

na 40% po 10 latach od resekcji pierwotnego guza i na 72% po 40 latach.

Mimo zwiększonego ryzyka wystąpienia zmian synchronicznych i metachronicznych w HNPCC nie ma doniesień o korzyściach dotyczących przeżycia pacjentów poddawanych kolektomii z zespoleniem krętniczo-odbytniczym w porównaniu z pacjentami poddawanyymi jedynie segmentarnej resekcji. Uważa się, że leczenie chirurgiczne chorych z HNPCC nie powinno się różnić od postępowania w raku sporadycznym.

W przypadku rozlanego raka jelita grubego z potwierdzoną MSI można zastosować immunoterapię z użyciem przeciwciał monoklonalnych (niwolumab, pembrolizumab).

#### Nadzór nad chorymi i badania przesiewowe u ich rodzin

Chorych z HNPCC należy objąć bardziej intensywnym nadzorem (w porównaniu z chorymi ze sporadycznym RJG), który dodatkowo obejmuje:

- u osób od 25. roku życia wykonywanie gastroscopii co 1–3 lata z testem w kierunku zakażenia *Helicobacter pylori*;
- u kobiet  $\geq 30$ –35. roku życia coroczne oznaczanie antygenu CA 125 (*cancer antigen 125/carbohydrate antigen 125*) w surowicy oraz kontrolę ginekologiczną z USG narządu rodnego i biopsją błony śluzowej macicy;
- u kobiet z potwierdzoną mutacją powyżej 40. roku życia i bez planów prokreacyjnych rozważenie wycięcia macicy z jajnikami w ramach prewencji raka endometrium i raka jajnika.

Rozpoznanie mutacji w genach naprawy DNA u chorego z RJG jest wskazaniem do przeprowadzenia badań przesiewowych (kolonoskopii) u członków jego rodziny. Kolonoskopie wykonuje się:

- od 25. roku życia lub w chwili, gdy członek rodziny jest o 5 lat młodszy od najmłodszego krewnego, u którego stwierdzono RJG;
- w odstępach co 1–2 lata.

### 47.3. Sporadyczny rak okrężnicy

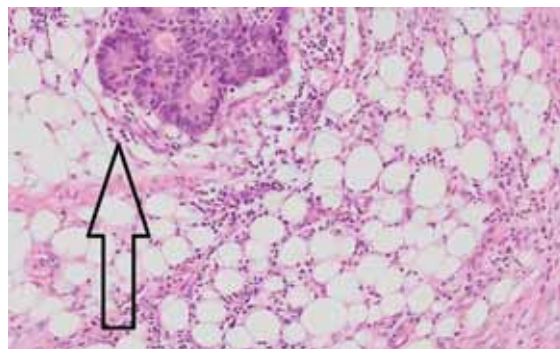
Michał Mik, Adam Dziki

#### 47.3.1. Wprowadzenie

Większość raków jelita grubego to nowotwory sporadyczne, bez rodzinnego uwarunkowania genetycznego. Grupa ta obejmuje około 75% wszystkich RJG, z czego ponad 85% to gruczolakoraki (ryc. 47.6). Rozwój sporadycznego RJG zależy od wielu czynników, z których najważniejsze są czynniki środowiskowe i genetyczne (choć sporadyczny rak nie ma dziedzicznego podłoża genetycznego). Stany przedrakowe RJG to: gruczolak (polip), zespoły polipowatości oraz nieswoiste choroby zapalne jelit.

#### 47.3.2. Udział czynników genetycznych i środowiskowych

Zaburzenia genetyczne polegają na różnego rodzaju mutacjach genów, natomiast zaburzenia epigenetyczne są to zmiany w ekspresji genu, wynikające z modyfikacji struktury chromatyny, bez zmian w sekwencji DNA. Proces rozwoju RJG trwa wiele lat i obejmuje następujące po sobie pośrednie stadia zmian, z których tylko niewielka część ulega transformacji złośliwej. W 85% przypadków sporadycznych RJG karcynogeneza polega na nabywaniu



**Rycina 47.6.** Gruczolakorak esicy, utkanie nowotworu naciekające tkankę tłuszczową podsurowicówkową (strzałka) (dzięki uprzejmości dr Agnieszki Wierchniewskiej-Ławskiej z Pracowni Diagnostyki Biopsyjnej Zakładu Patomorfologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi).

w ciągu życia nakładających się na siebie mutacji w genach supresorowych (*APC*, *SMAD2*, *SMAD4*, *DCC*, *p53*) – proces ten jest nazywany niestabilnością chromosomalną. U 15% chorych ze sporadycznym RJG stwierdza się inny model karcynogenezy – niestabilność mikrosatelitarną (charakterystyczną przede wszystkim dla zespołu Lyncha), w której dochodzi do hipermetylacji w regionach promotorowych genów naprawy DNA (ryc. 47.7).

