

Krzysztof Adamowicz¹, Magdalena Wrotkowska², Jan Maciej Zaucha³

ZWIĄZEK CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA RAKA JELITA GRUBEGO Z BMI

¹Szpital Specjalistyczny w Wejherowie

²Zakład Higieny i Epidemiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Zakład Propedeutyki Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

WSTĘP. Rak jelita grubego jest drugim pod względem zachorowalności nowotworem na świecie. Co roku stwierdza się w Polsce 16 000 nowych zachorowań oraz 9 000 zgonów z powodu raka jelita grubego. Do znanych czynników ryzyka raka jelita grubego należą: płeć męska, starszy wiek, palenie tytoniu i dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka jelita grubego. Ostatnio za czynnik ryzyka uważa się także otyłość. Celem niniejszego badania było ustalenie, czy również w populacji polskiej istnieje związek między BMI i występowaniem raka jelita grubego.

METODY. Przeanalizowano dane kliniczne kolejnych 319 chorych poddanych diagnostycznej kolonoskopii w regionalnym szpitalu w Wejherowie w okresie od maja 2011 roku do grudnia 2014. Dane 136 pacjentów z rozpoznaniem raka jelita grubego i/lub dysplastycznych polipów porównano z danymi 167 osób z prawidłowymi wynikami badania kolonoskopowego.

WYNIKI. W grupie ze zmianami patologicznymi stwierdzono znamienne wyższy odsetek mężczyzn, osób starszych i palaczy papierosów w stosunku do grupy z prawidłową kolonoskopią. W analizie wieloczynnikowej wskaźnik masy ciała (BMI) był znamienne wyższy w grupie mężczyzn i w grupie kobiet z rozpoznaniem patologii jelita grubego w stosunku do osób zdrowych. Zarówno nadwaga (BMI 25,0-29,9 kg/m²) jak otyłość (BMI ≥ 30 kg/m²) stanowiły niezależne czynniki ryzyka dla raka jelita grubego.

WNIOSKI. W populacji polskiej podwyższone BMI należy również uznać za niezależny czynnik ryzyka dla raka jelita grubego. To może wskazywać na konieczność wcześniejszego przeprowadzenia i zwiększenia częstości profilaktycznych badań kolonoskopowych u osób z wysokim BMI w Polsce.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, polipy jelita grubego, BMI

WSTĘP

Według Krajowego Rejestru Nowotworów częstość rozpoznawania raka jelita grubego (*ang.* *colorectal cancer*; CRC) w Polsce to około 16 200 nowych przypadków rocznie (dotyczy łącznie raka jelita grubego i odbytnicy). W 2005 r. rozpoznano prawie 9 000 przypadków u mężczyzn i ponad 7200 u kobiet. Liczba zgonów wynosiła odpowiednio 5 900 i 4 800, co stanowiło drugą u mężczyzn i trzecią u kobiet przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych (1, 2). Współczynniki zachorowalności w 2007 roku wśród kobiet i mężczyzn wyniosły odpowiednio 16,6 i 29,4 na 100 000, a współczynniki umieralności 9,7 i 18,5 na 100 000 (1). Ponadto współczynniki te wykazują znaczący wzrost od 1995 roku u mężczyzn, a u kobiet

utrzymuje się plateau (1). Umieralność z powodu nowotworów jelita grubego w Polsce u mężczyzn jest wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej (UE). Współczynnik umieralności był o około 50% wyższy niż średni dla krajów UE (dane z 2009 r.). Wśród kobiet umieralność na raka jelita grubego jest nieznacznie wyższa niż średnia dla Europy. Ponadto Polska jest jednym z nielicznych krajów Unii Europejskiej, gdzie trwa ciągły trend wzrostu umieralności z powodu raka jelita grubego (2). Wysoko przetworzona dieta, styl życia i wzrost otyłości są w wielu pracach przedstawiane jako sugerowane przyczyny zwiększonego ryzyka występowania CRC. Ponadto czynniki ryzyka, takie jak nadmierne spożywanie alkoholu, palenie tytoniu, niska zawartość nienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie, wysokie spożycie czerwonego mięsa, niski

poziom aktywności fizycznej i otyłość zostały uznane przez wielu autorów jako czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia raka jelita grubego (3,4). Zostały nawet stworzone predykcyjne modele oceny ryzyka zachorowania na CRC, bazujące na badaniach populacyjnych, z wykorzystaniem prostych kwestionariuszy z uwzględnieniem BMI, jako jednego z czynników ryzyka (5). Obserwowano także u pacjentów, którzy przeżyli CRC, zwiększone ryzyko innych nowotworów związanych z otyłością w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała chorujących na CRC (6). Ryzyko to jednak było podobne pod względem wielkości do obserwowanego dla pierwotnych nowotworów u osób z otyłością, co wskazuje na zwiększenie częstości występowania nadwagi lub otyłości, a nie wzrost podatności na metachroniczne nowotwory po leczeniu raka jelita grubego w porównaniu do populacji ogólnej.

Dysplastyczne gruczolaki jelita grubego są powszechnie uważane za zmiany przednowotworowe. Duże i zaawansowane gruczolaki często rozwijają się w raki w okresie 5-10 lat poprzez sekwencję gruczolak-gruczolakorak (7,8). Już we wcześniejszych pracach udokumentowano związek BMI z ryzykiem wystąpienia gruczolaków jelita grubego, ale także raka jelita grubego (9-11). Nie zawsze jednak wyniki były jednoznaczne. Związek między otyłością i występowaniem raka jelita grubego znajdowano w zależności od płci i lokalizacji polipa u pacjentów w innych krajach (12-14). Znaczna część tych danych wywodzi się jednak z krajów azjatyckich, gdzie epidemiologia otyłości i raka jelita grubego nie odpowiada tym charakterystyką w krajach Europy. Danych na temat związku otyłości z ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego w polskiej populacji jest niewiele. Dlatego przeprowadziliśmy niniejsze badanie w polskiej próbie, aby ocenić, czy istnieje zależność między BMI i rakiem jelita grubego uwzględniając inne znane powszechnie czynniki ryzyka związane z występowaniem raka jelita grubego, takie jak wiek, płeć, spożywanie alkoholu i palenie papierosów.

MATERIAŁ I METODY

Pracę oparto na retrospektywnej analizie dokumentów oraz kart chorobowych 319 osób, u których wykonano kolonoskopię w Szpitalu Specjalistycznym w Wejherowie, od maja 2011 roku do grudnia 2014 roku. Z dalszej analizy wyłączono 16 osób ze względu na brak pełnych danych w ich dokumentacji oraz brak możliwości ich uzupełnienia. Porównano dane 116 pacjentów, u których rozpoznano CRC oraz 20 osób z dużymi gruczolakami jelita grubego (większe niż 1 cm) z cechami znacznej dysplazji, z danymi osób z prawidłowymi wynikami badania kolonoskopowego (n=167). Podstawowym źródłem informacji była an-

kieta (stosowana do zbierania danych na temat palenia tytoniu, spożywania alkoholu i innych czynników ryzyka chorób nowotworowych, wywiadu rodzinnego zachorowań na raka i wywiadu hormonalnego u kobiet) wypełniana przez pacjentów w dniu badania kolonoskopowego.

Analizowane dane. Analizowane dane obejmowały wiek, płeć, palenie papierosów, spożywanie alkoholu, wywiad rodzinny, wzrost, masę ciała, BMI, rozpoznanie końcowe. Aktualnego palacza zdefiniowano jako osobę, która wypala co najmniej jednego papierosa dziennie przez 12 poprzednich miesięcy. Za byłych palaczy uznawano osoby palące w przeszłości, a niepalące od co najmniej 12 miesięcy. Za osoby niepalące te, które nie paliły nigdy wcześniej. Picie alkoholu zdefiniowano jako spożywanie alkoholu co najmniej 3x tygodniowo. Dane te uzyskano na podstawie informacji od pacjentów. Osoby z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka zdefiniowano jako te, u których doszło do zachorowania na raka jelita grubego u krewnych pierwszego i/lub drugiego stopnia. Wszyscy pacjenci byli ważeni i mierzeni przez pielęgniarkę zabiegową. BMI definiowano jako stosunek masy ciała (wyrażonej w kilogramach) do kwadratu wzrostu (wyrażonego w metrach) ($\text{waga (kg)} / \text{wysokość (m)}^2$). Wartości BMI zostały sklasyfikowane w trzech grupach, zgodnie z klasyfikacją WHO: norma, od 18,5 do 24,99 kg/m² nadwaga 25-29,99 kg/m² i otyłość $\geq 30,0$ kg/m² (14).

Metody statystyczne. Wyznaczono podstawowe statystyki opisowe dla wyników BMI otrzymanych u chorych obu grup. Wykonano porównania wartości średnich testem t-Studenta dla średnich arytmetycznych i testem U Mann-Whitneya dla median. Do oszacowania dokładności BMI jako czynnika sprzyjającego rozwojowi raka jelita grubego oraz określenia punktu odcięcia wykorzystano krzywą jakości klasyfikatora ROC (ang: *Receiver Operating Characteristic*). Obliczono pole powierzchni pod krzywymi ROC dla BMI (całkowanie numeryczne i test Wilcozona). Dla oceny związku między BMI a ryzykiem zachorowania na nowotwór jelita grubego po uwzględnieniu wieku, płci, wywiadu rodzinnego, spożycia alkoholu i palenia papierosów, zastosowano regresję logistyczną. Z analizy tej wyłączeni zostali pacjenci z niedowagą i otyłością drugiego stopnia ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów, odpowiednio czterech i dziesięciu. Do regresji logistycznej wieloczynnikowej włączone były zmienne, dla których $p < 0,2$ w analizie jednoczynnikowej. Wartość p poniżej 0,05 uznano za statystycznie istotną.

Do obliczeń statystycznych wykorzystano program Excel firmy Microsoft w wersji 2003 oraz program STATA w wersji 11.0. Na przeprowadzenie badania używano zgodę dyrektora Szpitala Specjalistycznego im.

F. Ceynowy w Wejherowie oraz Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Gdańsku. Warunkiem jej uzyskania było przygotowanie bazy danych z zachowaniem pełnej anonimowości grupy badawczej.

(CI: 0,70719- 0,80844) co wskazuje na stosunkową dobrą zdolność predykcyjną. Dla pacjentów z nadwagą i otyłością czułość wyniosła 74,26%, a swoistość 69,46% (Fig. 2).

WYNIKI

Charakterystyka kliniczna pacjentów ogółem.

Charakterystykę włączonych do badania pacjentów przedstawiono w Tabeli 1. W grupie z rozpoznaniem patologii jelita grubego średni wiek, odsetek osób płci męskiej, osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka jelita grubego i paleniem tytoniu były statystycznie istotnie wyższe w porównaniu z grupą z prawidłowym wynikiem badania kolonoskopowego. (Tab.I). Również średnie BMI były istotnie wyższe o 4,18 kg/m² w grupie z patologią jelita grubego w porównaniu z osobami bez patologii (Fig. 1). Rozkład BMI w poszczególnych grupach przedstawiono tabeli 2. Wszystkie powyższe zmienne były następnie brane pod uwagę w wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej.

W analizie podgrup płci stwierdzono istotne różnice w BMI pomiędzy grupą kontrolną a grupą z rakiem jelita grubego, zarówno u mężczyzn, jak u kobiet (Tab. III). Dystrybucja BMI była podobna w obu grupach.

Wyniki jednoczynnikowej regresji logistycznej wykazały, że szansa gruczolaków i CRC wzrastała o 8% z każdym rokiem życia i była o 59% większa u mężczyzn. Oprócz tego wykazano ponad 4,6 wzrost szansy tych chorób u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w porównaniu do pacjentów z negatywnym wywiadem rodzinnym w kierunku raka jelita grubego, a także prawie 5 razy większą szansę tych chorób u palących w porównaniu do niepalących. Wyniki jednoczynnikowej regresji logistycznej wykazały, że szansa wystąpienia gruczolaków i CRC wzrastała u pacjentów z nadwagą niespełna 3,9 razy, a u pacjentów z otyłością I stopnia 35,2 razy w porównaniu do osób z masą ciała w normie. Dane zestawiono w tabelach IV i V.

W regresji wieloczynnikowej uwzględniając wszystkie istotne zmienne z analizy jednoczynnikowej potwierdzono istotny statystycznie wzrost szansy wystąpienia gruczolaków i CRC o 6% z każdym rokiem życia, o 4,2 razy u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w porównaniu do osób z negatywnym wywiadem rodzinnym i ponad 6,6 razy wzrost szansy u palących w porównaniu do niepalących. U osób z nadwagą szansa wystąpienia gruczolaka i CRC była 4 razy większa w porównaniu do osób z BMI w normie, zaś u osób z otyłością I stopnia była ona 48 krotnie większa.

Celem oceny zdolności predykcyjnej BMI w zakresie przewidywania gruczolaków i CRC wykreślono krzywą ROC. Pole pod krzywą ROC wyniosło 0,7578

DYSKUSJA

W naszym badaniu wykazano, że podwyższone BMI w populacji polskiej zwiększa czterokrotnie ryzyko wystąpienia nowotworu jelita grubego. BMI zwiększały ryzyko nowotworu jelita grubego w sposób niezależny od innych czynników ryzyka (takich jak: wiek, płeć, spożywanie alkoholu, palenie tytoniu). Uzyskane wyniki sugerują, że BMI jest znaczącym czynnikiem ryzyka rozpoznania gruczolaka jelita grubego zarówno u mężczyzn, jak również u kobiet. Dzięki pomiarowi na miejscu zarówno masy ciała, jak i wzrostu udało się uniknąć zjawiska zawyżania wzrostu i zaniżania masy ciała przez kobiety (26). Ponadto znaleziono związek z paleniem papierosów i dodatnim wywiadem rodzinnym, a nadmierne spożywanie alkoholu nie zostało powiązane z ryzykiem zachorowania na CRC.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że wzrastające BMI jest czynnikiem ryzyka raka jelita grubego i może mieć również znaczenie dla tworzenia się gruczolaków, jako stanów przednowotworowych. Opublikowana w przeszłości metaanaliza, która obejmowała ponad 29000 osób wykazała, że otyłość jest przyczyną 1,33 krotnie zwiększonego ryzyko rozwoju CRC względem pacjentów o normalnej wadze (8). Ponadto zestawione w tej metaanalizie dane sugerują, że wyższy poziom BMI powoduje rosnące ryzyko zarówno raka jelita grubego, jak i raka odbytnicy. Kolejny przegląd systematyczny 141 artykułów wykazał, że każdy wzrost BMI o 5 kg/m² jest związany z 24% zwiększeniem częstości występowania zarówno raka okrężnicy jak i raka odbytnicy u mężczyzn oraz 9% zwiększoną częstością raka jelita grubego u kobiet (3). Inni autorzy sugerują także, że wraz ze wzrostem BMI zwiększa się ryzyko wystąpienia gruczolaka jelita grubego (10). Przedstawione tam wyniki wykazały związek między BMI i zwiększonym ryzykiem częstości występowania gruczolaka jelita grubego (BMI 25-30 w porównaniu z BMI <25 oraz BMI ≥30 do BMI <25; OR = 1,32). Z kolei, według *Anderson* i wsp. (12) ryzyko występowania raka jelita grubego wzrasta przy wyższym BMI u kobiet, natomiast u mężczyzn nie. Nasze badanie wskazuje na znacznie większe znaczenie otyłości (co może jednak wynikać z małej liczebności próby) w ryzyku zachorowania na raka jelita grubego i to zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Inne badania sugerują, że czynniki związane ze stylem życia, takie jak palenie tytoniu, picie alkoholu, wiek i niska podaż nienasyconych kwasów tłuszczowych mogą przyczyniać się do zwiększonego ryzyka

CRC (4,8,9). Uwzględniliśmy wszystkie w/w czynniki za wyjątkiem podaży nienasyconych kwasów tłuszczowych.

Istnieje kilka hipotez odnośnie rozwoju raka okrężnicy w związku z otyłością (16). Pacjenci z opornością na insulinę są w stanie przewlekłej hiperinsulinemii i zwiększonej aktywności insulinopodobnego czynnika wzrostu, a insulina i ten czynnik są uważane za czynniki ryzyka raka jelita grubego (17). Znalezione również powiązania pomiędzy stężeniem leptyny powstającej w tkance tłuszczowej a rozwojem raka okrężnicy (18). Ponadto osoby otyłe różnią się zawartością normalnej flory bakteryjnej jelita grubego w porównaniu z osobami o prawidłowej wadze. Niektóre badania wykazały, że różnica ta może być związana z przewlekłym zapaleniem okrężnicy u pacjentów, co również ostatecznie może sprzyjać rozwojowi raka jelita grubego (19).

W poprzednich badaniach tego typu obserwowano również korelację pomiędzy nadmiernym spożywaniem alkoholu a zwiększeniem ryzyka CRC. Metaanaliza 61 badań udowodniła, że dla pijących umiarkowane ilości alkoholu (2-3 drinki na dzień) w porównaniu do osób niepijących stwierdzono znaczący wzrost ryzyka CRC. Ponadto dla osób pijących (≥ 4 napoje alkoholowe/dzień) w porównaniu do osób pijących umiarkowane ilości oraz w porównaniu z niepijącymi różnica w częstości CRC była coraz bardziej wyraźna (20). Ta metaanaliza dostarczyła mocnych dowodów na związek pomiędzy piciem alkoholu w ilości większej niż 1 drink/dobę i rakiem jelita grubego. Nasze badanie nie wykazało jednak dowodów w analizie jednoczynnikowej na związek między spożyciem alkoholu i występowaniem gruczolaków i raka jelita grubego, co może wynikać z charakteru zbierania danych (deklaracja własna pacjenta, a pacjenci nie muszą mówić prawdy).

Palenie papierosów jest uznawane za czynnik ryzyka rozwoju dla polipów jelita grubego. Ryzyko to jest szczególnie wysokie w przypadku zaawansowanych gruczolaków. Metaanaliza 42 badań udowodniła, że ryzyko gruczolaków wzrasta nie tylko u obecnych, ale także u byłych palaczy w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi (21). Palenie papierosów zostało również istotnie powiązane ze zwiększoną częstością występowania i śmiertelnością z powodu CRC. Metaanaliza 106 badań wykazała, że ryzyko rozwoju CRC było zwiększone wśród palaczy w porównaniu do osób, które nigdy nie paliły (22). Istnieją badania donoszące, że palenie wiąże się z ryzykiem zachorowania na inwazyjnego raka odbytnicy, ale nie zwiększa ryzyka raka innych części jelita grubego (23). Nasze wyniki wpisują się w trend

publikacji wykazujących, że długotrwałe palenie jest związane z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego bez względu na jego lokalizację (24,25).

Nasze badanie ma jednak kilka istotnych ograniczeń. Po pierwsze, część wykorzystywanych danych opierała się na ankiecie wypełnionej przez samego pacjenta. Z tego względu nie ma pewności, co do rzeczywistej historii palenia tytoniu i picia alkoholu. Po drugie, nasze dane nie obejmują innych istotnych czynników, takich jak inne choroby, rodzaj diety, aktywności fizycznej i stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

WNIOSKI

Pomimo ograniczeń nasze wyniki uważamy za istotne. W naszej próbie potwierdziliśmy bowiem uznane czynniki ryzyka występowania raka jelita grubego, takie jak płeć męska, palenie papierosów oraz wiek. Dodatkowo wykazaliśmy pozytywny związek w populacji polskiej pomiędzy BMI a gruczolakami jelita grubego i występowaniem raka jelita grubego. Uważamy, że nasze wyniki mogłyby być wykorzystane w planowaniu masowych badań przesiewowych. Ostatecznie wyodrębnianie czynników ryzyka i konstruowanie modeli przewidujących ryzyko zachorowania na raka jelita grubego powinno skutkować lepszym doбором populacji do badań przesiewowych. Ze względu na zwiększoną częstotliwość występowania nowotworów jelita grubego u mężczyzn z wysokim BMI, co wykazano także w tym badaniu, należałoby zastanowić się, czy ta grupa nie powinna zostać objęta bardziej intensywnym programem badań przesiewowych tj. częstszym wykonywaniem kolonoskopii. Do tego celu należy jednak stworzyć odpowiednie kalkulatory ryzyka zachorowania na raka jelita grubego uwzględniające cechy, nawyki i zachowania populacji naszego kraju.

Otrzymano: 13.07.2015 r.

Zaakceptowano do publikacji: 5.11.2015 r.

Adres do korespondencji:

Krzysztof Adamowicz
Szpital Specjalistyczny im F. Ceynowy w Wejherowie
Poradnia Onkologiczna
Ul. Jagalskiego 10, 84-200 Wejherowo
Tel. +48 58 57-27-889
E-mail: krzys.adamowicz@gmail.com