

# Etiopatogeneza

Rozwój raka jelita grubego warunkuje wiele czynników. Najważniejsze z nich to:

## Czynniki genetyczne



### Kolejne zmiany genetyczne w raku jelita grubego

- Większość raków sporadycznych jelita grubego rozwija się w wyniku nakładających się mutacji genów supresorowych – APC, DCC, p53. Prowadzą one do rozrostu nabłonka gruczolowego i powstania gruczolaka, a następnie do przemiany złośliwej w wyniku inaktywacji onkogenów – K-ras.
- Dziedziczny rak niezwiązany z polipowatością – unieczynnienie genów naprawczych prowadzące do niekontrolowanego rozrostu komórek nabłonka. Wyrazem tych zaburzeń jest niestabilność mikrosatelitarna stwierdzana w prawie wszystkich przypadkach HNPCC i w 15% przypadków raka sporadycznego.
- Mechanizm epigenetyczny prowadzący do funkcjonalnego wyłączenia genów i hipermetylacja DNA w regionach promotorowych genów hMLH1, APC i p16.

## Czynniki środowiskowe

- Sposób odżywiania – dieta bogata w krwiste mięso i tłuszcze zwierzęce, uboga w naturalne witaminy i wapń. Prewencyjnie działa dieta bogato-błonnikowa, oparta o produkty świeże.
- Palenie papierosów. Kobiety, które paliły, mają o 40% zwiększone ryzyko śmierci z powodu raka jelita grubego względem kobiet, które nigdy nie paliły. Palący mężczyźni mają o 30% zwiększone ryzyko śmierci z powodu raka jelita grubego względem mężczyzn, którzy nigdy nie palili.
- Brak wysiłku fizycznego.
- Powtarzające się zaparcia.
- Wiek.

## Stany przedrakowe

- Pojedyncze polipy gruczolowe jelita grubego.
- Zespół Lyncha.

Przyczyny raka jelita grubego	
rak sporadyczny	65–85%
rak występujący rodzinnie	10–30%
HNPCC	1–5%
FAP	0,5%
inne	pozostała część

3. Zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej.
4. Inne zespoły polipowatości – zespół Peutza-Jeghersa, zespół polipowatości młodzieńczej.
5. Nieswoiste zapalenia jelit: wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna.

## Objawy

Objawy	Lewa połowa jelita grubego	Prawa połowa jelita grubego	Razem
	procent		
<b>Krwawienie utajone</b>	76	76	76
<b>Bóle brzucha</b>	57	60	59
<b>Zmiana rytmu wypróżnień</b>	60	37	56
<b>Krwawienie jawne</b>	66	14	52
<b>Chudnięcie</b>	35	42	36
<b>Niedokrwistość</b>	25	74	34
<b>Wyczuwalny guz</b>	8	32	14
<b>Wzdęcie brzucha</b>	12	16	13
<b>Brak łaknienia</b>	8	26	11
<b>Gorączka</b>	10	12	11
<b>Niedrożność</b>	7	5	6

## Rozpoznanie

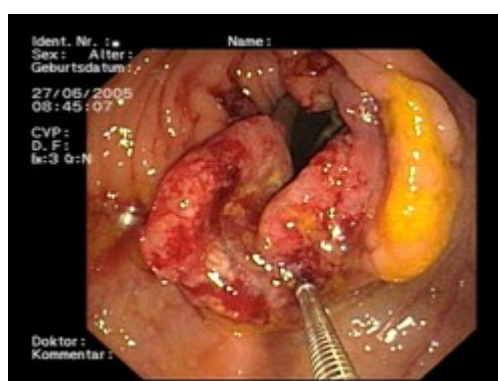
Podstawą rozpoznania jest badanie histologiczne wycinka pobranego podczas kolonoskopii.

### Badania pomocnicze

#### Badania laboratoryjne

1. Niedokrwistość niedobarwliwa – zwłaszcza w raku katnicy i wstępnicy.
2. Zwiększone stężenie antygenu rakowo-płodowego (CEA) w surowicy.
3. Dodatni wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.

### Endoskopia



Kolonoskopia – rak jelita grubego

Kolonoskopia – umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków i obejrzenie całego jelita w poszukiwaniu zmian synchronicznych.

### Badania obrazowe

1. USG jamy brzusznej
2. Tomografia komputerowa  
Przydatna do wykrywania przerzutów do wątroby i węzłów chłonnych.

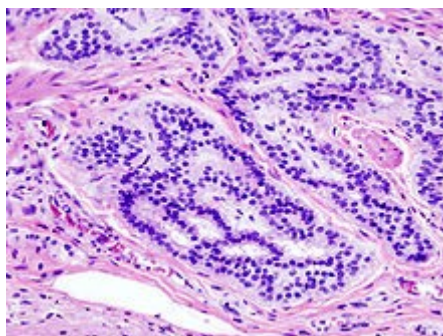
3. Endosonografia

4. Rezonans magnetyczny

Służą do oceny stopnia rozprzestrzeniania raka odbytnicy.

5. Pozytronowa tomografia emisyjna – dobra metoda wykrywania wznowy raka odbytnicy lub okrężnicy.

### Badanie morfologiczne



Obraz histopatologiczny karcinodu; barwienie hematoksyliną i eozyną

W 85% przypadków gruczolakorak o różnym stopniu zróżnicowania. Około 20% z nich to raki słabo zróżnicowane lub niezróżnicowane o gorszym rokowaniu. Gorzej rokują także raki wytwarzające dużą ilość śluzu.

### Rozpoznanie różnicowe

1. Choroba uchyłkowa okrężnicy.
2. Guzki krwawnicze.
3. Infekcyjne i nieswoiste zapalenia jelita grubego.
4. Inne nowotwory jelita – chłoniak, rakowiak.

## Podziały

### Klasyfikacja histologiczna raka jelita grubego wg WHO

1. Rak gruczołowy (adenocarcinoma).
2. Rak gruczołowy śluzotwórczy (adenocarcinoma mucinosum).
3. Rak sygnetokomórkowy (signet-ring cell carcinoma).
4. Rak drobnokomórkowy (carcinoma microcellulare).
5. Rak łuskowokomórkowy (squamous cell carcinoma).
6. Rak gruczołowo-łuskowy (adenosquamous carcinoma).
7. Rak rdzeniasty (medullary carcinoma).
8. Rak niezróżnicowany (carcinoma nondifferentiatum).

### Klasyfikacja makroskopowa zaawansowanego raka jelita grubego

1. Polipowaty.
2. Owrzodziały i grzybiasty.
3. Owrzodziały i zwężający.
4. Rozległe naciekający.

## Klasyfikacja Dukesa

Klasa	Opis
A	nowotwór nie przekracza ściany jelita
B	nowotwór przekracza ścianę jelita do surowicówki lub tkanki tłuszczowej okołodbytniczej
C	<u>przerzuty</u> w <u>węzłach chłonnych</u>
D	<u>przerzuty</u> odległe

## Klasyfikacja Astlera-Colera

Klasa	Opis
A	rak ograniczony do błony podśluzowej
B1	rak dochodzi do błony mięśniowej ale jej nie przekracza
B2	rak nacieka całą ścianę jelita, bez zajęcia węzłów chłonnych
C1	jak w B1, ale z zajęciem węzłów chłonnych
C2	jak w B2, ale z zajęciem węzłów chłonnych
D	przerzuty odległe

## Klasyfikacja TNM

<b>T – guz pierwotny</b>	
<b>TX</b>	nie można ocenić guza pierwotnego
<b>T0</b>	nie stwierdza się guza pierwotnego
<b>Tis</b>	carcinoma in situ – komórki raka widoczne w nabłonku, naciek nie przekracza błony podstawnej lub <u>blaszki właściwej błony śluzowej</u> , nie stwierdza się przekraczania <u>blaszki mięśniowej błony śluzowej</u>
<b>T1</b>	guz nacieka błonę podśluzową
<b>T2</b>	guz nacieka warstwę mięśniową
<b>T3</b>	guz nacieka przez warstwę mięśniową do warstwy podsurowiczkowej lub do niepokrytych otrzewną tkanek okołookrężniczych bądź okołodbytniczych
<b>T4</b>	guz nacieka przez ciągłość inne tkanki i narządy lub przerasta otrzewną trzewną; naciekanie przez ciągłość dotyczy też innych okolic jelita grubego zajętych w wyniku przerastania błony surowiczej (np. naciekanie pętli esicy przez raka odbytnicy)

<b>N – okoliczne węzły chłonne</b>	
<b>NX</b>	nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	regionalne węzły chłonne bez przerzutów nowotworu
<b>N1</b>	przerzuty nowotworu w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
<b>N2</b>	przerzuty nowotworu w 4 i więcej regionalnych węzłach chłonnych
<b>M – przerzuty odległe</b>	
<b>MX</b>	nie można ocenić występowania przerzutów odległych
<b>M0</b>	nie stwierdza się przerzutów odległych
<b>M1</b>	stwierdza się przerzuty odległe

## Klasyfikacja kliniczno-patomorfologiczna (na podstawie TNM)

<b>Stopień 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stopień I</b>	<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
	<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stopień II</b>	<b>T3</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
	<b>T4</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stopień III</b>	<b>każdy T</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>każdy T</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
<b>Stopień IV</b>	<b>każdy T</b>	<b>każdy N</b>	<b>M1</b>

## Leczenie

### Wybór metody leczenia

#### Rak odbytnicy poniżej załamka otrzewnej (<8 cm od brzegu odbytu):

*Stopień 0* – chirurgia

*Stopień 1* – chirurgia

*Stopień 2* – radioterapia potem ewentualnie chemioterapia

*Stopień 3* – radioterapia/radiochemioterapia potem chemioterapia

*Stopień 4* – chirurgia (radioterapia)/chemioterapia

#### Rak okrężnicy i odbytnicy powyżej załamka otrzewnej:

*Stopień 0* – chirurgia

*Stopień 1* – chirurgia

*Stopień 2* – chirurgia potem ewentualnie chemioterapia

*Stopień 3* – chirurgia potem chemioterapia

*Stopień 4* – chirurgia (radioterapia)/chemioterapia

### Leczenie chirurgiczne

#### Rak odbytnicy położony na wysokości lub poniżej załamka otrzewnej (<8 cm od odbytu):

*Stopień 0* – wycięcie miejscowe (dostęp przez odbyt)

*Stopień 1* – resekcja tylna m. Kraske; resekcja przednia; amputacja brzuszna-kroczoza

*Stopień 2* – resekcja przednia; amputacja brzuszna-kroczoza

*Stopień 3* – resekcja przednia; amputacja brzuszna-kroczoza

*Stopień 4* – operacje paliatywne (resekcja przednia; amputacja brzuszna-kroczoza);  
kolostomia, operacje radykalne (radykalne leczenie zmian przerzutowych)

#### Rak odbytnicy położony powyżej załamka otrzewnej (>8 cm od odbytu):

*Stopień 0* – wycięcie metodą endoskopową

*Stopień 1* – resekcja przednia

*Stopień 2* – resekcja przednia

*Stopień 3* – resekcja przednia

*Stopień 4* – operacje paliatywne (resekcja przednia; kolostomia), operacje radykalne (radykalne leczenie zmian przerzutowych)

### **Rak okolicy zagięcia esiczo-odbytniczego i rak okrężnicy:**

*Stopień 0* – wycięcie metodą endoskopową

*Stopień 1* – resekcja przednia; resekcja esicy; hemikolektomia lewostronna; resekcja poprzeczniczy; hemikolektomia prawostronna

*Stopień 2* – resekcja przednia; resekcja esicy; hemikolektomia lewostronna; resekcja poprzeczniczy; hemikolektomia prawostronna

*Stopień 3* – resekcja przednia; resekcja esicy; hemikolektomia lewostronna; resekcja poprzeczniczy; hemikolektomia prawostronna

*Stopień 4* – zespolenie omijające; kolostomia lub ileostomia; paliatywna resekcja; operacje radykalne (radykalne leczenie zmian przerzutowych)

## **Radioterapia**

**Radioterapia**, dawniej **curieterapia** - metoda leczenia za pomocą promieniowania jonizującego. Radioterapia w raku jelita grubego stosowana jest jako składowa leczenia radykalnego (leczenie uzupełniające) albo jako metoda leczenia paliatywnego (głównie w przypadku raka odbytnicy).

### **Radykalna radioterapia raka odbytnicy**

→ radioterapia przedoperacyjna

Wskazania:

- rak odbytnicy położony na wysokości lub poniżej załamka otrzewnej (do 8–10 cm od brzegu odbytu).
- miejscowe (regionalne) zaawansowanie w ocenie przedoperacyjnej (T3-4; NX-0; M0 lub każde T, N1-2, M0)
- miejscowo zaawansowany i nieresekcyjny guz odbytnicy (wskazanie do radiochemioterapii przedoperacyjnej)

Technika:

Napromienianie przyspieszaczem liniowym o energiach między 4 a 15 [MeV](#) lub aparatem kobaltowym. Napromienianiem należy objąć 2/3 tylne miednicy do wysokości promontorium, w tym guz pierwotny i regionalne węzły chłonne.

→ radioterapia pooperacyjna (adjuwantowa)

Wskazania:

Wskazaniem do radioterapii adjuwantowej są niekorzystne czynniki rokownicze, stwierdzone w pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym:

- naciekanie tkanki tłuszczowej okołojelitowej
- zajęcie węzłów chłonnych
- szerzenie wzdłuż włókien nerwowych
- zatory komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i chłonnych
- niski stopień dojrzałości nowotworu
- przedziurawienie ściany jelita.

Technika:

Leczenie rozpoczyna się 4 tygodnie po operacji (początkowo 5-dniowe kursy chemioterapii co 4 tygodnie, następnie po kolejnym miesiącu chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią). Dawki całkowite wynoszą 4500–5000 Cgy/T.

→ radykalna radioterapia jako wyłączne leczenie raka odbytnicy

Wskazania:

- miejscowo zaawansowany rak odbytnicy
- chorzy, którzy nie wyrażają zgody na zabieg operacyjny
- wysokie ryzyko poważnych powikłań pooperacyjnych.

Technika:

Stosuje się zazwyczaj konwencjonalne napromienianie z lub bez chemioterapii.

### **Radioterapia paliatywna**

Spełnia ważną rolę w łagodzeniu bólów, zmniejszaniu krwawień i objawów niedrożności związanych z nawrotami miejscowego raka odbytnicy oraz w łagodzeniu objawów związanych z przerzutami.

### **Leczenie systemowe**

Jako leczenie uzupełniające (adjuwantowe) wobec chirurgicznej resekcji guza ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. W przypadku choroby uogólnionej intencją jest przedłużenie życia i zmniejszenie dolegliwości.

## **Rokowanie**

<b>Stopień</b>	<b>5-letnie przeżycie</b>
<b>0</b>	100%
<b>I</b>	85-100%

<b>II</b>	50-80%
<b>III</b>	30-60%
<b>IV</b>	<5%

Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ~45% (w Polsce tylko 25%). Rokowanie w raku jelita grubego można poprawić dzięki badaniom przesiewowym w populacji bezobjawowej.

## **Badania przesiewowe**

Metody:

- test na obecność krwi utajonej w kale
- test kałowy
- sigmoidoskopia wykonywana za pomocą giętkiego aparatu
- pełna kolonoskopia.

W profilaktyce wtórnej raka jelita grubego szczególnie użyteczne są testy na obecność w kale krwi utajonej. W ostatnich latach znacznie poprawiła się ich czułość i swoistość. Są także łatwiejsze do wykonania, dzięki czemu pacjent może je przeprowadzić w warunkach domowych. Dlatego w wielu krajach są one zalecane jako badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego