Czynniki ryzyka

Przez pojęcie czynnika ryzyka rozumie się wszelkiego rodzaju uwarunkowania, które w znaczący (potwierdzony statystycznie) sposób zwiększają lub zmniejszają prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór złośliwy. Pojęcie to obejmuje zatem bardzo wiele, często z pozoru niepowiązanych ze sobą, elementów, których jedyną cechą wspólną jest to, że zmieniają ryzyko zachorowania na nowotwór.

Ogólnie wśród czynników ryzyka wyróżnia się **czynniki wewnętrzne (osobnicze)**, czyli niepodlegające naszej kontroli, oraz **czynniki zewnętrzne (środowiskowe)**, które w dużej mierze możemy kontrolować, zmniejszając prawdopodobieństwo zachorowania. Unikanie zewnętrznych czynników ryzyka oraz minimalizacja narażenia na nie stanowią istotę profilaktyki pierwotnej.

Do udokumentowanych wewnętrznych (osobniczych) czynników ryzyka zachorowań na raka jelita grubego należą: wiek, predyspozycje dziedziczne i rodzinne oraz występowanie niektórych chorób. Wśród czynników zewnętrznych (środowiskowych) wymienia się uwarunkowania żywieniowe oraz różnorodne pozadietetyczne czynniki ryzyka.

Wewnętrzne (osobnicze) czynniki ryzyka

Dziedziczne i rodzinne predyspozycje do zachorowania

Jak już wspomniano, rak jelita grubego oraz inne nowotwory złośliwe są skutkiem nieprawidłowości (mutacji) w obrębie genów kontrolujących cykl komórkowy. Zazwyczaj mutacje te pojawiają się w ciągu życia na skutek narażenia na różnego rodzaju czynniki rakotwórcze. Jednak niektóre osoby dziedziczą nieprawidłowości w obrębie genów kontrolujących cykl komórkowy po swoich przodkach.

Odziedziczenie mutacji w obrębie genów kontrolujących cykl komórkowy nie jest równoznaczne ze 100% prawdopodobieństwem zachorowania. Jednak u osób obciążonych tego typu nieprawidłowościami genetycznymi ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego jest wyższe od przeciętnego. Osoby takie, jeśli zdają sobie sprawę z obciążenia mutacją,

powinny unikać wszelkich udokumentowanych czynników ryzyka nowotworu oraz regularnie wykonywać badania profilaktyczne.

Pomimo nieustannego postępu w genetyce klinicznej wciąż nie zidentyfikowano wszystkich genów, których nieprawidłowości odpowiadają za występowanie nowotworów złośliwych. Stąd w wielu rodzinach, w których zachorowania na nowotwory złośliwe zdarzają się z ponadprzeciętną częstotliwością, wyniki testów genetycznych ich członków w kierunku znanych mutacji predysponujących dają wynik ujemny. W takiej sytuacji mówi się o rodzinnym występowaniu nowotworów złośliwych.

W przypadku nowotworów złośliwych jelita grubego występowanie rodzinne dotyczy około 15% zachorowań. Natomiast wpływ czynnika dziedzicznego wykazano w przypadku 3 do 5% zachorowań. Wśród nich zidentyfikowano dwa zespoły dziedziczne o odmiennej etiologii, przebiegu i rokowaniu: dziedziczną, niezwiązaną z polipowatością postać raka jelita grubego, czyli zespół Lyncha lub zespół HNPCC (ang. *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*), oraz polipowatość rodzinną, zespół FAP (ang. *Familial Adenomatous Polyposis*).

Zespół Lyncha

Wśród dziedzicznych postaci nowotworów jelita grubego zdecydowanie dominuje zespół Lyncha. Szacuje się, że spośród wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego zespół HNPCC jest przyczyną 3–4% przypadków. Za występowanie tego zespołu odpowiadają dziedziczne mutacje w obrębie genów kontrolujących cykl komórkowy, należących do grupy genów naprawczych DNA: MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 i PMS6.

Wyróżnia się dwie postaci zespołu Lyncha. **Zespół Lyncha I** charakteryzuje się tym, że u obciążonych nim osób występują wyłącznie zachorowania na raka jelita grubego. Ryzyko zachorowania u osoby mającej predysponującą mutację szacuje się na 60%, co statystycznie rzecz ujmując, oznacza, że zachoruje 6 na 10 osób z mutacją.

Dla **zespołu Lyncha II** typowe jest natomiast występowanie zachorowań nie tylko na raka jelita grubego, lecz także na nowotwory złośliwe trzonu macicy, jajnika, żołądka, jelita cienkiego, dróg żółciowych, nerek oraz górnych dróg moczowych. Prawdopodobieństwo zachorowania na raka jelita grubego lub inny nowotwór złośliwy u osób obciążonych zespołem Lyncha II wynosi 90%, co oznacza, że zachoruje 9 na 10 nosicieli mutacji.

Istnieją testy genetyczne, pozwalające stwierdzić, czy dana osoba jest obciążona którąś z mutacji predysponujących do wystąpienia zespołu HNPCC. Jednak wiele danych wskazuje, że równie wartościową metodę oceny ryzyka stanowi analiza rodowodu onkologicznego rodziny.

Analiza ta polega na ocenie częstotliwości zachorowań na nowotwory złośliwe wśród najbliższych krewnych, czyli krewnych I i II stopnia. Przez pojęcie krewnych I stopnia rozumie się rodziców, rodzeństwo i dzieci. Krewni II stopnia to dziadkowie oraz rodzeństwo rodziców. Przy ocenie bierze się pod uwagę lokalizację nowotworów występujących u krewnych oraz wiek zachorowania.

W przypadku zespołu HNPCC opracowano zbiór kryteriów pozwalających na ocenę ryzyka rodzinnego. Są to tak zwane **kryteria amsterdamskie II**. Nazwa pochodzi od miejsca konferencji, na której powstały, II oznacza, że jest to już ich druga, uzupełniona edycja.

Zgodnie z kryteriami amsterdamskimi II na występowanie zespołu Lyncha wskazują następujące fakty w rodowodzie onkologicznym:

- Przynajmniej trzy zachorowania na raka jelita grubego (a w przypadku zespołu Lyncha II także na nowotwory o innej lokalizacji) wśród krewnych I i II stopnia.
- Przynajmniej dwóch chorych jest krewnymi I stopnia.
- Zachorowania występują w przynajmniej dwóch pokoleniach.
- Co najmniej jedno z zachorowań wystąpiło przed 50. rokiem życia.
- Wykluczono występowanie polipowatości rodzinnej.
- W badaniu histopatologicznym guz nowotworowy ma pewne specyficzne cechy.

Czułość kryteriów amsterdamskich II wynosi 60%, co oznacza, że w przypadku 60% rodzin uzyskuje się potwierdzenie rozpoznania na podstawie badania genetycznego. W pozostałych 40% rodzin, które spełniają kryteria, ale nie wykazano u nich istnienia mutacji w obrębie genów predysponujących, ryzyko zachorowania na raka jelita grubego jest dwukrotnie wyższe od przeciętnego. Oprócz kryteriów amsterdamskich II istnieje ich amerykański odpowiednik – **kryteria Bethesda**. Mają one jednak nieco inne zastosowanie niż w przypadku pierwszego zestawu kryteriów. Wykorzystuje się je bowiem nie do oceny ryzyka zachorowania związanego z obciążeniem rodzinnym, ale do ustalenia, czy w przypadku danego pacjenta z rakiem jelita grubego zachorowanie ma charakter sporadyczny, czy też związany z zespołem Lyncha.

Do kryteriów Bethesda należą:

- Zachorowanie na raka jelita grubego przed 50. rokiem życia lub zachorowanie na raka jelita grubego przed 60. rokiem życia z mikroskopowym potwierdzeniem cech HNPCC.
- Wcześniejsze lub równoczesne wystąpienie innych nowotworów związanych z zespołem HNPCC (zespół Lyncha II).
- Przynajmniej jeden krewny I stopnia zachorował na raka jelita grubego lub inny nowotwór związany z HNPCC przed 50. rokiem życia lub przynajmniej dwóch krewnych I stopnia zachorowało na raka jelita grubego lub inny nowotwór związany z HNPCC w dowolnym wieku.

Polipowatość rodzinna

Polipowatość rodzinna jest znacznie rzadszym dziedzicznym zespołem występowania raka jelita grubego. Szacuje się, że stanowi ona powód około 1% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego. Przyczyną jest dziedziczenie mutacji genu supresorowego APC. U osób obciążonych tą nieprawidłowością prawdopodobieństwo wystąpienia polipowatości rodzinnej jest bliskie 100%.

Schorzenie polega na rozwoju mnogich polipów w obrębie jelita grubego. Dochodzi do niego w stosunkowo młodym wieku. Z upływem czasu w obrębie polipów pojawiają się zmiany nowotworowe. U większości osób, u których w młodym wieku nie wykonano profilaktycznego usunięcia okrężnicy, pomiędzy 40. a 50. rokiem życia w obrębie polipów rozwijają się gruczolakoraki. Leczenie na tym etapie choroby jest bardzo trudne.

Choroby predysponujące

Do nowotworzenia w obrębie jelita grubego najsilniej predysponują **gruczolaki** (określenie histopatologiczne), rozwijające się w postaci polipów (określenie kliniczne). Narośle te powstają w wyniku niezłośliwego rozrostu nabłonka okrężnicy lub odbytnicy. Szacuje się, że większość raków jelita grubego rozwija się właśnie w obrębie polipów tego narządu. Proces rakowacenia polipa jest zwykle długotrwały i zajmuje od kilku do kilkunastu lat.

Badania epidemiologiczne wykazały, że na raka jelita grubego częściej zapadają również osoby chore na niektóre schorzenia jelit, przede wszystkim związane z przewlekłym stanem zapalnym. Rak odbytnicy i okrężnicy występuje u 0,5–10% wszystkich chorych z **wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego**. Ryzyko rozwoju raka zależy od czasu trwania choroby zapal-

nej i zakresu zmian w jelicie grubym. Jeżeli proces zapalny toczy się krócej niż 10 lat i dotyczy tylko odbytnicy oraz okrężnicy esowatej, to prawdopodobieństwo przemiany złośliwej jest niewielkie. Z kolei w chorobie trwającej ponad 25 lat i przebiegającej w całej okrężnicy ryzyko tego powikłania zbliża się do 50%. Oprócz czasu trwania i rozległości do czynników ryzyka raka okrężnicy, związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, należy także początek choroby zapalnej w dzieciństwie.

Do schorzeń predysponujących do wystąpienia raka jelita grubego zalicza się także **chorobę Leśniowskiego-Crohna**.

Ryzyko rozwoju raka odbytnicy jest również wyższe u osób, u których wcześniej występowały **inne nowotwory złośliwe**. Rak jelita grubego częściej zdarza się też u kobiet, u których stosowano **radioterapię z powodu raka szyjki i trzonu macicy**.

Rasowe i etniczne czynniki ryzyka

Częstotliwość występowania nowotworów złośliwych jelita grubego zależy również od przynależności rasowej i etnicznej. Wykazano, że bardziej narażeni są na nie Afroamerykanie oraz Żydzi aszkenazyjscy.

Zewnętrzne czynniki ryzyka raka jelita grubego

Czynniki żywieniowe

Jak już uprzednio wspomniano, wśród zewnętrznych czynników ryzyka raka jelita grubego główną rolę odgrywają czynniki żywieniowe. Szacuje się, że odpowiednia dieta pozwoliłaby uniknąć 70% przypadków nowotworów złośliwych w obrębie jelita grubego.

Wpływ diety na rozwój nowotworów złośliwych jelita grubego można rozpatrywać w trzech aspektach: nieodpowiedniego udziału w diecie poszczególnych grup składników odżywczych, zawartości w diecie substancji rakotwórczych oraz nieodpowiednich warunków panujących w mikrośrodowisku jelita grubego.

Jeśli chodzi o **składniki odżywcze**, główne zagrożenie stanowi nadmierna zawartość tłuszczów w diecie. Szczególnie dotyczy to tłuszczów pochodzenia zwierzęcego, bogatych w nasycone kwasy tłuszczowe.