

## Profilaktyka raka jelita grubego *Prevention of colorectal cancer*

Magdalena Siepsiak<sup>1</sup>, Anna Połom<sup>2</sup>, Krystian Adrych<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Urologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

### Streszczenie

Rak jelita grubego jest w jednym z najczęściej występujących nowotworów. Na jego powstawanie mają wpływ czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Działania profilaktyczne obejmują chemoprewencję i badania przesiewowe. Do pierwszej grupy zaliczamy stosowanie kwasu acetylosalicylowego, dietę, aktywność fizyczną, rezygnację z alkoholu i palenia papierosów oraz stosowanie hormonalnej terapii zastępczej w okresie pomenopauzalnym. Wśród badań przesiewowych znajdują się testy na krew utajoną w kale, badanie DNA w stolcu, fiberosigmoidoskopia, kolonoskopia wirtualna, endoskopia kapsułkowa oraz kolonoskopia. W Polsce realizowany jest Program Badań Przesiewowych dla wczesnego wykrywania raka jelita grubego przy pomocy kolonoskopii. (*Farm Współ* 2015; 8: 1-5)

*Słowa kluczowe: rak jelita grubego, polipy ząbkowane, screening, chemoprewencja, śmiertelność*

### Summary

Colon cancer is one of the most common cancers. Its presence depends on genetic and environmental factors. Preventive actions include chemoprevention and screening tests. The first group includes aspirin intake, diet, physical activity, alcohol abstinence, smoking cessation and hormone replacement therapy during postmenopausal period. Screening tests include fecal occult blood tests, stool DNA testing, flexible sigmoidoscopy, virtual colonoscopy, capsule endoscopy and colonoscopy. In Poland Screening Programme for early detection of colorectal cancer with the usage of colonoscopy is being realized. (*Farm Współ* 2015; 8: 1-5)

*Keywords: colorectal cancer, serrated polyps, screening tests, chemoprevention, mortality*

### Epidemiologia raka jelita grubego

Rak jelita grubego jest trzecim najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn oraz drugim pod względem częstości u kobiet [1]. Liczba zachorowań na raka jelita grubego (nowotwór w obrębie okrężnicy, odbytnicy i odbytu) w Polsce, w 2011 r. wynosiła 16 216 przypadków, a liczba zgonów 10 663, co obrazuje skalę problemu oraz niezadowalające wyniki leczenia [2].

Najwyższa zachorowalność na raka jelita grubego występuje w Australii, Nowej Zelandii, Północnej Ameryce oraz w Europie, natomiast najrzadziej nowotwór ten rozwija się u mieszkańców Południowo-Środkowej Azji oraz w Afryce [3]. Różnice w częstości

zachorowania wiązać można z różną podatnością genetyczną, czynnikami środowiskowymi oraz dietą. Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego znacznie wzrasta w populacji pomiędzy 40 a 50 rokiem życia oraz wzrasta stopniowo w kolejnych dekadach życia [4]. Coraz częściej rak jelita grubego lokalizuje się w prawej części jelita, w szczególności w kątnicy i jest to tendencja ogólnoświatowa [5].

### Czynniki ryzyka rozwoju raka jelita grubego

Czynniki ryzyka rozwoju tego nowotworu podzielić można na genetyczne i środowiskowe, przy czym zaznaczyć należy, iż większość raków jelita grubego

to nowotwory sporadyczne, a nieuwarunkowane genetycznie. Wśród zaburzeń genetycznych, które w większości dziedziczone są w sposób autosomalny dominujący wyróżniamy zespoły polipowatości rodzinnej oraz zespół Lyncha, czyli dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (HNPCC-hereditary nonpoliposis colorectal cancer). Stanowią one do 5% wszystkich przypadków raka jelita grubego [6]. W zespołach polipowatości rodzinnej liczba polipów w jelicie grubym przekracza 100. W rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (FAP - *familial adenomatous polyposis*) polipy jelita grubego jak również żołądka oraz dwunastnicy pojawiają się już w dzieciństwie. Objawy choroby ujawniają się przeciętnie około 16 roku życia, a rak rozwija się u większości nieleczonych chorych do 45 roku życia. Istnieją również odmiany FAP takie jak zespół Gardera, czyli FAP, kostniaki, zmiany w siatkówce oraz nowotwory tkanek miękkich czy zespół Turcota - FAP i nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. Wszystkie te zespoły uwarunkowane są mutacjami genu APC lub MUTYH.

Zespół Lyncha występuje częściej niż zespoły polipowatości rodzinnej i odpowiada za około 3% raków jelita grubego. Przekazywany jest jako cecha autosomalna dominująca. Jego przyczyną jest mutacja genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA, najczęściej hMLH1, hMSH2, hMSH6 oraz PMS2. Średnio rozpoznanie raka jelita grubego u chorych z zespołem Lyncha ma miejsce około 48 roku życia. Należy również pamiętać, że w tym przypadku często występują nowotwory złośliwe macicy, jajnika, żołądka, jelita cienkiego, układu wątrobowo-żółciowego, mózgu oraz nerek.

Wśród innych stanów przedrakowych wyróżniamy gruczolaki jelita grubego oraz nieswoiste choroby zapalne jelit. Gruczolaki jelita grubego podzielić możemy pod względem histopatologicznym na cewkowe, cewkowo-kosmkowe oraz kosmkowe. W ostatnich latach wyodrębniane są ponadto zmiany ząbkowane, które są coraz częściej rozpoznawane. Polipy ząbkowane mogą być płaskie, o barwie błony śluzowej, przykryte śluzem oraz zlokalizowane po prawej stronie jelita. W związku z tym stanowią wyzwanie dla endoskopisty, gdyż mogą zostać przeoczone podczas kolonoskopii. Okazuje się, że zmiany ząbkowane mogą stanowić 15-25% prekursorów raka jelita grubego [7]. Z powodu karcynogenezy wszystkie polipy powinny być profilaktycznie usuwane, a w zależności od ryzyka neoplazji stratyfikowane do odpowiedniej grupy ryzyka i kontroli.

Wśród nieswoistych zapaleń jelit wrzodziejące zapalenie jelita grubego – *colitis ulcerosa* (CU) przebiegające w postaci *pancolitis* zwiększa 5-15% ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, przebiegające z zajęciem jedynie lewej strony jelita zwiększa to ryzyko trzykrotnie, natomiast CU w obrębie odbytnicy czy esicy nie ma znaczącego wpływu na nowotworzenie [8].

W grupie o większym ryzyku rozwoju raka jelita grubego znajdują się również osoby dorosłe, które w dzieciństwie przeszły radioterapię jamy brzusznej z powodu nowotworu [9].

Wśród czynników środowiskowych predysponujących do rozwoju raka jelita grubego zwraca się uwagę w szczególności na czynniki potencjalnie modyfikowalne takie jak: otyłość, cukrzyca, nadużywanie alkoholu, palenie papierosów, brak aktywności fizycznej a także dieta bogatotłuszczowa o dużej zawartości czerwonego mięsa.

## Profilaktyka raka jelita grubego

Profilaktykę raka jelita grubego podzielić można najogólniej na chemoprewencję oraz stosowanie badań przesiewowych. Obecnie trwa wiele badań dotyczących stosowania witamin, składników pokarmowych oraz leków o rzekomym działaniu chemoprewencyjnym tego nowotworu. Do tej pory stwierdzono, że regularne spożywanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) zmniejsza ryzyko rozwoju gruczolaków oraz raka jelita grubego [10]. Podobnym działaniem miałyby charakteryzować się inne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jak np. sulindak czy koksyby. Mimo to żadnego leku z grupy NLPZ nie zaleca się w celu prewencji sporadycznego raka jelita grubego, ze względu na ich działania niepożądane; ASA zwiększa bowiem ryzyko krwawienia do przewodu pokarmowego oraz udaru krwotocznego, a koksyby zwiększają częstość niepożądanych zdarzeń w układzie sercowo-naczyniowym. Wśród innych czynników chemoprewencyjnych wymienia się dietę ubogą w czerwone mięso a bogatą w owoce i warzywa, włókniak, witaminę B6 oraz ryby [11-13]. Nie bez znaczenia jest również regularny wysiłek fizyczny oraz hormonalna terapia zastępcza u kobiet po menopauzie [14]. W kilku badaniach udowodniono również związek pomiędzy paleniem papierosów oraz nadmierną konsumpcją alkoholu a zwiększonym ryzykiem raka jelita grubego [15].

Rak jelita grubego rośnie wolno, przeciętnie 10 do 20 lat, dlatego też istnieje możliwość jego wczesnego

zdiagnozowania. Screening polega na przeprowadzeniu badania wśród osób bez objawów choroby, w celu wykrycia jej i leczenia na wczesnym etapie. Do badań przesiewowych raka jelita grubego zaliczane są: testy na krew utajoną w kale (FOBT - fecal occult blood test), badanie DNA w stolcu, ednoskopia kapsułkowa, kolonoskopia wirtualna, fiberosigmoidoskopia oraz kolonoskopia.

FOBT to badanie tanie, możliwe do przeprowadzenia w warunkach ambulatoryjnych. Gwajakolowy test na krew utajoną w kale wykrywa obecność hemoglobiny dzięki reakcji peroksydazy. Aby zwiększyć czułość i swoistość testu należy zbadać trzy kolejne próbki kału. Przyjmowanie wysokich dawek witaminy C może skutkować fałszywie ujemnym wynikiem FOBT, w związku z czym na 3 dni przed badaniem należy ograniczyć podaż witaminy C do 250 mg dziennie [16]. Libby wraz ze współautorami w swoim badaniu udowodnili, że FOBT stosowany w ramach screeningu zmniejsza o 10-27% śmiertelność z powodu raka jelita grubego [17]. Wśród FOBT wyróżniamy nowsze, immunochemiczne testy na hemoglobinę w kale, które określają ilościowo zawartość hemoglobiny w kale. Wydają się być bardziej czułe i swoiste niż test na krew utajoną w kale [18]. Ich zaletą jest konieczność badania mniejszej ilości próbek kału niż w FOBT, wadą wyższy koszt badania. Badanie DNA w stolcu to metoda droga i bardzo czasochłonna. Polega na badaniu DNA w stolcu pod kątem obecności mutacji i zmian epigentycznych charakterystycznych dla procesu karcynogenezy [19,20]. Do tej pory nie zostało ustalone znaczenie badania DNA w stolcu w ramach badań przesiewowych. Endoskopia kapsułkowa to technika bezpieczna, natomiast jej czułość jest znacznie mniejsza niż czułość kolonoskopii. Kolonoskopia wirtualna, czyli kolonografia metodą tomografii komputerowej - niewątpliwą zaletą tego badania jest bezpieczeństwo, główną wadą wysoka cena oraz narażenie pacjenta na dawkę promieniowania i kontrast dożylny. Czułość wirtualnej kolonoskopii w wykrywaniu gruczolaków powyżej 10 mm oraz raków waha się pomiędzy 84-94% [21]. Fiberosigmoidoskopia pozwala na ocenę jelita grubego od odbytu do zgięcia śledzionowego. Jest badaniem krótszym, sprawiającym znacznie mniej dolegliwości niż kolonoskopia. W badaniu przeprowadzonym przez Schoena i współautorów okazało się, że fiberosigmoidoskopia wiąże się z 26% spadkiem śmiertelności z powodu raka jelita grubego oraz 21% redukcją powstawania tego nowotworu [22]. Kolonoskopia to

złoty standard wśród badań screeningowych [23]. Nishihara wraz ze współautorami dowiodła, że screeningowa kolonoskopia nie tylko zmniejsza częstość rozwoju raka jelita grubego, ale - co bardzo istotne - zmniejsza śmiertelność z powodu tego nowotworu [24]. Brenner i współautorzy w swojej pracy udowodnili, że ryzyko rozwoju raka jelita grubego, w szczególności w części dystalnej jelita jest znacząco mniejsze do 10 lat po wykonanej w ramach badań screeningowych kolonoskopii [25].

Kolonoskopia pozwala na pełną ocenę jelita grubego, zapewnia możliwość jednoczesowego usunięcia ewentualnych polipów oraz pobrania wycinków do badania histopatologicznego z miejsc podejrzanych o nowotworzenie [26]. Należy jednak pamiętać, że kolonoskopia jest badaniem czasochłonnym, trudnym i wykonywana powinna być przez odpowiednio przeszkolonych lekarzy [27]. Jakość kolonoskopii ocenia się na podstawie osiągalności kątnicy, która powinna wynosić co najmniej 95% oraz częstości wykrywania gruczolaków tzw. adenoma detection rate (ADR) - współczynnik ten powinien wynosić co najmniej 15% u kobiet i 25% u mężczyzn [28,29]. Kolejnym parametrem brany pod uwagę w ocenie jakości kolonoskopii jest czas wycofywania aparatu, który nie powinien wynosić mniej niż 6 minut. Dłuższy czas wycofywania endoskopu wiąże się bowiem z większą wykrywalnością gruczolaków [30]. Powikłania po kolonoskopii zdarzają się wprawdzie rzadko (1 raz na 1000 badań), ale bywają poważne jak np. perforacja jelita grubego czy masywne krwawienie [31,32]. W Polsce od 2000 roku realizowany jest Program Badań Przesiewowych (PBP) dla wczesnego wykrywania raka jelita grubego przy pomocy kolonoskopii. PBP obejmuje osoby w wieku 50-65 r.ż. bez objawów raka jelita grubego, osoby w wieku 40-65 lat, które mają krewnego pierwszego stopnia z rakiem jelita grubego oraz osoby w wieku 25-65 z rodziny HNPCC. W przypadku braku odchyień w badaniu kolonoskopowym, kolejne badanie powinno być wykonane za 10 lat. W przypadku obecności polipów częstość nadzoru kolonoskopowego uzależniona będzie od ryzyka wystąpienia w przyszłości zaawansowanej neoplazji.

## Podsumowanie

Profilaktyka raka jelita grubego opiera się na stosowaniu zasad zdrowego trybu życia oraz poddawaniu się badaniom screeningowym. Według autorów tego artykułu kolonoskopia jest najbardziej wartościowym

badaniem screeningowym. W razie braku zgody czy chęci poddania się badaniu endoskopowemu całego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego, społeczeństwo zachęcać należy do fiberosigmoidoskopii - raz na 5 lat oraz do regularnego, corocznego wykonywania testów na krew utajoną w kale.

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

#### Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Siepsiak  
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii,  
UCK Gdańsk  
ul. Smoluchowskiego 17; 80-214 Gdańsk  
☎ (+48 58) 349 36 59  
✉ mag.siepsiak@gmail.com

#### Piśmiennictwo

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL i wsp. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Kubiak A, Kylcer W, Trojanowski M. Epidemiologia i profilaktyka raka jelita grubego w Polsce. *Probl Hig Epidemiol.* 2014;95(3):636-42.
3. Jemal A, Bray F, Center MM i wsp. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
4. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 1990;113(5):373-84.
5. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PRG i wsp. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Dis Colon Rectum.* 1983; 26(10): 658-60.
6. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P i wsp. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology.* 1993;104(5):1535-49.
7. Orłowska J, Pachlewski J. Zmiany ząbkowane i polipowatość ząbkowana (hiperplastyczna) a rak jelita grubego. *Med Prakt.* 04.03.2015.
8. Ekblom A, Helmick C, Zack M i wsp. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *N Engl J Med.* 1990;323(18): 1228-33.
9. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2552-58.
10. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE i wsp. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9754):1741-50.
11. Kim YI, Mason JB. Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. *Nutr Rev.* 1996;54(9):259-79.
12. Terry P, Giovannucci E, Michels KB. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(7):525-33.
13. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Jama.* 2010; 303(11): 1077-83.
14. Boyle T, Keegel T, Bull F i wsp. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;djs354.
15. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V i wsp. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol.* 2011;22(9):1958-72.
16. Jaffe RM, Kasten B, Young DS i wsp. False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). *Ann Intern Med.* 1975;83(6):824-26.
17. Libby G, Brewster DH, McClements PL i wsp. The impact of population-based faecal occult blood test screening on colorectal cancer mortality: a matched cohort study. *Br J Cancer.* 2012;107(2):255-59.
18. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N i wsp. Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location. *Br J Cancer.* 2009;100(8):1230-35.
19. Calistri D, Rengucci C, Bocchini R i wsp. Fecal multiple molecular tests to detect colorectal cancer in stool. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(5):377-83.
20. Levin B. Molecular screening testing for colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(17):5014-17.
21. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY i wsp. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med.* 2008;359(12):1207-17.
22. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL i wsp. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med.* 2012;366(25):2345-57.
23. Jorgensen B, Knudtson J. Stop cancer colon. Colorectal cancer screening- updated guidelines. *S D Med.* [serial on the internet].(2015); Spec No:82-87.
24. Nishihara R, Wu K, Lochhead P i wsp. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1095-105.

25. Brenner H, Chang- Claude J, Jansen L i wsp. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology*. 2014;146(3):709-17.
26. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343(3):162-8.
27. Provenzale D, Jasperson K, Ahnen D i wsp. Colorectal Cancer Screening. National Comprehensive Cancer Network. 2014. Retrieved from [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon).
28. Corley DA, Jensen CD, Marks AR i wsp. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1298-306.
29. Kotowski B, Kamiński M. F, Rupiński M i wsp. Analiza jakości kolonoskopii w Ogólnopolskim Programie badań Przesiewowych dla Wczesnego Wykrywania Raka Jelita Grubego. *Gastroenterol Klin Post Stand*. 2015;1(1):45-53.
30. Shaukat A, Rector T. S, Church T. R i wsp. Longer withdrawal time is associated with a reduced incidence of interval cancer after screening colonoscopy. *Gastroenterology*. 2015;149(4):952-7.
31. Warren L, Klabunde CN, Mariotto AB i wsp. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Internal Med*. 2009;150(12):849-57.
32. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ i wsp. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1899-906.