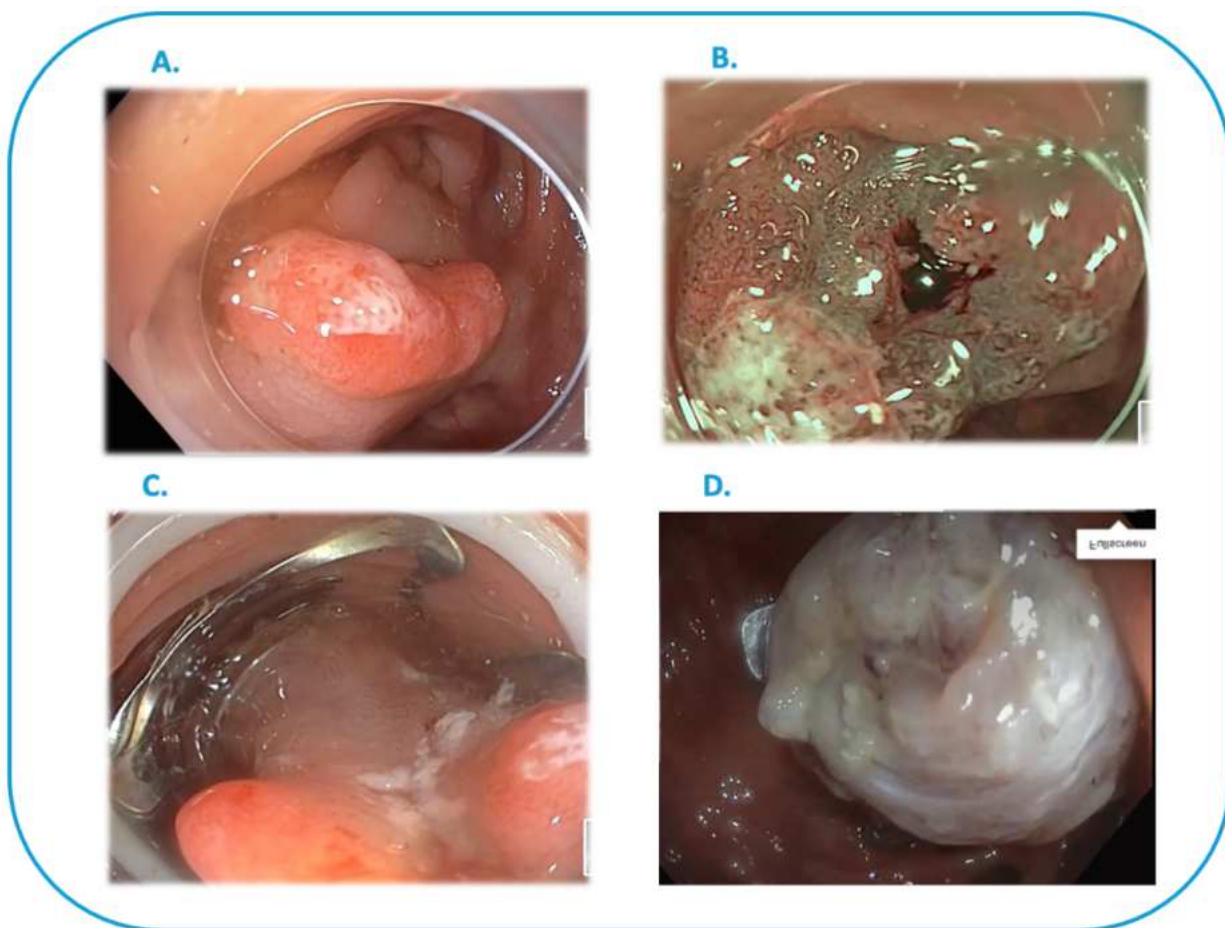
1.6.3.4. Pełnościenne resekcja endoskopowa

Celem wykonywania pełnościennej resekcji endoskopowej (ang. *endoscopic full thickness resection*, EFTR) jest usunięcie zmiany w jednym bloku tkankowym zawierającym warstwę śluzową, podśluzową, mięśniową oraz błonę surowiczą [199]. Ideą zabiegu jest zabezpieczenie podstawy usuwanej zmiany, co chroni ścianę narządu wokół wycinanej zmiany przed perforacją, za pomocą dużego nitinolowego klipsa, a następnie odcięcie zmiany. Postępowanie to różni się od dotychczas stosowanych małoinwazyjnych technik endoskopowych oraz chirurgicznych, w których, w pierwszym etapie zmiana jest wycinana, a następnie ubytek jest zamykany przy

pomocy klipsów lub szycia. Zabieg EFTR jest bezpieczny, a ryzyko translokacji bakteryjnej w czasie jego trwania minimalne [199].

Do zabiegu pełnościennej resekcji endoskopowej w obrębie jelita grubego kwalifikują się zmiany w okrężnicy o średnicy nie przekraczającej 30 mm, zmiany <20 mm zlokalizowane w odbytnicy, zmiany w obrębie wyrostka robaczkowego, uchyłków, małe zmiany, w przypadku których występuje podejrzenie utkania nowotworu wnikaającego w głąb warstwy podśluzowej, a także zmiany po wcześniejszych interwencjach endoskopowych, takie jak: wznowy, czy też zmiany niedoszczętnie usunięte techniką klasycznej polipektomii oraz zmiany z tzw. ujemnym objawem lift-sign, czyli brakiem uniesienia po iniekcji roztworu do warstwy podśluzowej [200, 201].

Zintegrowany system narzędzi do pełnościennej resekcji endoskopowej (ang. *full-thickness resection device*, FTRD) (Ovesco Endoscopy, Tübingen, Germany) został zaprojektowany w celu umożliwienia usunięcia pełnej grubości ściany jelita grubego [202]. Zestaw ten obejmuje nasadkę zewnętrzną o średnicy 21 mm, zakończoną nitinolowym klipsem OVESCO, powyżej którego umocowana jest zintegrowana pętla diatermiczna. W skład zestawu wchodzi również chwytak umożliwiający wprowadzenie ściany przewodu pokarmowego do wnętrza nasadki oraz elektroda służąca do znakowania zmiany. System ten przystosowany jest do pracy ze standardowym kolonoskopem. W pierwszym etapie zabiegu wykonuje się znakowanie zmiany przy pomocy elektrody, stosując efekt koagulacji. Po umocowaniu dedykowanego zestawu na końcu głowicy endoskopu, wprowadza się ponownie kolonoskop do jelita grubego, do miejsca resekcji zmiany. Usuwaną zmianę należy chwycić przy pomocy dedykowanego chwytaka oraz wprowadzić do nasadki zlokalizowanej na końcu endoskopu. W trakcie tego etapu zabiegu nie powinno się korzystać z funkcji ssania endoskopu, aby zminimalizować możliwość uszkodzenia sąsiednich narządów. Po upewnieniu się, iż zmiana została umiejscowiona w nasadce, co jest możliwe dzięki wizualizacji markerów umiejscowionych w początkowym etapie zabiegu, należy zaaplikować klips OVESCO oraz odciąć zmianę za pomocą pętli diatermicznej z użyciem prądu. Po usunięciu fragmentu tkankowego należy ocenić odpowiednią lokalizację klipsa oraz miejsce resekcji pod kątem krwawienia lub perforacji [202]. Rycina 9 przedstawia kolejne etapy zabiegu pełnościennej resekcji endoskopowej.



Rycina 9 A-D. Kolejne etapy zabiegu pełnościennej resekcji endoskopowej (materiał własny).

W esicy stwierdzono płasko-zapadniętą zmianę o wielkości 15 mm, która w klasyfikacji paryskiej odpowiada typowi 0-IIa-IIc (A). Zmianę oceniono w świetle białym oraz obrazowaniu wąskopasmowym (B). Ze względu na morfologię – typ 2b wg klasyfikacji JNET oraz lokalizację pomiędzy uchyłkami, zmianę zakwalifikowano do pełnościennej resekcji (C). Miejsce po pełnościennej resekcji z prawidłowo ufixowanym klipsem typu OVESCO (D).

1.6.3.5. Przezodbytnicza mikrochirurgia endoskopowa

W 1985 roku Buess i jego współpracownicy z Kolonii opublikowali pierwsze wyniki badań dotyczących zastosowania przezodbytniczej mikrochirurgii endoskopowej (ang. *transanal endoscopic microsurgery*; TEM) w leczeniu pacjentów z nowotworami środkowej i dolnej części odbytnicy [203]. Metoda ta została rozwinięta w ośrodkach europejskich w latach 90. XX wieku,

natomiast w Polsce zaczęto ją wykonywać w 1996 r. TEM jest standardowo stosowana w leczeniu chorych na nowotwory łagodne odbytnicy, jednakże zwiększa się jej popularność także w leczeniu zabiegowym pacjentów z nowotworami złośliwymi, z zachowaniem kryteriów doszczętności onkologicznej.

Technika TEM polega na wycięciu wczesnej zmiany nowotworowej w obrębie światła odbytnicy z wykorzystaniem rektoskopu operacyjnego [204]. Obejmuje ona wprowadzenie przez rektoskop dedykowanych narzędzi chirurgicznych, takich jak nóż, narzędzie do spłukiwania i ssania oraz chwytak. Pod kontrolą wzroku operator usuwa zmianę przednowotworową lub wczesnego raka ograniczonego do warstwy podśluzowej. W technice tej, nie wykonuje się wcześniejszego podstrzyknięcia zmiany przed resekcją. W związku z tym, precyzyjne wypreparowanie w obrębie warstwy podśluzowej jest często niemożliwe. Zmianę usuwa się w obrębie warstwy mięśniowej (śródmięśniowo) lub pełnościennie. Ubytek po pełnościennym usunięciu zmiany w obrębie odbytnicy należy zamknąć szwami chirurgicznymi. Zastosowanie TEM jest wskazane w przypadku zmian położonych w dystalnej odbytnicy, poniżej załamka otrzewnej, oraz gdy nie ma możliwości technicznych usunięcia zmiany metodą endoskopową [205]. Metodą TEM można usuwać zmiany przednowotworowe z dysplazją. W przypadku raków odbytnicy konieczna jest odpowiednia diagnostyka obrazowa, aby wyodrębnić chorych w stopniu zaawansowania T1 odpowiadającym naciekowi raka ograniczonego do warstwy podśluzowej $<1000\ \mu\text{m}$ [206]. Ograniczeniem metody jest możliwość jej wykorzystania jedynie w obrębie odbytnicy, konieczność stosowania dedykowanego specjalistycznego instrumentarium, m.in. rektoskopu operacyjnego i odpowiednich do tego zabiegu narzędzi.

2. Założenia i cele pracy doktorskiej

2.1. Założenia pracy

W ciągu ostatnich lat obserwowany jest stały wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe, w tym na raka jelita grubego [17]. Kolonoskopia stanowi badanie, dzięki któremu możliwa jest diagnoza oraz leczenie zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego [133]. Umożliwia ona diagnostykę chorób w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego, dodatkowo stanowi narzędzie terapeutyczne dające możliwość usunięcia zmian przednowotworowych oraz wczesnych raków jelita grubego. Techniki endoskopowego usuwania zmian w obrębie przewodu pokarmowego, takie jak polipektomia czy EMR zostały dobrze poznane [189]. Cechują się one wysokim profilem bezpieczeństwa oraz skutecznością w przypadku usuwania małych polipów jelita grubego oraz zmian z niskim zaawansowaniem histopatologicznym. Głównym ograniczeniem wyżej wymienionych zabiegów jest brak możliwości usunięcia dużych zmian w obrębie przewodu pokarmowego w jednym fragmencie, a także polipów, w przypadku których występuje podejrzenie zmian nowotworowych oraz wczesnych raków jelita grubego. Dodatkowo techniki te cechuje wysokie ryzyko nawrotu, szczególnie w przypadku usunięcia polipa metodą kęsową [207]. Wznowa zmiany po wcześniejszych interwencjach wymaga dalszego leczenia, często chirurgicznego, ze względu na brak alternatywnej metody endoskopowej. Znaczna część pacjentów z dużymi polipami w obrębie jelita grubego nadal wymaga leczenia operacyjnego. Ważną grupą chorych są pacjenci ze zmianami zlokalizowanymi w obrębie odbytnicy, gdyż alternatywa w postaci zabiegu chirurgicznego jest wymagająca, obarczona dużym ryzykiem powikłań oraz obniża ona jakość życia.

Dzięki rozwojowi zaawansowanych technik endoskopowych możliwe staje się usunięcie zmiany w jednym bloku tkankowym z zachowaniem prawidłowych marginesów bocznych oraz podstawnych. Technika ESD, opracowana na początku XXI wieku w Japonii do zastosowania w leczeniu wczesnych stadiów raka żołądka, znalazła zastosowanie również w przypadku leczenia zmian w obrębie jelita grubego oraz odbytnicy [208]. Metoda ta jest wymagająca pod względem technicznym, krzywa uczenia w jej przypadku jest długa, a ponadto występuje zwiększone ryzyko

powikłań wymagające często postępowania chirurgicznego [209]. W związku z powyższym jej dostępność w Europie oraz w Polsce jest ograniczona. Ponadto, dostępnych jest niewiele danych na temat skuteczności tej metody oraz profilu bezpieczeństwa.

W związku z powyższym, istotnym jest określenie możliwości zastosowania ESD w leczeniu zaawansowanych zmian łagodnych oraz wczesnych raków jelita grubego, aby uniknąć postępowania operacyjnego.

Na podstawie powyższych informacji wysunięto następujące hipotezy badawcze, które stanowią podstawę niniejszej dysertacji doktorskiej:

Hipoteza I

Technika ESD umożliwia resekcję dużych zmian w obrębie jelita grubego przy akceptowalnej liczbie powikłań.

Hipoteza II

Technika ESD umożliwia resekcję wczesnych raków jelita grubego zapewniając radykalne leczenie onkologiczne.

Hipoteza III

Resekcja techniką ESD skutkuje niskim ryzykiem wznowy miejscowej, a tym samym minimalizuje konieczność powtórnej interwencji.

Hipoteza IV

Technika ESD umożliwia zachowanie ciągłości przewodu pokarmowego po resekcji zmiany, co ma istotne znaczenie w przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie odbytnicy.

2.2. Cele pracy

Główny cel pracy:

Ocena kompletności resekcji, ryzyka wznowy oraz konieczności wykonania uzupełniającego leczenia chirurgicznego po resekcji zmian przednowotworowych oraz raków jelita grubego techniką ESD w ośrodku nieakademickim w Polsce.

Cele szczegółowe:

1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów techniką ESD w obrębie okrężnicy i odbytnicy.
2. Określenie ryzyka wznowy miejscowej po zabiegu ESD
3. Określenie ryzyka powikłań po zabiegu ESD
4. Określenie jakie typy zmian w obrębie jelita grubego wymagają resekcji techniką ESD

3. Materiały i metody

3.1. Grupa badana

Badanie zostało zaprojektowane w oparciu o rekomendacje *Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) [210]. Do analizy retrospektywnej włączono wszystkich kolejnych pacjentów ze zmianami jelita grubego, leczonych techniką ESD w okresie od stycznia 2019 roku do grudnia 2022 roku. Wszystkie zabiegi zostały wykonane przez jednego operatora w Centrum Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Nowotworów Przewodu Pokarmowego Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego w Elblągu. Z uwagi na retrospektywny charakter badania oraz anonimizację danych zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy nie była wymagana.

3.1.1. Kryteria włączenia

Wskazania do zabiegu ESD oparte były o wytyczne Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego (ang. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, ESGE) [211] oraz Japońskiego Towarzystwa Endoskopii Gastroenterologicznej (ang. *The Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, JGES) [212] i obejmowały zmiany o średnicy powyżej 20 mm, zmiany podejrzane o utkanie raka lub inwazję warstwy podśluzowej, zmiany typu 0-Is, 0-IIa -IIc, 0-IIc wg klasyfikacji paryskiej, zmiany typu LST-NG, zmiany typu 2b wg klasyfikacji JNET, zmiany po wcześniejszych interwencjach endoskopowych z obecnością blizny (po biopsji lub próbie resekcji endoskopowej).

3.1.2. Kryteria wyłączenia

Z badania wyłączono pacjentów ze współistniejącymi chorobami zapalnymi jelit, FAP lub innymi zespołami polipowatości oraz gdy usunięte zmiany były zmianami podnabłonkowymi (nowotworami neuroendokrynnymi lub guzami stromalnymi). W przypadku pobrania biopsji przed zabiegiem, do ESD nie kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem histopatologicznym innym niż gruczolak oraz rak.

3.2. Definicje

Sukces techniczny definiowano jako wycięcie zmiany w jednym bloku tkankowym wyłącznie techniką endoskopowej dyssekcji podśluzowej, bez cech pozostawienia rezydualnej tkanki (w ocenie makroskopowej) w obrębie jelita. Tym samym za sukces techniczny nie uznawano odcięcia zmiany pętlą w końcowym etapie oraz odcięcia zmiany we fragmentach (h-ESD).

Resekcja *en-bloc* oznaczała usunięcie fragmentu zmiany nowotworowej w jednym fragmencie, bez względu na to, czy resekcję wykonano techniką ESD czy h-ESD.

Resekcję R0 definiowano jako usunięcie zmiany w jednym bloku tkankowym z zachowaniem marginesów prawidłowej błony śluzowej (ocena na podstawie wyniku badania histopatologicznego).

Resekcję R1 definiowano jako niepełne usunięcie zmiany, utkanie gruczolaka lub raka w obrębie marginesów poziomych lub podstawnych, obecność cech głębokiego naciekania warstwy podśluzowej lub warstwy mięśniowej, niski stopień zróżnicowania raka, cechy nacieku naczyń krwionośnych lub limfatycznych (ocena na podstawie wyniku badania histopatologicznego). Resekcję R1 uznawano za nieterapeutyczną.

Resekcja Rx – termin ten stosowano w przypadku braku możliwości określenia doszczętności resekcji, ze względu na rozfragmentowanie materiału. Sytuacja taka występowała w przypadku konwersji do hybrydowej metody dyssekcji. W przypadku obecności gruczolaka z dysplazją, pacjent był kwalifikowany do nadzoru endoskopowego zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. W przypadku wystąpienia raka w materiale histopatologicznym, decyzja dotycząca dalszego postępowania podejmowana była na konsylium wielodyscyplinarnym.

Hybrydowa resekcja endoskopowa (h-ESD) - procedura, w której z powodu braku możliwości pełnego wypreparowania zmiany za pomocą noża endoskopowego, końcowe usunięcie zmiany przeprowadzano przy użyciu standardowej pętli endoskopowej

Sukces terapeutyczny (oceniany na podstawie wyniku badania histopatologicznego) definiowano jako doszczętne usunięcie zmiany potwierdzone badaniem histopatologicznym. Marginesy boczne oraz poziome wynosiły powyżej 1 mm prawidłowej błony śluzowej. W przypadku obecności raka, kryteria doszczętności resekcji obejmowały: wysoki stopień zróżnicowania nowotworu, naciekanie warstwy podśluzowej $<1000\ \mu\text{m}$, bez cech nacieku naczyń krwionośnych, limfatycznych oraz pączkowania w obrębie nacieku raka.

Powikłania oceniano za pomocą skali Clavien Dindo [213], którą przedstawiono w tabeli 2.

System ten jest dobrze znany i pozwala na kwalifikację zdarzeń niepożądanych w sposób obiektywny oraz powtarzalny. Do zdarzeń stopnia I zalicza się wszelkie odchylenia od stanu prawidłowego, które nie wymagają leczenia farmakologicznego, interwencji endoskopowej, ani chirurgicznej. Terapia w tym przypadku ogranicza się do podania leków przeciwwymiotnych, przeciwgorączkowych, przeciwbólowych lub odwadniających. Z kolei, zdarzenia stopnia II wymagają zastosowania leków innych niż w stopniu I. Dodatkowo można podawać antybiotyki lub preparaty krwiopochodne. Zdarzenia stopnia III wymagają interwencji endoskopowej, radiologicznej lub chirurgicznej. Zdarzenia stopnia IV obejmują dysfunkcję pojedynczych narządów lub dysfunkcję wielonarządową. Zgon został zakwalifikowany jako zdarzenie stopnia V.

Okres obserwacji to okres (podany w dniach), od dnia zabiegu do ostatniego dnia kontaktu z pacjentem, który obejmował kontrolną kolonoskopię lub kontrolną wizytę w Poradni Gastroenterologicznej. Przypadek każdego pacjenta, u którego usunięto RJG omawiano w ramach konsylium wielospecjalistycznego. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego usuniętej zmiany ustalono nadzór endoskopowy oraz kontrolne badania obrazowe.

Tabela 2. Klasyfikacja powikłań za pomocą skali Clavien Dindo.

Stopień	Definicja
I	Każde odchylenie od prawidłowego (niepowikłanego) przebiegu pooperacyjnego, bez konieczności leczenia farmakologicznego, chirurgicznego, endoskopowego i bez konieczności użycia procedur radiologii interwencyjnej
II	Powikłania wymagające leczenia farmakologicznego, a także wszystkie przypadki wymagające: ➤ pooperacyjnego przetoczenia krwi, ➤ całkowitego żywienia parenteralnego (z wyjątkiem sytuacji, w których całkowite żywienie parenteralne jest rutynowym postępowaniem wynikającym z rodzaju przeprowadzonej operacji)
III	Powikłania wymagające leczenia chirurgicznego, endoskopowego lub użycia procedur radiologii interwencyjnej ➤ bez konieczności znieczulenia ogólnego (IIIA) ➤ w znieczuleniu ogólnym (IIIB)
IV	Wszystkie zagrażające życiu powikłania pooperacyjne wymagające leczenia w warunkach OIOM-u, w tym: ➤ niewydolność jednego narządu (IVA) ➤ niewydolność wielonarządowa (IVB)
V	Zgon

3.3. Protokół badania

3.3.1. Schemat kwalifikacji

U każdego z pacjentów wykonano badanie endoskopowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego, które umożliwiło operatorowi identyfikację oraz ocenę zmiany przed resekcją. Zmiany z cechami endoskopowymi głębokiej inwazji warstwy podśluzowej oraz zmiany o charakterze raka inwazyjnego naciekającego warstwę mięśniową jelita poddawano resekcji chirurgicznej zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Natomiast zmiany homogenne,

charakteryzujące się niskim ryzykiem naciekania warstwy podśluzowej oraz zmiany bez cech sugerujących obecność raka leczono metodą EMR.



Rycina 10. Proces podejmowania decyzji dotyczącej wyboru techniki resekcji zmiany w obrębie jelita grubego.

Przed zabiegiem wszyscy pacjenci otrzymali szczegółowe informacje dotyczące techniki zabiegu, okresu pozabiegowego oraz możliwych powikłań. Pacjenci wyrazili pisemną, świadomą zgodę na proponowane leczenie.

Przed zabiegiem resekcyjnym pacjenci mieli wykonywaną diagnostyczną kolonoskopię, która obejmowała:

1. ocenę zmian w świetle białym oraz z zastosowaniem filtrów optycznych (NBI), w tym ich:
 - wielkość
 - lokalizację
 - morfologię
2. ocenę rysunku naczyniowego oraz wzoru dotęczkowego
3. obecność blizn/zmian nawrotowych

W przypadku pacjentów skierowanych do zabiegu ESD z innych ośrodków diagnostyka zmiany była wykonywana bezpośrednio przed zabiegiem.

3.3.2. Technika wykonania zabiegu

Wszystkie zabiegi wykonywane były w asyście zespołu anestezjologicznego, większość w znieczuleniu ogólnym, w intubacji dotchawiczej lub w znieczuleniu dożylnym. Pacjenci przyjmowani byli dzień przed zabiegiem, celem konsultacji anestezjologicznej oraz wykonania badań laboratoryjnych i przygotowania jelita do kolonoskopii. 30 minut przed zabiegiem otrzymywali oni profilaktykę antybiotykową, obejmującą cefalosporynę III generacji oraz metronidazol dożylnie. W przypadku uczulenia na cefalosporyny lub metronidazol pacjentom podawano wankomycynę.

Zabiegi wykonano przy użyciu standardowego kolonoskopu Olympus serii HQ 180, uzbrojonego w nasadkę dystansową prostą lub stożkową. We wszystkich zabiegach do insuflacji używano dwutlenku węgla.

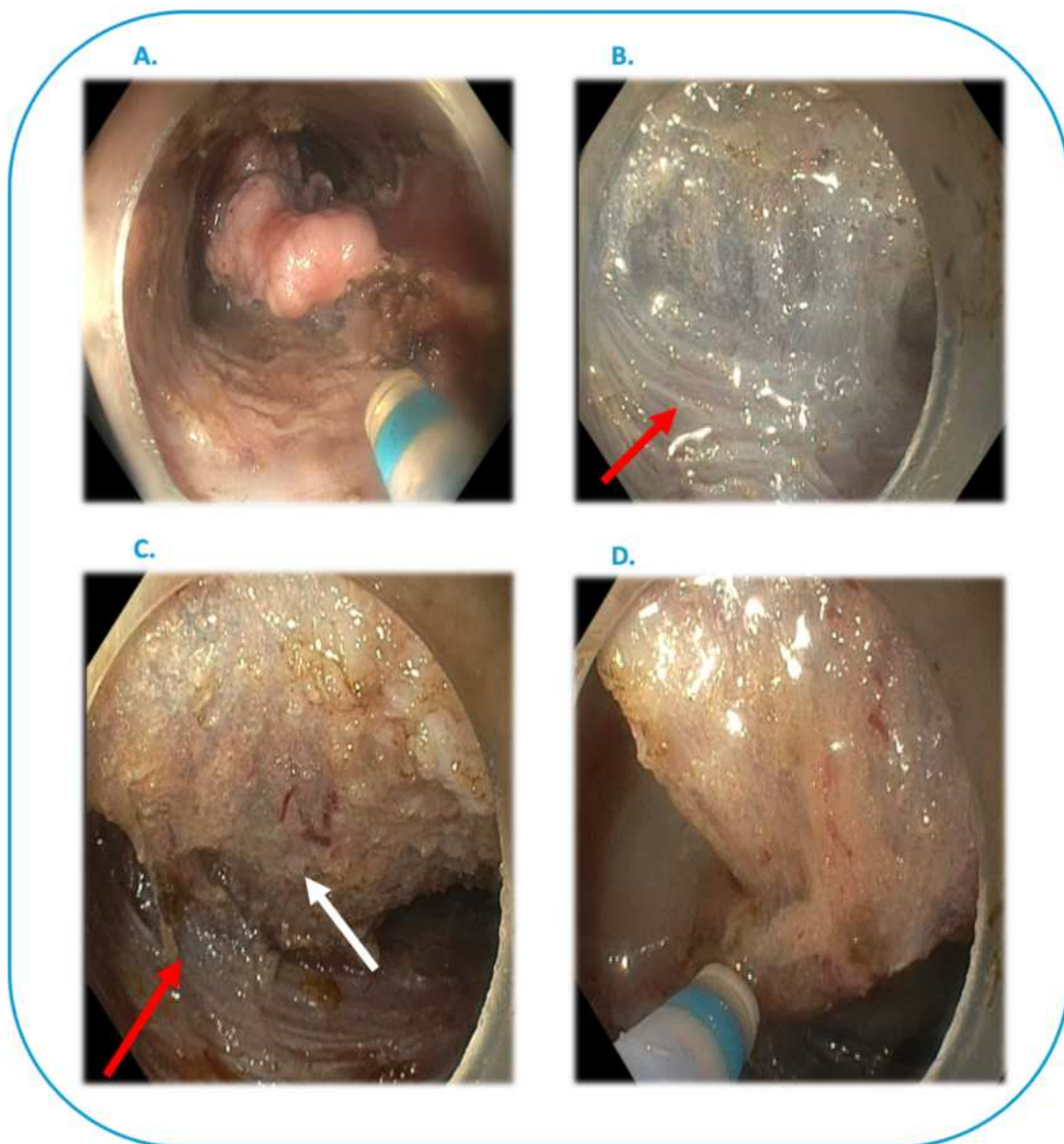
W pierwszym etapie zabiegu przeprowadzano ocenę zmiany w świetle białym oraz z wykorzystaniem obrazowania wąskopasmowego celem wykluczenia głębokiej inwazji. W kolejnym etapie zabiegu, do światła jelita podawano wodę, aby ocenić tzw. siłę grawitacji. Zwracano uwagę na to, aby zabieg wykonywać od najwyższego punktu w stosunku do gromadzenia się wody. W zależności od gromadzenia się płynu w obrębie jelita zmieniano pozycję pacjenta tak, aby poziom płynu znajdował się na ścianie dolnej.

W kolejnym etapie, przy pomocy igły endoskopowej w rozmiarze 26G i długości 4 mm podawano roztwór 4% żelatyny z dodatkiem indygokarminu do warstwy podśluzowej. W przypadku problemów z uniesieniem warstwy śluzowej wynikających z obecności silnego zwłóknienia stosowano roztwór ORISE Gel (Boston Scientific, Marlborough, USA).

Nacięcia warstwy śluzowej dokonano przy użyciu noża Dual Knife 1,5 mm (Olympus Medical Systems, Tokio, Japonia). W większości zabiegów wykorzystywano elektrokoagulację VIO 3 (ERBE Eletromedizin, Tuebingen, Niemcy). Po nacięciu warstwy śluzowej ponownie podawano, przez światło noża, płyn do warstwy podśluzowej oraz wykonywano preparowanie zmiany w obrębie warstwy podśluzowej. Koagulację naczyń wykonywano przy pomocy noża lub kleszczy hemostatycznych Coagrasper (Olympus Medical Systems, Tokio, Japonia).

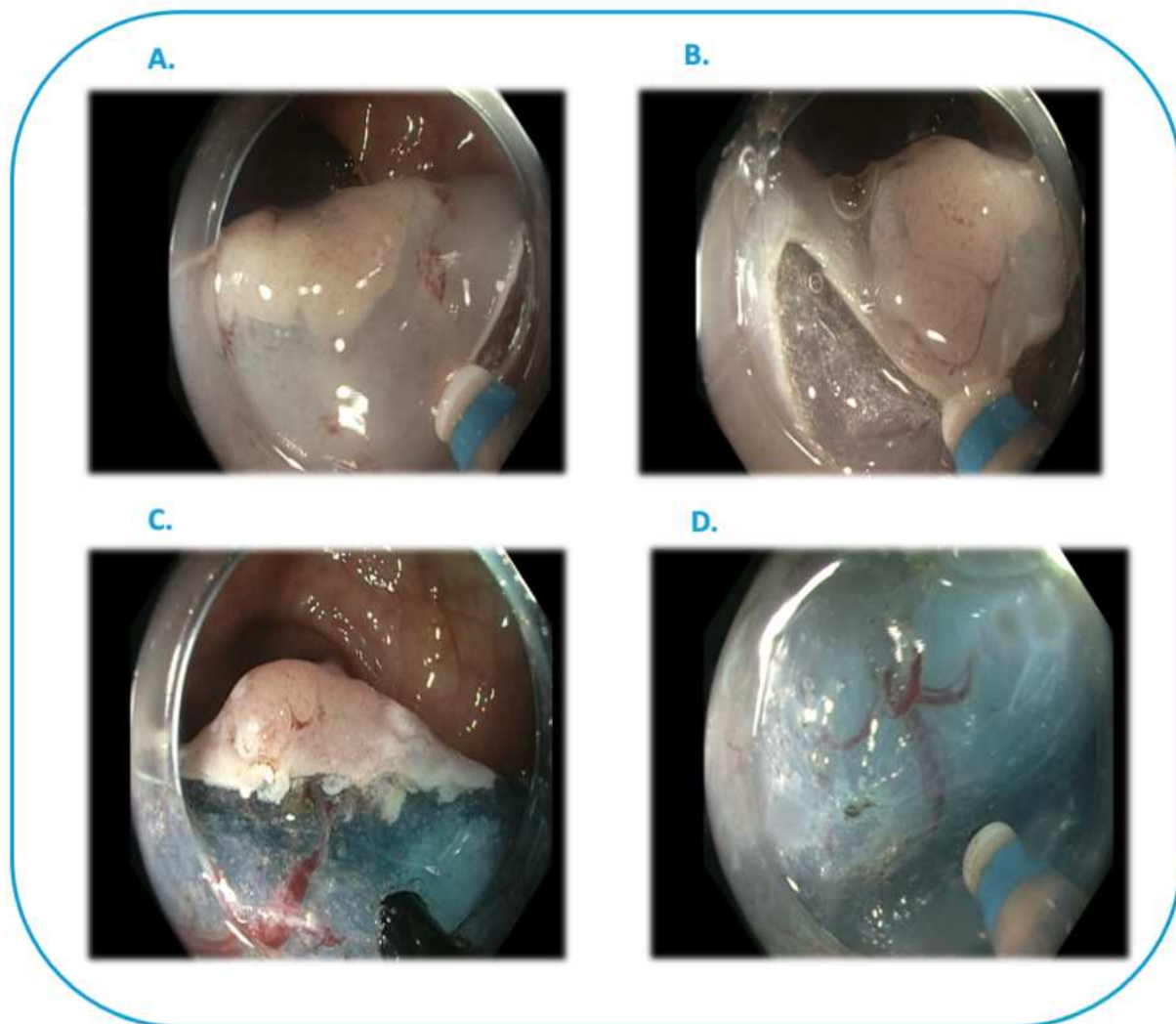
W przypadku braku możliwości całkowitego wypreparowania zmiany za pomocą noża endoskopowego, która wynikała z problematycznej lokalizacji zmiany, warunków anatomicznych,

lub braku identyfikacji warstwy podśluzowej, końcowe usunięcie zmiany wykonywano przy pomocy standardowej pętli endoskopowej. Taki rodzaj zabiegu został zdefiniowany jako resekcja hybrydowa (h-ESD).

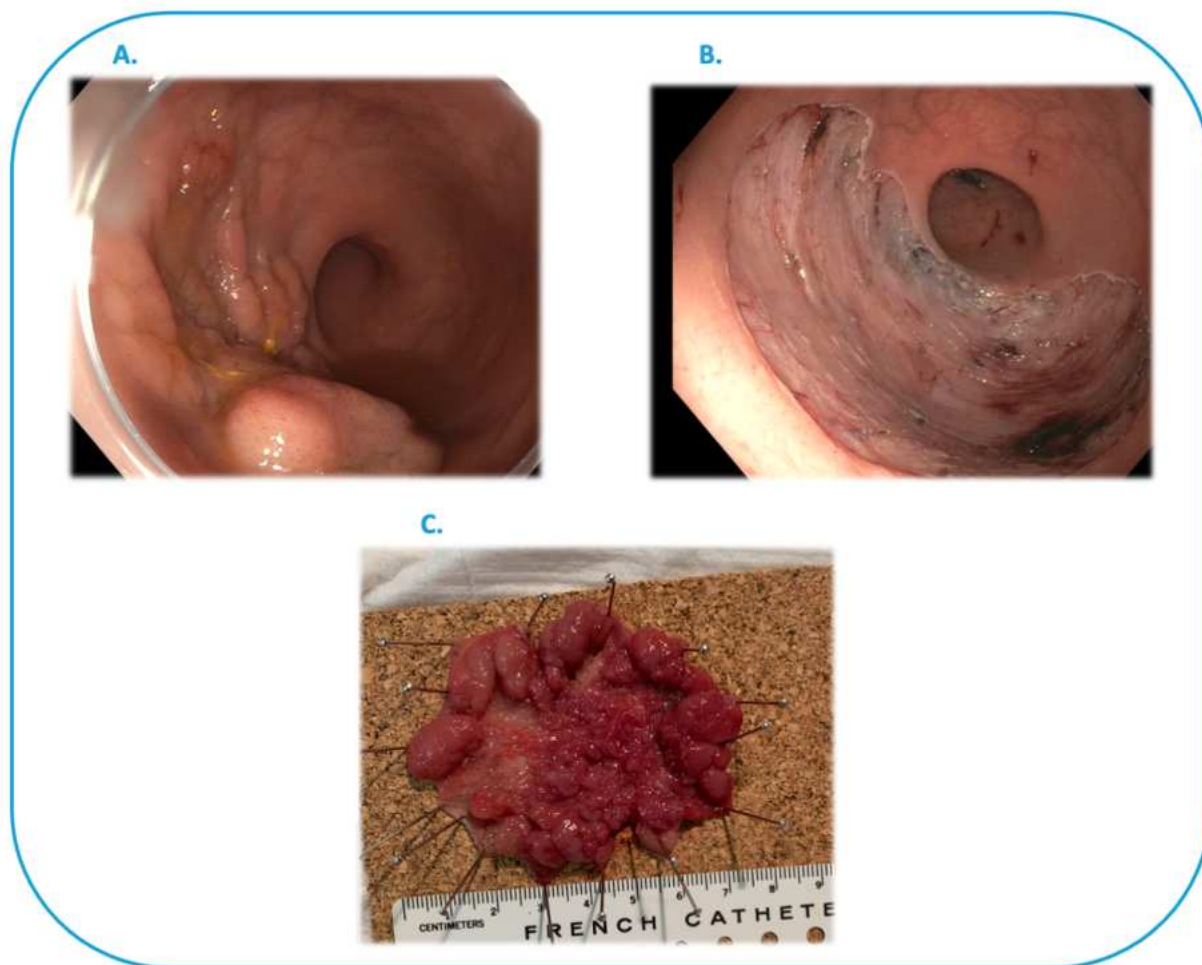


Czerwone strzałki przedstawiają warstwę mięśniową jelita grubego, strzałki białe pokazują odciętą częściowo zmianę.

Rycina 11 A-D. Kolejne etapy zabiegu resekcji techniką ESD dużej zmiany w obrębie odbytnicy (A). Częściowo wypreparowana zmiana (B-C). Preparowanie w obrębie warstwy podśluzowej. Końcowe wycięcie zmiany przy pomocy noża endoskopowego (D).



Rycina 12 A-D. Resekcja małej zmiany typu LST zlokalizowanej w esicy. Nacięcie warstwy śluzowej jelita grubego od strony dystalnej (A – B). Iniekcja roztworu żelatyny z dodatkiem indygokarminu do warstwy podśluzowej przy pomocy igły (C). Preparowanie w obrębie warstwy podśluzowej przy pomocy noża (D).

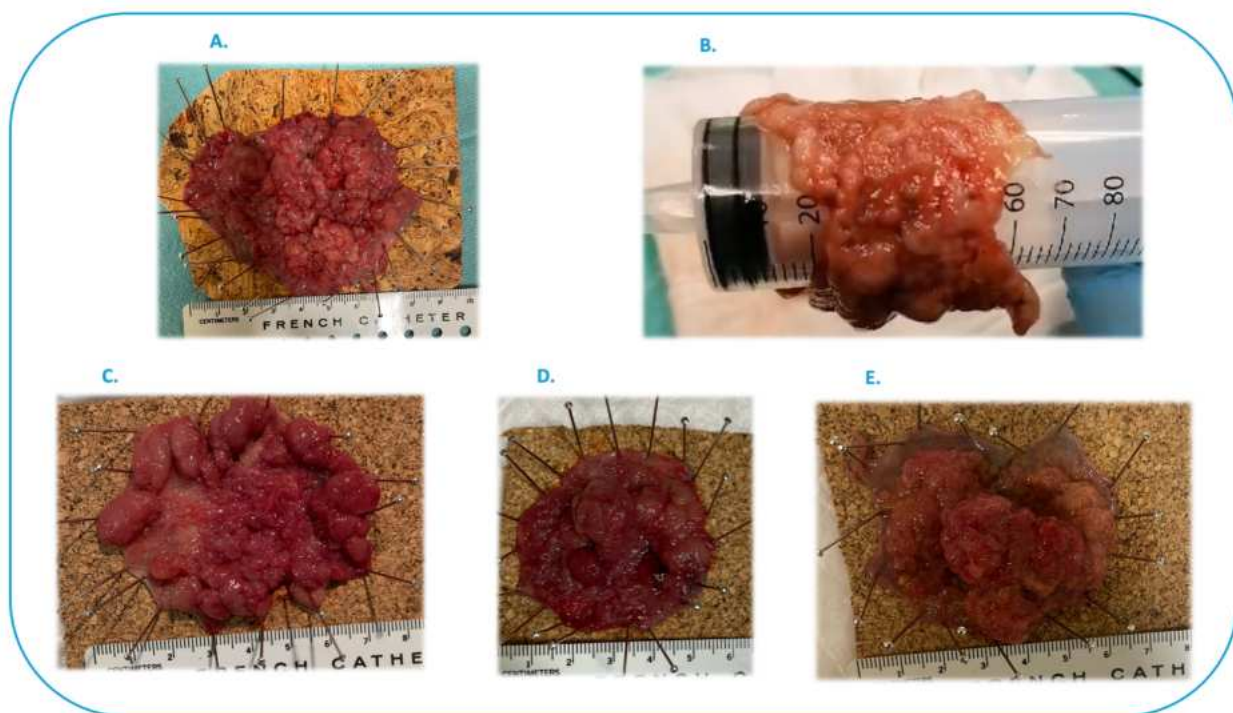


Rycina 13 A-C. Zmiana LST-G typu mieszanego zlokalizowana w dystalnej odbytnicy (A). Miejsce po resekcji zmiany techniką ESD (B). Usunięta zmiana rozpięta na korku przed przekazaniem do badania histopatologicznego (C).

Aby zapobiec opóźnionemu krwawieniu po usunięciu zmiany wykonywano dodatkową koagulację naczyń lub stosowano klipsy hemostatyczne na podstawie indywidualnej decyzji operatora. W przypadku stwierdzenia głębokiego uszkodzenia warstwy mięśniowej w trakcie preparowania zmiany lub pełnościennego uszkodzenia ściany jelita, miejsce perforacji zamykano za pomocą klipsów hemostatycznych.

Usunięte zmiany rozpinano na korku przy pomocy igieł, utrwalano w 10% roztworze formaliny oraz dokonywano pomiaru wielkości zmiany w milimetrach. Ocenę histopatologiczną

przeprowadzał doświadczony patolog z zgodnie z klasyfikacją nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia [85] i klasyfikacją wiedeńską [86].



Rycina 14 A-E. Zmiany usunięte z jelita grubego przed przekazaniem do badania histopatologicznego.

Po zabiegu pacjenci pozostawali na czczo do dnia następnego. W przypadku braku dolegliwości, w kolejnym dniu wprowadzano płyny doustnie, a w drugiej dobie po zabiegu, dietę lekkostrawną. Zdecydowana większość pacjentów została wypisana do domu w trzeciej dobie po zabiegu.

Perforacje stwierdzone w trakcie zabiegu ESD zaopatrywane były endoskopowo przy pomocy klipsów hemostatycznych. W sytuacji utrzymywania się wolnego gazu w jamie otrzewnej, widocznego na przeglądowym zdjęciu rentgenowskim (RTG) jamy brzusznej lub TK jamy brzusznej, w okresie pozabiegowym oceniano parametry stanu zapalnego oraz stan kliniczny pacjenta. Pacjenci bez klinicznych cech zapalenia jamy otrzewnej byli leczeni zachowawczo. Stosowano u nich antybiotykoterapię szerokospektralną oraz żywienie pozajelitowe.

Perforacje opóźnione, które wystąpiły po wypisie pacjenta ze szpitala wymagały pilnego leczenia operacyjnego.

Jednym z powikłań po zabiegu ESD jest tzw. zespół po polipektomii (ang. *post-polypectomy syndrome*, PPS) obejmujący objawy wynikające z termicznego uszkodzenia ściany jelita w trakcie zabiegu. Zespół ten objawia się dolegliwościami bólowymi w obrębie jamy brzusznej w miejscu odpowiadającym resekcji zmiany, gorączką oraz objawami lokalnego zapalenia otrzewnej. W badaniach obrazowych nie stwierdza się cech typowych dla perforacji ściany przewodu pokarmowego, obecności gazu w wolnej jamie otrzewnej lub obecności ropnia wewnątrzbrzuszego. U takich pacjentów, w oparciu o stan kliniczny, stosowano leczenie zachowawcze obejmujące dietę ścisłą oraz antybiotykoterapię dożylną w trakcie przedłużonej hospitalizacji.

Krwawienia podczas zabiegu ESD nie traktowano jako powikłanie. Wszystkie powikłania oceniano za pomocą przedstawionej powyżej skali Clavien-Dindo [213]. Krwawienie pozabiegowe wymagające transfuzji krwi bez interwencji endoskopowej zdefiniowano jako leczenie zachowawcze (stopień II), krwawienia wymagające interwencji endoskopowej i zaopatrzenia miejsca krwawienia stanowiło powikłanie stopnia III). Odchylenia od stanu prawidłowego, które nie wymagały leczenia farmakologicznego ani interwencji zdefiniowano jako powikłania stopnia 1.

3.4. Analiza statystyczna

Do oceny zmiennych binarnych dla 2 grup wykorzystano dokładny test Fishera. W przypadku zmiennych kategoriowych o większej liczbie poziomów wykorzystano dokładny test Fishera z rozszerzeniem Freemana-Haltona. W przypadku zmiennych ilościowych analizowano normalność rozkładu z wykorzystaniem testu Shapiro-Wilka. Ponieważ żadna z rozpatrywanych zmiennych ilościowych nie charakteryzowała się rozkładem zgodnym z rozkładem normalnym, do oceny istotności różnic wykorzystano test U Manna Whitney'a. Występowanie korelacji pomiędzy zmiennymi oceniano wykorzystując metodę Spearmana. Do badania zależności pomiędzy zmiennymi a rozpatrywanymi punktami końcowymi (diagnoza RJG, sukces terapeutyczny, wystąpienie powikłań) zbudowano jednoczynnikowe modele regresji logistycznej.

Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$. Obliczenia statystyczne wykonano z wykorzystaniem środowiska R w wersji 4.1.2 (cran.r-project.org/).

4. Wyniki

4.1. Ogólna charakterystyka badanej populacji

W latach 2009-2012 zabieg ESD wykonano u 228 pacjentów, po wykluczeniu 14 pacjentów zgodnie z przedstawionymi kryteriami do analizy włączono 212 pacjentów, mężczyźni - 127 (59,91%), kobiety - 85 (40,09%). Średnia wieku pacjentów wynosiła $66,16 \pm 10,21$ lat. Większość zmian w badanej grupie zlokalizowana była w odbytnicy – 88, co stanowiło 42% oraz w esicy – 63, co stanowiło 29%. U większości włączonych chorych przeprowadzono usunięcie zmian na drodze endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej (ESD), a jedynie u nielicznych do końcowego usunięcia zmiany użyto standardowej pętli endoskopowej (resekcja hybrydowa). Badanie histopatologiczne przeprowadzone po usunięciu zmiany wykazało, że była ona o wysokim stopniu dysplazji u ponad 68% pacjentów, natomiast RJG zdiagnozowano łącznie u 25,94% osób. W 93,87% przypadków zastosowana metoda pozwoliła na usunięcie zmiany w jednym fragmencie, a w ponad 91% przypadków wycięcie zmiany przeprowadzono z zachowaniem marginesów prawidłowej błony śluzowej. Częstość powikłań po zabiegu była niska i obejmowała głównie komplikacje wymagające leczenia farmakologicznego (II stopień w klasyfikacji Clavien-Dindo).

Tabela 3. Ogólna charakterystyka pacjentów włączonych do badania (N=212).

ZMIENNA	N =212
PŁEĆ (K)	85 [40,09%]
WIEK (LATA); średnia±OD	66,16±10,21
ROZMIAR ZMIANY (MM); średnia±OD	43,13±20,12
LOKALIZACJA ZMIANY:	
Esica; N (%)	63 [29,72%]
Kątnica; N (%)	11 [5,19%]
Odbytnica; N (%)	88 [41,51%]
Poprzecznicza; N (%)	17 [8,02%]

ZMIENNA	N =212
Wstępnicza; N (%)	28 [13,21%]
Zstępnicza; N (%)	5 [2,36%]
TYP ZMIANY:	
LST-G; N (%)	62 [29,25%]
LST-MIX; N (%)	32 [15,09%]
LST-NG; N (%)	58 [27,36%]
non-LST; N (%)	60 [28,3%]
KLASYFIKACJA PARYSKA:	
0-IIa; N (%)	48 [22,64%]
0-IIa-IIc; N (%)	14 [6,6%]
0-Is-IIa; N (%)	27 [12,74%]
0-IIb; N (%)	32 [15,09%]
0-IIc; N (%)	10 [4,72%]
0-Is; N (%)	81 [38,21%]
HIST-PAT PRZED ZABIEGIEM (TAK)	78 [36,79%]
TYP ZABIEGU:	
ESD; N (%)	202 [95,28%]
h-ESD; N (%)	10 [4,72%]
WYNIK BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO PO USUNIĘCIU ZMIANY:	
RJG-SM1; N (%)	45 [21,23%]
RJG-SM2; N (%)	10 [4,72%]
HG; N (%)	145 [68,4%]
LG; N (%)	11 [5,19%]
SSA; N (%)	1 [0,47%]
RAK JELITA GRUBEGO [TAK], N (%)	55 [25,94%]

ZMIENNA	N =212
RESEKCJA:	
R0; N (%)	193 [91,04%]
R1; N (%)	11 [5,19%]
RX; N (%)	8 [3,77%]
RESEKCJA <i>en-bloc</i>; N (%)	199 [93,87%]
SUKCES TERAPEUTYCZNY [TAK]; N (%)	193 [91,04%]
WYSTĄPIENIE POWIKŁAŃ [TAK]; N (%)	17 [8,02%]
RODZAJ POWIKŁANIA:	
Krwawienie; N (%)	5 [2,36%]
Perforacja; N (%)	7 [3,3%]
Inne; N (%)	5 [2,36%]
RODZAJ POWIKŁANIA W KLASYFIKACJI CLAVIEN-DINDO:	
II; N (%)	9 [4,25%]
IIIa; N (%)	1 [0,47%]
IIIb; N (%)	5 [2,36%]
IVa; N (%)	1 [0,47%]
V; N (%)	1 [0,47%]
DŁUGOŚĆ HOSPITALIZACJI [DNI]; średnia±OD	3,80±3,42
FOLLOW-UP [dni]; średnia±OD	212,03±127.93
OKRES OBSERWACJI [DNI]; średnia±OD	340,19±232,19

Skróty: ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa; h-ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa w połączeniu z końcowym użyciem pętli endoskopowej; HG, dysplazja wysokiego stopnia; K, kobieta; LG, dysplazja niskiego stopnia; LST-G; ziarniste guzy rozrastające się bocznie; LST-MIX mieszane guzy rozrastające się bocznie; LST-NG nieziarniste guzy rozrastające się bocznie; N, ilość; non-LST zmiany niesklasyfikowane; ; OD, odchylenie standardowe; RJG-SM1 rak jelita grubego naciekający maksymalnie górny poziom błony podśluzowej; RJG-SM2 rak jelita grubego naciekający maksymalnie środkowy poziom błony podśluzowej; SSA, siedzący gruczolak ząbkowany.

4.2. Porównanie grup pacjentów z RJG i zmianami niezłośliwymi

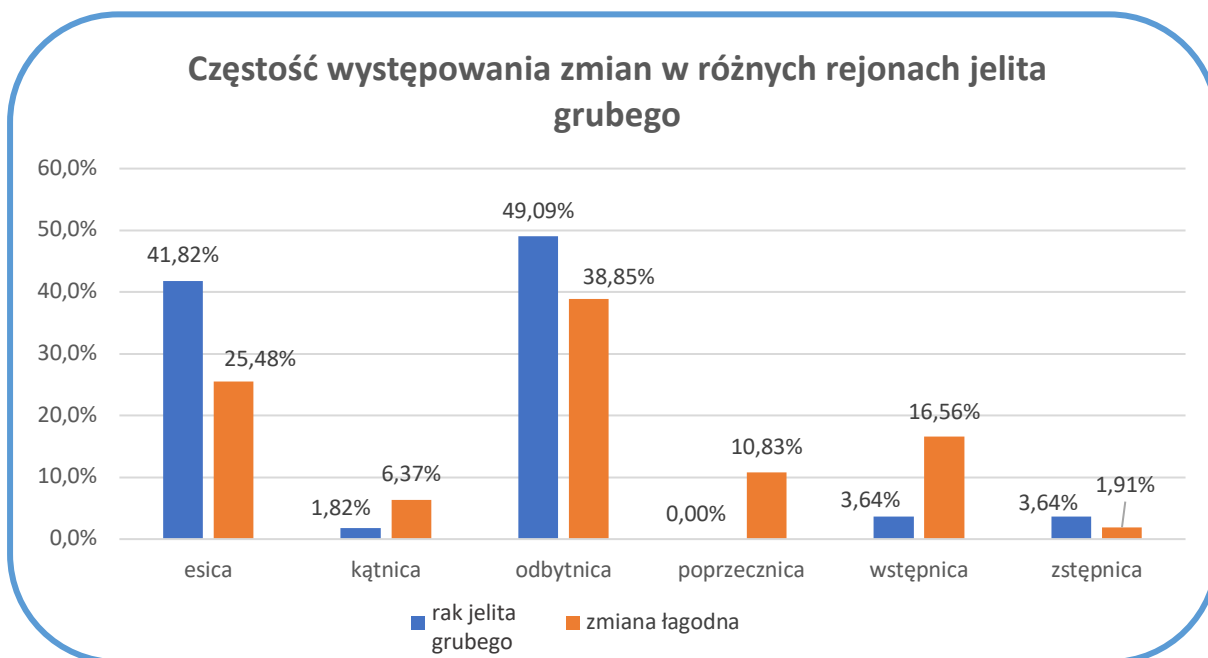
Przeprowadzono porównanie grupy pacjentów, u których stwierdzono RJG z pacjentami z niezłośliwymi zmianami w jelicie grubym. Niniejsze badanie wykazało, iż częstość występowania RJG istotnie różniła się w zależności od lokalizacji zmiany ($p = 0,0005$). RJG najczęściej stwierdzano w przypadku zmian zlokalizowanych w odbytnicy (30,68%), esicy (36,51%) i zstępnicy (40%). Dla innych lokalizacji częstotliwość stwierdzenia RJG nie przekraczała 10%. Występowanie RJG różniło się także istotnie w zależności od klasyfikacji zmiany zgodnie z klasyfikacją paryską ($p=0,0005$). Najrzadziej RJG stwierdzano dla zmian 0-IIa (2,08%), a najczęściej dla 0-IIc (60%) oraz 0-IIa-Is (40,74%). Inne charakterystyki pacjentów nie różniły się w sposób istotny statystycznie w zależności od stwierdzenia RJG.

Tabela 4. Porównanie grup pacjentów z RJG i zmianami niezłośliwymi.

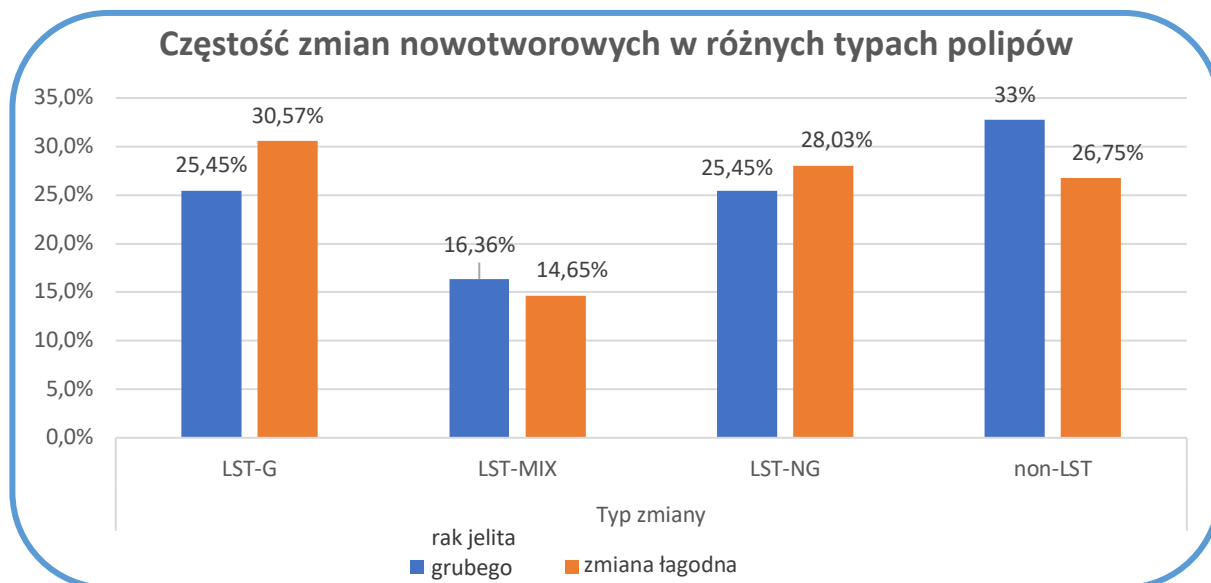
Zmienna	RJG [%]	Zmiany niezłośliwe [%]	p
PŁEĆ (K); n/N [%]	17/55 [30,91%]	68/157 [43,31%]	
WIEK [LATA]; mediana (zakres)	67 (42-91)	66 (25-84)	
ROZMIAR [MM]; mediana (zakres)	40 (15-160)	35 (18-120)	
TYP ZMIANY			
LST-G; n/N [%]	14/55 [25,45%]	48/157 [30,57%]	
LST-MIX; n/N [%]	9/55 [16,36%]	23/157 [14,65%]	
LST-NG; n/N [%]	14/55 [25,45%]	44/157 [28,03%]	
non-LST; n/N [%]	18/55 [32,73%]	42/157 [26,75%]	
LOKALIZACJA			0,0005
Esica; n/N [%]	23/55 [41,82%]	40/157 [25,48%]	
Kątnica; n/N [%]	1/55 [1,82%]	10/157 [6,37%]	
Odbytnica; n/N [%]	27/55 [49,09%]	61/157 [38,85%]	
Poprzecznicza; n/N [%]	0/55 [0%]	17/157 [10,83%]	
Wstępnica; n/N [%]	2/55 [3,64%]	26/157 [16,56%]	

Zmienna	RJG [%]	Zmiany niezłośliwe [%]	p
Zstępnicą; n/N [%]	2/55 [3,64%]	3/157 [1,91%]	
KLASYFIKACJA PARYSKA			0,0005
0-IIa; n/N [%]	1/55 [1,82%]	47/157 [29,94%]	
0-IIa-IIc; n/N [%]	5/55 [9,09%]	9/157 [5,73%]	
0-IIa-Is; n/N [%]	11/55 [20%]	16/157 [10,19%]	
0-IIb; n/N [%]	8/55 [14,55%]	24/157 [15,29%]	
0-IIc; n/N [%]	6/55 [10,91%]	4/157 [2,55%]	
0-Is; n/N [%]	24/55 [43,64%]	57/157 [36,31%]	
HIST-PAT PRZED ZABIEGIEM (TAK)	21/55 [38,18%]	57/157 [36,31%]	
TYP ZABIEGU			0,067
ESD; n/N [%]	55/55 [100%]	147/157 [93,63%]	
h-ESD; n/N [%]	0/55 [0%]	10/157 [6,37%]	

Skróty: ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa; h-ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa w połączeniu z końcowym użyciem standardowej pętli endoskopowej; K, kobieta; LST-G; ziarniste guzy rozrastające się bocznie; LST-MIX mieszane guzy rozrastające się bocznie; LST-NG nieziarniste guzy rozrastające się bocznie; N, ilość; non-LST zmiany niesklasyfikowane.

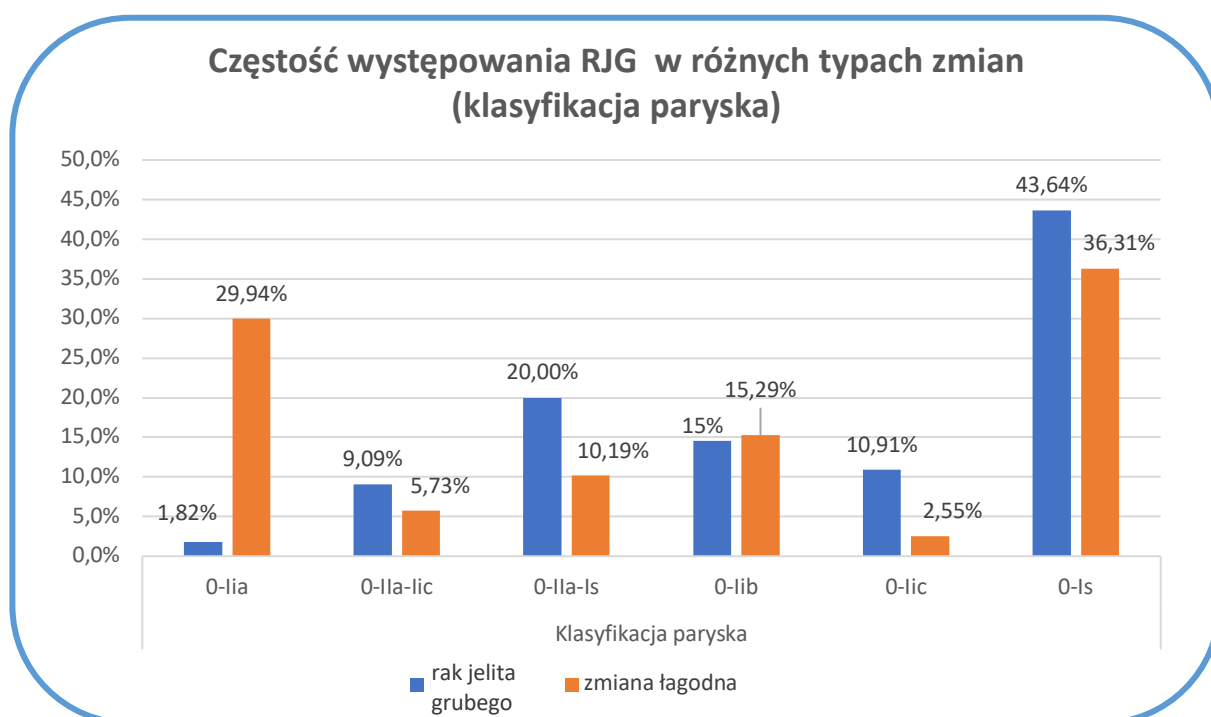


Wykres 1. Częstość występowania RJG w różnych częściach jelita grubego.



Skróty: LST-G; ziarniste guzy rozrastające się boczenie; LST-MIX mieszane guzy rozrastające się boczenie; LST-NG nieziarniste guzy rozrastające się boczenie; non-LST zmiany niesklasyfikowane

Wykres 2. Częstość występowania RJG w różnych mikroskopowo typach zmian.



Wykres 3. Częstość występowania RJG w różnych typach zmian (klasyfikacja paryska).

W niniejszym badaniu oceniano również zależność pomiędzy morfologią zmiany wg klasyfikacji paryskiej, a prawdopodobieństwem wystąpienia RJG. Zlokalizowanie zmian w wstępnicy wiązało się z mniejszym prawdopodobieństwem stwierdzenia RJG (OR = 0,134, 95% CI 0,03-0,62, p=0,0098). Analizując typy zmian wg klasyfikacji paryskiej stwierdzono, iż w przypadku typu 0-IIa występowało najniższe ryzyko RJG, natomiast w pozostałych podtypach było ono wyższe.

Tabela 5. Zależność pomiędzy klasyfikacją zmiany a prawdopodobieństwem wystąpienia RJG

Badana	Zmienna	p	OR	95% CI
Rak jelita grubego	Lokalizacja kątnica	0,1056	0,17	0,02-1,45
	Lokalizacja odbytnica	0,4536	0,77	0,39-1,53
	Lokalizacja wstępnica	0,0098	0,134	0,03-0,62
	Lokalizacja zstępnica	0,8762	1,159	0,18-7,46
Rak jelita grubego	Klasyfikacja paryska 0-IIa	0,0013	0.031	0,03-0,25
	Klasyfikacja paryska 0-IIa-IIc	0,7545	0,808	0,21-3,07
	Klasyfikacja paryska 0-IIb	0,2007	0.485	0,16-1,47
	Klasyfikacja paryska 0-IIc	0,3015	2,182	0,50-9,58
	Klasyfikacja paryska 0-Is	0,2876	0,612	0.25-1,51

4.3. Sukces terapeutyczny zabiegu

W badaniu dokonano analizy czy którykolwiek z analizowanych parametrów wpływa na sukces terapeutyczny zabiegu. Uzyskane wyniki wskazują, iż badanie histopatologiczne wykonywano przed zabiegiem istotnie rzadziej (p = 0,0224) w przypadkach zakończonych sukcesem terapeutycznym niż w przypadkach zakończonych brakiem sukcesu (34,2% vs. 63,16%). Zabiegi zakończone sukcesem, czyli doszczętnym usunięciem zmiany potwierdzonym w badaniu histopatologicznym istotnie różniły się rozpoznaniem w tychże badaniach, od zabiegów

zakończonych brakiem sukcesu. Brakiem sukcesu zakończyło się 100% zabiegów w przypadku RJG/SM2 oraz niewielki procent zabiegów przeprowadzanych u pacjentów ze zmianami z dysplazją wysokiego stopnia (6,21%). Natomiast wszystkie analizowane zabiegi, w przypadku których stwierdzono zmiany o niskiej dysplazji, siedzące gruczolaki ząbkowane lub RJG powierzchownie naciekające błonę podśluzową (SM1) zakończyły się sukcesem terapeutycznym. Na osiągnięcie sukcesu wpływ miała także technika wykonania zabiegu. Zastosowanie metody ESD pozwoliło na całkowite usunięcie zmiany w 92,57% przypadków. Co ciekawe, rozmiar zmiany nie wpływał istotnie na prawdopodobieństwo sukcesu podczas jej usuwania.

Tabela 6. Analiza wpływu analizowanych parametrów na sukces zabiegu.

ZMIENNA	UDZIAŁ W SUKCESIE [%]	UDZIAŁ W BRAKU SUKCESU [%]	P	CZĘSTOTLIWOŚĆ SUKCESU [%]	CZĘSTOTLIWOŚĆ BRAKU SUKCESU [%]
PŁEĆ (K); n/N [%]	74/193 [38,34%]	11/19 [57,89%]	0,139	74/85 [87,06%]	11/85 [12,94%]
TYP ZMIANY:					
LST-G; n/N [%]	53/193 [27,46%]	9/19 [47,37%]	0,155	53/62 [85,48%]	9/62 [14,52%]
LST-MIX; n/N [%]	28/193 [14,51%]	4/19 [21,05%]		28/32 [87,5%]	4/32 [12,5%]
LST-NG; n/N [%]	55/193 [28,5%]	3/19 [15,79%]		55/58 [94,83%]	3/58 [5,17%]
non-LST; n/N [%]	57/193 [29,53%]	3/19 [15,79%]		57/60 [95%]	3/60 [5%]
LOKALIZACJA:					
Esica; n/N [%]	56/193 [29,02%]	7/19 [36,84%]	0,849	56/63 [88,89%]	7/63 [11,11%]
Kątnica; n/N [%]	10/193 [5,18%]	1/19 [5,26%]		10/11 [90,91%]	1/11 [9,09%]
Odbyttnica; n/N [%]	79/193 [40,93%]	9/19 [47,37%]		79/88 [89,77%]	9/88 [10,23%]
Poprzecznicza; n/N [%]	17/193 [8,81%]	0/19 [0%]		17/17 [100%]	0/17 [0%]
Wstępnicza; n/N [%]	26/193 [13,47%]	2/19 [10,53%]		26/28 [92,86%]	2/28 [7,14%]
Zstępnicza; n/N [%]	5/193 [2,59%]	0/19 [0%]		5/5 [100%]	0/5 [0%]
KLASYFIKACJA PARYSKA:					
0-IIa; n/N [%]	44/193 [22,8%]	4/19 [21,05%]	0,308	44/48 [91,67%]	4/48 [8,33%]
0-IIa-IIc; n/N [%]	13/193 [6,74%]	1/19 [5,26%]		13/14 [92,86%]	1/14 [7,14%]

ZMIENNA	UDZIAŁ W SUKCESIE [%]	UDZIAŁ W BRAKU SUKCESU [%]	P	CZĘSTOTLIWOŚĆ SUKCESU [%]	CZĘSTOTLIWOŚĆ BRAKU SUKCESU [%]
0-IIa-Is; n/N [%]	21/193 [10,88%]	6/19 [31,58%]		21/27 [77,78%]	6/27 [22,22%]
0-IIb; n/N [%]	30/193 [15,54%]	2/19 [10,53%]		30/32 [93,75%]	2/32 [6,25%]
0-IIc; n/N [%]	10/193 [5,18%]	0/19 [0%]		10/10 [100%]	0/10 [0%]
0-Is; n/N [%]	75/193 [38,86%]	6/19 [31,58%]		75/81 [92,59%]	6/81 [7,41%]
HIST-PAT PRZED ZABIEGIEM; n/N [%]	66/193 [34,2%]	12/19 [63,16%]	0,022	66/78 [84,62%]	12/78 [15,38%]
WYNIK BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO PO ZABIEGU					
RJG-SM1; n/N [%]	45/193 [23,32%]	0/19 [0%]	0,0005	45/45 [100%]	0/45 [0%]
RJG-SM2; n/N [%]	0/193 [0%]	10/19 [52,63%]		0/10 [0%]	10/10 [100%]
HG; n/N [%]	136/193 [70,47%]	9/19 [47,37%]		136/145 [93,79%]	9/145 [6,21%]
LG; n/N [%]	11/193 [5,7%]	0/19 [0%]		11/11 [100%]	0/11 [0%]
SSA; n/N [%]	1/193 [0,52%]	0/19 [0%]		1/1 [100%]	0/1 [0%]
RODZAJ ZABIEGU					
ESD; n/N [%]	187/193 [96,89%]	15/19 [78,95%]	0,007	187/202 [92,57%]	15/202 [7,43%]
h-ESD; n/N [%]	6/193 [3,11%]	4/19 [21,05%]		6/10 [60%]	4/10 [40%]
WIEK > 65; n/N [%]	113/193 [58,55%]	9/19 [47,37%]	0,466	113/122 [92,62%]	9/122 [7,38%]
WIEK > 50; n/N [%]	182/193 [94,3%]	17/19 [89,47%]	0,328	182/199 [91,46%]	17/199 [8,54%]
WIEK [lata]	SUKCES; mediana (zakres)		BRAK SUKCESU; mediana (zakres)		p
	67 (25-91) [N = 193]		65 (42-87) [N = 19]		0,7447
ROZMIAR [mm]	35 (15-160) [N = 193]		40 (20-80) [N = 19]		0,1164

Skróty: ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa; h-ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa w połączeniu z końcowym użyciem standardowej pętli endoskopowej; HG, dysplazja wysokiego stopnia; K, kobieta; LG, dysplazja niskiego stopnia; LST-G; ziarniste guzy rozrastające się bocznie; LST-MIX mieszane guzy rozrastające się bocznie; LST-NG niezziarniste guzy rozrastające się bocznie; N, ilość; non-LST zmiany niesklasyfikowane, RJG-SM1 rak jelita grubego naciekający maksymalnie górny poziom błony podśluzowej; RJG-SM2 rak jelita grubego naciekający maksymalnie środkowy poziom błony podśluzowej; SSA, siedzący gruczolak ząbkowany.

4.4. Analizy jednoczynnikowe i wieloczynnikowe

W niniejszej pracy przeanalizowano jakie parametry wpływają na prawdopodobieństwo braku sukcesu terapeutycznego podczas zabiegu usunięcia zmiany.

W modelach jednoczynnikowych istotnymi czynnikami wpływającymi na mniejsze prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego zabiegu było wykonanie badania histopatologicznego przed zabiegiem oraz wykonanie zabiegu techniką resekcji hybrydowej (h-ESD). W modelu dwuczynnikowym oba rozpatrywane czynniki zachowały istotność.

Tabela 7. Analiza jednoczynnikowa wpływu przeprowadzenia badania histopatologicznego przed zabiegiem oraz rodzaju zabiegu na prawdopodobieństwo braku sukcesu terapeutycznego.

PARAMETR BADANY	ZMIENNA	P	OR	95%CI
Brak sukcesu terapeutycznego	Wykonanie badania histopatologicznego przed zabiegiem	0,0168	3,29	1,24-8,78
Brak sukcesu terapeutycznego	Rodzaj zabiegu: h-ESD	0,0025	8,31	2,11-32,71

Skróty: CI, przedział ufności; h-ESD, endoskopowa dyssekcja hybrydowa; OR, iloraz szans

Tabela 8. Analiza dwuczynnikowa wpływu przeprowadzenia badania histopatologicznego przed zabiegiem oraz rodzaju zabiegu na prawdopodobieństwo braku sukcesu terapeutycznego.

PARAMETR BADANY	ZMIENNA	P	OR	OR 95 CI
SUKCES TECHNICZNY	Wykonanie badania histopatologicznego przed zabiegiem	0,024	3,18	1,17-8,70
	Rodzaj zabiegu: h-ESD	0,0045	0,127	1,90-32,46

Skróty: CI, przedział ufności; h-ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa w połączeniu z końcowym użyciem standardowej pętli endoskopowej; OR, iloraz szans

4.5. Wystąpienie powikłań

Następnie przeprowadzono analizę czynników, które mogą wpływać na częstość wystąpienia powikłań zabiegowych. Występowanie powikłań istotnie korelowało z typem zmiany. Częstość powikłań była najwyższa w przypadku mieszanych guzów rozrastających się bocznie (18,75%) oraz ziarnistych guzów rozrastających się bocznie (14,52%). Na częstość powikłań istotny wpływ miał również typ zmiany w klasyfikacji paryskiej ($p = 0,0005$). Najczęściej pojawiały się one w przypadku zmian 0-IIa-Is (29,63%) oraz 0-IIa-IIc (14,29%). Dla pozostałych zmian częstość powikłań nie przekraczała 10%. Na występowanie powikłań nie miała wpływu lokalizacja zmiany w jelicie grubym ani rodzaj zabiegu. Natomiast, wykazano, że w przypadku mniejszych zmian ryzyko powikłań było istotnie mniejsze w porównaniu ze zmianami dużymi. Ponadto, zaobserwowano, iż ryzyko wzrasta także z wiekiem, jednakże zależność ta nie była istotna statystycznie. Analiza wieloczynnikowa wykazała, iż klasyfikacja 0-IIa-Is wiązała się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia powikłań w porównaniu z klasyfikacją 0-IIa ($OR = 6,316$, $CI\ 95\% \ 1,51-26,42$, $p = 0,0116$). Inne typy klasyfikacji nie wiązały się z istotną statystycznie różnicą w prawdopodobieństwie wystąpienia powikłań.

Ze względu na fakt, iż w przypadku zmian typu siedzących gruczolaków ząbkowanych ($n=1$) oraz zmian o dysplazji niskiego stopnia ($n = 11$) nie wystąpiły powikłania, z przyczyn technicznych pacjenci z takimi zmianami zostali wyłączeni z analizy. Obecność zmian o wysokim stopniu dysplazji wiązała się z istotnie mniejszym ($OR = 0,192$, $95\% \ CI \ 0,04-0,85$, $p = 0,0292$) prawdopodobieństwem wystąpienia powikłań w porównaniu z rakami jelita grubego naciekającymi warstwę podśluzową. Mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań stwierdzono też dla raków jelita grubego naciekających maksymalnie górny poziom błony podśluzowej ($OR = 0,167$, $95\% \ CI \ 0,03-1$, $p = 0,0497$), przy czym różnice były blisko granicy przyjętego poziomu istotności statystycznej.

Tabela 9. Analiza wpływu badanych czynników na występowanie powikłań.

ZMIENNA	UDZIAŁ W POWIKŁANIACH [%]	UDZIAŁ W BRAKU POWIKŁAŃ [%]	P	CZĘSTOTLIWOŚĆ POWIKŁAŃ [%]	CZĘSTOTLIWOŚĆ BRAKU POWIKŁAŃ [%]
PŁEĆ (K); n/N [%]	10/17 [58,82%]	75/195 [38,46%]	0,124	10/85 [11,76%]	75/85 [88,24%]
TYP ZMIANY; n/N [%]					
LST-G; n/N [%]	9/17 [52,94%]	53/195 [27,18%]	0,001	9/62 [14,52%]	53/62 [85,48%]
LST-MIX; n/N [%]	6/17 [35,29%]	26/195 [13,33%]		6/32 [18,75%]	26/32 [81,25%]
LST-NG; n/N [%]	2/17 [11,76%]	56/195 [28,72%]		2/58 [3,45%]	56/58 [96,55%]
non-LST; n/N [%]	0/17 [0%]	60/195 [30,77%]		0/60 [0%]	60/60 [100%]
LOKALIZACJA ZMIAN					
Esica; n/N [%]	4/17 [23,53%]	59/195 [30,26%]	0,464	4/63 [6,35%]	59/63 [93,65%]
Kątnica; n/N [%]	1/17 [5,88%]	10/195 [5,13%]		1/11 [9,09%]	10/11 [90,91%]
Odbytница; n/N [%]	11/17 [64,71%]	77/195 [39,49%]		11/88 [12,5%]	77/88 [87,5%]
Poprzecznicza; n/N [%]	0/17 [0%]	17/195 [8,72%]		0/17 [0%]	17/17 [100%]
Wstępnicza; n/N [%]	1/17 [5,88%]	27/195 [13,85%]		1/28 [3,57%]	27/28 [96,43%]
Zstępnicza; n/N [%]	0/17 [0%]	5/195 [2,56%]		0/5 [0%]	5/5 [100%]
KLASYFIKACJA PARYSKA					
0-IIa; n/N [%]	3/17 [17,65%]	45/195 [23,08%]	0,0005	3/48 [6,25%]	45/48 [93,75%]
0-IIa-IIc; n/N [%]	2/17 [11,76%]	12/195 [6,15%]		2/14 [14,29%]	12/14 [85,71%]
0-IIa-Is; n/N [%]	8/17 [47,06%]	19/195 [9,74%]		8/27 [29,63%]	19/27 [70,37%]
0-IIb; n/N [%]	1/17 [5,88%]	31/195 [15,9%]		1/32 [3,12%]	31/32 [96,88%]
0-IIc; n/N [%]	1/17 [5,88%]	9/195 [4,62%]		1/10 [10%]	9/10 [90%]
0-Is; n/N [%]	2/17 [11,76%]	79/195 [40,51%]		2/81 [2,47%]	79/81 [97,53%]
HIST-PAT PRZED ZABIEGIEM; N/N [%]	9/17 [52,94%]	69/195 [35,38%]	0,191	9/78 [11,54%]	69/78 [88,46%]

ZMIENNA	UDZIAŁ W POWIKŁANIACH [%]	UDZIAŁ W BRAKU POWIKŁAŃ [%]	P	CZĘSTOTLIWOŚĆ POWIKŁAŃ [%]	CZĘSTOTLIWOŚĆ BRAKU POWIKŁAŃ [%]
WYNIK BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO PO ZABIEGU					
RJG-SM1; n/N [%]	3/17 [17,65%]	42/195 [21,54%]	0,172	3/45 [6,67%]	42/45 [93,33%]
RJG-SM2; n/N [%]	3/17 [17,65%]	7/195 [3,59%]		3/10 [30%]	7/10 [70%]
HG; n/N [%]	11/17 [64,71%]	134/195 [68,72%]		11/145 [7,59%]	134/145 [92,41%]
LG; n/N [%]	0/17 [0%]	11/195 [5,64%]		0/11 [0%]	11/11 [100%]
SSA; n/N [%]	0/17 [0%]	1/195 [0,51%]		0/1 [0%]	1/1 [100%]
WIEK > 65; n/N [%]	11/17 [64,71%]	111/195 [56,92%]	0,615	11/122 [9,02%]	111/122 [90,98%]
WIEK > 50; n/N [%]	16/17 [94,12%]	183/195 [93,85%]	1	16/199 [8,04%]	183/199 [91,96%]
RODZAJ ZABIEGU					
ESD; n/N [%]	15/17 [88,24%]	187/195 [95,9%]	0,186	15/202 [7,43%]	187/202 [92,57%]
h-ESD; n/N [%]	2/17 [11,76%]	8/195 [4,1%]		2/10 [20%]	8/10 [80%]
WIEK [lata]	SUKCES; mediana (zakres)		BRAK SUKCESU; mediana (zakres)		p
	70 (32-83) [N = 17]		66 (25-91) [N = 195]		0.052
ROZMIAR [mm]	80 (20-160) [N = 17]		35 (15-110) [N = 195]		<0.0001

Skróty: ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa; h-ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa w połączeniu z końcowym użyciem standardowej pętli endoskopowej; HG, dysplazja wysokiego stopnia; K, kobieta; LG, dysplazja niskiego stopnia; LST-G, ziarniste guzy rozrastające się bocznie; LST-MIX mieszane guzy rozrastające się bocznie; LST-NG nieziarniste guzy rozrastające się bocznie; N, ilość; non-LST zmiany niesklasyfikowane; OD, odchylenie standardowe; RJG-SM1 rak jelita grubego naciekający maksymalnie górny poziom błony podśluzowej; RJG-SM2 rak jelita grubego naciekający maksymalnie środkowy poziom błony podśluzowej; SSA, siedzący gruczolak ząbkowany.

Tabela 10. Analiza jedno- i wieloczynnikowa korelacji pomiędzy różnymi typami zmian i występowaniem powikłań.

BADANA	P	OR	95%CI
Klasyfikacja 0-IIa-IIc	0,344	2,5	0,37-16,7
Klasyfikacja 0-IIa-Is	0,012	6,32	1,51-26,42
Klasyfikacja 0-IIb	0,538	0,48	0,05-4,87
Klasyfikacja 0-IIc	0,673	1,67	0,16-17,89
Klasyfikacja 0-Is	0,299	0,38	0,06-2,36
HIST-PAT PRZED ZABIEGIEM, HG	0,029	0,192	0,04-0,85
WYNIK HIST-PAT PO ZABIEGU, RJG SM1	0,0497	0,167	0,03-1

Skróty: CI, przedział ufności; h-ESD, dyssekcja hybrydowa; OR, iloraz szans; RJG-SM1 rak jelita grubego naciekający warstwę podśluzową;

4.5.1. Wystąpienie powikłań po zabiegu – krwawień oraz perforacji

Następnie przeanalizowano czy jakiegokolwiek parametry związane były z wystąpieniem powikłań po zabiegu, takich jak krwawienie lub perforacja. Zarówno w przypadku wystąpienia perforacji jak i krwawień stwierdzono istotny związek z wielkością usuwanej zmiany. Zmiany o średnicy przekraczającej 70 mm wykazywały istotnie zwiększoną częstotliwość wystąpienia powikłań.

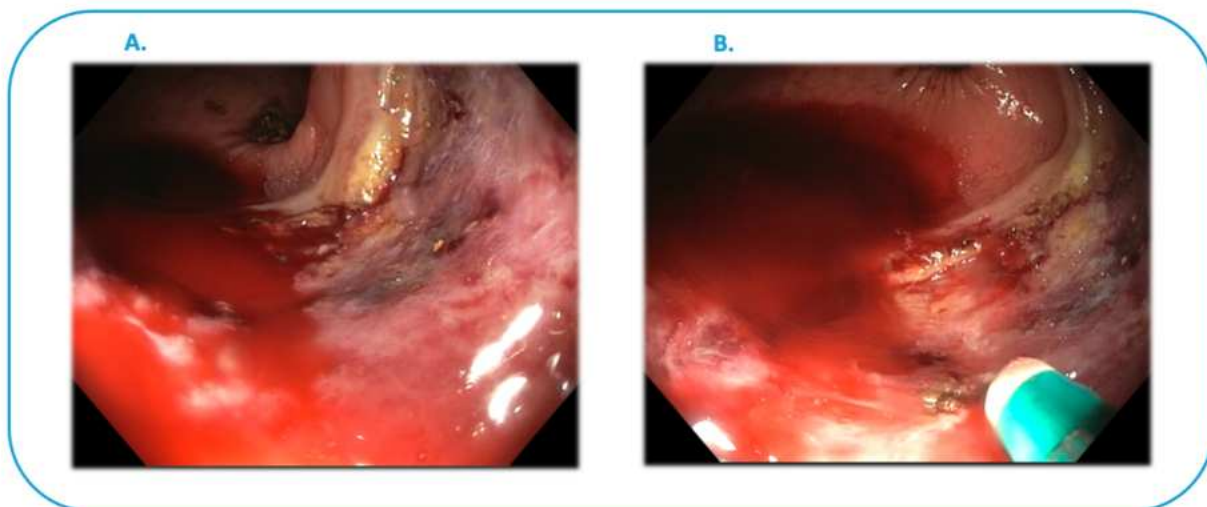
Tabela 11. Analiza wpływu badanych elementów na wystąpienie krwawienia po zabiegu.

ZMIENNA	UDZIAŁ W KRWAWIENIU [%]	UDZIAŁ W BRAKU KRWAWIEŃ [%]	P	CZĘSTOTLIWOŚĆ KRWAWIEŃ [%]	CZĘSTOTLIWOŚĆ BRAKU KRWAWIEŃ [%]
PŁEĆ (K); n/N [%]	4/5 [80%]	81/207 [39,13%]	0,16	4/85 [4,71%]	81/85 [95,29%]
TYP ZMIANY:					
LST-G; n/N [%]	4/5 [80%]	58/207 [28,02%]	0,046	4/62 [6,45%]	58/62 [93,55%]
LST-MIX; n/N [%]	1/5 [20%]	31/207 [14,98%]		1/32 [3,12%]	31/32 [96,88%]

ZMIENNA	UDZIAŁ W KRWAWIENIU [%]	UDZIAŁ W BRAKU KRWAWIEŃ [%]	P	CZĘSTOTLIWOŚĆ KRWAWIEŃ [%]	CZĘSTOTLIWOŚĆ BRAKU KRWAWIEŃ [%]
LST-NG; n/N [%]	0/5	58/207 [28,02%]		0/58 [0%]	58/58 [100%]
non-LST; n/N [%]	0/5 [0%]	60/207 [28,99%]		0/60 [0%]	60/60 [100%]
LOKALIZACJA ZMIANY:					
Esica; n/N [%]	0/5 [0%]	63/207 [30,43%]	0,251	0/63 [0%]	63/63 [100%]
Kątnica; n/N [%]	1/5 [20%]	10/207 [4,83%]		1/11 [9,09%]	10/11 [90,91%]
Odbytница; n/N [%]	4/5 [80%]	84/207 [40,58%]		4/88 [4,55%]	84/88 [95,45%]
Poprzecznicza; n/N [%]	0/5 [0%]	17/207 [8,21%]		0/17 [0%]	17/17 [100%]
Wstępnicza; n/N [%]	0/5 [0%]	28/207 [13,53%]		0/28 [0%]	28/28 [100%]
Zstępnicza; n/N [%]	0/5 [0%]	5/207 [2,42%]		0/5 [0%]	5/5 [100%]
KLASYFIKACJA PARYSKA:					
0-IIa; n/N [%]	1/5 [20%]	47/207 [22,71%]	0,142	1/48 [2,08%]	47/48 [97,92%]
0-IIa-IIb/c; n/N [%]	0/5 [0%]	14/207 [6,76%]		0/14 [0%]	14/14 [100%]
0-IIa-Is; n/N [%]	3/5 [60%]	24/207 [11,59%]		3/27 [11,11%]	24/27 [88,89%]
0-IIb; n/N [%]	0/5 [0%]	32/207 [15,46%]		0/32 [0%]	32/32 [100%]
0-IIb/c; n/N [%]	0/5 [0%]	10/207 [4,83%]		0/10 [0%]	10/10 [100%]
0-Is; n/N [%]	1/5 [20%]	80/207 [38,65%]	0,654	1/81 [1,23%]	80/81 [98,77%]
HIST-PAT PRZED ZABIEGIEM, HG; N/N [%]	1/5 [20%]	77/207 [37,2%]	0,285	1/78 [1,28%]	77/78 [98,72%]
WYNIK BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO PO ZABIEGU					
RJG-SM1; n/N [%]	0/5 [0%]	45/207 [21,74%]	0,285	0/45 [0%]	45/45 [100%]

ZMIENNA	UDZIAŁ W KRWAWIENIU [%]	UDZIAŁ W BRAKU KRWAWIEŃ [%]	P	CZĘSTOTLIWOŚĆ KRWAWIEŃ [%]	CZĘSTOTLIWOŚĆ BRAKU KRWAWIEŃ [%]
RJG-SM2; n/N [%]	1/5 [20%]	9/207 [4,35%]		1/10 [10%]	9/10 [90%]
HG; n/N [%]	4/5 [80%]	141/207 [68,12%]		4/145 [2,76%]	141/145 [97,24%]
LG; n/N [%]	0/5 [0%]	11/207 [5,31%]		0/11 [0%]	11/11 [100%]
SSA; n/N [%]	0/5 [0%]	1/207 [0,48%]		0/1 [0%]	1/1 [100%]
WIEK > 65; n/N [%]	4/5 [80%]	118/207 [57%]	0.398	4/122 [3,28%]	118/122 [96,72%]
WIEK > 50; n/N [%]	5/5 [100%]	194/207 [93,72%]	1	5/199 [2,51%]	194/199 [97,49%]
RODZAJ ZABIEGU:					
ESD; n/N [%]	3/5 [60%]	199/207 [96,14%]	0,0186	3/202 [1,49%]	199/202 [98,51%]
h-ESD; n/N [%]	2/5 [40%]	8/207 [3,86%]		2/10 [20%]	8/10 [80%]
WIEK [lata]	KRWAWIENIE; mediana (zakres)		BRAK KRWAWIENIA; mediana (zakres)		p
	79 (58-82) [N = 5]		66 (25-91) [N = 207]		0.0996
ROZMIAR [mm]	80 (40-120) [N = 5]		35 (15-160) [N = 207]		0.0027

Skróty: ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa; h-ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa w połączeniu z końcowym użyciem standardowej pętli endoskopowej; HG, dysplazja wysokiego stopnia; K, kobieta; LG, dysplazja niskiego stopnia; LST-G, ziarniste guzy rozrastające się bocznie; LST-MIX mieszane guzy rozrastające się bocznie; LST-NG nieziarniste guzy rozrastające się bocznie; N, ilość; non-LST zmiany niesklasyfikowane; ; RJG-SM1 rak jelita grubego naciekający maksymalnie górny poziom błony podśluzowej; RJG-SM2 rak jelita grubego naciekający maksymalnie środkowy poziom błony podśluzowej; SSA, siedzący gruczolak ząbkowany.



Rycina 15 A-B. Krwawienie z naczynia w łoży po zabiegu ESD w drugiej dobie (A). Hemostaza przy pomocy beamera argonowego (B).

Tabela 12. Analiza wpływu badanych elementów na wystąpienie perforacji podczas zabiegu.

ZMIENNA	UDZIAŁ W PERFORACJACH [%]	UDZIAŁ W BRAKU PERFORACJI [%]	P	CZĘSTOTLIWOŚĆ PERFORACJI [%]	CZĘSTOTLIWOŚĆ BRAKU PERFORACJI [%]
PŁEĆ (K); n/N [%]	4/7 [57,14%]	81/205 [39,51%]	0,442	4/85 [4,71%]	81/85 [95,29%]
TYP ZMIANY:					
LST-G; n/N [%]	2/7 [28,57%]	60/205 [29,27%]	0,118	2/62 [3,23%]	60/62 [96,77%]
LST-MIX; n/N [%]	3/7 [42,86%]	29/205 [14.15%]		3/32 [9.38%]	29/32 [90.62%]
LST-NG; n/N [%]	2/7 [28,57%]	56/205 [27,32%]		2/58 [3,45%]	56/58 [96,55%]
non-LST; n/N [%]	0/7 [0%]	60/205 [29,27%]		0/60 [0%]	60/60 [100%]
LOKALIZACJA ZMIANY:					
Esica; n/N [%]	2/7 [28,57%]	61/205 [29,76%]	1	2/63 [3,17%]	61/63 [96,83%]
Kątnica; n/N [%]	0/7 [0%]	11/205 [5,37%]		0/11 [0%]	11/11 [100%]
Odbytnica; n/N [%]	4/7 [57,14%]	84/205 [40,98%]		4/88 [4,55%]	84/88 [95,45%]

ZMIENNA	UDZIAŁ W PERFORACJACH [%]	UDZIAŁ W BRAKU PERFORACJI [%]	P	CZĘSTOTLIWOŚĆ PERFORACJI [%]	CZĘSTOTLIWOŚĆ BRAKU PERFORACJI [%]
Poprzecznicza; n/N [%]	0/7 [0%]	17/205 [8,29%]		0/17 [0%]	17/17 [100%]
Wstępnicza; n/N [%]	1/7 [14,29%]	27/205 [13,17%]		1/28 [3,57%]	27/28 [96,43%]
Zstępnicza; n/N [%]	0/7 [0%]	5/205 [2,44%]		0/5 [0%]	5/5 [100%]
KLASYFIKACJA PARYSKA:					
0-IIa; n/N [%]	1/7 [14,29%]	47/205 [22,93%]	0,15	1/48 [2,08%]	47/48 [97,92%]
0-IIa-IIb/c; n/N [%]	1/7 [14,29%]	13/205 [6,34%]		1/14 [7,14%]	13/14 [92,86%]
0-IIa-Is; n/N [%]	3/7 [42,86%]	24/205 [11,71%]		3/27 [11,11%]	24/27 [88,89%]
0-IIb; n/N [%]	1/7 [14,29%]	31/205 [15,12%]		1/32 [3,12%]	31/32 [96,88%]
0-IIb/c; n/N [%]	0/7 [0%]	10/205 [4,88%]		0/10 [0%]	10/10 [100%]
0-Is; n/N [%]	1/7 [14,29%]	80/205 [39,02%]		1/81 [1,23%]	80/81 [98,77%]
HIST-PAT PRZED ZABIEGIEM; n/N [%]	4/7 [57,14%]	74/205 [36,1%]	0,265	4/78 [5,13%]	74/78 [94,87%]
WYNIK BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO PO ZABIEGU:					
RJG-SM1; n/N [%]	1/7 [14,29%]	44/205 [21,46%]	0,478	1/45 [2,22%]	44/45 [97,78%]
RJG-SM2; n/N [%]	1/7 [14,29%]	9/205 [4,39%]		1/10 [10%]	9/10 [90%]
HG; n/N [%]	5/7 [71,43%]	140/205 [68,29%]		5/145 [3,45%]	140/145 [96,55%]
LG; n/N [%]	0/7 [0%]	11/205 [5,37%]		0/11 [0%]	11/11 [100%]
SSA; n/N [%]	0/7 [0%]	1/205 [0,49%]		0/1 [0%]	1/1 [100%]
WIEK > 65	4/7 [57,14%]	118/205 [57,56%]	1	4/122 [3,28%]	118/122 [96,72%]
WIEK > 50	6/7 [85,71%]	193/205 [94,15%]		6/199 [3,02%]	193/199 [96,98%]

ZMIENNA	UDZIAŁ W PERFORACJACH [%]	UDZIAŁ W BRAKU PERFORACJI [%]	P	CZĘSTOTLIWOŚĆ PERFORACJI [%]	CZĘSTOTLIWOŚĆ BRAKU PERFORACJI [%]
RODZAJ ZABIEGU					
ESD; n/N [%]	7/7 [100%]	195/205 [95,12%]	1	7/202 [3,47%]	195/202 [96,53%]
h-ESD; n/N [%]	0/7 [0%]	10/205 [4,88%]		0/10 [0%]	10/10 [100%]
WIEK [lata]	PERFORACJA; mediana (zakres)		BRAK PERFORACJI; mediana (zakres)		p
	69 (32-83) [N = 7]		66 (25-91) [N = 205]		0.8141
ROZMIAR [mm]	70 (20-100) [N = 7]		35 (15-160) [N = 205]		0.0145

Skróty: ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa; h-ESD, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa w połączeniu z końcowym użyciem standardowej pętli endoskopowej; HG, dysplazja wysokiego stopnia; K, kobieta; LG, dysplazja niskiego stopnia; LST-G, ziarniste guzy rozrastające się boczenie; LST-MIX mieszane guzy rozrastające się boczenie; LST-NG nieziarniste guzy rozrastające się boczenie; N, ilość; non-LST zmiany niesklasyfikowane, OD, odchylenie standardowe; RJG-SM1 rak jelita grubego naciekający maksymalnie górny poziom błony podśluzowej; RJG-SM2 rak jelita grubego naciekający maksymalnie środkowy poziom błony podśluzowej; SSA, siedzący gruczolak ząbkowany.

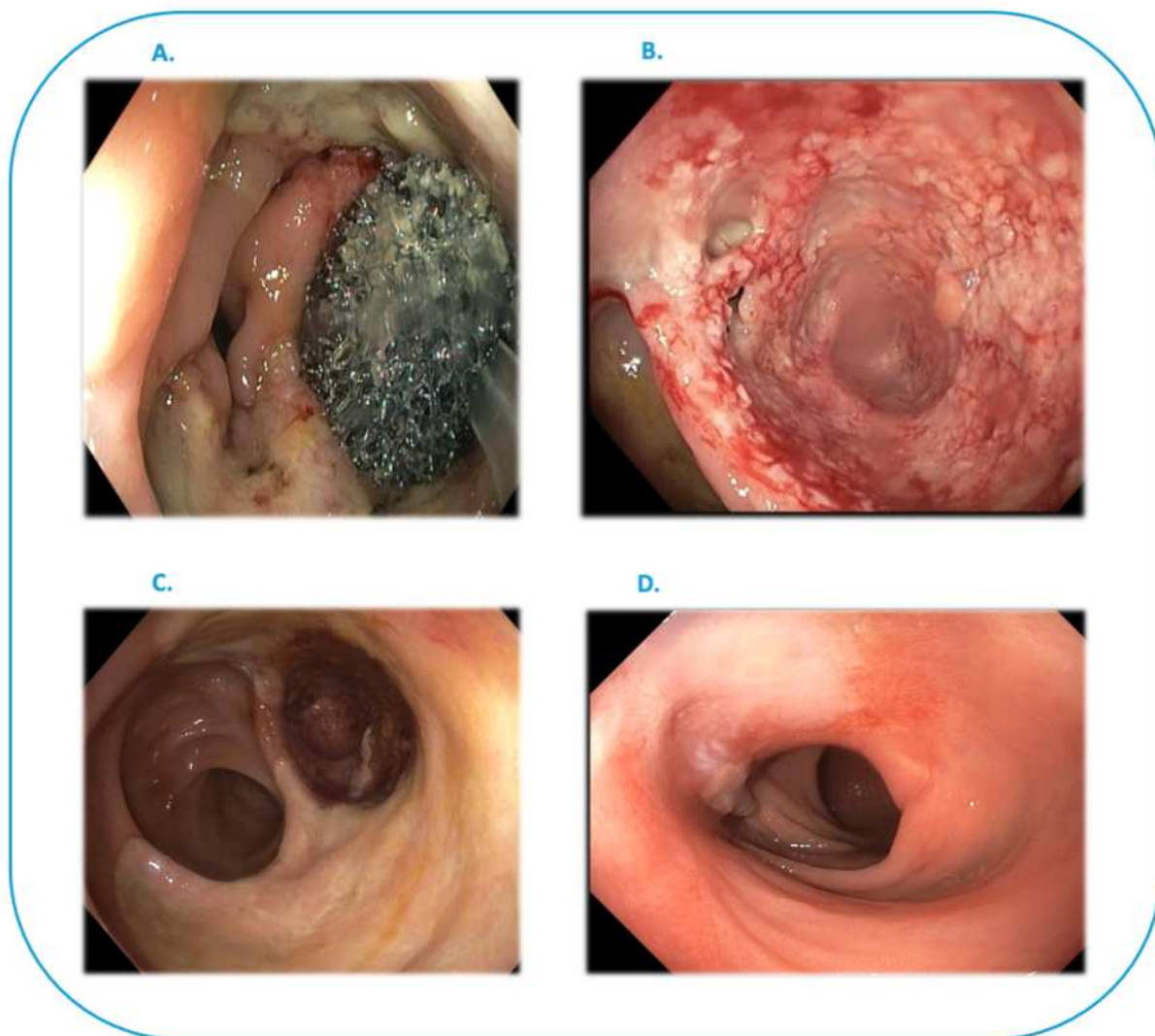
Tabela 13. Podsumowanie powikłań z podziałem na rodzaj zastosowanego leczenia.

POWIKŁANIE	LICZBA PACJENTÓW	RODZAJ TERAPII	LICZBA PACJENTÓW
KRWAWIENIE	5	Leczenie zachowawcze	3
		Endoterapia	2
		Leczenie operacyjne	0
PERFORACJA	7	Leczenie zachowawcze	4
		Endoterapia	2
		Leczenie operacyjne	1
INNE	5	Leczenie zachowawcze	3
		Drenaż przezskórny	2

W niniejszej pracy wszystkie perforacje, do których doszło w trakcie zabiegu zamykane były za pomocą klipsów endoskopowych i nie były traktowane jako powikłanie. Perforacja wymagająca leczenia operacyjnego wystąpiła u 1 pacjenta w 5 dobie po zabiegu resekcji zmiany w esicy z utkaniem raka. U chorego przeprowadzono operację metodą Hartmanna polegającą na wyłonieniu kolostomii powyżej miejsca perforacji oraz drenażu jamy otrzewnej. Po 6 miesiącach pacjentowi odtworzono ciągłość przewodu pokarmowego. U 2 pacjentów stwierdzono perforację odbytnicy, którą leczono skutecznie przy pomocy terapii podciśnieniowej – endoVAC (ang. *endoscopic vacuum assisted closure*). U kolejnych 5 pacjentów perforacja po zabiegu ESD była leczona zachowawczo, przez co została zakwalifikowana do powikłań w stopniu 2 wg klasyfikacji Clavien-Dindo. Chorzy byli w dobrym stanie ogólnym, bez objawów zapalenia otrzewnej. U pacjentów tych zastosowano antybiotykoterapię oraz całkowite żywienie pozajelitowe z dobrym efektem klinicznym.

U dwóch pacjentów w okresie pozabiegowym stwierdzono ropień okołodbytniczy. Chorzy ci pierwotnie przeszli zabieg resekcji dużej zmiany z utkaniem raka w obrębie odbytnicy. Zastosowano u nich antybiotykoterapię oraz drenaż przezskórny ropnia pod kontrolą ultrasonografii z dobrym efektem klinicznym. Powikłanie to zostało zakwalifikowane jako stopień 3b wg klasyfikacji Clavien Dindo.

Kolejnym częstym powikłaniem po zabiegu ESD jest krwawienie z miejsca po resekcji zmiany. W niniejszym badaniu, krwawienie po zabiegu ESD wystąpiło u 5 chorych. U 3 z nich leczone było zachowawczo poprzez transfuzję koncentratu krwinek czerwonych (stopień 2 wg klasyfikacji Clavien-Dindo), natomiast u 2 kolejnych chorych konieczna była interwencja endoskopowa polegająca na wykonaniu hemostazy endoskopowej przy pomocy ogólnodostępnych metod (stopień 3 wg klasyfikacji Clavien-Dindo). Żaden z pacjentów nie wymagał leczenia operacyjnego.



Rycina 16 A-D. Perforacja z krwawieniem rozpoznana w drugiej dobie po zabiegu ESD. Zestaw do terapii podciśnieniowej w miejscu uszkodzenia ściany odbytnicy (A). Miejsce perforacji w trakcie leczenia metodą endoVAC (B). Zakończenie leczenia metodą podciśnieniową z wytworzonym „psueudouchyłkiem” w obrębie ściany odbytnicy (C). Kontrolne badanie endoskopowe po 6 miesiącach od zakończenia terapii (D), w którym widoczna jest całkowicie zachowana ciągłość ściany odbytnicy.

W niniejszym badaniu stwierdzono dwa poważne powikłania po zabiegu ESD, które nie były bezpośrednio związane z samą procedurą operacyjną. U jednej pacjentki wystąpiło zachyłkowe zapalenie płuc wymagające hospitalizacji w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej

Terapii (powikłanie w stopniu 4 wg klasyfikacji Clavien Dindo). Ponadto, u jednego pacjenta z przewlekłą niewydolnością nerek w trakcie dializoterapii doszło do zaostrzenia niewydolności nerek po zabiegu ESD pomimo zaplanowania adekwatnych interwałów dializy. Pacjent zmarł w 8 dobie po zabiegu (powikłanie w stopniu 5 wg klasyfikacji Clavien-Dindo).

W niniejszym badaniu zaobserwowano także słabą (0,22), lecz istotną statystycznie ($p=0,0013$) korelację pomiędzy wiekiem pacjentów, a długością ich hospitalizacji.

Tabela 14. Analiza korelacji pomiędzy analizowanymi parametrami.

	KORELACJA	p
KORELACJA POMIĘDZY WIEKIEM A ROZMIAREM ZMIANY	0,08	0,2187
KORELACJA POMIĘDZY ROZMIAREM ZMIANY A DŁUGOŚCIĄ HOSPITALIZACJI	0,08	0,2187
KORELACJA POMIĘDZY WIEKIEM A DŁUGOŚCIĄ HOSPITALIZACJI	0,22	0,0013

5. Dyskusja

Rak jelita grubego jest trzecim co do częstości diagnozowanym nowotworem na całym świecie, co stanowi poważny problem zdrowia publicznego [214]. Obecnie stanowi on również jedną z głównych przyczyn śmiertelności mężczyzn i drugą wśród kobiet przed 50 rokiem życia [215]. Wzrost zachorowalności na ten typ nowotworu jest zauważalny głównie w krajach rozwiniętych. Większość nowotworów jelita grubego rozwija się z polipów gruczolakowatych, które mogą przejść transformację nowotworową w ciągu kilku lat [14]. Wczesne wykrywanie oraz usuwanie zmian nowotworowych są kluczowe dla zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności związanej z rakiem jelita grubego. Jak przedstawiono powyżej, istnieje kilka metod wykrywania i usuwania zmian przednowotworowych oraz wczesnych raków jelita grubego [216]. Inwestowanie w programy przesiewowe oraz szkolenie specjalistów w zakresie zaawansowanych technik endoskopowych jest niezwykle istotne, gdyż może przyczynić się do wzrostu ilości kompletnych resekcji zmian, a w konsekwencji zmniejszyć śmiertelności w przebiegu raka jelita grubego [189, 208].

5.1. Kolonoskopia i metody usuwania zmian

Kolonoskopia stanowi obecnie złoty standard w diagnostyce raka jelita grubego i zmian przedrakowych, który umożliwia zarówno identyfikację, jak i natychmiastowe ich usunięcie [133]. Zaawansowane techniki endoskopowe, takie jak endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa oraz endoskopowa mukozektomia są obecnie powszechnie stosowane w celu usuwania większych i bardziej złożonych zmian [189, 208]. ESD pozwala na precyzyjne usunięcie dużych polipów oraz wczesnych raków z minimalnym ryzykiem pozostawienia komórek nowotworowych, co zmniejsza ryzyko nawrotu choroby. Metoda ta, jest technicznie bardziej wymagająca i czasochłonna niż EMR, jednak w opinii wielu specjalistów daje lepsze wyniki onkologiczne i jest preferowana w przypadku dużych zmian o większym ryzyku transformacji nowotworowej [207]. ESD sprawdza się w usuwaniu zmian nowotworowych w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, co znajduje odzwierciedlenie w wytycznych postępowania [211, 217]. Pomimo wielu trudności technicznych stosowanie techniki ESD w jelicie grubym zyskuje coraz więcej zwolenników. Zdania ekspertów są jednak podzielone, gdyż niektórzy wykorzystują technikę ESD wyłącznie

w przypadku zmian obarczonych znacznym ryzykiem inwazji błony podśluzowej, z kolei inni zalecają ESD w leczeniu większości zmian w jelicie grubym [218]. Główną zaletą ESD jest jakość uzyskanego materiału histopatologicznego, większy odsetek resekcji *en-bloc* i R0, a przez to i znacznie mniejsze ryzyko wznowy miejscowej [218-220]. Problem stanowi jednak długa krzywa nauki techniki ESD, czas trwania procedury oraz implementacja techniki do codziennej praktyki w ośrodkach europejskich [221]. Procedura ESD wymaga specjalistycznego sprzętu, takiego jak endoskopy wysokiej rozdzielczości i noże elektrochirurgiczne, które są kosztowne w zakupie i eksploatacji [222]. ESD jak wspomniano, jest technicznie skomplikowaną procedurą, która wymaga wysokich umiejętności i doświadczenia. Krzywa nauki jest stroma, co oznacza, że lekarze muszą przeprowadzić znaczną liczbę zabiegów, aby osiągnąć biegłość [223]. Z kolei, metoda EMR jest mniej skomplikowana i szybsza, co czyni ją odpowiednią dla mniejszych polipów i zmian o niskim ryzyku złośliwości. Jej zwolennicy podkreślają prostotę, bezpieczeństwo, niskie koszty i możliwość skutecznego leczenia większości zmian w jelicie grubym [224].

W ośrodku, w którym wykonywano badania stanowiące podstawę niniejszej dysertacji szkolenie operatora w technice ESD rozpoczęto w 2016 roku. Obejmowało ono kilka etapów zgodnie z obowiązującymi zaleceniami: podstawy teoretyczne wykonywanej procedury, obserwacja oraz uczestnictwo w zabiegach wykonywanych przez doświadczonych specjalistów, szkolenie praktyczne na modelu zwierzęcym oraz wykonywanie procedur pod nadzorem eksperta w ośrodku własnym [209, 225-227]. Przez okres pierwszy trzech lat wykonano w Ośrodku około 80 zabiegów, które uznano za element krzywej uczenia.

W badaniu własnym, będącym przedmiotem niniejszej dysertacji, uzyskano resekcję terapeutyczną usuniętych zmian w obrębie jelita grubego na poziomie 91,04%, co stanowi wysoki wynik zbliżony do ośrodków azjatyckich. Na uwagę zasługuje fakt, iż Ośrodek, w którym zostało przeprowadzane badanie nie jest jednostką uniwersytecką. Operatorzy z Japonii uzyskują najlepsze na świecie wyniki resekcji zarówno stosując ESD, jak i EMR, przy ryzyku perforacji wynoszącym odpowiednio 4% i 0,0002% w porównaniu z ryzykiem perforacji wynoszącym odpowiednio 8% i 1% w raportach pochodzących z innych krajów świata [228]. W jednym z japońskich wieloośrodkowych badań oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo ESD, odsetek resekcji *en bloc* wyniósł aż 99% [229]. Natomiast w przeglądzie systematycznym

przeprowadzonym przez de Ceglie i wsp. [230], w którym przeanalizowano 66 badań i wykryto łącznie 17950 zmian (EMR: 11873; ESD: 6077) resekcję *en bloc* uzyskano u 90,5% pacjentów w grupie ESD i jedynie u 62,8% osób w grupie EMR ($p < 0,0001$). Odsetek nawrotów był natomiast istotnie wyższy w grupie EMR w porównaniu z grupą ESD ($p < 0,0001$). Również metaanaliza przedstawiona przez Lim i wsp. [228], która objęła 281 344 polipów jelita grubego z 21 badań wykazała, iż w porównaniu z EMR, zastosowanie ESD wiązało się z większym odsetkiem resekcji *en bloc* oraz niższym zajęciem brzegów bocznych i mniejszą częstością nawrotów. Jednakże technika ESD wiązała się z dłuższym czasem zabiegu oraz ryzykiem perforacji wymagającym leczenia operacyjnego. W kwestii ryzyka krwawienia po zabiegu, nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy obiema technikami. Z kolei, wyniki metaregresji zasugerowały, że tylko zmiany w rejonie prawej okrężnicy korelują ze zwiększonym ryzykiem perforacji w trakcie zabiegu ESD [228]. Natomiast wielkość polipa i głębokość inwazji nie wpływały znacząco na częstość resekcji *en bloc*, ryzyko krwawienia oraz nawrotu.

W ostatnich latach rozgorzała debata między krajami azjatyckimi a europejskimi, dotycząca leczenia techniką endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej. Kluczową różnicą między Japonią, a krajami zachodnimi jest sposób oceny histopatologicznej zmian, co stanowi główną przyczynę różnic w strategiach diagnostycznych i terapeutycznych. W krajach zachodnich gruczolakoraka śródśluzówkowego diagnozuje się dopiero wtedy, gdy nowotwór nacieka warstwę podśluzową. Natomiast w Japonii nowotwory są diagnozowane głównie na podstawie atypii jądrowej i strukturalnej, co sprawia, że gruczolakorak śródśluzówkowy często jest rozpoznawany na etapie zmian odpowiadających gruczolakowi z dysplazją wysokiego stopnia na Zachodzie [231]. Ponadto, na Zachodzie gruczolakorak śródśluzówkowy nie jest diagnozowany patomorfologicznie. Wszystkie łagodne gruczolaki leczone są metodą EMR, natomiast ESD jest stosowane tylko w przypadkach, w których istnieje podejrzenie naciekania nowotworu do warstwy podśluzowej. Ze względu na ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych w przypadku głębokiego naciekania warstwy podśluzowej, wytyczne ESGE oraz Amerykańskiego Towarzystwa Endoskopii Gastrointestinalnej (ang. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*, ASGE) zalecają stosowanie ESD w przypadkach raka naciekającego warstwę podśluzową [211, 217]. Niestety, selektywna resekcja jedynie powierzchownego, inwazyjnego fragmentu warstwy jelita

z obecnością nowotworu nie jest możliwa, nawet przy odpowiedniej ocenie morfologii zmiany oraz zastosowaniu zaawansowanego obrazowania. Technika ESD jest komplementarna do techniki chirurgicznej, w której rak zostaje usunięty w jednym fragmencie z zachowaniem marginesów prawidłowej błony śluzowej jelita grubego. Zgodnie z klasyfikacją wiedeńską, histopatolodzy powinni diagnozować gruczolakoraka śródśluzówkowego, w przypadku którego istnieje możliwość naciekania warstwy podśluzowej, na podstawie atypii jądrowej i strukturalnej [232]. W przypadku resekcji w jednym bloku tkankowym należy wziąć pod uwagę gruczolakoraka śródśluzówkowego i powierzchowne raki podśluzówkowe.

5.2. Ogólna charakterystyka pacjentów

W badaniu własnym większość usuniętych zmian (41,51 %) zlokalizowana była w odbytnicy, co ma istotne znaczenie w kontekście leczenia pacjentów. Po operacji raka odbytnicy oszczędzającej zwieracze od 70 do 90,5% chorych cierpi na dysfunkcję jelit o różnym nasileniu, znaną powszechnie jako zespół niskiej przedniej resekcji (ang. *low anterior resection syndrome*, LARS) [233, 234]. Objawy tego zespołu obejmują nietrzymanie gazów i/lub stolca, parcie na mocz, trudności w wypróżnianiu i częste wypróżnienia. W przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie odbytnicy technika ESD stanowi korzystną alternatywę dla interwencji chirurgicznych polegających na przedniej resekcji odbytnicy lub brzuszno-kroczonej amputacji odbytnicy, które są wymagające, obarczone dużym ryzykiem powikłań oraz często znacznie obniżają jakość życia pacjentów [235]. W przeprowadzonym badaniu wykazano, że występowanie RJG korelowało z lokalizacją zmiany. Pod względem rozpoznania histopatologicznego, w niniejszym badaniu, raka jelita grubego najczęściej stwierdzano w przypadku zmian zlokalizowanych w odbytnicy, esicy i zstępnicy. Podobnie Topdagi et al. [236] wykazali najczęstsze występowanie RJG w odbytnicy (u 55% pacjentów) i esicy (u 18%). Dane literaturowe pokazują istotną zmianę polegającą na przesunięciu lokalizacji nowotworów jelita grubego na jego prawą stronę [236, 237]. Zjawisko to wynika z częstszego stosowania rektosigmoidoskopii oraz wczesnego usuwania polipów gruczolakowatych za pomocą technik endoskopowych, co może ograniczać ryzyko rozwoju nowotworów w dalszych odcinkach jelita [238]. W związku z tym odnotowano wzrost liczby przypadków raka o lokalizacji proksymalnej, przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby nowotworów dystalnych. Dlatego osoby wykonujące

kolonoskopię powinny zwracać szczególną uwagę na dokładną ocenę odcinka proksymalnego jelita, aby skutecznie identyfikować zmiany nowotworowe w tej lokalizacji. Badanie histopatologiczne przeprowadzone po usunięciu zmiany wykazało wysoki stopień dysplazji u ponad 68% pacjentów, natomiast RJG zdiagnozowano łącznie u 1/4 pacjentów.

5.3. Ryzyko wznowy i powikłań zabiegowych

EMR stanowi skuteczną oraz bezpieczną metodę leczenia zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego, jednakże jej główną wadą jest wysoki odsetek nawrotów wynoszący około 20% [239]. W Japonii, pierwotnie zmiany typu LST-G usuwane były za pomocą endoskopowej mukozektomii kęsowej (ang. *piecemeal endoscopic mucosal resection*, p-EMR), jednak okazało się, iż po zastosowaniu takiej metody nawrót raka inwazyjnego wystąpił u 1,3% chorych [240]. Inne badanie wykazało częstotliwość nawrotów raka jelita grubego po p-EMR sięgającą nawet 20% [241]. W trakcie resekcji kęsowej najczęściej pozostawione zostają fragmenty tkanki gruczolaka w marginesach bocznych zmiany. Zastosowanie dodatkowych interwencji po resekcji fragmentarycznej takich jak: ablacja brzegu przy pomocy plazmy argonowej lub koagulacja brzegu końcem pętli spowodowały zmniejszenie odsetka nawrotów [242].

W 2023 Jacques i wsp [243] dokonali analizy porównawczej pacjentów leczonych techniką EMR oraz ESD z powodu dużych zmian jelita grubego (powyżej 25 mm średnicy). Pierwszorzędowym punktem końcowym była wznowa miejscowa, oceniana po 6 miesięcy od pierwotnej resekcji. Z kolei, drugorzędowe punkty końcowe obejmowały brak ukończenia resekcji techniką ESD z powodu trudności technicznych, resekcję *en bloc* oraz działania niepożądane. Badanie to wykazało, iż technika ESD w porównaniu z EMR zmniejsza częstość nawrotów po resekcji zmiany. W takim przypadku nie ma potrzeby wczesnej kontroli pacjenta po resekcji.

W niektórych badaniach stosowana jest także metoda resekcji hybrydowej h-ESD polegająca na nacięciu zmiany okrężnie, częściowo wypreparowaniu jej przy pomocy noża endoskopowego, a następnie odcięciu w jednym fragmencie przy pomocy pętli [244, 245].

W badaniu własnym, resekcji techniką h-ESD dokonano u 4,72% pacjentów, z czego u 3,11% zabiegi zakończyły się sukcesem. Niski sukces terapeutyczny w tym przypadku wynikać mógł

z faktu, iż metodę hybrydową stosowano wyłącznie w przypadku trudności w identyfikacji warstwy podśluzowej, co utrudniało bezpieczne wycięcie zmiany. W takich sytuacjach metoda ta wykazuje niski wskaźnik resekcji terapeutycznych, co również znajduje potwierdzenie w literaturze [246]. W badaniu własnym nie stwierdzono żadnej wznowy po resekcji raka jelita grubego, stwierdzono natomiast wznowę u 3 pacjentów po resekcji gruczolaka z dysplazją dużego stopnia. U pacjentów tych zastosowano ponowne leczenie endoskopowe metodą FTRD przy użyciu zestawu OVESCO. Wszystkie wznovy gruczolaków były niewielkich rozmiarów, nie przekraczały średnicy 15 mm i były zlokalizowane poza odbytnicą. W takim wypadku zastosowanie dedykowanego narzędzia do resekcji pełnościennej umożliwia bezpieczną oraz sprawną resekcję pełnej grubości ściany jelita grubego zapewniając definitywne leczenie onkologiczne [247].

Częstość występowania powikłań, a szczególnie perforacji i opóźnionego krwawienia w przypadku zastosowania techniki ESD wynosi odpowiednio 1.2% do 5.2% [248, 249] i od 0% do 15,6% [125, 250-253]. Z kolei w przypadku procedury EMR, dane literaturowe wskazują na niższe ryzyko perforacji (od 0.8% do 2.9%) [249, 254] i porównywalne występowanie opóźnionych krwawień (od 6 do 15%) [255]. Przeciwnicy zabiegów ESD argumentują, że metoda ta zwiększa ryzyko perforacji w porównaniu z prostszymi metod endoskopowymi. Wyższe ryzyko powikłań w przypadku ESD może wiązać się z przeprowadzeniem bardziej skomplikowanego zabiegu chirurgicznego i dłuższym czasem procedury, jednakże należy pamiętać, iż metodę tę można stosować w leczeniu większych zmian, gdyż zmniejsza ona ryzyko nawrotów oraz dostarcza dokładniejszego raportu histopatologicznego [251].

W przeszłości perforacja prawie zawsze wiązała się z koniecznością przeprowadzenia pilnego zabiegu operacyjnego, co stanowiło istotną przeszkodę w rozwoju endoskopii chirurgicznej [256]. Jednakże ryzyko perforacji w trakcie zabiegu ESD znacznie zmniejsza się wraz ze zwiększającym się doświadczeniem operatora wykonującego zabieg. Odsetek ten wynosi obecnie poniżej 6%. Przegląd literatury dotyczącej skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa techniki ESD w obrębie jelita grubego obejmujący 13 833 nowotworów i 13 603 pacjentów wykazał, że częstość perforacji w trakcie zabiegu wynosi 4,2%, natomiast perforacji opóźnionej 0,22% [257]. W badaniu własnym wszystkie perforacje, do których doszło w trakcie

zabiegu zamykane były przy pomocy klipsów endoskopowych i nie były traktowane jako powikłanie. Perforacja wymagająca leczenia operacyjnego wystąpiła jedynie u 1 pacjenta w 5 dobie po zabiegu resekcji zmiany zlokalizowanej w esicy i wykazującej utkanie raka. U chorego tego wykonano zabieg operacyjny metodą Hartmanna polegający na wyłonieniu kolostomii powyżej miejsca perforacji oraz drenażu jamy otrzewnej. Po 6 miesiącach pacjentowi odtworzono ciągłość przewodu pokarmowego. Ponadto, u 2 pacjentów stwierdzono perforację odbytnicy, którą leczono skutecznie przy pomocy terapii podciśnieniowej endoVAC. U kolejnych 5 pacjentów perforacja po zabiegu ESD była leczona zachowawczo, chorym podawano antybiotykoterapię oraz otrzymywali oni całkowite żywienie pozajelitowe z dobrym efektem klinicznym. Dwóch pacjentów poddanych zabiegowi resekcji dużej zmiany z utkaniem raka w obrębie odbytnicy rozwinął się pozabiegowy ropień okołodbytniczy. Zastosowanie u tych chorych antybiotykoterapii oraz drenażu przezskórnego ropnia pod kontrolą ultrasonografii przyniosło dobry efekt kliniczny.

Kolejnym z częstych powikłań po zabiegu ESD, w niniejszym badaniu, było krwawienie z miejsca po resekcji zmiany. W badaniu tym, krwawienie po zabiegu ESD wystąpiło u 5 chorych, z czego u 3 z nich zastosowano leczenie zachowawcze (transfuzja koncentratu krwinek czerwonych) natomiast u 2 kolejnych chorych konieczna była interwencja endoskopowa polegająca na wykonaniu hemostazy endoskopowej przy pomocy ogólnodostępnych metod. Żaden z pacjentów nie wymagał leczenia operacyjnego. W badaniu przeprowadzonym przez Yamamoto i wsp. [258], krwawienie po ESD zgłoszono u 19 z 398 pacjentów (4,8%), co stanowi wynik wyższy w porównaniu w badaniem własnym. W mojej opinii, niski wskaźnik krwawienia po zabiegu wynika z faktu, iż większość loży po zabiegu resekcji była, w miarę możliwości technicznych, zamykana rutynowo przy pomocy klipsów hemostatycznych. Zamknięcie loży po resekcji jest technicznie możliwe w przypadku zmian o średnicy nieprzekraczającej 40 mm. Rutynowo dążono do zamykania ubytków po resekcji zmian zlokalizowanych poza odbytnicą.

Silva i wsp. [259] porównywali leczenie endoskopowe z leczeniem chirurgicznym wczesnych raków jelita grubego. W badaniu tym wykazano, że ryzyko powikłań po zabiegu chirurgicznym jest na poziomie 11% w porównaniu z 4% ryzykiem po zabiegu endoskopowym. Jednakże stwierdzono także, że chirurgiczne podejście do wczesnego RJG na ogół skutkuje większym

odsetkiem resekcji leczniczych i całkowitych resekcji *en-bloc*. Z drugiej strony, techniki endoskopowe są zwykle kojarzone z krótszym czasem trwania zabiegu. Kolejne badanie porównujące wyniki metod endoskopowych i laparoskopowych w leczeniu wczesnego RJG, wskazało, że pacjenci poddani leczeniu endoskopowemu uzyskali lepsze krótkoterminowe efekty kliniczne, takie jak skrócony czas operacji i krótsze pobyty w szpitalu, osiągając jednocześnie długoterminowe wyniki onkologiczne porównywalne z pacjentami poddawanyymi operacji laparoskopowej [260].

Rosnące doświadczenie w zabiegach ESD i malejące ryzyko powikłań zmieniają podejście do tej procedury. W Japonii pacjenci poddawani ESD hospitalizowani są przez 5–6 dni, natomiast w przypadkach niepowikłanych, średni czas pobytu w szpitalu skraca się do 3,4 dnia [261]. Z kolei, w ośrodkach europejskich pacjenci, u których wykonywana jest resekcja metodą ESD hospitalizowani są przez 2–3 dni [262]. W badaniu własnym średni czas pobytu w szpitalu wyniósł 3,7 dnia. Niektórzy europejscy endoskopiści podkreślają korzyści finansowe wynikające z przeprowadzania zabiegów ESD w warunkach ambulatoryjnych. Prawdopodobnie w niedalekiej przyszłości w wielu ośrodkach, niektóre technicznie proste zmiany będą usuwane w trybie jednodniowej endoskopii.

Przeprowadzone przez mnie badanie jasno pokazuje, iż zastosowanie techniki ESD jest możliwe do przeprowadzenia z powodzeniem w ośrodku nieakademickim w Polsce. Warto podkreślić, iż operator nie przechodził szkolenia oraz stażu w ośrodkach azjatyckich, a wszystkie umiejętności zostały nabyte podczas szkoleń w Europie.

Pomimo swoich mocnych stron, badanie ma również kilka ograniczeń. Po pierwsze, badanie to było retrospektywne, co może nie gwarantować bezstronnych wyników ze względu na potencjalne błędy selekcji. Analizowani pacjenci byli w określonych latach z rosnącym doświadczeniem operatora. Ponadto prowadzenie badania w jednym ośrodku oraz analiza zabiegów wykonywanych przez jednego operatora nie pozwala na uogólnienie wniosków. Istotne jest jednak, iż przez cały okres trwania badania wskazania do resekcji metodą ESD były takie same, przez co zmiany, w przypadku których nie pojawiło się podejrzenie inwazji warstwy podśluzowej leczone były standardową techniką EMR. Z tego powodu do niniejszego badania włączono dużą liczbę pacjentów z nowotworami inwazyjnymi oraz gruczolakami z dysplazją

wysokiego stopnia. Z drugiej strony takie postępowanie doprowadziło do leczenia zmian zlokalizowanych głównie w odbytnicy, ze względu na większe ryzyko naciekania warstwy podśluzowej w tej lokalizacji. Można argumentować, iż zmiany w odbytnicy są łatwiejsze do wycięcia metodą ESD niż zmiany w dalszej części okrężnicy, co ma oczywiste znaczenie ze względu na sposób ułożenia endoskopu oraz mniejsze ryzyko perforacji wynikające z grubości ściany oraz położenia tego narządu zewnątrztrzewnowo.

Mediana czasu obserwacji w niniejszym badaniu wynosząca 340 dni jest niska w porównaniu do krajów azjatyckich, niemniej jednak u większości chorych pierwsze badanie kontrolne wykonano po 6 miesiącach, czyli w okresie największego ryzyka wznowy.

Podsumowując technika ESD stosowana w obrębie jelita grubego umożliwia resekcję dużych zmian przy akceptowalnej liczbie powikłań. Przedstawione wyniki są porównywalne z badaniami pochodzącymi z krajów azjatyckich, w tym z niskim ryzykiem nawrotu oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa. Ponadto, technikę ESD można uznać za skuteczną metodę leczenia wczesnych raków jelita grubego, szczególnie tych zlokalizowanych w odbytnicy. Takie podejście do leczenia zmian w jelicie z utkaniem raka powinno zminimalizować kierowanie chorych na leczenie chirurgiczne, cechujące się większą liczbą powikłań, wyższymi kosztami oraz obniżeniem jakości życia pacjenta.

6. Wnioski

Uzyskane wyniki przeprowadzonego badania pozwoliły mi na ustosunkowanie się do postawionych celów pracy i wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Resekcja endoskopowa techniką ESD stanowi skuteczną i bezpieczną metodę leczenia zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego.
2. Odpowiednia ocena zmiany w obrębie jelita grubego jest niezbędna przed zabiegiem resekcyjnym.
3. Technika ESD umożliwia resekcję wczesnych raków jelita grubego zapewniając radykalne leczenie onkologiczne.
4. Technika ESD umożliwia resekcję dużych zmian w obrębie jelita grubego przy akceptowalnej liczbie powikłań.
5. Resekcja techniką ESD skutkuje niskim ryzykiem wznowy miejscowej, a tym samym minimalizuje konieczność powtórnej interwencji.
6. Leczenie endoskopowe zmian zlokalizowanych w obrębie odbytnicy zapewnia zachowanie ciągłości przewodu pokarmowego poprawiając jakość życia chorych.
7. Wyniki leczenia w Ośrodku nieakademickim w Polsce są porównywalne z uzyskiwanymi w krajach azjatyckich.

7. Streszczenie

Wprowadzenie

Występowanie nowotworów złośliwych stanowi poważny problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny na całym świecie [18]. W Polsce liczba zachorowań na nowotwory, w tym raka jelita grubego (RJG), systematycznie wzrasta, głównie ze względu na starzenie się społeczeństwa oraz rosnącą ekspozycję na czynniki rakotwórcze [19, 20]. RJG jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych u mężczyzn i trzecią u kobiet w Polsce [20, 24]. Najczęściej RJG rozwijają się z polipów wykazujących potencjał do złośliwej transformacji. RJG powstaje wskutek mutacji genetycznych lub epigenetycznych w komórkach nabłonka, które nadają im przewagę selekcyjną [14]. Zazwyczaj RJG ma charakter sporadyczny, jednak około 5% przypadków jest związana z obecnością z dziedzicznych mutacji, występujących głównie u osób z zespołem Lyncha oraz rodzinną polipowatością gruczolakowatą.

Kolonoskopia jest złotym standardem w profilaktyce i diagnostyce RJG, który umożliwia wczesne wykrywanie oraz usuwanie polipów [133]. Regularne poddawanie się temu badaniu i usuwaniu polipów może obniżyć ryzyko raka jelita grubego o 69% [63]. Metody endoskopowej resekcji zmian takie jak polipektomia oraz mukozektomia endoskopowa są powszechnie stosowane do usuwania niewielkich zmian w obrębie przewodu pokarmowego. W przypadku dużych zmian oraz zmian wykazujących cechy sugerujące rozwój wczesnego raka inwazyjnego metodą resekcji jest endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa (ESD).

Cel badania.

ESD jest uznaną metodą resekcji zmian w obrębie jelita grubego w krajach azjatyckich. Danych na temat wyników leczenia techniką ESD w Europie jest niewiele. Celem badania jest analiza skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa leczenia techniką ESD zmian w obrębie jelita grubego w dużej grupie pacjentów w ośrodku nieakademickim w Polsce. Badano również ryzyko wznowy miejscowej oraz powikłań po zabiegu ESD, a także określano, które typy zmian wymagają tej metody resekcji.

Metody

Do retrospektywnej analizy włączono pacjentów leczonych techniką ESD w latach 2019-2022 w Centrum Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Nowotworów Przewodu Pokarmowego Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Elblągu. Zmiany wykazujące w badaniu endoskopowym cechy głębokiej inwazji warstwy podśluzowej lub raka inwazyjnego poddawano resekcji chirurgicznej, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Zmiany o niskim ryzyku naciekania oraz zmiany bez cech raka leczono metodą EMR.

Wyniki i dyskusja

Technika ESD w leczeniu zmian nowotworowych oraz wczesnych raków jelita grubego okazała się skuteczna i bezpieczna w praktyce Naszego ośrodka. Uzyskane wyniki są zgodne z danymi literaturowymi, które wskazują na wysoką skuteczność i niską liczbę powikłań w ośrodkach stosujących tę metodę [228-230]. W moim badaniu uzyskano wskaźnik terapeutycznej resekcji na poziomie 91,04%, co jest porównywalne z wynikami z Japonii, gdzie technika ta jest powszechnie stosowana [228, 229]. Wynik ten potwierdza, że odpowiednio przeszkolony zespół, nawet w ośrodku nieakademickim, może osiągnąć podobne rezultaty jak w centrach referencyjnych.

W badaniu własnym nie odnotowano wznów miejscowych u pacjentów po resekcji raka jelita grubego, co potwierdza skuteczność stosowania techniki ESD. Natomiast odnotowano 3 przypadki wznowy po resekcji gruczolaków z dysplazją dużego stopnia.

W badaniu oceniano także częstość występowania powikłań, w tym krwawień i perforacji odległych. Powikłania po zabiegu ESD w niniejszym badaniu były rzadkie. Perforacje wystąpiły łącznie u 8 pacjentów (3,77%). Krwawienie po zabiegu pojawiło się u 5 pacjentów (2,36%), a w dwóch przypadkach wymagało dodatkowej interwencji endoskopowej. Wyniki te są zbliżone do danych literaturowych, które wskazują na niską częstość poważnych powikłań krwotocznych po zabiegu ESD [258].

Wnioski

Podsumowując, resekcja endoskopowa techniką ESD jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia nowotworów jelita grubego, umożliwiającą usunięcie dużych zmian oraz wczesnych

raków przy niskim ryzyku powikłań i wznowy. Metoda ta zapewnia zachowanie ciągłości przewodu pokarmowego i krótszy czas hospitalizacji w porównaniu do operacji. Wyniki leczenia w polskim ośrodku nieakademickim są porównywalne z wynikami w uzyskiwanymi w krajach azjatyckich.

8. Summary

Introduction

The occurrence of malignant neoplasms represents a significant health, social, and economic issue worldwide [18]. In Poland, the occurrence of cancers, including colorectal cancer (CRC), has been steadily increasing, mainly due to the ageing of the population and growing exposure to carcinogenic factors [19, 20]. CRC is the second most common cause of cancer-related deaths in men and the third in women in Poland [20, 24]. Most CRCs develop from polyps with malignant transformation potential. CRC arises as a result of genetic or epigenetic mutations in epithelial cells, which provides them with a selective advantage [14]. Typically, CRC occurs sporadically, however, approximately 5% of cases are associated with hereditary mutations, primarily occurring in individuals with Lynch syndrome or familial adenomatous polyposis.

Colonoscopy which is the gold standard in CRC prevention and diagnosis, enables early detection and removal of polyps [133]. Regular screening and polyp removal can reduce the risk of developing colorectal cancer by 69% [63]. Endoscopic resection techniques, such as polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR) are commonly used to remove small lesions in the gastrointestinal tract. In cases of larger lesions or those with features suggestive of early invasive cancer, endoscopic submucosal dissection (ESD) is the preferred resection method.

Study Objective

ESD is a recognised method for resecting colorectal lesions in Asian countries. However, there is limited data on the outcomes of ESD in Europe. The aim of this study is to analyse the efficacy and safety profile of ESD for the treatment of colorectal lesions in a large group of patients at a non-academic centre in Poland. Additionally, the study examines the risk of local recurrence and complications following ESD and identifies which types of lesions require this resection technique.

Methods

This retrospective analysis included patients treated with ESD between 2019 and 2022 at the Centre for Early Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Cancers, Provincial Integrated Hospital in Elbląg. Lesions exhibiting endoscopic features of deep submucosal invasion or invasive cancer underwent surgical resection in accordance with current guidelines. Low-risk lesions and lesions without cancerous features were treated using EMR.

Results and Discussion

The ESD technique for the treatment of precancerous lesions and early colorectal cancers proved to be effective and safe in our centre. The results align with the literature, which reports high efficacy and a low rate of complications in centres using this method [228-230]. In our study, a therapeutic resection rate of 91.04% was achieved, comparable to results from Japan, where this technique is widely used [228, 229]. This outcome confirms that a well-trained team, even in a non-academic setting, can achieve results similar to those seen in reference centres.

In our study, no local recurrences were observed in patients following colorectal cancer resection, further supporting the effectiveness of the ESD technique. However, there were 3 cases of recurrence after resection of adenomas with high-grade dysplasia.

The study also assessed the frequency of complications, including delayed bleeding and perforation. Complications following ESD were rare in this study. Perforations occurred in 8 patients (3.77%). Post-procedural bleeding was observed in 5 patients (2.36%), and in two cases, additional endoscopic intervention was required. These results are consistent with the literature, which reports a low incidence of serious haemorrhagic complications following ESD [258].

Conclusions

In conclusion, endoscopic resection using the ESD technique is an effective and safe method for treating colorectal cancers, which enables the removal of large lesions and early-stage cancers with a low risk of complications and recurrence. This technique allows for the preservation of gastrointestinal continuity and shortens hospital stay compared to surgery. Treatment

outcomes at this non-academic centre in Poland are comparable to those achieved in Asian countries.

9. Piśmiennictwo

1. Bochenek AR, M. Układ trawienny. Anatomia człowieka Tom 2: PZWL; 2015.
2. Anatomia jelita grubego <https://www.proktosonomed.lublin.pl/rak-jelita-grubego/anatomia-jelita-grubego/>
3. Nakashima J, Zulfiqar H. Embryology, Rectum and Anal Canal. 2024. In: StatPearls [Internet] [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551682/>: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
4. Bielecki K. Nazewnictwo w proktologii. Podstawowe pojęcia i definicje. Postępy Nauk Medycznych [Internet]. 2013; 8:[526-30 pp.].
5. Salati SA, Al Kadi A. Anal cancer - a review. Int J Health Sci (Qassim). 2012;6(2):206-30.
6. Lee JM, Kim NK. Essential Anatomy of the Anorectum for Colorectal Surgeons Focused on the Gross Anatomy and Histologic Findings. Ann Coloproctol. 2018;34(2):59-71.
7. Azzouz L, Sharma S. Physiology, Large Intestine. [Updated 2023 Jul 31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507857/>: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
8. Pærregaard SI, Wulff L, Schussek S, Niss K, Mörbe U, Jendholm J, et al. The small and large intestine contain related mesenchymal subsets that derive from embryonic Gli1+ precursors. Nature Communications. 2023;14(1):2307.
9. Lee R, Mezoff EA. 30. Anatomy and Physiology of the Small and Large Intestines. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease (Sixth Edition). Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 308-20.e3.
10. Siri S, Zhao Y, Maier F, Pierce D, Feng B. Large Intestine. Encyclopedia. <https://encyclopedia.pub/entry/2926> [
11. Petras R, Frankel W. Large Intestine (Colon). Modern Surgical Pathology [Internet]. 2009; 1:[755-836 pp.].
12. Rao JW, JY. . Regulation of Gastrointestinal Mucosal Growth. 2010. In: Intestinal Architecture and Development [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54098/>: Morgan & Claypool Life Sciences.

13. Dalal N, Jalandra R, Sharma M, Prakash H, Makharia G, Solanki P, et al. Omics technologies for improved diagnosis and treatment of colorectal cancer: Technical advancement and major perspectives. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;131.
14. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2019;14(2):89-103.
15. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR, Kalady MF, Lau MWY, et al. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk–Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(2):209-17.
16. Jawień A, Tojek K, Banaszkiewicz Z. Gruczolaki jelita grubego. *Przewodnik Lekarza/Guide for GPs*. 2002:34-6.
17. Bartnik W. Polipy i nowotwory jelita grubego. <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/828,polipy-i-nowotwory-jelita-grubego>
18. Jaroszyńska Z, Wiśniewska K. Epidemiology of colorectal cancer (C18-C21) in Poland. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(10):143-56.
19. Didkowska J, Wojciechowska U. Zachorowalność na nowotwory złośliwe w Polsce. In: Wojtyniak B, Goryński P, editors. *Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2020*. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny; 2020. p. 247-67.
20. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. . Warszawa; 2020.
21. Abancens M, Bustos V, Harvey H, McBryan J, Harvey BJ. Sexual Dimorphism in Colon Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2020;10.
22. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: international agency for research on cancer. 2018;3(20):2019.
23. Zapobieganie i leczenie wczesnych postaci raka jelita grubego – najlepszą drogą zadbania o zdrowie!

- https://www.onkonet.pl/dp_prof_rjelitag_2.php#:~:text=Rak%20jelita%20grubego%20jest%20chorob%C4%85,tym%20gorsze%20s%C4%85%20wyniki%20leczenia.2022 [
24. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. <http://onkologia.org.pl/raporty/>
 25. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-54.
 26. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017;66(4):683-91.
 27. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Strykowska-Góra A, Rudzki S. Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer Control.* 2022;29:10732748211056692.
 28. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2018;68(6):394-424.
 29. Kim S-E, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung M-K. Sex-and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2015;21(17):5167.
 30. Park H-C, Shin A, Kim B-W, Jung K-W, Won Y-J, Oh JH, et al. Data on the characteristics and the survival of korean patients with colorectal cancer from the Korea central cancer registry. *Annals of Coloproctology.* 2013;29(4):144.
 31. Institute' NC. SEER* Explorer: an interactive website for SEER cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2022.
 32. De Rosa M, Pace U, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Izzo P, et al. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer. *Oncology reports.* 2015;34(3):1087-96.
 33. Chen S-P, Tsai S-T, Jao S-W, Huang Y-L, Chao Y-C, Chen Y-L, et al. Single nucleotide polymorphisms of the APC gene and colorectal cancer risk: a case-control study in Taiwan. *BMC Cancer.* 2006;6(1):83.
 34. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *Jama.* 2011;305(22):2304-10.

35. Enholm S, Hienonen T, Suomalainen A, Lipton L, Tomlinson I, Kärjä V, et al. Proportion and phenotype of MYH-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish colorectal cancer patients. *Am J Pathol*. 2003;163(3):827-32.
36. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(4):789-99.
37. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2018;19(6):758-67.
38. Zhang Y, Liu H, Li L, Ai M, Gong Z, He Y, et al. Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 10 cohort studies. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181852.
39. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology*. 2001;121(3):542-7.
40. Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo Y-F, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(23):1760-70.
41. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, Li C, Srivastava D, Robison LL, et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2552-8.
42. Rychter AM, Łykowska-Szuber L, Zawada A, Szymczak-Tomczak A, Ratajczak AE, Skoracka K, et al. Why Does Obesity as an Inflammatory Condition Predispose to Colorectal Cancer? *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(7):2451.
43. Kobiela J, Wieszczy P, Reguła J, Kamiński MF. Association of obesity with colonic findings in screening colonoscopy in a large population-based study. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(10):1538-46.
44. Ward BW, Clarke TC, Nugent CN, Schiller JS. Early release of selected estimates based on data from the 2015 National Health Interview Survey. *National Center for Health Statistics*. 2016;46.

45. O'keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016;13(12):691-706.
46. Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PloS one*. 2011;6(6):e20456.
47. Zhao Z, Feng Q, Yin Z, Shuang J, Bai B, Yu P, et al. Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(47):83306.
48. Kim E, Coelho D, Blachier F. Review of the association between meat consumption and risk of colorectal cancer. *Nutrition research*. 2013;33(12):983-94.
49. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1244-60.e16.
50. Wang X, Amitay E, Harrison TA, Banbury BL, Berndt SI, Brenner H, et al. Association Between Smoking and Molecular Subtypes of Colorectal Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(4).
51. Gram IT, Park SY, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. Smoking-Related Risks of Colorectal Cancer by Anatomical Subsite and Sex. *Am J Epidemiol*. 2020;189(6):543-53.
52. Chen K, Xia G, Zhang C, Sun Y. Correlation between smoking history and molecular pathways in sporadic colorectal cancer: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(3):3241.
53. Cheng J, Chen Y, Wang X, Wang J, Yan Z, Gong G, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *European Journal of Cancer Prevention*. 2015;24(1):6-15.
54. Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2017;31(5):561-8.
55. Ordóñez-Mena JM, Walter V, Schöttker B, Jenab M, O'Doherty MG, Kee F, et al. Impact of prediagnostic smoking and smoking cessation on colorectal cancer prognosis: a meta-

- analysis of individual patient data from cohorts within the CHANCES consortium. *Annals of Oncology*. 2018;29(2):472-83.
56. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis. *British journal of cancer*. 2015;112(3):580-93.
 57. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(23):2765-78.
 58. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose–response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology*. 2011;22(9):1958-72.
 59. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Bmj*. 2015;350.
 60. Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *European journal of epidemiology*. 2011;26:863-76.
 61. Wilkins T, McMechan D, Talukder A. Colorectal Cancer Screening and Prevention. *Am Fam Physician*. 2018;97(10):658-65.
 62. Jayasinghe M, Prathiraja O, Caldera D, Jena R, Coffie-Pierre JA, Silva MS, et al. Colon Cancer Screening Methods: 2023 Update. *Cureus*. 2023;15(4):e37509.
 63. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ (Online)*. 2014;348.
 64. Pan J, Xin L, Ma YF, Hu LH, Li ZS. Colonoscopy Reduces Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Patients With Non-Malignant Findings: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(3):355-65.
 65. Røksahm TE, Aagnes B, Hjartåker A, Langseth H, Bray FI, Larsen IK. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and

- meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer Prevention*. 2013;22(6):492-505.
66. Emilsson L, Holme Ø, Bretthauer M, Cook NR, Buring JE, Løberg M, et al. Systematic review with meta-analysis: the comparative effectiveness of aspirin vs. screening for colorectal cancer prevention. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;45(2):193-204.
 67. Rothwell PM, Wilson M, Elwin C-E, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9754):1741-50.
 68. Jung YS, Park CH, Eun CS, Park DI, Han DS. Statin use and the risk of colorectal adenoma: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(11):1823-30.
 69. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2184-92.
 70. Thosani N, Thosani SN, Kumar S, Nugent Z, Jimenez C, Singh H, et al. Reduced risk of colorectal cancer with use of oral bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(5):623-30.
 71. Cheung KS, Chan EW, Seto WK, Wong ICK, Leung WK. ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Are Associated With Lower Colorectal Cancer Risk. *Hypertension*. 2020;76(3):968-75.
 72. Makar GA, Holmes JH, Yang Y-X. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy and Colorectal Cancer Risk. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(2).
 73. Thompson PA, Ashbeck EL, Roe DJ, Fales L, Buckmeier J, Wang F, et al. Celecoxib for the Prevention of Colorectal Adenomas: Results of a Suspended Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(12).
 74. Currais P, Rosa I, Claro I. Colorectal cancer carcinogenesis: From bench to bedside. *World J Gastrointest Oncol*. 2022;14(3):654-63.
 75. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020;158(2):291-302.

76. Smit WL, Spaan CN, Johannes de Boer R, Ramesh P, Martins Garcia T, Meijer BJ, et al. Driver mutations of the adenoma-carcinoma sequence govern the intestinal epithelial global translational capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(41):25560-70.
77. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature*. 1992;359(6392):235-7.
78. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer research*. 1998;58(22):5248-57.
79. Duan BZ, Y.; Bai, J.; et al. . Colorectal Cancer: An Overview. 2022. In: *Gastrointestinal Cancers* [Internet] [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586003/>: Brisbane (AU): Exon Publications.
80. Wysocki W. Rak jelita grubego - przyczyny, objawy, leczenie i rokowania. *Medycyna Praktyczna* [Internet]. 2023.
81. Ciardiello F, Ciardiello D, Martini G, Napolitano S, Tabernero J, Cervantes A. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(4):372-401.
82. Rak jelita grubego (okrężnicy) https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakokreznicy.php
83. Stopień Zaawansowania raka jelita grubego <https://europacolompolska.pl/rak-jelita-grubego/getting-diagnosed-with-colorectal-cancer-introduction/>: EuropaColon Polska;
84. Nowotwór jelita grubego. Typy morfologiczne <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-jelita-grubego-typy-morfologiczne>: Krajowy Rejestr Nowotworów;
85. Nasierowska-Guttmejer AG, B. Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów. <https://pol-pat.pl/pliki/files/raporty.pdf>; 2013.
86. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000;47(2):251-5.
87. Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchows Arch*. 2003;442(2):99-106.

88. Ejtehad FT, A.; Ejtehad, F.; et al. . Częstość występowania polipów jelita grubego u poddawanych kolonoskopii objawowych pacjentów z różnych grup wiekowych. Próba określenia granicy wiekowej, od której należy wykonywać badania. *Pol Przegl Chir.* 2024;96(1):15-21.
89. Cooper GS, Chak A, Koroukian S. The polyp detection rate of colonoscopy: A national study of Medicare beneficiaries. *The American Journal of Medicine.* 2005;118(12):1413.e11-.e14.
90. Mitchell RA, Zhang C, Galorport C, Walker B, Telford J, Enns R. Characteristics of Patients with Colonic Polyps Requiring Segmental Resection. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:7046385.
91. Meseeha MA, M. . Colon Polyps. 2024. In: StatPearls [Internet] [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430761/>: StatPearls Publishing.
92. Niedzielska I, Orawczyk T, Krzysztof S, Ziaja K. Colon polyps and colon cancer. *Chirurgia Polska.* 2008;10:30-4.
93. Mróz A. Diagnostyka różnicowa zmian przedrakowych: polipy i zespoły polipowatości jelita (zespoły polipów uwarunkowane dziedzicznie). *Polish Journal of Pathology Supplement.* 2014:11-25.
94. Galupini F, Fassan M, Mastracci L, Gafa R, Lo Mele M, Lazzi S, et al. The histomorphological and molecular landscape of colorectal adenomas and serrated lesions. *Pathologica.* 2021;113(3):218-29.
95. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K. The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(18):1734-40.
96. Dubé C, Yakubu M, McCurdy BR, Lischka A, Koné A, Walker MJ, et al. Risk of Advanced Adenoma, Colorectal Cancer, and Colorectal Cancer Mortality in People With Low-Risk Adenomas at Baseline Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2017;112(12):1790-801.
97. Joo M, Shahsafaei A, Odze RD. Paneth cell differentiation in colonic epithelial neoplasms: evidence for the role of the Apc/beta-catenin/Tcf pathway. *Hum Pathol.* 2009;40(6):872-80.

98. Mahon M, Xu J, Yi X, Liu X, Gao N, Zhang L. Paneth Cell in Adenomas of the Distal Colorectum Is Inversely Associated with Synchronous Advanced Adenoma and Carcinoma. *Sci Rep*. 2016;6:26129.
99. Ueo T, Kashima K, Daa T, Kondo Y, Sasaki A, Yokoyama S. Immunohistochemical Analysis of Morules in Colonic Neoplasms: Morules Are Morphologically and Qualitatively Different from Squamous Metaplasia. *Pathobiology*. 2005;72(5):269-78.
100. Domoto, Terahata, Senoh, Sato, Aida, Tamai. Clear cell change in colorectal adenomas: its incidence and histological characteristics. *Histopathology*. 1999;34(3):250-6.
101. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system 2010.
102. Gschwantler M, Kriwanek S, Langner E, Göritzer B, Schrutka-Kölbl C, Brownstone E, et al. High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2002;14(2):183-8.
103. Ramji A. Villous Adenoma <https://emedicine.medscape.com/article/170283-overview?form=fpf#a22022> [
104. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg*. 2005;18(3):133-40.
105. East JE, Atkin WS, Bateman AC, Clark SK, Dolwani S, Ket SN, et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut*. 2017;66(7):1181-96.
106. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(1):65-81.
107. DiSario JA, Foutch PG, Mai HD, Pardy K, Manne RK. Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic, average-risk men. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(8):941-5.
108. Goldstein NS. Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens: a study of eight cases. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(1):132-45.

109. Torlakovic E, Snover DC. Sessile serrated adenoma: a brief history and current status. *Crit Rev Oncog*. 2006;12(1-2):27-39.
110. Ensari A, Bosman FT, Offerhaus GJ. The serrated polyp: getting it right! *J Clin Pathol*. 2010;63(8):665-8.
111. Mróz A. Analiza morfologiczna i czynniki predykcyjne występowania polipów ząbkowanych jelita grubego u uczestników Programu Badań Przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka jelita grubego w latach 2000-2004. Rozprawa na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 2013:1-68.
112. Haramis AP, Begthel H, van den Born M, van Es J, Jonkheer S, Offerhaus GJ, et al. De novo crypt formation and juvenile polyposis on BMP inhibition in mouse intestine. *Science*. 2004;303(5664):1684-6.
113. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50(1):113-30.
114. Iwabuchi M, Sasano H, Hiwatashi N, Masuda T, Shimosegawa T, Toyota T, et al. Serrated adenoma: a clinicopathological, DNA ploidy, and immunohistochemical study. *Anticancer Res*. 2000;20(2b):1141-7.
115. Iino H, Jass JR, Simms LA, Young J, Leggett B, Ajioka Y, et al. DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer? *J Clin Pathol*. 1999;52(1):5-9.
116. Yantiss RK. Serrated colorectal polyps and the serrated neoplastic pathway: Emerging concepts in colorectal carcinogenesis. *Current Diagnostic Pathology*. 2007;13(6):456-66.
117. Rutter MD, East J, Rees CJ, Cripps N, Docherty J, Dolwani S, et al. British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England post-polypectomy and post-colorectal cancer resection surveillance guidelines. *Gut*. 2020;69(2):201-23.
118. Barancin C, Pickhardt PJ, Kim DH, Spier B, Lindstrom M, Reichelderfer M, et al. Prospective blinded comparison of polyp size on computed tomography colonography and endoscopic colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(5):443-5.

119. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020;52(8):687-700.
120. Johnson G, Helewa R, Moffatt DC, Coneys JG, Park J, Hyun E. Colorectal polyp classification and management of complex polyps for surgeon endoscopists. *Can J Surg*. 2023;66(5):E491-e8.
121. Brzozowski T, Bartnik W, Skrzydło-Radomańska B, wsp i. Choroby jelita grubego. In: Gajewski P, editor. *Interna Szczeklika 2021*. Kraków: Medycyna Praktyczna.; 2021. p. 1098,9.
122. Oka S, Tanaka S, Kanao H, Oba S, Chayama K. Therapeutic strategy for colorectal laterally spreading tumor. *Dig Endosc*. 2009;21 Suppl 1:S43-6.
123. Myung DS, Kweon SS, Lee J, Shin IS, Kim SW, Seo GS, et al. Clinicopathological features of laterally spreading colorectal tumors and their association with advanced histology and invasiveness: An experience from Honam province of South Korea: A Honam Association for the Study of Intestinal Diseases (HASID). *PLoS One*. 2017;12(10):e0184205.
124. Zhao X, Zhan Q, Xiang L, Wang Y, Wang X, Li A, et al. Clinicopathological characteristics of laterally spreading colorectal tumor. *PLoS One*. 2014;9(4):e94552.
125. Tanaka S, Terasaki M, Hayashi N, Oka S, Chayama K. Warning for unprincipled colorectal endoscopic submucosal dissection: accurate diagnosis and reasonable treatment strategy. *Dig Endosc*. 2013;25(2):107-16.
126. Kimza H, Jackowska J, M. W. Zastosowanie NBI – wąskopasmowej endoskopii lupowej do oceny krtani. *Otolaryngol Pol*, . 2018;72:1-3.
127. Tanaka S, Sano Y. Aim to unify the narrow band imaging (NBI) magnifying classification for colorectal tumors: current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th Annual Meeting of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. *Digestive Endoscopy*. 2011;23:131-9.
128. Sano Y, Tanaka S, Kudo s-e, Saito S, Matsuda T, Wada Y, et al. NBI magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team (JNET). *Digestive Endoscopy*. 2016;28:n/a-n/a.

129. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. Wiley Online Library; 2010. p. 544-73.
130. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Ballegooijen Mv, Hankey BF, et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. New England Journal of Medicine. 2012;366(8):687-96.
131. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Cancer in Poland in 2017. Warsaw: Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology; 2019.
132. Menon G, Recio-Boiles A, Lotfollahzadeh S, Cagır B. Colon Cancer. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2024.
133. Stauffer CMP, C. . Colonoscopy. 2024. In: StatPearls [Internet] [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559274/>: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
134. Liang P, Zhu B, Ren XC, Lyu D, Cheng M, Gao JB. Gastric morphological type: A supplementary addition for the evaluation of gastric cancer. Oncol Lett. 2023;25(5):178.
135. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2021;22(8):1081-92.
136. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. New England Journal of Medicine. 2007;357(18):1810-20.
137. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. Bmj. 2000;321(7260):531-5.
138. Singh M, Morris VK, Bandey IN, Hong DS, Kopetz S. Advancements in combining targeted therapy and immunotherapy for colorectal cancer. Trends in Cancer. 2024;10(7):598-609.

139. Yan W, Qiu L, Yang M, Xu A, Ma M, Yuan Q, et al. CXCL10 mediates CD8+ T cells to facilitate vessel normalization and improve the efficacy of cetuximab combined with PD-1 checkpoint inhibitors in colorectal cancer. *Cancer Letters*. 2023;567:216263.
140. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019;16(6):361-75.
141. Zegarski W. Standardowe procedury chirurgiczne w leczeniu nowotworów okrężnicy, odbytnicy i odbytu. *Polish Journal of Pathology Supplement*. 2014:32-6.
142. Balbaa MA, Elkady N, Abdelrahman EM. Predictive Factors of Positive Circumferential and Longitudinal Margins in Early T3 Colorectal Cancer Resection. *International Journal of Surgical Oncology*. 2020;2020(1):6789709.
143. Koh FH, Tan K-K. Complete mesocolic excision for colon cancer: is it worth it? *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2019;10(6):1215-21.
144. Kropieniewicz J. Leczenie operacyjne raka jelita grubego i odbytnicy. *Chirurgia po Dyplomie*. 2021;o6.
145. Park I, Choi G-S, Kang BM, Lim Kh, Jun S. Lymph Node Metastasis Patterns in Right-Sided Colon Cancers: Is Segmental Resection of These Tumors Oncologically Safe? *Annals of surgical oncology*. 2009;16:1501-6.
146. Szawłowski AW. The use of the large bowel for reconstruction of other organs. *Nowa Medycyna*. 2023;4:121-36.
147. Balla A, Saraceno F, Rullo M, Morales-Conde S, Targarona Soler EM, Di Saverio S, et al. Protective ileostomy creation after anterior resection of the rectum: Shared decision-making or still subjective? *Colorectal Dis*. 2023;25(4):647-59.
148. Coccolini F, Catena F, Pisano M, Gheza F, Fagiuoli S, Di Saverio S, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2015;18:196-204.
149. Jaschinski T, Mosch CG, Eikermann M, Neugebauer EA, Sauerland S. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):Cd001546.

150. Lau WY, Leung KL, Kwong KH, Davey IC, Robertson C, Dawson JJ, et al. A randomized study comparing laparoscopic versus open repair of perforated peptic ulcer using suture or sutureless technique. *Ann Surg.* 1996;224(2):131-8.
151. Nienhüser H, Heger P, Schmitz R, Kulu Y, Diener MK, Klose J, et al. Short- and Long-Term Oncological Outcome After Rectal Cancer Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Open Versus Laparoscopic Rectal Cancer Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(8):1418-33.
152. Pędziwiatr M, Małczak P, Mizera M, Witowski J, Torbicz G, Major P, et al. There is no difference in outcome between laparoscopic and open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis on short- and long-term oncologic outcomes. *Tech Coloproctol.* 2017;21(8):595-604.
153. Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, Boller AM, George VV, Abbas MA, et al. Disease-free Survival and Local Recurrence for Laparoscopic Resection Compared With Open Resection of Stage II to III Rectal Cancer: Follow-up Results of the ACOSOG Z6051 Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2019;269(4):589-95.
154. Maria A, Lieske B. Colostomy Care. [Updated 2023 May 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560503/>.
155. Allievi N, Ceresoli M, Fugazzola P, Montori G, Coccolini F, Ansaloni L. Endoscopic Stenting as Bridge to Surgery versus Emergency Resection for Left-Sided Malignant Colorectal Obstruction: An Updated Meta-Analysis. *International Journal of Surgical Oncology.* 2017;2017(1):2863272.
156. Fazeli MS, Keramati MR. Rectal cancer: a review. *Med J Islam Repub Iran.* 2015;29:171.
157. Aiken T, Hu CY, Uppal A, Francescatti AB, Fournier KF, Chang GJ, et al. Peritoneal recurrence after resection for Stage I-III colorectal cancer: A population analysis. *J Surg Oncol.* 2023;127(4):678-87.
158. Wo JY, Anker CJ, Ashman JB, Bhadkamkar NA, Bradfield L, Chang DT, et al. Radiation Therapy for Rectal Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology.* 2021;11(1):13-25.

159. Suwiński R, Zeman M, Dębosz-Suwińska I, Idasiak A. Short-course radiotherapy as part of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer – a new standard? *Nowotwory*. 2022;7(6):428-33.
160. Hong TS, Kachnic LA. Preoperative chemoradiotherapy in the management of localized rectal cancer: the new standard. *Gastrointest Cancer Res*. 2007;1(2):49-56.
161. Santiago I, Figueiredo N, Parés O, Matos C. MRI of rectal cancer—relevant anatomy and staging key points. *Insights into Imaging*. 2020;11(1):100.
162. Lee M, Gibbs P, Wong R. Multidisciplinary Management of Locally Advanced Rectal Cancer--An Evolving Landscape? *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(4):251-61.
163. van de Velde CJ, Boelens PG, Borras JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):1.e-.e34.
164. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet*. 2018;391(10139):2537-45.
165. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(8):583-96.
166. Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Annals of surgery*. 2007;246(5):693-701.
167. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9666):811-20.
168. Lacy AM, Tasende MM, Delgado S, Fernandez-Hevia M, Jimenez M, De Lacy B, et al. Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Outcomes after 140 Patients. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):415-23.

169. Piątkowski J, Jagielski M, Szeliga J, Nowak M, Jackowski M. Transanal total mesorectal excision (TaTME) in rectal cancer treatment within an expert center. *Scientific Reports*. 2023;13(1):17084.
170. Kopeć J, Klimaszewska K. Stomia – wskazania i powikłania po wyłonieniu. In: Jankowiak B, Kowalewska B, Krajewska-Kułak E, editors. *Promocja, edukacja zdrowotna oraz profilaktyka w naukach medycznych Tom IX*. https://www.umb.edu.pl/wnoz/o_wydziale/monografie_pracownikow_wnz: Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; 2023. p. 200.
171. Banaszekiewicz Z, Woda Ł P, Zwoliński T, Tojek K, Jarmocik P, Jawień A. Intestinal stoma in patients with colorectal cancer from the perspective of 20-year period of clinical observation. *Prz Gastroenterol*. 2015;10(1):23-7.
172. Burghgraef TA, Geitenbeek RTJ, Broekman M, Hol JC, Hompes R, Consten ECJ. Permanent stoma rate and long-term stoma complications in laparoscopic, robot-assisted, and transanal total mesorectal excisions: a retrospective cohort study. *Surg Endosc*. 2024;38(1):105-15.
173. MacDonald S, Wong L-S, John-Charles R, McKee T, Quasim T, Moug S. The impact of intestinal stoma formation on patient quality of life after emergency surgery—A systematic review. *Colorectal Disease*. 2023;25(7):1349-60.
174. Ketterer SN, Leach MJ, Fraser C. Factors Associated With Quality of Life Among People Living With a Stoma in Nonmetropolitan Areas. *Nurs Res*. 2021;70(4):281-8.
175. Pan H-D, Peng Y-F, Wang L, Li M, Yao Y-F, Zhao J, et al. Risk factors for nonclosure of a temporary defunctioning ileostomy following anterior resection of rectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2016;59(2):94-100.
176. den Dulk M, Smit M, Peeters KC, Kranenbarg EM-K, Rutten HJ, Wiggers T, et al. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. *The lancet oncology*. 2007;8(4):297-303.
177. Alkatout I, Mechler U, Mettler L, Pape J, Maass N, Biebl M, et al. The Development of Laparoscopy-A Historical Overview. *Front Surg*. 2021;8:799442.

178. Shinya H, Wolff W. Flexible colonoscopy. *Cancer*. 1976;37(S1):462-70.
179. Ichkhanian Y, Zuchelli T, Watson A, Piraka C. Evolving management of colorectal polyps. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2021;14:26317745211047010.
180. Kamal F, Khan MA, Lee-Smith W, Sharma S, Acharya A, Farooq U, et al. Cold snare versus cold forceps polypectomy for endoscopic resection of diminutive polyps: meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2023;98(1):7-18.e4.
181. Chandrasekhara V, Kumta NA, Abu Dayyeh BK, Bhutani MS, Jirapinyo P, Krishnan K, et al. Endoscopic polypectomy devices. *VideoGIE*. 2021;6(7):283-93.
182. Gordon SR, Eichenwald LS, Systrom HK. Endoscopic techniques for management of large colorectal polyps, strictures and leaks. *Surgery Open Science*. 2024;20:156-68.
183. Chang LC, Shun CT, Hsu WF, Tu CH, Chen CC, Wu MS, et al. Risk of delayed bleeding before and after implementation of cold snare polypectomy in a screening colonoscopy setting. *Endosc Int Open*. 2019;7(2):E232-e8.
184. Young E, Ruszkiewicz A, Singh R. Gastrointestinal: A case of cold-snare polypectomy perforation: Avoiding this rare complication. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2022;37(4):607-.
185. Kimoto Y, Sakai E, Inamoto R, Kurebayashi M, Takayanagi S, Hirata T, et al. Safety and Efficacy of Cold Snare Polypectomy Without Submucosal Injection for Large Sessile Serrated Lesions: A Prospective Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(2):e132-e8.
186. Thiruvengadam SS, Fung BM, Barakat MT, Tabibian JH. Endoscopic Mucosal Resection: Best Practices for Gastrointestinal Endoscopists. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022;18(3):133-44.
187. Dolz-Abadía C, Vilella-Martorell A. Submucosal chromoendoscopy. A technique that highlights epithelia and differentiates histological components, and renders colon polypectomy easier and safer. . *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107:430-5.
188. Auriemma F, Sferrazza S, Bianchetti M, Savarese MF, Lamonaca L, Paduano D, et al. From advanced diagnosis to advanced resection in early neoplastic colorectal lesions: Never-ending and trending topics in the 2020s. *World J Gastrointest Surg*. 2022;14(7):632-55.

189. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(3):270-97.
190. Arezzo A, Matsuda T, Rembacken B, Miles WFA, Coccia G, Saito Y. Piecemeal mucosectomy, submucosal dissection or transanal microsurgery for large colorectal neoplasm. *Colorectal Disease*. 2015;17(s1):44-51.
191. Harlow C, Sivananthan A, Ayaru L, Patel K, Darzi A, Patel N. Endoscopic submucosal dissection: an update on tools and accessories. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 2020;13:2631774520957220.
192. Kanzaki H, Ishihara R, Ohta T, Nagai K, Matsui F, Yamashina T, et al. Randomized Study of Two Endo-knives for Endoscopic Submucosal Dissection of Esophageal Cancer. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108.
193. Kamitani Y, Nonaka K, Misumi Y, Isomoto H. Safe and Efficient Procedures and Training System for Endoscopic Submucosal Dissection. *J Clin Med*. 2023;12(11).
194. Polymeros D, Kotsalidis G, Triantafyllou K, Karamanolis G, Ioannis P, Ladas S. Comparative performance of novel solutions for submucosal injection in porcine stomachs: An ex vivo study. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42:226-9.
195. Maione F, Chini A, Aprea G, Dinuzzi VP, De Palma GD. Indication and results of endoscopic submucosal dissection for right located lateral spreading tumors. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*. 2020;6.
196. Yang D, Othman M, Draganov PV. Endoscopic Mucosal Resection vs Endoscopic Submucosal Dissection For Barrett's Esophagus and Colorectal Neoplasia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(6):1019-28.
197. Libanio D, Pimentel-Nunes P, Bastiaansen B, Bisschops R, Bourke M, Deprez P, et al. Endoscopic submucosal dissection techniques and technology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy*. 2023;55.
198. Sakamoto T, Saito Y, Fukunaga S, Nakajima T, Matsuda T. Learning curve associated with colorectal endoscopic submucosal dissection for endoscopists experienced in gastric endoscopic submucosal dissection. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(10):1307-12.

199. Aepli P, Criblez D, Baumeler S, Borovicka J, Frei R. Endoscopic full thickness resection (EFTR) of colorectal neoplasms with the Full Thickness Resection Device (FTRD): Clinical experience from two tertiary referral centers in Switzerland. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(3):463-70.
200. Didden P, van Eijck van Heslinga RAH, Schwartz MP, Arensman LR, Vleggaar FP, de Graaf W, et al. Relevance of polyp size for primary endoscopic full-thickness resection of suspected T1 colorectal cancers. *Endoscopy.* 2022;54(11):1062-70.
201. Høgh A, Deding U, Bjørsum-Meyer T, Buch N, Baatrup G. Endoscopic full-thickness resection (eFTR) in colon and rectum: indications and outcomes in the first 37 cases in a single center. *Surgical Endoscopy.* 2022;36.
202. Bucalau AM, Lemmers A, Arvanitakis M, Blero D, Neuhaus H. Endoscopic Full-Thickness Resection of a Colonic Lateral Spreading Tumor. *Dig Dis.* 2018;36(3):252-6.
203. Saclarides TJ. Transanal Endoscopic Microsurgery. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015;28(3):165-75.
204. Šemanjski K, Lužaić K, Brkić J. Current Surgical Methods in Local Rectal Excision. *Gastrointestinal Tumors.* 2024;10(1):44-56.
205. Noh GT. Surgical Techniques for Transanal Local Excision for Early Rectal Cancer. *The Ewha Medical Journal.* 2023;46(s1):e26.
206. Jiang S, Zarrin A, Shahidi N. T1 colorectal cancer management in the era of minimally invasive endoscopic resection. *World Journal of Gastrointestinal Oncology.* 2024;16:2284-94.
207. Ahmed Y, Othman M. EMR/ESD: Techniques, Complications, and Evidence. *Current Gastroenterology Reports.* 2020;22(8):1-12.
208. Nishimura M. ESD and Pit Pattern Diagnosis: Lessons from a Japanese Endoscopist Working in the United States. *Clinics in colon and rectal surgery.* 2020;33(6):329-34.
209. Steinbrück I, Faiss S, Dumoulin FL, Oyama T, Pohl J, von Hahn T, et al. Learning curve of endoscopic submucosal dissection (ESD) with prevalence-based indication in unsupervised Western settings: a retrospective multicenter analysis. *Surg Endosc.* 2023;37(4):2574-86.

210. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007;147(8):573-7.
211. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, Bhandari P, Bisschops R, Bourke MJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy*. 2022;54(6):591-622.
212. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*. 2020;32(2):219-39.
213. Kierstan A, Konecki T, Jabłonowski Z. Ocena powikłań po operacjach laparoskopowych nowotworów nerek wg klasyfikacji Clavien-Dindo. *Pol Przegl Chir* 2020;92(2):7-11.
214. Szyłberg Ł, Janiczek M, Popiel A, Marszałek A. Serrated polyps and their alternative pathway to the colorectal cancer: a systematic review. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:573814.
215. Society AC. Cancer Mortality Still Declining, but Progress Threatened by Increasing Incidence as Projected New Cancer Cases Top Two Million for 2024 <https://pressroom.cancer.org/acs-cff-20242024> [
216. Longcroft-Wheaton G, Bhandari M, Alkandari A, Bhandari P. Recent advances in the management of large and complex colonic polyps. *F1000Res*. 2018;7:304.
217. Forbes N, Elhanafi SE, Al-Haddad MA, Thosani NC, Draganov PV, Othman MO, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on endoscopic submucosal dissection for the management of early esophageal and gastric cancers: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc*. 2023;98(3):271-84.
218. Spychalski M, Winter K, Włodarczyk M, Włodarczyk J, Dąbrowski I, Małecka-Wojcieszko E, Dziński A, et al. Risk Stratification of Endoscopic Submucosal Dissection in Colon Tumors. *J Clin Med*. 2022;11(6).

219. Russo P, Barbeiro S, Awadie H, Libânio D, Dinis-Ribeiro M, Bourke M. Management of colorectal laterally spreading tumors: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy International Open*. 2019;07(02):E239-E59.
220. Saito Y, Yamada M, So E, Abe S, Sakamoto T, Nakajima T, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Technical advantages compared to endoscopic mucosal resection and minimally invasive surgery. *Digestive Endoscopy*. 2014;26:52-61.
221. Rönnow C-F, Uedo N, Toth E, Thorlacius H. Endoscopic submucosal dissection of 301 large colorectal neoplasias: outcome and learning curve from a specialized center in Europe. *Endoscopy international open*. 2018;6(11):E1340-E8.
222. Kwon CI, Kim G, Chung IK, Kim WH, Ko KH, Hong SP, et al. Endoscopic Submucosal Dissection Using a Novel Versatile Knife: An Animal Feasibility Study (with Video). *Clin Endosc*. 2014;47(6):544-54.
223. Pimingstorfer P, Biebl M, Gregus M, Kurz F, Schoefl R, Shamiyeh A, et al. Endoscopic Submucosal Dissection in the Upper Gastrointestinal Tract and the Need for Rescue Surgery-A Multicenter Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(21).
224. Conio M, Repici A, Demarquay J-F, Blanchi S, Dumas R, Filiberti R. EMR of large sessile colorectal polyps. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;60:234-41.
225. Spychalski M, Skulimowski A, Dziki A, Saito Y. Colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) in the West - when can satisfactory results be obtained? A single-operator learning curve analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(12):1442-52.
226. Jeon HH, Lee HS, Youn YH, Park JJ, Park H. Learning curve analysis of colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) for laterally spreading tumors by endoscopists experienced in gastric ESD. *Surg Endosc*. 2016;30(6):2422-30.
227. Khalaf MA, Ayoub F, Staggers KA, El-Haj JW, Jawaid S, Othman MO. Learning curve for endoscopic submucosal dissection (ESD) in the United States: Large, untutored, single-operator experience. *Endosc Int Open*. 2024;12(7):E905-E13.
228. Lim XC, Nistala KRY, Ng CH, Lin SY, Tan DJH, Ho KY, et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal polyps: A meta-analysis and meta-regression with single arm analysis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(25):3925-39.

229. Takizawa K, Ono H, Hasuike N, Takashima A, Minashi K, Boku N, et al. A nonrandomized, single-arm confirmatory trial of expanded endoscopic submucosal dissection indication for undifferentiated early gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG1009/1010). *Gastric Cancer*. 2021;24(2):479-91.
230. De Ceglie A, Hassan C, Mangiavillano B, Matsuda T, Saito Y, Ridola L, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;104:138-55.
231. Yada T, Yokoi C, Uemura N. The current state of diagnosis and treatment for early gastric cancer. *Diagn Ther Endosc*. 2013;2013:241320.
232. Rubio C, Nesi G, Messerini L, Zampi G, Mandai K, Itabashi M, et al. The Vienna classification applied to colorectal adenomas. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2006;21:1697-703.
233. Bryant CL, Lunniss PJ, Knowles CH, Thaha MA, Chan CL. Anterior resection syndrome. *The lancet oncology*. 2012;13(9):e403-e8.
234. Pieniowski EHA, Nordenvall C, Palmer G, Johar A, Tumlin Ekelund S, Lagergren P, et al. Prevalence of low anterior resection syndrome and impact on quality of life after rectal cancer surgery: population-based study. *BJS Open*. 2020;4(5):935-42.
235. Giglia MD, Stein SL. Overlooked Long-Term Complications of Colorectal Surgery. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019;32(3):204-11.
236. Topdagi O, Timuroglu A. Eighteen Years' Retrospective Review of Colorectal Cancer Cases in Eastern Population. *Eurasian J Med*. 2018;50(1):19-22.
237. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2009;22(04):191-7.
238. Abrams JS, Reines HD. Increasing incidence of right-sided lesions in colorectal cancer. *American Journal of Surgery*. 1979;137(4):522-6.
239. Kemper G, Turan AS, Schoon EJ, Schrauwen RWM, Epping LSM, Gerges C, et al. Endoscopic techniques to reduce recurrence rates after colorectal EMR: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2021;35(10):5422-9.

240. Saito Y, Ono A, Jiménez-García V, Mizuguchi Y, Hisada I, Takamaru H, et al. Diagnosis and treatment of colorectal tumors: Differences between Japan and the West and future prospects. *DEN Open*. 2021;2.
241. Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2014;46(05):388-402.
242. Santos CEOd, Nader LA, Scherer C, Furlan RG, Sanmartin IDA, Pereira-Lima JC. Small as well as large colorectal lesions are effectively managed by endoscopic mucosal resection technique. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2022;59.
243. Jacques J, Schaefer M, Wallenhorst T, Rösch T, Lépilliez V, Chaussade S, et al. Endoscopic En Bloc Versus Piecemeal Resection of Large Nonpedunculated Colonic Adenomas: A Randomized Comparative Trial. *Ann Intern Med*. 2024;177(1):29-38.
244. Wang TJ, Aihara H. Endoscopic submucosal dissection of neoplastic lesions of the colon: clinical application and techniques. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*. 2023;8.
245. Shin J, Kim ER, Jang HJ, Baek DH, Yang DH, Lee BI, et al. Long-term prognosis of curative endoscopic submucosal dissection for early colorectal cancer according to submucosal invasion: a multicenter cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):417.
246. Yamaguchi H, Fukuzawa M, Kawai T, Muramatsu T, Matsumoto T, Uchida K, et al. Significance of rescue hybrid endoscopic submucosal dissection in difficult colorectal cases. *Clin Endosc*. 2023;56(6):778-89.
247. Meier B, Stritzke B, Kuellmer A, Zervoulakos P, Huebner GH, Repp M, et al. Efficacy and Safety of Endoscopic Full-Thickness Resection in the Colorectum: Results From the German Colonic FTRD Registry. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(12):1998-2006.
248. Oda I, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S. Complications of gastric endoscopic submucosal dissection. *Digestive Endoscopy*. 2013;25:71-8.
249. Çolak Ş, Gürbulak B, Çakar E, Bektaş H. Resection of Mucosal and Submucosal Gastrointestinal Lesions and a Double Endoscope Experience. *Jsls*. 2019;23(1).

250. Okada K, Yamamoto Y, Kasuga A, Omae M, Kubota M, Hirasawa T, et al. Risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm. *Surgical endoscopy*. 2011;25:98-107.
251. Sun J, Xie X, Liu Y, Hao X, Yang G, Zhang D, et al. Complications after endoscopic submucosal dissection for early colorectal cancer (Review). *Oncol Lett*. 2023;25(6):264.
252. Arimoto J, Higurashi T, Chiba H, Misawa N, Yoshihara T, Kato T, et al. Continued use of a single antiplatelet agent does not increase the risk of delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018;63:218-27.
253. Milano RV, Viale E, Bartel MJ, Notaristefano C, Testoni PA. Resection outcomes and recurrence rates of endoscopic submucosal dissection (ESD) and hybrid ESD for colorectal tumors in a single Italian center. *Surg Endosc*. 2018;32(5):2328-39.
254. Oka S, Tanaka S, Kaneko I, Mouri R, Hirata M, Kawamura T, et al. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;64(6):877-83.
255. Rashid MU, Alomari M, Afraz S, Erim T. EMR and ESD: Indications, techniques and results. *Surgical Oncology*. 2022;43:101742.
256. Iwatsubo T, Takeuchi Y, Yamasaki Y, Nakagawa K, Arao M, Ohmori M, et al. Differences in Clinical Course of Intraprocedural and Delayed Perforation Caused by Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Neoplasms: A Retrospective Study. *Digestive Diseases*. 2018;37:1-10.
257. Akintoye E, Kumar N, Aihara H, Nas H, Thompson CC. Colorectal endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2016;4(10):E1030-e44.
258. Yamamoto K, Shimoda R, Ogata S, Hara M, Ito Y, Tominaga N, et al. Perforation and Postoperative Bleeding Associated with Endoscopic Submucosal Dissection in Colorectal Tumors: An Analysis of 398 Lesions Treated in Saga, Japan. *Intern Med*. 2018;57(15):2115-22.

259. Silva GLR, de Moura EGH, Bernardo WM, de Castro VL, Morais C, Baba ER, et al. Endoscopic versus surgical resection for early colorectal cancer— a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2015;7(3):326-35.
260. Kim KE, Lee YJ, Lee JY, Jeong WK, Baek SK, Bae SU. Minimally invasive treatments for early colorectal cancer: comparison of endoscopic resection and laparoscopic surgery. *Korean J Clin Oncol*. 2022;18(1):47-55.
261. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, et al. Efficacy and adverse events of emr and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: A meta-analysis of studies comparing emr and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;81(3):583-95.
262. Bialek A, Pertkiewicz J, Karpinska K, Marlicz W, Bielicki D, Starzynska T. Treatment of large colorectal neoplasms by endoscopic submucosal dissection: a European single-center study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014;26(6):607-15.

10. Spis rycin

- Rycina 1.** Budowa jelita grubego.
- Rycina 2.** Morfologia zmian polipowatych z wyszczególnieniem ich podtypów.
- Rycina 3.** Podtypy poszczególnych zmian typu LST.
- Rycina 4.** Podtypy polipów zgodnie z klasyfikacją NICE.
- Rycina 5.** Klasyfikacja JNET.
- Rycina 6 A-C.** Kolejne etapy zabiegu polipektomii endoskopowej „na zimno”.
- Rycina 7. A-D.** Zabieg mukozektomii endoskopowej.
- Rycina 8 A-D.** Kolejne etapy zabiegu endoskopowej dyssekcji podśluzowej.
- Rycina 9 A-D.** Kolejne etapy zabiegu pełnościennej resekcji endoskopowej.
- Rycina 10.** Proces podejmowania decyzji dotyczącej wyboru techniki resekcji zmiany w obrębie jelita grubego.
- Rycina 11 A-D.** Kolejne etapy zabiegu resekcji techniką ESD dużej zmiany w obrębie odbytnicy.
- Rycina 12 A-D.** Resekcja małej zmiany typu LST zlokalizowanej w esicy.
- Rycina 13 A-C.** Zmiana LST-G typu mieszanego zlokalizowana w dystalnej odbytnicy.
- Rycina 14 A-E.** Zmiany usunięte z jelita grubego przed przekazaniem do badania histopatologicznego.
- Rycina 15 A-B.** Krwawienie z naczynia w łoży po zabiegu ESD w drugiej dobie.
- Rycina 16 A-D.** Perforacja z krwawieniem rozpoznana w drugiej dobie po zabiegu ESD.

11. Spis tabel

- Tabela 1.** Częstość występowania różnych typów gruczolaków i ryzyko transformacji nowotworowej.
- Tabela 2.** Klasyfikacja powikłań za pomocą skali Clavien Dindo.
- Tabela 3.** Ogólna charakterystyka pacjentów włączonych do badania.
- Tabela 4.** Porównanie grup pacjentów z RJG i zmianami niezłośliwymi.
- Tabela 5.** Zależność pomiędzy klasyfikacją zmiany a prawdopodobieństwem wystąpienia RJG.
- Tabela 6.** Analiza wpływu analizowanych parametrów na sukces zabiegu.
- Tabela 7.** Analiza jednoczynnikowa wpływu przeprowadzenia badania histopatologicznego przed zabiegiem oraz rodzaju zabiegu na prawdopodobieństwo braku sukcesu terapeutycznego.
- Tabela 8.** Analiza dwuczynnikowa wpływu przeprowadzenia badania histopatologicznego przed zabiegiem oraz rodzaju zabiegu na prawdopodobieństwo braku sukcesu terapeutycznego.
- Tabela 9.** Analiza wpływu badanych czynników na występowanie powikłań
- Tabela 10.** Analiza jedno- i wieloczynnikowa korelacji pomiędzy różnymi typami zmian i występowaniem powikłań.
- Tabela 11.** Analiza wpływu badanych elementów na wystąpienie krwawienia po zabiegu.
- Tabela 12.** Analiza wpływu badanych elementów na wystąpienie perforacji podczas zabiegu.
- Tabela 13.** Podsumowanie powikłań z podziałem na rodzaj zastosowanego leczenia.
- Tabela 14.** Analiza korelacji pomiędzy analizowanymi parametrami.

12. Spis wykresów

Wykres 1. Częstość występowania RJG w różnych częściach jelita grubego.

Wykres 2. Częstość występowania RJG w różnych mikroskopowo typach zmian.

Wykres 3. Częstość występowania RJG w różnych typach zmian (klasyfikacja paryska).