

Rak jelita grubego

w nieswoistych chorobach zapalnych jelit



Dr hab. n. med. Edyta Zagórowicz

Wydawnictwo
EuropaColon Polska


EuropaColon
Polska

Autorzy:

Dr hab. n. med. Edyta Zagórowicz

Afilacje:

- (1) Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
- (2) Klinika Gastroenterologii Onkologicznej,
Państwowy Instytut Badawczy – Narodowy Instytut Onkologii Warszawa

Pod redakcją:

Iga Rawicka

Wydawnictwo:

EuropaColon Polska

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie i wykorzystywanie części lub całości informacji, grafiki innych treści zawartych w publikacji w jakiegokolwiek formie bez zgody wydawcy jest zabronione. Sponsorzy nie mieli wpływu na treść merytoryczną przedstawionej broszury. W przypadku zainteresowania prosimy o kontakt na adres: kontakt@europacolonpolska.pl

 [EuropaColonPolska](#)

 [EuColonPolska](#)

 [Fundacja EuropaColon Polska](#)

 [Fundacja EuropaColon Polska](#)

 www.europacolonpolska.pl

 [Podcast Dzień zdrowy!](#)

Opracowanie powstało przy wsparciu finansowym

SANDOZ A Novartis
Division



Skróty używane w artykule

1. **ChIC**, choroba Leśniowskiego – Crohna
2. **HGD**, *high grade dysplasia*, dysplazja dużego stopnia
3. **IND**, *indefinite dysplasia*, dysplazja nieokreślona
4. **EMR**, *endoscopic mucosal resection*, endoskopowa resekcja śluzówki
5. **ESD**, *endoscopic submucosal dissection*, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa
6. **LGD**, *low grade dysplasia*, dysplazja małego stopnia
7. **NChZJ**, nieswoista choroba zapalna jelita
8. **PSC**, *primary sclerosing cholangitis*, stwardniające zapalenie dróg żółciowych
9. **RJG**, rak jelita grubego
10. **WZJG**, wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wstęp

Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego – należą do czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego. Wynika to z faktu, że w tych chorobach latami, praktycznie przez całe życie toczy się przewlekły proces zapalny w jelitach, co sprzyja pojawieniu się nowotworu. Mechanizm rozwoju raka różni się od mechanizmu powstawania raka sporadycznego i dlatego w niektórych przypadkach rozwój nowotworu może nastąpić bardzo szybko.

W związku z tym ustalono zasady nadzoru endoskopowego u pacjentów z tymi chorobami. Zasady te opisała w niniejszej broszurze Pani Prof. Edyta Zagórowicz w sposób bardzo precyzyjny. Zwracam uwagę, że niektórzy chorzy z dodatkowymi czynnikami ryzyka wymagają kontroli kolonoskopowej co roku, inni znacznie rzadziej (np. co 5 lat). Zasady te powinny być znane, upowszechniane i przestrzegane.

Taki jest cel niniejszej publikacji.

Prof. dr hab. med. Jarosław Reguła

Konsultant krajowy w dziedzinie gastroenterologii

Wprowadzenie

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) obejmują wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz znacznie rzadziej występujące niezdefiniowane zapalenie jelita grubego, mające niektóre kliniczne i histopatologiczne cechy obu tych chorób jednocześnie. W Polsce w 2020 r. roku żyło blisko 100 000 osób z NChZJ, przy czym znacznie częściej występuje u nas WZJG, które rozpoznano u nieco ponad 73 tys. osób. Zapadalność na WZJG, czyli liczba nowych zachorowań w ciągu roku, wynosiła ostatnio 12,5 przypadków na 100 000 populacji, natomiast w odniesieniu do ChLC wartość ta jest wyraźnie niższa i wynosi 4,7 przypadków na 100 000 populacji.



Liczba osób z:

NChZJ	WZJG
100 000	73 000

Zapadalność w ciągu roku:

WZJG	ChLC	/ 100
12.5	4.7	tysięcy populacji

Objawy NChZJ, które zwykle są powodem do kontaktu z lekarzem, to przewlekła biegunka, domieszka krwi w kale, bóle brzucha, nagłe parcia na stolec, a niekiedy również gorączka, chudnięcie, anemia i zaburzenia wzrastania u dzieci.

Do rozwoju NChZJ dochodzi u osób z genetyczną predyspozycją do zachorowania, która częściowo determinuje rodzaj odpowiedzi układu odpornościowego człowieka, gdy nałożą się na nią czynniki środowiskowe, wśród których najważniejsze są prawdopodobnie niektóre rodzaje infekcji, dieta oraz w przypadku ChLC palenie papierosów. Również leczenie antybiotykami we wczesnym okresie życia łączy się z większym ryzykiem zachorowania na ChLC.

Istotą NChZJ jest przewlekłe zapalenie przewodu pokarmowego, przebiegające z okresami zaostrzenia i ustępowania objawów. Część pacjentów ma tylko pojedyncze epizody zaostrzenia NChZJ, ale u niektórych obserwuje się stałą aktywność choroby. Zapalenie obejmuje błonę śluzową jelita grubego w WZJG, natomiast w ChLC szerzy się głębiej, do kolejnych warstw ściany przewodu pokarmowego: błony podśluzowej i mięśniowej w różnych jego odcinkach, w tym w jelicie grubym.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej jelita grubego jest stanem zwiększającym ryzyko raka jelita grubego (RJG).

Chorzy z wieloletnim WZJG lub ChLC jelita grubego z zajęciem lewej połowy jelita grubego lub bardziej rozległym wymagają zatem nadzoru onkologicznego, którego zasady przedstawiono poniżej.

Częstość występowania RJG w NChZJ

Wczesne doniesienia na temat częstości RJG w NChZJ dotyczyły niemal wyłącznie rozległej postaci WZJG i obejmowały grupy pacjentów, u których nie prowadzono nadzoru, co przełożyło się na znacznie większe niż w populacji ogólnej zaobserwowane ryzyko zachorowania na RJG. Z bardziej współczesnych badań wynika, że rak jelita grubego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit występuje rzadziej, niż wcześniej sądzono, ale wciąż 2-3 razy częściej niż w populacji ogólnej. Raportowane ryzyko zachorowania na RJG zależy od tego jaki okres objęło badanie, od indywidualnych czynników ryzyka RJG występujących u badanych chorych oraz od regionu, z którego pochodzi analiza danych. Obecnie szacunkowe ryzyko zachorowania na RJG po 10 latach trwania NChZJ wynosi 1%, po 20 latach 3%, a po 30 latach 7%.

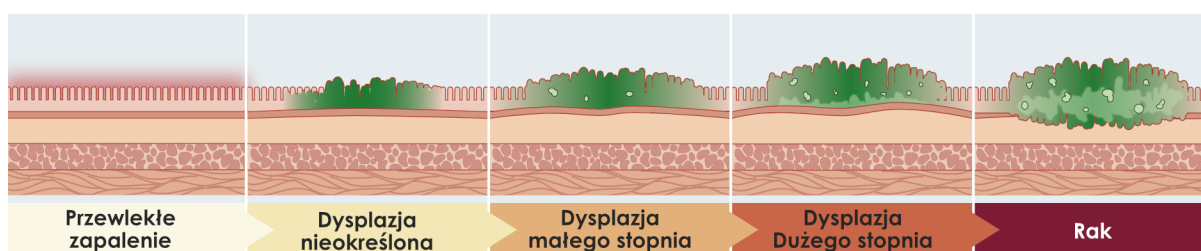


Ryzyko zachorowania na RJG w zależności od długości trwania NChZJ

Można przypuszczać, że im lepsza jakość opieki zdrowotnej, tym mniejsza różnica w częstości RJG między chorymi z NChZJ a populacją ogólną.

Mechanizm rozwoju RJG raka w NChZJ

RJG w populacji ogólnej, tak zwany rak sporadyczny, powstaje na podłożu polipa, czyli zmiany uniesionej, dobrze odgraniczonej od otaczającej błony śluzowej. Doszczętne usunięcie polipa z dysplazją, czyli wczesną nowotworową przemianą błony śluzowej, chroni przed rozwojem raka w jego obrębie. W NChZJ dysplazja pojawia się w płaskiej błonie śluzowej w przebiegu przewlekłego jej zapalenia. Dysplazja to obecność komórek nowotworowych wyłącznie w nabłonku błony śluzowej jelita (i ich brak w błonie podśluzowej i innych warstwach ściany jelita). Dysplazja w NChZJ ma kilka faz, z których najbardziej zaawansowana, dysplazja dużego stopnia (HGD, high grade dysplasia, dysplazja dużego stopnia), łączy się z największym ryzykiem przemiany w raka inwazyjnego. Zmiany genetyczne obserwowane w komórkach dysplastycznych, takie jak mutacje genów p53 i APC, w przebiegu NChZJ są podobne do jak w sporadycznym RJG, ale zachodzą w innej kolejności.



Ryc. 1 Ewolucja zmian prowadzących do rozwoju raka jelita grubego (RJG) w nieswoistych chorobach zapalnych jelit (NChZJ).

Metody zapobiegania rozwojowi RJG w NChZJ

Nadzór endoskopowy u pacjentów z NChZJ

U pacjentów z NChZJ oraz czynnikami ryzyka RJG zaleca się cykliczny nadzór endoskopowy w postaci kolonoskopii w celu wykrycia wczesnego RJG lub wykrycia i leczenia dysplazji. **Są dowody na to, że u pacjentów badanych w ramach nadzoru wykrywa się RJG we wcześniejszych stadiach zaawansowania w porównaniu z tymi, którzy nie podlegają nadzorowi, oraz że ci pierwsi mają lepsze rokowanie. Są także pośrednie dowody na to, że nadzór onkologiczny zmniejsza ryzyko śmierci z powodu RJG i jest uzasadniony ekonomicznie.**

Po 8 latach od wystąpienia objawów u wszystkich pacjentów z WZJG należy wykonać kolonoskopię przesiewową z pobraniem wycinków z całego jelita grubego w celu ustalenia zasięgu zmian zapalnych i zaplanowania zasad nadzoru. U pacjentów z zajęciem jedynie odbytnicy bez dodatkowych czynników ryzyka profilaktyka RJG jest taka, jak w populacji ogólnej, natomiast u pacjentów z większym zasięgiem WZJG i pacjentów z ChLC, która zajmuje 1/3 okrężnicy lub więcej, a także u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka RJG należy rozpocząć nadzór endoskopowy. U pacjentów z PSC (primary sclerosing cholangitis, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych) nadzór endoskopowy rozpoczynamy z chwilą rozpoznania PSC, a następnie rokrocznie powtarzamy, ponieważ współistnienie PSC i NChZJ wyjątkowo sprzyja rozwojowi RJG.

Najlepiej, aby badanie w ramach nadzoru onkologicznego miało miejsce w okresie bez objawów choroby, ponieważ aktywne zmiany zapalne błony śluzowej utrudniają poszukiwanie zmian przedrakowych. Szczególnie ważne jest dobre oczyszczenie jelita, ponieważ zalegające resztki mocno utrudniają szczegółową ocenę błony śluzowej. Z obserwacji własnych, jak również opublikowanych badań wynika, że oczyszczenie jelita jest lepsze po przygotowaniu metodą „split-dose”, czyli dawką podzieloną, w której połowę dawki preparatu przeczyszczającego polietylenowego pacjent wypija w przeddzień, a połowę w dniu badania, jeśli badanie odbywa się w godzinach rannych. Jeśli badanie zaplanowano na popołudnie, całą dawkę preparatu przyjmuje się w godzinach porannych.

Wykrywanie dysplazji u pacjentów z NChZJ

Aparaty o wysokiej rozdzielczości, rutynowo już używane podczas kolonoskopii w ramach nadzoru, pozwalają zidentyfikować większość obszarów z dysplazją. Badanie polega na uważnej ocenie błony śluzowej oraz pobraniu licznych wycinków z całego jelita oraz wycinków z podejrzanych obszarów. Dodatkową metodą wykorzystywaną podczas kolonoskopii w tym wskazaniu jest chromoendoskopia, wykorzystująca różnice w zabarwieniu błony śluzowej, które ułatwiają identyfikację nieprawidłowości w jej obrębie.

Chromoendoskopię wykonuje się z użyciem barwnika (zwykle indygokarminu) albo elektronicznej opcji obrazowania wąskopasmowego lub innych metod wzmacniania obrazu dostępnych w niektórych endoskopach. Chromoendoskopia bywa wykorzystywana przy badaniu całego jelita grubego u pacjentów z wysokim ryzykiem RJG, przede wszystkim tych, u których wcześniej wykryto dysplazję, oraz pacjentów z PSC. Zazwyczaj jednak jest używana punktowo, do badania odcinków jelita grubego lub obszarów, które wyglądają podejrzanie. Obecnie uważa się, że przydatność diagnostyczna takiej wirtualnej, elektronicznej chromoendoskopii, prostszej i mniej czasochłonnej, nie ustępuje chromoendoskopii z użyciem barwnika. Wszystkie przypadki dysplazji rozpoznanej w wycinkach pobranych podczas kolonoskopii powinien potwierdzić drugi, niezależny histopatolog – ekspert w dziedzinie gastroenterologii.

Endoskopowe leczenie dysplazji u pacjentów z NChZJ

Obecnie wiele zmian z dysplazją znalezionych podczas kolonoskopii w ramach nadzoru u pacjentów z NChZJ usuwa się endoskopowo. Doszczętne usunięcie obszaru z dysplazją jest wystarczającym leczeniem i wskazaniem do kontynuacji nadzoru endoskopowego, dlatego w przypadku każdej zmiany z dysplazją należy rozważyć możliwość leczenia endoskopowego, inaczej mówiąc resekcyjność zmiany. Usuwaniem takich zmian powinni zajmować się endoskopiści z eksperckim poziomem umiejętności w zakresie endoskopii zabiegowej, którzy decydują o tym jaka metoda resekcji będzie optymalna. Zazwyczaj wykonuje się endoskopową resekcję śluzówki (EMR, endoscopic mucosal resection) lub endoskopową dyssekcję podśluzówkową (ESD, endoscopic submucosal dissection). Usunięta zmiana jest dokładnie badana przez histopatologa, a niecałkowite usunięcie zmiany lub rozpoznanie raka są wskazaniem do leczenia operacyjnego.

Niekiedy stwierdza się jednak dysplazję w wycinkach pobranych losowo z błony śluzowej, której wygląd nie budzi podejrzeń i w takiej sytuacji wybór optymalnego postępowania jest jeszcze trudniejszy. Bierze się wtedy pod uwagę występowanie innych czynników ryzyka (przede wszystkim PSC), stopień dysplazji (HGD wiąże się z większym ryzykiem raka) oraz rozprzestrzenienie dysplazji (wieloogniskowa ma poważniejsze znaczenie rokownicze).

Wskazania do leczenia operacyjnego u pacjentów z dysplazją lub rakiem w przebiegu NChZJ

Decyzję o wyborze metody leczenia dysplazji (endoskopowo lub chirurgicznie, całkowite lub odcinkowe usunięcie jelita grubego) podejmuje się przy udziale lekarza prowadzącego, pacjenta, endoskopisty, chirurga i patologa doświadczonych w opiece nad pacjentami z NChZJ. Leczenie operacyjne zaleca się w przypadkach ognisk z dysplazją, których nie można usunąć endoskopowo, w tym dysplazji widocznej tylko w badaniu histopatologicznym.

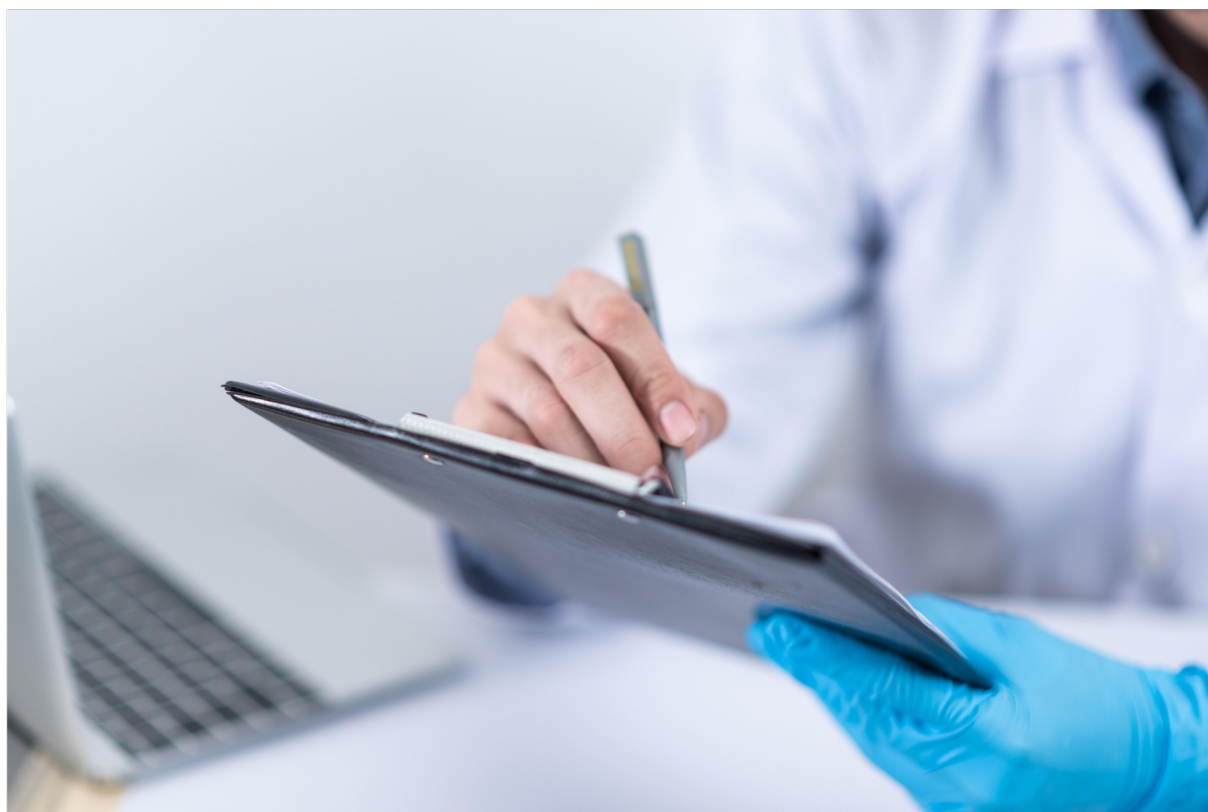
Dysplazja dużego stopnia (HGD) u pacjenta z PSC jest zazwyczaj wskazaniem do usunięcia całego jelita grubego, czyli proktokolektomii, podobnie zaleca się postępować również w przypadku wykrycia LGD w tej populacji chorych. Również w przypadku wykrycia raka zaleca się wykonanie proktokolektomii z wytworzeniem stomii na jelicie cienkim (ileostomii) lub wytworzeniem zbiornika na kał z jelita cienkiego i późniejszym odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego. Wykonanie częściowej, czyli odcinkowej kolektomii można rozważyć u pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi, w przypadku jednoogniskowej lokalizacji dysplazji (niewystępowania dysplazji w innych odcinkach jelita grubego) lub stwierdzenia dysplazji jedynie w początkowym odcinku jelita grubego, a także gdy są dowody na to, że będące podłożem dla rozwoju raka zapalenie nie obejmuje całego jelita grubego.

Po operacji obowiązuje endoskopowy nadzór zbiornika jelitowego, jeśli taki wytworzono, lub pozostawionego jelita grubego u pacjentów po odcinkowej kolektomii.

Identyfikacja chorych ze zwiększonym ryzykiem RJG w populacji pacjentów z NChZJ

Wywiady na temat przebiegu choroby zapalnej, występowania raka jelita grubego w rodzinie, współistnienia innych chorób oraz endoskopowa i histopatologiczna ocena jelita grubego pozwalają dokładniej określić ryzyko rozwoju raka jelita grubego u indywidualnego pacjenta i zaplanować częstotliwość kolonoskopii w ramach nadzoru onkologicznego. **Duży zasięg zmian zapalnych w jelicie grubym (lewa połowa jelita grubego lub zajęcie ponad połowy jelita grubego w mikroskopowym badaniu wycinków) oraz długi czas trwania choroby to podstawowe i najważniejsze czynniki ryzyka rozwoju RJG, których współwystępowanie wymaga rozpoczęcia nadzoru. Szczególnej uwagi wymagają jednak chorzy:**

- z ciężkim, stale aktywnym przebiegiem choroby
- ze współistnieniem pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC)
- ze stanem przedrakowym (dysplazją) w poprzednich badaniach wycinków pobranych podczas endoskopii
- z RJG u krewnego/ krewnych I stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) w wywiadach



W aktualnych (2017) wytycznych European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) dzieli się chorych na grupy o przeciętnym, pośrednim i wysokim ryzyku rozwoju RJG i rekomenduje, aby kolonoskopię powtarzać w każdej z tych grup z inną częstotliwością, jak w tabeli poniżej.

Zalecana częstotliwość kolonoskopii w zależności od czynników ryzyka RJG wśród pacjentów z NChZJ		
Poziom ryzyka	Czynniki ryzyka	Nadzór
Wysokie ryzyko	PSC (w tym po przeszczepieniu wątroby) Zwężenie w ostatnich 5 latach Dysplazja w ostatnich 5 latach jeśli pacjent nie zgadza się na operację RJG u krewnego I stopnia < 50 r.ż.	Co roku
Pośrednie ryzyko	WZJG o rozległym zasięgu z niewielkimi lub umiarkowanymi zmianami zapalnymi w badaniu endoskopowym/histologicznym, polipy zapalne RJG u krewnego I stopnia > 50 r.ż.	Co 2-3 lata
Niskie ryzyko	WZJG o rozległym zasięgu bez aktywnych zmian zapalnych zapalnymi w badaniu endoskopowym/histologicznym WZJG o zasięgu lewostronnym	Co 5 lat

Ścieżka pacjenta

Pacjent z rozpoznaniem NChZJ powinien być pod stałą opieką gastroenterologa. Po 8 -10 latach od rozpoznania specjalista kieruje na pierwsze badanie w ramach nadzoru onkologicznego, które powinien wykonać endoskopista doświadczony w postępowaniu z pacjentami z NChZJ.

Jak opisano powyżej, podczas takiego badania sprawdza się zasięg choroby poprzez badanie histopatologiczne wycinków z całego jelita, aby ustalić zasady przyszłego nadzoru onkologicznego, w tym termin kolejnego badania.

Stwierdzenie w wycinkach dysplazji lub raka powinno być wskazaniem do skierowania pacjenta do ośrodka referencyjnego, gdzie histopatolog zweryfikuje rozpoznanie dysplazji, a klinicysta wraz z endoskopistą i chirurgiem zaplanują optymalne postępowanie terapeutyczne.



Odwiedź nas w sieci:

 [EuropaColonPolska](#)

 [Fundacja EuropaColon Polska](#)

 [EuColonPolska](#)

 www.europacolompolska.pl

 [Fundacja EuropaColon Polska](#)

 [europacolompolska](#)

Posłuchaj naszego podcastu:



[Podcast Dzień zdrowy!](#)

Opracowanie powstało przy wsparciu finansowym

SANDOZ A Novartis
Division

