

Nieswoiste, ziarniniakowe zapalenie jelit, nazwane chorobą Leśniowskiego-Crohna jest jednym ze schorzeń, predysponujących do powstania raka jelita grubego. Częstość zachorowań rośnie wraz z postępowaniem cywilizacyjnym społeczeństwa. Etiologia choroby nie została dokładnie poznana, obecnie przeważa pogląd, że jest ona wynikiem splotu wielu czynników: heterogennych i genetycznych. Opublikowane badania nie są zbyt liczne, sugerują jednak, że ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, rokowanie oraz uzyskane przeżycia 5-letnie nie różnią się znacznie od wyników uzyskanych u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Nie został dotąd opracowany jednoznaczny model opieki i nadzoru w ramach profilaktyki raka jelita grubego u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna, jednak wydaje się, że do wczesnego wykrycia dysplazji i raka niezbędne jest wykonywanie kolonoskopii, najlepiej chromoendoskopii połączonej z pobieraniem licznych wycinków. Rosnąca liczba zachorowań na raka jelita grubego i chorobę Leśniowskiego-Crohna może spowodować konieczność opracowania algorytmu postępowania dla tych chorych. Jednak najczęściej wykrycie raka jelita grubego u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna ma charakter przypadkowy, co stanowi jedno z wyzwań dla nowoczesnej diagnostyki chorób zapalnych jelita grubego.

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, rak jelita grubego.

Choroba Leśniowskiego-Crohna a rak jelita grubego

Lesniowski-Crohn disease and colon cancer

Michał Jankowski, Wojciech Zegarski

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Uniwersytet M. Kopernika w Toruniu, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Wstęp i historia

Nieswoiste, ziarniniakowe zapalenie jelit w 1932 r. opisał jako *regional ileitis* Burrill Crohn. Prawie 30 lat wcześniej, tj. w 1904 r. warszawski chirurg Antoni Leśniowski ogłosił podobny przypadek choroby jelita cienkiego i grubego, z obecnością przetok pomiędzy nimi. W anglojęzycznej literaturze powszechnie używa się nazwy choroba Crohna, w Polsce stosuje się nazwę choroba Leśniowskiego-Crohna (cLC).

Rak jelita grubego (rjg) jest drugim co do częstości występowania nowotworem w Polsce, a pierwszym w Stanach Zjednoczonych. W 2002 r. z powodu rjg zmarło w USA ok. 148 tys. osób, co daje 3. miejsce wśród zgonów z powodu nowotworów złośliwych, a skumulowane ryzyko zachorowania w ciągu życia wynosi 5–6% i rośnie w wypadku występowania innych czynników [1].

Związek pomiędzy cLC a rakiem jelita grubego opisali po raz pierwszy Warren i Sommers w 1949 r. Jednak cLC nie jest częstą przyczyną rjg. Wśród chorych z rjg współistnienie choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stwierdza się jedynie u 1–2% chorych, lecz wśród zmarłych z powodu zapalnych chorób jelita grubego, nowotwór złośliwy jest przyczyną 15% zgonów [2]. Wśród chorych z rakiem odbytu i odbytnicy, których obserwowano w Szwecji, u ok. 1% choroba rozwinęła się na podłożu cLC [3].

Epidemiologia, etiologia choroby Leśniowskiego-Crohna

Wzrost zachorowania na cLC w populacji następuje wraz z przesuwaniem się z południa na północ, oraz – już w mniejszym stopniu – ze wschodu na zachód, co tradycyjnie tłumaczy się stylem życia w krajach Zachodu. Jednakże są grupy etniczne (np. Żydzi), gdzie jest ona zawsze częściej spotykana niż w pozostałej, miejscowej populacji.

Na cLC nieco częściej zapadają kobiety. Zachorowania są częstsze w 2. i 3. dekadzie życia oraz u 60-latków [4]. Na przebieg i objawy choroby wywierają wpływ takie czynniki, jak dieta, palenie papierosów, leki i gospodarka hormonalna. Osobne znaczenie przypisuje się czynnikom infekcyjnym – drobnoustrojom z grup *Mycobacterium*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Chlamydia*, a także herpes- i rotawirusom. Uważa się, że wywierają wpływ na aktywację układu immunologicznego, która jest odpowiedzialna za występowanie objawów pozajelitowych. Około 1/4 chorych z cLC ma przypadki nieswoistych, zapalnych chorób jelit w rodzinie. Mimo iż etiologia choroby nie jest jednoznacznie poznana, traktować ją należy jako wynik wpływu splotu czynników genetycznych oraz heterogennych: infekcyjnych i środowiskowych [4].

Coraz częściej prezentowany jest pogląd, że choroba powstaje na wskutek odpowiedzi immunologicznej ustroju, indukowanej przez powszechnie występujące w jelicie drobnoustroje niepatogenne. U zdrowych następuje fizjologiczne hamowanie reakcji zapalnej w błaszcze właściwej jelita grubego. U osób wrażliwych dochodzi do nadmiernej aktywacji komórek Th2 oraz do zwiększonej syntezy interleukin prozapalnych (m.in. IL-1, TNF-alfa) i w następstwie

Non-specific, granulomatous inflammation of the colon called Lesniowski-Crohn disease is one of the chronic illnesses predisposing to the large intestine cancer. The prevalence of this disease increases in proportion with civilization progress of the society. The etiology of the disease has not been recognized in detail, the prevailing opinion is that it is a result of the series of factors: heterogeneous and genetic. The research published with participation of patients is not abounding, however, it suggests that the risk of falling ill with cancer of the large intestine, its outlook and a 5-year survival do not significantly differ from the results achieved in patients with ulcerative colitis.

An unambiguous treatment and supervision model within the scope of prevention of the cancer of the large intestine in patients with Lesniowski Crohn disease have not been worked out yet. However, it seems that for an early detection of dysplasia and cancer it is significant to carry out colonoscopy, chromoendoscopy with collection of numerous biopsies. An increased prevalence of cancer of the large intestine and Lesniowski-Crohn disease may contribute to the necessity of working out an algorithm of procedures for these patients. However, most often, detection of cancer of the large intestine in patients with Lesniowski-Crohn disease is unintentional and thus is a challenge for the modern diagnostics of the inflammatory diseases of the large intestine.

Key words: Lesniowski-Crohn disease, colon cancer.

do rozwoju niekontrolowanej reakcji zapalnej w jelicie grubym w wyniku zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami przeciw- i prozapalnymi.

W Polsce brak pełniejszych danych epidemiologicznych, dotyczących występowania i zapadalności na choroby zapalne jelit. W Ameryce Północnej i w Europie Zachodniej na cLC zapada rocznie od 3 do 14 osób na 100 tys. mieszkańców, co daje w samych Stanach Zjednoczonych liczbę ok. 500 tys. chorych [5].

W ostatnich dekadach stwierdza się wzrost zapadalności na tę chorobę, odmiennie niż w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita.

Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego

Mimo iż opublikowano prace, w których nie stwierdzono wzrostu ryzyka zachorowania na rjg u chorych z cLC [6, 7], powszechnie uznaje się, że ryzyko rozwoju raka na podłożu choroby Leśniowskiego-Crohna o długim przebiegu rośnie [8], podobnie jak u chorych z *colitis ulcerosa* [9, 10]. Należy przypuszczać, że wpływ na zmniejszenie ryzyka rozwoju rjg u obserwowanych chorych może mieć terapia choroby, z wykorzystaniem pochodnych 5-ASA i zabiegów chirurgicznych [11]. Średni czas, po jakim u chorych leczonych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna, wykrywano rjg wynosił 15 lat i często przekraczał 20 lat [12, 13].

Są doniesienia, w których mówi się, że cLC sprzyja częstszej zapadalności na raka jelita cienkiego oraz chłoniaka [14].

Przyjmuje się, że czynniki rozwoju cLC są podobne, jak we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (wzjg), do którego odnosi się większość prac. Najbardziej istotny jest czas trwania choroby, dłuższy niż 8 lat. Inne to stopień nasilenia choroby oraz wiek zachorowania. Osobną grupę pacjentów, zagrożoną rozwojem raka, stanowią chorzy z pierwotnym zwężającym zapaleniem dróg żółciowych (pzzdż), które z kolei występuje częściej u chorych z dłuższym i cięższym przebiegiem choroby zapalnej jelita [15]. Wśród chorych na raka odbytu i odbytnicy ważne rokowniczo wydają się być: ciężki, przewlekły przebieg cLC, z lokalizacją w okolicy anorektalnej, zwężenie i owrzodzenia okołodobytnicze, pzzdż oraz obecność wyłączonej z pasaży odcinków jelita na wskutek zabiegów operacyjnych [16].

Kancerogeneza

Przyjmuje się, że u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, rozwój raka przebiega podobnie, jak u chorych z rakiem sporadycznym. Około 80% raków powstaje na podłożu niestabilności chromosomalnych, tj. aneuploidalności, błędów w podziale chromosomów i in. W tej grupie wpływ na rozwój nowotworu mają uszkodzenia genów supresorowych: p53 i APC, jednak u chorych z zapalnymi chorobami jelit ich wpływ zaznacza się na innych etapach kancerogenezy. U pozostałych 20% chorych z rakiem sporadycznym, istotny wpływ w powstawaniu rjg mają niestabilności mikrosatelitarnego DNA. W tej grupie chorych nowotwór częściej rozwija się po prawej stronie i wiąże się z lepszym rokowaniem [17–20]. Obecnie brak jest wiarygodnych doniesień na temat genetycznego podłoża rozwoju raka u chorych z cLC, pozwalających na przesłedzenie tych zjawisk i wymaga to dalszych badań.

Zarówno rjg sporadyczny, jak i powstający na podłożu cLC, rozwija się z ognisk dysplazji. Ma ona jednak odmienną naturę w obu przypadkach. W raku sporadycznym zmiany dysplastyczne lokują się w błonie śluzowej gruczołowych polipów. W rjg na podłożu cLC ogniska dysplazji są ulokowane raczej w płaskiej, zapalnie zmienionej błonie śluzowej. Uwidocznienie i potwierdzenie dysplazji i raków *in situ* w tym przypadku jest bardzo trudne.

Profilaktyka

Wśród substancji zmniejszających ryzyko zachorowania na rjg wymienia się pochodne kwasu 5-amino-salicylanowego [16, 21, 22]. Leki te są powszechnie stosowane u chorych z cLC w celu uzyskania remisji. Ich wpływ

na kancerogenezę w tej grupie chorych wymaga jednak dalszych badań.

Podobny wpływ u chorych z cLC wywiera suplementacja pochodnymi kwasu foliowego [23, 24]. Natomiast kwas ursodeoksycholowy zmniejsza ryzyko zachorowania na rjg i prawdopodobnie zmniejsza ryzyko zachorowania na rjg u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit i pzzdż [25–28].

Nadzór endoskopowy

Jak dotychczas brak jest badań z randomizacją, potwierdzających pozytywną wartość i zysk ekonomiczny nadzoru endoskopowego w profilaktyce rjg u chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelita grubego o małym nasileniu. Badania endoskopowe u tych chorych sprzyjają jednak wczesnemu rozpoznawaniu zmian nowotworowych, co może skutkować lepszym rokowaniem [29].

Określenie charakteru zmian widocznych podczas endoskopii może być utrudnione, ponieważ rak współistnieje ze zmianami zapalnymi. Małe ogniska raka lokalizują się zarówno w zmienionej zapalnie, jak i w niezmienionej makroskopowo śluzówce i ich uwidocznienie podczas kolonoskopii jest często bardzo trudne.

W chorobie o małym nasileniu proponuje się badanie kolonoskopowe po 8–10 latach trwania choroby, a następne badania: co 3 lata w drugiej dekadzie, co 2 lata w trzeciej dekadzie, corocznie w czwartej. Wycinki proponuje się pobierać co 10 cm, a także z podejrzanych obszarów. W przypadku stwierdzenia dysplazji, jakiegokolwiek stopnia, potwierdzonej przez dwóch patologów, proponuje się rozważenie proktokolektomii odtwórczej [30].

Metodą pomocną w identyfikowaniu podejrzanych zmian jest chromoendoskopia (barwienie śluzówki za pomocą błękitu metylenowego) z wielokrotnym pobieraniem wycinków z podejrzanych miejsc. Dzięki niej można odróżnić zmiany nowotworowe od nienowotworowych, a także zmiany o typie gruczolaka od zmian złośliwych [31, 32]. Pomocna jest tutaj 5-stopniowa skala, służąca do opisywania podczas kolonoskopii zabarwionych i oglądanych w powiększeniu zmian. Dzięki niej możliwe jest odróżnienie zmian z czułością i swoistością powyżej 90% [31]. Takie badanie jednak trwa dłużej niż standardowa endoskopia, wymaga nowoczesnego sprzętu i przeszkolenia personelu.

W przypadku chorych z wzjg, zalecanym profilaktycznym zabiegiem jest proktokolektomia odtwórcza. Podobne postępowanie u chorych z cLC jest przedmiotem dyskusji. Pamiętaj należy jednak, że ok. 20% nieswoistych zapaleń jelita nie daje się jednoznacznie zakwalifikować do obu grup, nawet po wykorzystaniu immunohistochemicznych technik histopatologicznych.

Leczenie

Leczenie planowe rjg na podłożu cLC nie różni się od leczenia sporadycznego rjg.

Rokowanie

Rokowanie u chorych na rjg w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit nie różni się istotnie od rokowania u chorych z rakiem sporadycznym [9, 33].

Podsumowanie

Obecnie brakuje badań dotyczących chorych z rakiem jelita grubego na podłożu choroby Leśniowskiego-Crohna. Powszechny jest jednak pogląd, że chorych należy traktować podobnie jak chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wydaje się również, że dla wczesnego wykrycia dysplazji i raka niezbędne jest wykonywanie kolonoskopii, najlepiej chromoendoskopii połączonej z pobieraniem licznych wycinków. Rosnąca liczba zachorowań na raka jelita grubego i chorobę Leśniowskiego-Crohna może spowodować konieczność opracowania algorytmu postępowania. Jednak najczęściej wykrycie rjg u chorych z cLC ma charakter przypadkowy, co stanowi jedno z wyzwań dla nowoczesnej diagnostyki chorób zapalnych jelita grubego.

Piśmiennictwo

1. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* 2003; 124: 1574-94.
2. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 Suppl 2: 1-5.
3. Sjødahl RI, Myreliid P, Soderholm JD. Anal and rectal cancer in Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2003; 5: 490-5.
4. Karlinger K, Gyorko T, Mako E, Mester A, Tarjan Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000; 35: 154-67.
5. Loftus EV Jr, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 51-60.
6. Mellemkjaer L, Johansen C, Gridley G, Linet MS, Kjaer SK, Olsen JH. Crohn's disease and cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 145-50.
7. Rubio CA, Befrits R. Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease: a retrospective histologic study. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1072-8.
8. Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2724-9.
9. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994; 35: 950-4.
10. Rhodes JM, Campbell BJ. Inflammation and colorectal cancer: IBD-associated and sporadic cancer compared. *Trends Mol Med* 2002; 8: 10-6.
11. van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005; 54: 1573-8.
12. Freeman HJ. Colorectal cancer complicating Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 231-6.
13. Ribeiro MB, Greenstein AJ, Sachar DB, Barth J, Balasubramanian S, Harpaz N, Heimann TM, Aufses AH Jr. Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Ann Surg* 1996; 223: 186-93.
14. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91: 854-62.
15. Fausa O, Schruppf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 31-9.
16. Bansal P, Sonnenberg A. Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 44-8.
17. Tarmin L, Yin J, Harpaz N, et al. Adenomatous polyposis coli gene mutations in ulcerative colitis-associated dysplasias and cancers versus sporadic colon neoplasms. *Cancer Res* 1995; 55: 2035-8.
18. Yin J, Harpaz N, Tong Y, et al. p53 point mutations in dysplastic and cancerous ulcerative colitis lesions. *Gastroenterology* 1993; 104: 1633-9.
19. Brentnall TA, Crispin DA, Rabinovitch PS, Haggitt RC, Rubin CE,

- Stevens AC, Burmer GC. Mutations in the p53 gene: an early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 369-78.
20. Burmer GC, Crispin DA, Kolli VR, Haggitt RC, Kulander BG, Rubin CE, Rabinovitch PS. Frequent loss of a p53 allele in carcinomas and their precursors in ulcerative colitis. *Cancer Commun* 1991; 3: 167-72.
21. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-53.
22. Pinczowski D, Ekbom A, Baron J, Yuen J, Adami HO. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107: 117-20.
23. Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterology* 1989; 97: 255-9.
24. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 29-32.
25. Narisawa T, Fukaura Y, Terada K, Sekiguchi H. Inhibitory effects of ursodeoxycholic acid on N-methylnitrosourea-induced colon carcinogenesis and colonic mucosal telomerase activity in F344 rats. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 259-66.
26. Narisawa T, Fukaura Y, Terada K, Sekiguchi H. Prevention of N-methylnitrosourea-induced colon tumorigenesis by ursodeoxycholic acid in F344 rats. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 1009-13.
27. Rigas B, Tsioulis GJ, Allan C, Wali RK, Brasitus TA. The effect of bile acids and piroxicam on MHC antigen expression in rat colonocytes during colon cancer development. *Immunology* 1994; 83: 319-23.
28. Ikegami T, Matsuzaki Y, Shoda J, Kano M, Hirabayashi N, Tanaka N. The chemopreventive role of ursodeoxycholic acid in azoxymethane-treated rats: suppressive effects on enhanced group II phospholipase A2 expression in colonic tissue. *Cancer Lett* 1998; 134: 129-39.
29. Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD000279.
30. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5: V1-16.
31. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 8-14.
32. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM, Axon AT. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000; 355: 1211-4.
33. Sigel JE, Petras RE, Lashner BA, Fazio VW, Goldblum JR. Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 651-5.

Adres do korespondencji

lek. Michał Jankowski

ul. Gminna 8

86-005 Trzciniec

tel. +48 52 349 41 66

e-mail: michaljankowski@post.pl