

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

Michał Jan Pędziwiatr

**Analiza wybranych czynników wpływających na pojawianie się nowych polipów
gruczolakowych jelita grubego u chorych po endoskopowej polipektomii**

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. med. Kazimierz Rembiasz

Promotor pomocniczy: dr med. Maciej Matłok

Pracę wykonano w II Katedrze Chirurgii Ogólnej UJ CM

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Kazimierz Rembiasz

Kraków 2013

Podziękowania

Za okazaną pomoc, cenne wskazówki, sugestie i opiekę w czasie przygotowywania niniejszej pracy doktorskiej dziękuję mojemu promotorowi prof. dr hab. med. Kazimierzowi Rembiaszowi oraz promotorowi pomocniczemu dr med. Maciejowi Matłokowi.

Dziękuję również wszystkim współpracownikom, których wsparcie przyczyniło się do ukończenia mojej pracy doktorskiej.

Lista skrótów

APC – Adenomatous Polyposis Coli – polipowatość gruczolakowa jelita grubego

ASA – Acetylosalicylic Acid – kwas acetylosalicylowy

AT – Adenoma tubulare – gruczolak cewkowy

ATV – Adenoma tubulo-villosum – gruczolak cewkowo-kosmkowy

AV – Adenoma villosum – gruczolak kosmkowy

BMI – Body Mass Index – wskaźnik masy ciała

CP – Cowden Polyp – polip w przebiegu zespołu Cowden

DNA – Deoxyribonucleic Acid – kwas deoksyrybonukleinowy

EMR – Endoscopic Mucosal Resection – endoskopowa resekcja błony śluzowej

ESD – Endoscopic Submucosal Dissection – endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa

FAP – Familial Adenomatous Polyposis – rodzinna polipowatość gruczolakowa jelita grubego

HD – High Definition– technologia wysokiej rozdzielczości

HNPCC – Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer – zespół Lyncha

i.s. – istotny statystycznie

MSI – Microsatellite Instability – niestabilność mikrosatelitarnego DNA

NBI – Narrow Band Imaging – obrazowanie wąską wiązką światła

n.s. – nieistotny statystycznie

PPI – Proton Pump Inhibitor – inhibitor pompy protonowej

rż. – rok życia

WHO – World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia

Badania wykonano:

Kolonoskopię – w Pracowni Endoskopii II Katedry Chirurgii Ogólnej UJ CM,
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Kazimierz Rembiesz

Badania histopatologiczne – w Katedrze Patomorfologii UJ CM,
Kierownik Katedry: dr hab. med. Dariusz Adamek
(do 2008 roku prof. dr hab. med. Jerzy Stachura,
w latach 2008-2010 prof. dr hab. med. Romana Tomaszewska)

Analizy statystyczne – w Zakładzie Epidemiologii UJ CM,
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Beata Tobiasz-Adamczyk

Spis treści

1. Wprowadzenie	8
1.1. Problem kliniczny	8
1.2. Polipy jelita grubego.....	9
1.2.1. Polipy gruczolakowe jelita grubego.....	10
1.2.1.1. Gruczolaki cewkowe.....	11
1.2.1.2. Gruczolaki kosmkowe.....	11
1.2.1.3. Gruczolaki cewkowo-kosmkowe	11
1.2.2. Gruczolaki ząbkowane.....	12
1.2.3. Zaawansowany rozrost lub zaawansowany gruczolak jelita grubego (<i>advanced colorectal neoplasia, advanced adenoma</i>).....	12
1.2.4. Czynniki ryzyka rozwoju gruczolaków jelita grubego	13
1.2.5. Rodzinna polipowatość jelita grubego.....	14
1.3. Molekularne podstawy rozwoju raka jelita grubego	14
1.3.1. Teoria niestabilności chromosomalnej	14
1.3.2. Teoria niestabilności mikrosatelitarnego DNA	15
1.3.3. Teoria epigenetyczna	16
1.3.4. Ścieżka gruczolaka ząbkowanego.....	16
1.4. Wykrywanie polipów jelita grubego	16
1.4.1. Metody wykrywania polipów jelita grubego	16
1.4.2. Obraz kliniczny.....	17
1.4.3. Historia endoskopii	17
1.4.4. Kolonoskopia.....	18
1.4.5. Badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego.....	18
1.5. Metody usuwania polipów jelita grubego.....	20
1.5.1. Endoskopowa polipektomia kleszczykami biopsyjnymi	21
1.5.2. Polipektomia przy użyciu pętli	21
1.5.3. Polipektomia kęsowa	21
1.5.4. Endoskopowa resekcja błony śluzowej	22
1.5.5. Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa	22
1.5.6. Leczenie operacyjne	23
1.6. Nadzór nad chorymi po endoskopowym usunięciu polipów gruczolakowych jelita grubego	23

2. Założenia i cele pracy	25
2.1. Założenia pracy.....	25
2.2. Cele pracy.....	26
3. Metodyka.....	27
3.1. Kryteria włączenia do grupy badawczej	27
3.2. Kryteria wyłączenia z grupy badawczej:	28
3.3. Kolonoskopia.....	28
3.4. Polipektomia kolonoskopowa	29
3.4.1. Ocena usuniętych polipów	30
3.5. Kontrolna kolonoskopia.....	30
3.6. Ankieta uzupełniająca.....	30
3.7. Baza danych	31
3.8. Analiza statystyczna	32
3.9. Zgoda komisji bioetycznej	32
4. Materiał	33
4.1. Charakterystyka demograficzna badanej grupy	33
4.2. Dane z wywiadu lekarskiego.....	33
4.2.1. Wskaźnik masy ciała	33
4.2.2. Palenie tytoniu	34
4.2.3. Spożywanie alkoholu.....	34
4.2.4. Kwas acetylosalicylowy	35
4.2.5. Statyny	35
4.2.6. Inhibitory pompy protonowej	36
4.3. Podsumowanie	37
5. Wyniki	38
5.1. Częstość występowania polipów jelita grubego	38
5.2. Wyjściowa kolonoskopia.....	39
5.2.1. Liczba i wielkość usuniętych polipów	39
5.2.2. Rozmieszczenie usuniętych polipów	40
5.2.3. Typ histologiczny usuniętych polipów	41
5.2.4. Rozmieszczenie gruczolaków a typ histologiczny	44
5.3. Kontrolna kolonoskopia.....	47
5.3.1. Liczba i wielkość polipów usuniętych w kontrolnej kolonoskopii.....	48
5.3.2. Rozmieszczenie polipów usuniętych podczas kolonoskopii kontrolnej	49
5.3.3. Typ histologiczny polipów usuniętych podczas kolonoskopii kontrolnej	50
5.3.4. Rozmieszczenie gruczolaków a typ histologiczny	52

5.4. Czynniki ryzyka pojawienia się nowych polipów gruczolakowych jelita grubego.....	56
5.4.1. Płeć chorych.....	56
5.4.2. Wiek.....	57
5.4.3. Wskaźnik masy ciała	58
5.4.4. Palenie tytoniu	60
5.4.5. Spożywanie alkoholu.....	61
5.4.6. Kwas acetylosalicylowy	62
5.4.7. Statyny	63
5.4.8. Inhibitory pompy protonowej	64
5.4.9. Pojawienie się nowych polipów a charakterystyka polipów usuniętych w poprzedniej kolonoskopii	65
5.4.9.1. Rozmieszczenie polipów.....	65
5.4.9.2. Liczba usuniętych polipów	66
5.4.9.3. Wielkość największego gruczolaka	68
5.4.9.4. Typ histologiczny.....	69
5.4.9.5. Stopień dysplazji	70
5.4.9.6. Obecność zaawansowanego gruczolaka.....	72
5.5. Charakterystyka grupy dużego ryzyka pojawiania się nowych polipów gruczolakowych jelita grubego.....	73
5.6. Podsumowanie wyników	74
6. Omówienie.....	78
7. Wnioski.....	97
8. Streszczenie	98
9. Piśmiennictwo	102

1. Wprowadzenie

Słowo „polip” wywodzące się z greckiego polypus, oznaczające patologiczną narośl, po raz pierwszy w kontekście zmian w obrębie jelita grubego zostało użyte w 1721 roku przez D. Menzla [1]. Ponad 150 lat później H. Cripps opisał rodzinną polipowatość jelita grubego (*familial adenomatous polyposis* – FAP) i jej związek z rozwojem raka jelita grubego [2]. Polipy zwykle wykrywane są w badaniach endoskopowych lub radiologicznych. Można je ponadto stwierdzić w badaniu autopsyjnym. Zmiany te nie należą do rzadkości. Średnio u co trzeciego dorosłego człowieka występują polipy jelita grubego.

1.1. Problem kliniczny

Rak jelita grubego jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym przewodu pokarmowego. Standaryzowany współczynnik zapadalności na raka jelita grubego wyniósł w populacji polskiej w 2010 roku 29,9 przypadków (wśród mężczyzn) oraz 17,4 przypadków (wśród kobiet) na 100 tysięcy mieszkańców na rok. Dodatkowo obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań. Tendencja ta wynosi około 3,5% dla mężczyzn i 2,5% dla kobiet w skali roku [3]. Odsetek chorych przeżywających 5 lat wynosi około 33% (w krajach Europy Zachodniej jest większy i sięga ponad 50%) [4].

Powszechnie wiadomo, że polipy gruczolakowe jelita grubego są zmianami przedrakowymi. Uważa się, że około 85% przypadków raka jelita grubego rozwija się na ich podłożu, co w połączeniu z tak dużą częstością ich występowania stanowi o istotności problemu klinicznego.

Ścieżka rozwoju raka gruczołowego jelita grubego na podłożu gruczolaka jest powolnym, wielostopniowym procesem. Zgodnie z powszechnie akceptowaną teorią Vogelsteina i Fearona gruczolakorak jelita grubego rozwija się w wyniku kolejnych, następujących po sobie zmian genetycznych w komórkach błony śluzowej jelita grubego [5, 6]. Polipy gruczolakowe są tylko pośrednią formą pomiędzy prawidłową tkanką zbudowaną z pozbawionych błędów genetycznych komórek, a tkanką zawierającą szereg mutacji genetycznych będącą ogniskiem raka inwazyjnego. Jego

powstanie jest wieloetapowym procesem, w trakcie którego dochodzi do kumulacji mutacji warunkujących rozwój nowotworu. Najważniejsze w procesie jego powstawania są: aktywacja protoonkogenów, delecja lub uszkodzenie antyonkogenów, dysregulacja apoptozy, uszkodzenie aparatu naprawczego kwasu deoksyrybonukleinowego (*deoxyribonucleic acid* – DNA) [7]. Wpływ na to mają różne czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Chociaż do rozwoju nowotworu złośliwego dochodzi najczęściej na ścieżce przemiany gruczolak–rak, szacuje się, że przemiana ta dotyczy tylko pewnej części polipów i zależy przede wszystkim od czasu. Ocenia się, że proces ten trwa wiele lat: ryzyko rozwoju raka w polipie gruczolakowym po 5 latach wynosi około 2,5–5%, znacznie jednak wzrasta z upływem czasu, wynosząc 8% i 24% po upływie odpowiednio 10 i 20 lat [8, 9].

Można zatem założyć, że jeżeli u chorego doszło do pojawienia się polipów jelita grubego lub rozwoju raka, to albo w komórkach jego ciała występują nieprawidłowości w materiale genetycznym, albo długi czas działania niekorzystnych czynników środowiskowych przyczynił się do powstania mutacji *de novo*. W obu przypadkach stwarza to ryzyko, że zmiany (jeszcze poniżej poziomu detekcji) istnieją również w innych częściach jelita lub pojawią się wkrótce. Dlatego właśnie regularne badania endoskopowe oraz wczesne usuwanie polipów jelita grubego stanowią dziś najlepszą formę profilaktyki wtórnej raka jelita grubego, a najnowsze doniesienia przekonują, że właściwy nadzór endoskopowy przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności z powodu raka jelita grubego [10].

1.2. Polipy jelita grubego

Polip jelita grubego to pojęcie makroskopowe, którym określa się uwypuklenie ściany jelita do jego światła [11]. Istnieje kilka klasyfikacji histopatologicznych polipów jelita grubego, z czego najpowszechniej stosowany jest podział według Coopera z 1998 roku oraz klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO; ostatnia aktualizacja z 2010 r.). Cooper wyróżnił 2 główne grupy polipów: nowotworowe i nienowotworowe. Do grupy pierwszej zaliczył gruczolaki (cewkowe, cewkowo-kosmkowe, kosmkowe), gruczolaki ząbkowane oraz polipy hiperplastyczne z obecnością utkania gruczolaka cewkowego. Do polipów

nienowotworowych zaliczono polipy hiperplastyczne, Peutza i Jeghersa, zapalne, młodzieńcze i limfoidalne [12]. Klasyfikacja WHO wyróżnia z kolei 3 grupy polipów: zmiany przedrakowe (gruczolaki), zmiany ząbkowane (polipy hiperplastyczne, klasyczne polipy ząbkowane) oraz zmiany o typie hamartoma (polipy w zespole Cowden, polipy młodzieńcze, polipy w przebiegu zespołu Peutza i Jeghersa) [13] (Tabela nr 1). Należy zaznaczyć, że choć w klasyfikacji WHO polipy ząbkowane nie są zaliczane do grupy zmian nowotworowych, istnieją przesłanki świadczące o zwiększonym ryzyku rozwoju raka jelita grubego w ich utkaniu.

Zmiany przedrakowe (<i>premalignant lesions</i>)	Zmiany o typie hamartoma (<i>hamartomas</i>)	Zmiany ząbkowane (<i>serrated polyps</i>)
gruczolak cewkowy (AT)	polip w przebiegu zespołu Cowden	tradycyjny gruczolak ząbkowany
gruczolak cewkowo-kosmkowy (ATV)	polip w przebiegu zespołu Peutza i Jeghersa	polip hiperplastyczny
gruczolak kosmkowy (AV)	polip młodzieńczy	siedzący gruczolak ząbkowany

Tabela nr 1. Podział polipów jelita grubego w oparciu o klasyfikację WHO

Do oceny morfologicznej zmian polipowatych jelita grubego zwykle stosuje się podział zaproponowany przez Japońskie Towarzystwo do Walki z Rakiem. Podział ten wyróżnia typ wzniesiony, płasko-wzniesiony, płaski oraz zagłębiony [11].

1.2.1. Polipy gruczolakowe jelita grubego

Gruczolaki jelita grubego są najczęstszymi nowotworami niezłośliwymi jelita grubego. Szacuje się, że nawet 50–65% populacji osób po 65. roku życia jest zagrożona ich rozwojem [11, 14]. Cechą charakterystyczną jest występowanie w ich utkaniu dysplazji nabłonka gruczołowego. Jest to zatem stan przedrakowy wykazujący bezpośrednią, potencjalną zdolność przejścia w gruczolakoraka jelita grubego. Choć WHO i Polyp Study Group zalecają podział dysplazji na 3 stopnie (niski, średni i wysoki), znacznie częściej stosuje się 2-stopniowy podział na: *low grade dysplasia*

oraz *high grade dysplasia*. To ostatnie określenie równoważne jest z rozpoznaniem raka wewnątrzśluzówkowego (*adenocarcinoma intramucosum*) i w wielu ośrodkach stosowane jest zamiennie [11]. Nie ulega wątpliwości, że występowanie dysplazji stanowi ostrzeżenie o możliwości występowania raka naciekającego w utkaniu polipa w sąsiedztwie miejsca pobrania wycinków. W związku z tym właściwym postępowaniem terapeutycznym powinno być usunięcie polipa w całości w granicach zdrowych tkanek, a następnie jego całkowite przebadanie histopatologiczne, co umożliwia wykluczenie naciekania [15].

1.2.1.1. Gruczolaki cewkowe

Gruczolaki cewkowe są najczęściej występującymi polipami gruczolakowymi jelita grubego. Są na ogół uszypułowanymi zmianami nieprzekraczającymi 2 cm średnicy. W 90% przypadków polipy te rozwijają się sporadycznie w jelicie grubym, choć czasami również w żołądku lub jelicie cienkim. Ich szypułę tworzy tkanka łączna, a nabłonek z cechami dysplazji zajmuje ponad 80% powierzchni polipa i może przechodzić przez powierzchnię szypuły na otaczającą go błonę śluzową [13, 15].

1.2.1.2. Gruczolaki kosmkowe

Polipy te są zazwyczaj płaskie o nieregularnej powierzchni i mogą osiągać średnicę nawet 10 cm. Przynajmniej 20% powierzchni polipa wykazuje utkanie kosmkowe. Z uwagi na bardziej płaską budowę są zmianami trudniejszymi do radykalnego endoskopowego usunięcia, a w momencie powstania raka inwazyjnego szybciej dochodzi do naciekania głębszych warstw ściany jelita [13, 15].

1.2.1.3. Gruczolaki cewkowo-kosmkowe

Zmiany tego typu wykazują cechy mieszane dla gruczolaków cewkowych i kosmkowych. Choć utkanie kosmkowe jest obecne, nie przekracza jednak 20% powierzchni polipa. Morfologia polipów może być różna: od zmian uszypułowanych (charakterystycznych bardziej dla gruczolaków cewkowych) do zmian przysadzystych, płaskich (typowych dla gruczolaków kosmkowych) [13, 15].

1.2.2. Gruczolaki ząbkowane

Chociaż pierwsze opisy dotyczące tego typu zmian pojawiły się jeszcze w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku, zmiany te stosunkowo niedawno, bo w 2000 roku zostały wyodrębnione w klasyfikacji WHO jako osobna jednostka histopatologiczna [13, 16]. Polip ten łączy w sobie cechy architektoniczne polipa hiperplastycznego (obecność tzw. ząbkowania) i gruczolaka (obecność dysplazji różnego stopnia). Częstość występowania tego typu zmian nie jest duża i waha się w przedziale 0,6–1,7% [17, 18]. Makroskopowo obserwuje się szerokie spektrum zmian – od wypukłych na szerszej podstawie do zupełnie płaskich. Zwykle (w 80% przypadków) nie przekraczają one 10 mm średnicy. Dokładniejszy podział histologiczny wyróżnia 3 typy polipów ząbkowanych: tradycyjnego gruczolaka ząbkowanego, polipa mieszanego oraz siedzącego gruczolaka ząbkowanego. Ustalono ponadto, że w utkaniu polipa ząbkowanego oprócz dysplazji można stwierdzić również ognisko raka. Ryzyko pojawienia się raka inwazyjnego w polipach ząbkowanych jest porównywalne z ryzykiem typowym dla gruczolaków [16].

1.2.3. Zaawansowany rozrost lub zaawansowany gruczolak jelita grubego (*advanced colorectal neoplasia, advanced adenoma*)

Większość przypadków gruczolakoraka jelita grubego rozwija się na podłożu polipa gruczolakowego. Cechy morfologiczne polipa takie jak jego wielkość oraz rodzaj utkania histologicznego stanowią niezależne czynniki ryzyka rozwoju raka w polipie jelita grubego. W związku z tym coraz częściej używa się pojęcia zaawansowanego rozrostu jelita grubego (lub zamiennie zaawansowanego gruczolaka) dla wyróżnienia polipów szczególnie obciążonych ryzykiem wystąpienia ogniska nowotworu złośliwego. Termin ten określa polipa, który spełnia przynajmniej jedno z następujących kryteriów: jego wielkość przekracza 10 mm, obecne jest utkanie kosmkowe, stwierdza się dysplazję wysokiego stopnia. Częstość tego typu zmian w populacji polskiej wynosi około 6% [19].

1.2.4. Czynniki ryzyka rozwoju gruczolaków jelita grubego

Czynniki ryzyka rozwoju polipów gruczolakowych jelita grubego są stosunkowo dobrze poznane. Wiadomo, że wpływ na częstość ich występowania ma płeć oraz wiek chorych. Częściej gruczolaki stwierdza się u mężczyzn, a ich występowanie wzrasta wraz z wiekiem chorych [19-21]. Wykazano ponadto, że do rozwoju gruczolaków częściej dochodzi u osób, u których wśród krewnych pierwszego stopnia wykryto raka jelita grubego [22, 23]. Okazuje się, że bardzo duży wpływ na występowanie gruczolaków jelita grubego ma styl życia. Znacznie częściej do rozwoju gruczolaków dochodzi wśród osób z otyłością i zespołem metabolicznym [24-26]. Keku wykazał, że ma to związek z insulinoopornością u tych chorych [27]. Wyniki tych badań znajdują potwierdzenie w opracowaniach innych autorów, których zdaniem chorzy na cukrzycę przyjmujący insulinę należą do grupy ryzyka rozwoju gruczolaków i samego raka jelita grubego [28, 29]. Z kolei grupa naukowców z Bostonu pod kierownictwem Kathariny Nimptsh wykazała, że rozwój otyłości w dzieciństwie wiąże się z większą częstością pojawiania się gruczolaków w późniejszym okresie życia [30]. Nie bez znaczenia jest też rodzaj spożywanych pokarmów. Dieta bogata w czerwone mięso i tłuszcze zwierzęce może zwiększać częstość występowania polipów gruczolakowych [31, 32], dla odmiany zmniejsza ją spożywanie owoców i produktów bogatych w błonnik [33, 34]. Spożywanie alkoholu i palenie tytoniu są również powszechnie znanymi czynnikami ryzyka rozwoju zarówno gruczolaków jak i raka jelita grubego [35-38]. Oprócz czynników zwiększających ryzyko występowania polipów istnieją także substancje, które je redukują, a należą do nich kwas acetylosalicylowy (*acetylosalicylic acid* – ASA) (przyjmowany regularnie zmniejsza częstość występowania raka jelita grubego i polipów gruczolakowych) [39, 40]. W ostatnich latach szczególną uwagę zaczęto przypisywać preparatom wapnia, których przyjmowanie także może zmniejszyć częstość występowania gruczolaków. Jednak dostępne wyniki badań nie są jednoznaczne i nadal brakuje silnych przesłanek, które uzasadniałyby przyjmowanie preparatów wapnia w ramach profilaktyki pierwotnej raka jelita grubego [41].

1.2.5. Rodzinna polipowatość jelita grubego

Rodzinna polipowatość gruczolakowa jelita grubego (jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Jej cechą charakterystyczną jest występowanie licznych (>100) polipów gruczolakowych jelita grubego. Częstość FAP w populacji waha się pomiędzy 1:7000 a 1:3000 urodzeń.

Obecność FAP wiąże się z mutacją genu *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*) znajdującego się w chromosomie 5q21. W 30–50% przypadków do mutacji dochodzi *de novo*, w pozostałych przypadkach jest ona dziedziczona od jednego z rodziców. Schorzenie to w nieunikniony sposób prowadzi do rozwoju raka jelita grubego. Ocenia się, że mniej niż 1% zachorowań na raka jelita grubego jest wynikiem FAP. Do pojawienia się pierwszych polipów dochodzi wcześniej, bo już w drugiej dekadzie życia. Ponadto u chorych z FAP można często wykryć polipy innych odcinków przewodu pokarmowego (żołądek, dwunastnica, brodawka Vatera). Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego oraz badań genetycznych w kierunku obecności zmutowanego genu. Ryzyko rozwoju raka u chorych w tym wieku wynosi około 1–6% i znacząco wzrasta w kolejnych latach. Przed ukończeniem 50 lat u ponad 90% nieleczonych chorych dochodzi do rozwoju nowotworu złośliwego jelita grubego [13].

1.3. Molekularne podstawy rozwoju raka jelita grubego

W piśmiennictwie można się spotkać z opisem 4 różnych ścieżek rozwoju raka jelita grubego: ścieżka niestabilności chromosomalnej, ścieżka niestabilności mikrosatelitarnej (*microsatellite instability* – MSI) DNA, teoria epigenetyczna, ścieżka zmian zachodzących w gruczolakach ząbkowanych.

1.3.1. Teoria niestabilności chromosomalnej

W wyniku nieprawidłowego rozdziału materiału genetycznego w trakcie podziału komórek dochodzi to utraty lub powielenia całych chromosomów lub ich fragmentów w komórkach potomnych, co powszechnie nazywane jest niestabilnością chromosomalną. Dość wcześnie w komórkach błony śluzowej jelita grubego dochodzi do mutacji w genie *APC*. Brak białka APC zaburza degradację innego białka –

β -kateniny, które w nadmiarze działa jak onkogen. Mutację genu *APC* stwierdza się w 30–70% sporadycznych gruczolaków jelita grubego. Następnie dochodzi do zaburzenia protoonkogenu *K-Ras* (obecne w 18–65% gruczolaków), co prowadzi do aktywacji niekorzystnych dla komórki ścieżek efektorowych. W kolejnych etapach obserwuje się w niektórych polipach inaktywację genu *DCC* (*Deleted in Colon Cancer*). Stosunkowo rzadko dochodzi do delecji genu *P53* (locus w 17 chromosomie) w gruczolakach. Jest ona jednak obecna w ponad 70% komórek raka jelita grubego i dlatego zdaniem wielu stanowi ostatni etap na ścieżce jego rozwoju [7, 42].

1.3.2. Teoria niestabilności mikrosatelitarnego DNA

Niestabilnością mikrosatelitarnego DNA określa się niekontrolowane wydłużenie lub skrócenie łańcucha nukleotydów w rejonach genomu zwanych mikrosatelitami, które składają się z dużej liczby powtarzalnych, krótkich sekwencji DNA. Mechanizm niezgodności parowania zasad (*mismatch repair* – MMR), w skład którego wchodzi białka hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 oraz hMSH6, jest odpowiedzialny za naprawę genomu w obrębie mikrosatelitarnego DNA. Następstwem mutacji genów naprawy DNA jest MSI, co sprzyja rozwojowi raka jelita grubego [43-46]. Choć istnienie MSI jest charakterystyczne dla zespołu Lyncha (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer* – HNPCC), stwierdza się ją także w przypadku sporadycznego raka jelita grubego. Nowotwory z fenotypem MSI mają pewne odmienne cechy: występują częściej u kobiet i zlokalizowane są raczej w proksymalnych odcinkach jelita grubego [47]. Ponadto w badaniu histopatologicznym stwierdza się nierzadko obecność komponentu raka syngnetowego lub śluzotwórczego oraz obfite nacieki limfocytarne. Należy także podkreślić, że choć teoria MSI DNA stanowi odrębną ścieżkę rozwoju, w 30–40% przypadków raka z MSI stwierdza się również zmiany typowe dla niestabilności chromosomalnej (mutacja w obrębie genów *APC* i *P53*), co sugeruje, że rozwój raka jelita grubego może przebiegać dwutorowo [42]. Dodatkowo wykazano jednoznacznie, że MSI DNA ujawnia się także w niektórych gruczolakach jelita grubego [48, 49].

1.3.3. Teoria epigenetyczna

Metylacja fragmentów DNA bogatych w dinukleotydowe sekwencje CpG, zwanych inaczej wyspami CpG może prowadzić do zahamowania ekspresji genów supresorowych. Wyspy CpG występują przeważnie na końcu 5' łańcucha DNA w częściach regulatorowych genu. Inaktywacja genów związanych ze ścieżką kancerogenezy raka jelita grubego nazywana jest epigenetyczną ścieżką rozwoju raka jelita grubego. Fenotyp raka, w którym stwierdza się hipermetylację wysp CpG (*CpG island methylator phenotype*). Bardzo często dochodzi do hipermetylacji genu *hMLH1*, co z kolei prowadzi do zaburzenia naprawy DNA i pojawienia się MSI DNA. Jednakże również inne geny (*APC*, *P53*) mogą ulegać wyciszeniu w ten sposób [50]. Szacuje się, że około 20% raków jelita grubego powstaje w wyniku inaktywacji genów supresorowych na drodze ich epigenetycznej hipermetylacji [42].

1.3.4. Ścieżka gruczolaka ząbkowanego

Ostatnie doniesienia przekonują, że występowanie gruczolaków ząbkowanych wiąże się z ryzykiem rozwoju raka jelita grubego. Chociaż stosunkowo rzadko występują w nich mutacje genów *APC*, *K-Ras* i *P53*, dosyć często, bo w 30–50% stwierdza się MSI DNA. Wykazano również, że często dochodzi do hipermetylacji wysp CpG i zahamowania ekspresji genu *hMLH1*. Zmiany zachodzące w gruczolakach ząbkowanych są zatem podobne do tych występujących w zwykłych gruczolakach [42, 51].

1.4. Wykrywanie polipów jelita grubego

1.4.1. Metody wykrywania polipów jelita grubego

Zwiększenie liczby wykrywanych zmian patologicznych poprzez ich lepsze i częstsze uwidocznienie pozwala na poprawę wyników leczenia, ponieważ zwiększa się odsetek zmian o niższym stopniu zaawansowania. Postępowanie to jest głównym celem wczesnej diagnostyki schorzeń przewodu pokarmowego. Dzięki temu możliwe jest wcześniejsze zastosowanie właściwego leczenia. W chwili obecnej podstawę diagnostyki stanowią metody endoskopowe, ponieważ jako jedyne pozwalają nie tylko wykryć, ale także – jeżeli to możliwe – usunąć uwidocznione zmiany patologiczne.

1.4.2. Obraz kliniczny

Pojedyncze małe polipy jelita grubego pozostają zwykle bezobjawowe. Chorzy z mnogimi polipami lub większymi zmianami mogą zgłaszać niecharakterystyczne dolegliwości bólowe brzucha, obecność krwi w stolcu, zaburzenia rytmu wypróżnień. Rzadziej zmiany tego typu mogą być przyczyną przewlekłej niedokrwistości.

1.4.3. Historia endoskopii

Przez wieki diagnostyka chorób opierała się przede wszystkim na szczegółowym wywiadzie lekarskim oraz dokładnym badaniu fizykalnym. Eksploracja wnętrza ludzkiego ciała przez bardzo długi czas była niemożliwa z uwagi na brak jakichkolwiek narzędzi diagnostycznych, które pozwalałyby zajrzeć przez naturalne otwory ciała. Taki stan rzeczy sprawiał, że ustalenie trafnego rozpoznania odpowiednio wcześniej było praktycznie niemożliwe. Sytuacja ta była szczególnie niekorzystna w przypadku chorób przewodu pokarmowego, bowiem właściwą diagnozę stawiano podczas zabiegu operacyjnego lub nierzadko dopiero podczas badania autopsyjnego [52]. Dopiero na początku XIX wieku (w 1806 r.) włoski lekarz P. Bozzini skonstruował przyrząd, dzięki któremu możliwa była ocena narządów wewnętrznych przez naturalne otwory ciała. Instrument ten był w rzeczywistości bardzo prymitywnym narzędziem, które umożliwiało ocenę jedynie końcowego odcinka odbytnicy lub pochwy, a także jamy ustnej, nosa i ucha [53]. Wiele lat później (w 1881 r.) bardzo duży wkład w rozwój metod endoskopowych wniósł krakowski profesor J. Mikulicz-Radecki, konstruując prototyp gastroskopu z własnym źródłem światła i to on jako pierwszy opisał obraz raka żołądka u żywego człowieka [54].

Na uwidocznienie całego jelita grubego trzeba było poczekać ponad osiemdziesiąt lat. Choć ciągły rozwój narzędzi pozwalał na uzyskanie stosunkowo dobrych obrazów w trakcie badania endoskopowego, największym problemem okazało się bezpieczne pokonanie zgięcia odbytniczego-esiczego, a próby te nierzadko kończyły się przedziurawieniem ściany jelita [52]. W 1928 roku H. Hoff wprowadził do kątnicy giętki instrument, czym udowodnił, że bezpieczne przeprowadzenie instrumentu przez całe jelito grube jest możliwe, jednak eksperyment ten nie stanowił istotnej wartości diagnostycznej, ponieważ instrument nie był wyposażony w żadne źródło światła [55].

Dopiero w 1963 roku R. Turell opublikował pierwsze doniesienia o skonstruowaniu przez siebie giętkiego fiberokolonoskopu, pozostając przy tym bardzo sceptycznym co do możliwości jego praktycznego i bezpiecznego wykorzystania klinicznego [56]. W związku z powyższym dwa lata później to nie jemu, a dwóm pionierom endoskopii we Włoszech – L. Provenzalemu i A. Revignasowi – udało się wykonać pełną kolonoskopię jelita grubego i uwidocznić kątnicę u żywego człowieka [57]. W Polsce pierwszą pełną kolonoskopię wykonano w 1973 roku w Warszawie [58]. Obecnie jesteśmy świadkami ogromnego postępu w dziedzinie endoskopii tak górnego, jak i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, a badania endoskopowe stanowią dziś podstawę diagnostyki, a często też leczenia schorzeń przewodu pokarmowego.

1.4.4. Kolonoskopia

W Polsce kolonoskopia jest powszechnie dostępnym badaniem wykonywanym zwykle w warunkach ambulatoryjnych po wcześniejszym przygotowaniu preparatami oczyszczającymi jelito. Stosuje się giętkie wideokolonoskopy o minimalnej długości 130 cm, o polu widzenia w zakresie 140–180°. Endoskop ma średnicę mniejszą niż 14 mm (11,7–13,8 mm) i jest wyposażony w jeden lub dwa kanały robocze umożliwiające wykonanie bardziej zaawansowanych procedur terapeutycznych. Najnowsze modele kolonoskopów współpracują z zewnętrznymi urządzeniami do trójwymiarowej nawigacji końcówki aparatu, co pozwala na dokładne określenie położenia zmiany w jelicie grubym [59]. Dodatkowo są one wyposażone w system regulacji giętkości endoskopu, co z kolei ułatwia wprowadzenie instrumentu do kątnicy i skraca czas trwania badania. W wielu pracowniach wykorzystuje się dodatkowo technologię obrazowania wąską wiązką światła (*narrow band imaging* – NBI), co szczególnie pomaga w uwidocznieniu zmian płaskich. [60].

1.4.5. Badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego

Polska jest krajem o średniej zapadalności na raka jelita grubego w porównaniu z innymi krajami europejskimi. Niestety współczynnik śmiertelności z jego powodu należy do jednych z największych [61]. Tak niekorzystny stan rzeczy skłonił do podjęcia próby opracowania skutecznej metody przesiewowego wykrywania raka jelita grubego, co może się przyczynić do zmniejszenia śmiertelności. Doniesienia

naukowe pozwalają sądzić, że wykonywanie powtarzalnego rokrocznie testu na krew utajoną w stolcu pozwala zmniejszyć śmiertelność z powodu raka jelita grubego. Istnieje natomiast zaledwie jedno badanie kliniczne z randomizacją, które wykazało, że test ten zmniejsza również częstość występowania tego nowotworu w populacji [62, 63]. Innym testem przesiewowym w kierunku wczesnego raka jelita grubego jest sigmoidoskopia giętka. Według dostępnych danych badanie to pozwala na zmniejszenie śmiertelności z powodu raka jelita grubego o 27–67% w porównaniu z populacją kontrolną (w zależności od tego, czy łączy się je z testem na krew utajoną w stolcu) [63]. Mimo to coraz częściej można się spotkać z jego krytyką. Przeciwnicy metody przekonują, że badanie to nie pozwala na ocenę błony śluzowej całego jelita grubego i może spowodować, że nawet 30% zmian (zlokalizowanych w proksymalnej części okrężnicy) pozostaje niewykryta [64, 65], zwłaszcza że obecnie coraz częściej zmiany nowotworowe stwierdza się w bliższych odcinkach jelita grubego. W związku z tym pojawiły się głosy, że tylko pełna kolonoskopia jest skuteczną formą profilaktyki wtórnej raka jelita grubego, która zmniejsza jego występowanie nawet o 90% i skutecznie minimalizuje ryzyko przeoczenia ogniska raka lub zaawansowanych zmian polipowatych [63, 66]. Na dodatek pozwala na wykrycie wczesnych, bezobjawowych gruczolaków także w bliższych odcinkach okrężnicy. Zapobiega to ich transformacji do nowotworu złośliwego. W związku z tym w niektórych krajach utworzono programy badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego w oparciu o pełne badanie kolonoskopowe [19]. W październiku 2000 roku uruchomiono w Polsce „Program badań przesiewowych dla wczesnego wykrywania raka jelita grubego”, którego celem jest zmniejszenie umieralności z powodu raka, poprzez zwiększenie odsetka wykrywania nowotworu we wczesnym stadium zaawansowania. Do badania przesiewowego kwalifikują się wszystkie osoby w wieku 50–65 lat bez objawów raka jelita grubego. Ponadto u osób, które mają krewnego pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci), u którego rozpoznano raka jelita grubego, badania wykonuje się w przedziale wiekowym 40–65 lat. Dodatkowo u tych, u których w rodzinie potwierdzono wystąpienie rodzinnego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością lub rodzinną polipowatość jelita grubego, zakres wiekowy badań ustalono na 25–65 lat [67, 68]. Kolonoskopia jako

badanie przesiewowe ma jednak pewne ograniczenia. Jej przeciwnicy argumentują, że przygotowanie do kolonoskopii jest obciążające dla pacjenta, który musi je rozpocząć w dniu poprzedzającym kolonoskopię. Samo badanie wiąże się z pewnym dyskomfortem i bólem, a z kolei wykonanie go w znieczuleniu ogólnym wymaga asysty anestezjologa, co z kolei generuje dodatkowe koszty. Autorzy, którzy zajmowali się zagadnieniem kolonoskopii jako badania przesiewowego, zwrócili uwagę, że większość zgłaszających się do udziału w programie to osoby ze średnim lub wyższym wykształceniem z dużych miast. Duży odsetek osób zaproszonych na badanie kolonoskopowe nie wyraził na nie zgody. Taki stan rzeczy sprawia, że grupy chorych mimo wszystko były bardzo niejednorodne. Na dodatek nie można było jednoznacznie ustalić, czy osoby biorące udział w tych badaniach rzeczywiście były bezobjawowe [69-72]. Aktualnie Polska wspólnie z innymi krajami europejskimi (Holandia, Szwecja, Norwegia, Islandia) bierze udział w dużym międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniu z randomizacją NordICC (*The Nordic-European Initiative on Colorectal Cancer*), którego celem jest ocena wpływu kolonoskopowych badań przesiewowych na częstość występowania i śmiertelność z powodu raka jelita grubego. Badanie rozpoczęło się w 2009 roku, a jego zakończenie jest planowane na rok 2024 [73].

W najnowszych doniesieniach spotkać się również można z innymi metodami wczesnego wykrywania zmian patologicznych błony śluzowej jelita grubego takich jak: badania z wykorzystaniem wirtualnej kolonoskopii tomografii komputerowej, wirtualnej kolonoskopii rezonansu magnetycznego, endoskopii kapsułkowej czy testów DNA. W chwili obecnej nie ma doniesień jednoznacznie dokumentujących skuteczność tych metod jako badań przesiewowych, niemniej jednak być może w przyszłości będą one stanowić alternatywę dla chorych, którzy nie wyrażają zgody na badanie endoskopowe [74-76].

1.5. Metody usuwania polipów jelita grubego

Przyjmując założenie, że aż 85% przypadków raka jelita grubego rozwija się na podłożu polipa, usunięcie wszystkich wykrytych zmian pozwoliłoby zapobiec 85% przypadków raka inwazyjnego. Dlatego właśnie technika usuwania polipów jelita

grubego stanowi podstawowy element leczenia. Polipektomia jest zabiegiem wymagającym doświadczenia w wykonywaniu badań endoskopowych. Istotą zabiegu jest usunięcie całości polipa w granicach tkanek niezmiennych makroskopowo. Pozwala to na uzyskanie odpowiedniej ilości materiału potrzebnego do badań histopatologicznych, a przede wszystkim hamuje dalszy rozwój zmiany. Istnieje kilka metod usuwania polipów jelita grubego, które w dużej mierze zależą od ich wielkości, położenia i doświadczenia endoskopisty.

1.5.1. Endoskopowa polipektomia kleszczykami biopsyjnymi

Niewielkie polipy o średnicy mniejszej niż 5 mm najczęściej usuwa się za pomocą kleszczyków biopsyjnych (wyposażonych w elektrokoagulację, lub częściej bez niej) wprowadzanych przez kanał roboczy kolonoskopu. Niewątpliwą zaletą tej metody jest stosunkowo mały odsetek groźnych powikłań, zwłaszcza przedziurawienia jelita grubego [77]. Ryzyko wystąpienia krwawienia po polipektomii wynosi około 2% i zwykle jest możliwe do opanowania podczas tego samego badania endoskopowego [78].

1.5.2. Polipektomia przy użyciu pętli

Większe uszypułowane polipy usuwa się za pomocą wprowadzanej przez kanał roboczy pętli, którą obejmuje się szypułę polipa, a następnie odcina. Kształt pętli może być różny – najczęściej używa się pętli owalnych lub heksagonalnych. Podobnie jak w przypadku kleszczyków biopsyjnych dostępne są pętle z koagulacją lub bez koagulacji. Zaletą tych pierwszych jest lepszy efekt hemostatyczny po polipektomii [77, 79].

1.5.3. Polipektomia kęsowa

Duże zmiany, których nie można usunąć *en bloc*, zaopatruje się techniką polipektomii kęsowej. Polega ona na wycięciu polipa w kilku fragmentach. Takie postępowanie wymusza jednak wcześniejszą kontrolę endoskopową po zabiegu i pobranie wycinków z blizny po polipektomii w celu potwierdzenia radykalności zabiegu endoskopowego [80]. W razie jej braku do zniszczenia pozostałych w miejscu blizny komórek dysplastycznych można wykorzystać plazmę argonową, którą koaguluje się miejsce po

polipektomii [81]. Chociaż w badaniach kontrolnych tuż po zabiegu na ogół nie stwierdza się zmian patologicznych, zdaniem niektórych autorów w miejscu blizny po polipektomii w późniejszym etapie (po około roku) może dojść do nawrotu gruczolaka. U chorych tych konieczny jest regularny nadzór i histologiczna ocena biopatów pobranych z miejsca po polipektomii [82].

1.5.4. Endoskopowa resekcja błony śluzowej

W przypadku polipów z szerszą szypułą korzystne jest wcześniejsze podstrzyknięcie polipa roztworem 0,9% roztworu NaCl i adrenaliny, a wytworzona w ten sposób pseudoszypuła ułatwia wykonanie radykalnego zabiegu polipektomii i zmniejsza ryzyko przedziurawienia jelita. Choć endoskopowa resekcja błony śluzowej (*endoscopic mucosal resection* – EMR) została po raz pierwszy wykorzystana do usuwania płaskich zmian w obrębie błony śluzowej żołądka, od blisko 40 lat stosuje się ją z powodzeniem także w przypadku większych lub płaskich zmian w jelicie grubym. Nadaje się ona doskonale do polipektomii większych zmian o średnicy ponad 20 mm, a odsetek radykalnych polipektomii w ośrodkach endoskopowych zatrudniających specjalistów posiadających bogate doświadczenie w tego typu zabiegach wynosi 75–100% [83]. Najnowsze doniesienia potwierdzają także zasadność korzystania z tej metody podczas usuwania śródśluzówkowych ognisk raka jelita grubego (w stopniu zróżnicowania G1 lub G2 bez angioinwazji) [84-86]. Okazuje się bowiem, że w ponad 90% przypadków takie postępowanie ma charakter radykalny i pozwala uniknąć operacji [87]. Z uwagi na większą rozległość zabiegu w porównaniu z wcześniej opisywanymi metodami ryzyko krwawienia jest większe i wynosi 0,4–16%. Częściej dochodzi także do przedziurawienia jelita grubego (może dotyczyć 0–4% przypadków) [88-92].

1.5.5. Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa

Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa (*endoscopic submucosal dissection* – ESD) jest stosunkowo nową metodą endoskopowego usuwania większych zmian jelita grubego *en bloc*. Zabieg ów – w odróżnieniu od EMR – wykonuje się za pomocą specjalnego noża endoskopowego, którym oddziela się błonę śluzową od głębszych warstw ściany jelita. Niewątpliwą zaletą ESD jest to, że pozwala ona na uzyskanie

odpowiedniego marginesu resekcji, co znacznie zmniejsza ryzyko wznowy w miejscu po polipektomii. Należy jednak zauważyć, że jest to metoda trudna, wymagająca dużego doświadczenia w wykonywaniu zabiegów endoskopowych i wiąże się z istotnym ryzykiem powikłań, bowiem do przedziurawienia ściany jelita dochodzi u 1,9–36% chorych, a odsetek ten w znacznym stopniu zależy od doświadczenia w wykonywaniu tego typu zabiegów [83].

1.5.6. Leczenie operacyjne

Dzięki znacznemu postępowi w rozwoju endoskopii zabiegowej coraz rzadziej konieczne jest leczenie operacyjne chorych z polipami jelita grubego. Jednak nie wszystkie polipy udaje się usunąć podczas kolonoskopii. Zmiany wyraźnie podejrzané o przemianę złośliwą, które ze względu na swoje położenie lub wielkość nie kwalifikują się do leczenia endoskopowego, muszą zostać usunięte operacyjnie.

W chwili obecnej zabiegi te wykonywane są z dostępu klasycznego lub coraz częściej laparoskopowego. W trakcie przedoperacyjnej kolonoskopii zakłada się klips lub wykonuje tatuaż w okolicy polipa, który ma zostać usunięty. Pozwala to na precyzyjne zlokalizowanie zmiany podczas operacji. Postępowaniem z wyboru jest wykonanie resekcji segmentu jelita grubego z limfangiektomią jak w przypadku zabiegu z powodu raka jelita grubego [93].

Szczególną grupę stanowią osoby z dużymi polipami odbytnicy, których nie można usunąć endoskopowo. Takim chorym można zaproponować zabieg przezzwieraczowej endoskopowej mikrochirurgii (*transanal endoscopic microsurgery*). Procedura ta polega na wykorzystaniu specjalnego rektoskopu operacyjnego, który uwidacznia zmianę patologiczną, aby następnie umożliwić jej usunięcie *en bloc* za pomocą specjalnych narzędzi operacyjnych [94].

1.6. Nadzór nad chorymi po endoskopowym usunięciu polipów gruczolakowych jelita grubego

Jednorazowe usunięcie polipa jelita grubego nie stanowi ostatecznego rozwiązania problemu profilaktyki wtórnej raka jelita grubego z uwagi na stosunkowo częste pojawianie się nowych gruczolaków. Z tego powodu rekomenduje się stały nadzór

endoskopowy nad chorymi, u których usunięto polipy. Około ¼ wszystkich wykonywanych kolonoskopii to badania kontrolne [95]. Obecnie w wielu krajach europejskich stosuje się schemat postępowania, który zakłada wykonanie kontrolnej kolonoskopii w zależności od liczby i charakteru usuniętych gruczolaków. U chorych, u których stwierdzono przynajmniej 3 gruczolaki lub zmianę o typie zaawansowanego rozrostu jelita grubego (gruczolak ponad 1cm lub stwierdzenie komponentu kosmkowego albo dysplazji wysokiego stopnia w jego utkaniu), kolonoskopię wykonuje się zwykle po 3 latach. U chorych, u których nie wykryto zaawansowanego rozrostu jelita grubego lub usunięto mniej niż 3 gruczolaki, kolonoskopię należy powtórzyć później – za 5–10 lat. U osób bez gruczolaków jelita grubego kolonoskopię można powtórzyć po 10 latach [96-99]. Wytyczne te ulegają ciągłym modyfikacjom. Okazuje się bowiem, że – choć powszechnie znane są czynniki predysponujące do pojawiania się nowych polipów – u niektórych chorych do ich rozwoju dochodzi znacznie szybciej [100]. Skłania to do częstszego wykonywania kontrolnych badań endoskopowych. Niektóre kraje zalecają częstsze wykonywanie badań, co z jednej strony ma się przyczyniać do częstszego wykrywania polipów. Z drugiej jednak strony postępowanie takie naraża chorych na powikłania i generuje istotne koszty. W 2011 roku ukazały się wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące nadzoru kolonoskopowego po polipektomii, które są adaptacją wytycznych europejskich, istnieją jednak pomiędzy nimi pewne różnice [101].

Najnowsze doniesienia jednoznacznie wskazują, że liczba, wielkość oraz typ histologiczny gruczolaków są czynnikami, które mają związek z częstszym występowaniem raka jelita grubego. Niewiele jest jednak doniesień jednoznacznie dokumentujących, jakie czynniki wiążą się z częstszym i wcześniejszym pojawianiem się nowych gruczolaków. Zasadne wydaje się więc określenie tych czynników, a następnie dokładniejsze wyselekcjonowanie grupy chorych, u których po usunięciu gruczolaków jelita grubego znacznie szybciej dochodzi do rozwoju nowych polipów. Grupa taka wymagałaby częstszych kontroli endoskopowych, co z kolei pozwoliłoby na zmniejszenie ryzyka występowania dużych gruczolaków zaawansowanych (które niejednokrotnie są trudniejsze do usunięcia, a zabieg ten wiąże się z większym ryzykiem powikłań), w których nierzadko stwierdza się ogniska raka jelita grubego.

2. Założenia i cele pracy

2.1. Założenia pracy

Rak jelita grubego jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym przewodu pokarmowego zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet. Dodatkowo obserwuje się stały wzrost zachorowań. W ponad 80% przypadków do rozwoju gruczolaka dochodzi w wyniku mutacji genetycznych prowadzących najpierw do powstania polipa gruczolakowego, w obrębie którego w kolejnym etapie może się rozwinąć rak inwazyjny. Istotną rolę odgrywają także czynniki środowiskowe, których niekorzystny wpływ przyczynia się do powstawania kolejnych błędów w materiale genetycznym komórek błony śluzowej jelita grubego.

Polipy jelita grubego stwierdza się u ponad 1/3 populacji, a u co piątego badanego są to gruczolaki jelita grubego, które określane są mianem zmian przedrakowych. Chociaż do rozwoju raka dochodzi tylko w przypadku części gruczolaków, a okres ten trwa zwykle ponad 10 lat, można założyć, że skoro u co piątego badanego stwierdza się gruczolaki, to potencjalnie jedna piąta populacji narażona jest na rozwój raka jelita grubego. Hipotezę tę potwierdzają doniesienia, że regularne wykonywanie badań endoskopowych i usuwanie gruczolaków pozwala istotnie zmniejszyć występowanie raka jelita grubego w populacji. Spośród wielu metod diagnostycznych to właśnie kolonoskopia stanowi obecnie podstawę profilaktyki wtórnej raka jelita grubego, pozwalając nie tylko na uwidocznienie zmian patologicznych w obrębie błony śluzowej jelita, ale także na ich radykalne usunięcie.

Niestety nie wiadomo dokładnie, czy, kiedy i z których polipów gruczolakowych rozwinie się nowotwór złośliwy. Dlatego tak ważne jest usuwanie radykalne wszystkich zmian patologicznych w obrębie jelita. Szczególnie ważne jest to, że u niektórych chorych może dojść do ponownego ich pojawienia się. Skłania to do wykonywania kontrolnych kolonoskopii, zwłaszcza u chorych po endoskopowym usunięciu gruczolaków jelita grubego. Nadzór endoskopowy po polipektomii gruczolaka jelita grubego jest obecnie ważnym zagadnieniem z kilku powodów. Kolonoskopia jako procedura inwazyjna niesie z sobą ryzyko powikłań, a samo

przygotowanie i przebieg badania wiążą się z pewnym dyskomfortem dla chorego. Dodatkowo badania kontrolne w krajach rozwiniętych stanowią blisko ¼ wszystkich wykonywanych kolonoskopii, a ich liczba stale rośnie. To z kolei generuje wysokie koszty. Wytyczne dotyczące odstępu pomiędzy kolejnymi badaniami kolonoskopowymi ulegają ciągłym modyfikacjom, poza tym różnią się od siebie w zależności od kraju. Na dodatek istnieją chorzy, u których nowe gruczolaki występują częściej. Wydaje się zatem, że wyodrębnienie grupy osób narażonych na częstsze pojawienie się nowych gruczolaków i poznanie czynników predysponujących do tego może się przyczynić do poprawy nadzoru nad nimi i pozwolić na ustalenie najbardziej optymalnego schematu kontroli endoskopowej.

2.2. Cele pracy

Celem pracy było określenie:

1. Częstości występowania polipów gruczolakowych jelita grubego w populacji chorych, u których wykonano pełną kolonoskopię z powodu objawów sugerujących patologię w obrębie jelita grubego.
2. Lokalizacji i charakterystyki morfologicznej oraz histologicznej usuwanych gruczolaków w analizowanej grupie chorych.
3. Częstości wykrywania w kontrolnej kolonoskopii nowych gruczolaków u chorych po radykalnym usunięciu polipa gruczolakowego jelita grubego.
4. Lokalizacji i charakterystyki morfologicznej oraz histologicznej gruczolaków usuniętych podczas kontrolnej kolonoskopii.
5. Czynników związanych z większym ryzykiem ponownego wystąpienia polipa gruczolakowego jelita grubego u chorych po wcześniejszej radykalnej polipektomii endoskopowej.
6. Charakterystyki grupy chorych, którzy z uwagi na większe ryzyko pojawienia się nowych polipów gruczolakowych jelita grubego wymagają ściślejszej kontroli.

Należy się spodziewać, że przeprowadzone badanie może pomóc wpłynąć na dotychczasowy schemat badań kontrolnych u chorych po endoskopowym usunięciu polipa gruczolakowego jelita grubego.

3. Metodyka

Analizą objęto grupę chorych, u których w latach 2002–2006 wykonano w Pracowni Endoskopowej II Katedry Chirurgii Ogólnej UJ CM pełną kolonoskopię. Wskazania do kolonoskopii ustalono w oparciu o dane z wywiadu lekarskiego i badania fizykalnego. Do kolonoskopii kwalifikowano chorych zgłaszających obecność krwi w stolcu, zaburzenia rytmu wypróżnień, nieswoiste dolegliwości bólowe brzucha lub inne objawy sugerujące patologię jelita grubego.

3.1. Kryteria włączenia do grupy badawczej

Przyjęto następujące kryteria włączenia do grupy badawczej:

1. Wykonanie pełnej kolonoskopii jelita grubego, podczas której stopień przygotowania do badania umożliwiał dokładną ocenę błony śluzowej wszystkich odcinków jelita grubego.
2. Stwierdzenie przynajmniej jednego polipa gruczolakowego jelita grubego podczas kolonoskopii wykonanej po raz pierwszy w życiu lub jeśli we wcześniejszym badaniu kolonoskopowym nie stwierdzano polipów gruczolakowych.
3. Radykalne usunięcie wszystkich polipów jelita grubego z oceną histologiczną.
4. Pełna kontrolna kolonoskopia w ciągu 6–102 miesięcy po polipektomii. W przypadku stwierdzenia kolejnych polipów usunięcie ich w całości wraz z weryfikacją histopatologiczną.
5. Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu i włączenie do grupy badawczej.

3.2. Kryteria wyłączenia z grupy badawczej:

Przyjęto następujące kryteria wyłączenia z grupy badawczej:

1. Wcześniejsze zabiegi resekcyjne jelita grubego.
2. Stwierdzenie raka jelita grubego lub leczenie z powodu tego nowotworu w przeszłości.
3. Usunięcie polipów gruczolakowych w przeszłości.
4. Brak możliwości radykalnego usunięcia gruczolaka techniką endoskopową i kwalifikacja do leczenia operacyjnego.
5. Leczenie systemowe z powodu innych nowotworów złośliwych w wywiadzie.
6. Występowanie rodzinnej polipowatości rodzinnej lub niepolipowatego dziedzicznego raka jelita grubego (HNPCC) wśród krewnych pierwszego i drugiego stopnia.
7. Rozpoznanie choroby zapalnej jelit (*inflammatory bowel disease* – IBD).
8. Brak zgody na udział w badaniu i włączenie do grupy badawczej.

3.3. Kolonoskopia

Badania kolonoskopowe wykonano w Pracowni Endoskopowej II Katedry Chirurgii Ogólnej wyposażonej w wideokolonoskopy firmy Olympus (modele CFH-Q180DL lub CF-Q165L) pracujące w technologii wysokiej rozdzielczości.

Każdy chory został w wyczerpujący i zrozumiały sposób poinformowany o istocie samego badania oraz polipektomii. Ponadto każdemu z nich wyjaśniono szczegółowo przebieg badania/zabiegu oraz ryzyko wystąpienia powikłań, a także zasady ich ewentualnego leczenia. Chorzy mieli możliwość zadawania pytań, na które udzielano im wyczerpujących odpowiedzi. Przed rozpoczęciem badania każdy z badanych wyrażał pisemną zgodę na wykonanie kolonoskopii i ewentualnej polipektomii jelita grubego. Przygotowanie do zabiegu przeprowadzano w oparciu o preparat Fleet Phospho-Soda[®] zgodnie z instrukcją producenta.

Kolonoskopię rozpoczynano od badania *per rectum* w lewobocznym ułożeniu Simsa. Następnie wprowadzano kolonoskop, którego końcówkę pokrywano żelem z 1% lignokainą. Wprowadzenie kolonoskopu pod kontrolą wzroku do kątnicy potwierdzano poprzez uwidocznienie zastawki krętniczo-kątniczej oraz podstawy wyrostka robaczkowego. Za pełną kolonoskopię uznawano jedynie badanie, podczas którego stopień przygotowania umożliwiał pełną i jednoznaczną ocenę błony śluzowej całego jelita. Kolejnym etapem było wycofywanie aparatu i dokładne oglądanie błony śluzowej całego jelita grubego. Czas mierzony od osiągnięcia kątnicy do wycofania z odbytnicy zawierał się w przedziale 8–26 minut i wynosił średnio 12 minut. Na czas wycofywania kolonoskopu miała wpływ liczba wykrytych polipów. W razie ich stwierdzenia określano ich lokalizację, wielkość i typ morfologiczny oraz odległość od odbytu, wykorzystując podziałkę na osłonie kolonoskopu.

3.4. Polipektomia kolonoskopowa

Sposób usunięcia polipa zależał przede wszystkim od jego wielkości. Polipy mniejsze niż 5 mm usuwano za pomocą kleszczyków biopsyjnych. Do usunięcia większych uszypułowanych zmian używano pętli koagulacyjnej i diatermii firmy ERBE. W przypadku zmian na szerszej szypule, gdy zachodziła istotna obawa krwawienia po polipektomii, na szypułę polipa zakładano elastyczną pętlę ENDOLOOP® firmy Olympus. Zmiany płaskie usuwano techniką mukozektomii endoskopowej po wcześniejszym podstrzyknięciu 0,9% roztworem NaCl i adrenaliny. Po wykonaniu polipektomii oceniano makroskopowo jej radykalność i w razie konieczności zapewniano odpowiednią hemostazę. W przypadku dużej liczby polipów lub wątpliwości co do radykalności zabiegu wykonywano powtórny kolonoskop, podczas której usuwano pozostałe zmiany lub poszerzano margines resekcji. W ten sposób u wszystkich chorych w badanej grupie usunięto radykalnie wszystkie zmiany uwidocznione podczas pierwszej kolonoskopii. Chorych po endoskopowej polipektomii pozostawiano w szpitalu na kilkugodzinny okres obserwacji. Usunięte polipy umieszczano w roztworze formaldehydu w osobnych naczyniach i przekazywano do weryfikacji histopatologicznej w Katedrze Patomorfologii UJ CM w Krakowie.

3.4.1. Ocena usuniętych polipów

Usunięte polipy mierzono za pomocą linijki, a następnie wykonywano rutynową ocenę histopatologiczną po ich utrwaleniu w kostkach parafinowych i zabarwieniu hematoksyliną, eozyną, błękitem alcjańskim (*alcian blue*) oraz kwasem nadjodowym i fuksyną (to ostatnie określane akronimem PAS, *periodic acid Schiff*). Oceniano typ histologiczny polipa. W przypadku polipów gruczolakowych (na podstawie kryteriów morfologicznych – obecność struktur cewkowych i kosmkowych) oraz ilościowej oceny przeważającego utkania przydzielano je do jednego z trzech typów (cewkowy, cewkowo-kosmkowy, kosmkowy). Ponadto oceniano stopień dysplazji (niski, średni i wysoki). Brano przy tym pod uwagę architekturę struktur gruczolowych oraz wygląd komórek, a szczególnie ich jąder. Jeżeli w obrębie gruczolaka stwierdzano dysplazję o różnym stopniu nasilenia, wówczas o rozpoznaniu decydowało ognisko o największym nasileniu dysplazji.

3.5. Kontrolna kolonoskopia

Wszystkich badanych w ciągu 6–102 miesięcy poddano kontrolnej kolonoskopii całego jelita grubego. Badanie wykonywano w sposób analogiczny do uprzednio opisanego. W razie stwierdzenia polipów w kontrolnej kolonoskopii usuwano je i przekazywano do weryfikacji histopatologicznej.

3.6. Ankieta uzupełniająca

Z chorymi przeprowadzano wywiad lekarski, zadając pytania o choroby współistniejące, zażywane leki, wcześniejsze operacje, leczenie z powodu nowotworów, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu oraz mierzono aktualny wzrost i masę ciała. W przypadku niepełnych lub nieaktualnych informacji do chorych wysyłano ankietę z dołączoną zaadresowaną kopertą zwrotną ze znaczkiem. W ankiecie poproszono chorych o udzielenie aktualnych odpowiedzi na zadane pytania.

3.7. Baza danych

Zebrane na podstawie opisów badań kolonoskopowych, wyników badań histopatologicznych usuniętych polipów oraz danych z wywiadu lekarskiego i wypełnionych ankiet dla uczestników badania informacje zgromadzono w bazie danych przygotowanej specjalnie na potrzeby prowadzonego badania. W tym celu wykorzystano program Microsoft Excel® 2011. Gotowa baza danych zawierała 184 rekordy. Każdy rekord określał pojedynczego chorego, a znalazły się w nim informacje dotyczące:

- wieku
- płci
- masy ciała i wzrostu oraz wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI)
- palenia tytoniu
- spożywania alkoholu
- zażywanych leków, ze szczególnym uwzględnieniem inhibitorów pompy protonowej (*proton pump inhibitor* – PPI), statyn i ASA
- daty pierwszej kolonoskopii
- liczby i wielkości usuniętych polipów
- lokalizacji usuniętych gruczolaków
- typu histologicznego i stopnia dysplazji poszczególnych polipów
- daty kontrolnej kolonoskopii
- odstępu czasowego od pierwszego badania (w miesiącach)
- informacji o nowo wykrytych gruczolakach (liczba, umiejscowienie, typ histologiczny, stopień dysplazji).

W bazie danych odnotowano również wszelkie powikłania związane z wykonywanymi badaniami kolonoskopowymi.

3.8. Analiza statystyczna

Charakterystykę badanej grupy przedstawiono, posługując się wartościami procentowymi dla zmiennych kategorycznych oraz miarami średniej i odchylenia standardowego (standard deviation – SD) dla zmiennych ciągłych.

Do analizy porównawczej badanej grupy w odniesieniu do danych z wywiadu lekarskiego oraz cech usuwanych gruczolaków zgromadzonych w bazie danych wykorzystano test χ^2 lub dokładny test Fishera w przypadku małych liczebności. Do porównania różnic zmiennych wyrażonych na skali porządkowej lub ilościowej posłużono się testem Manna i Whitneya.

Analizy ryzyka związanego z pojawieniem się nowych gruczolaków dokonano, posługując się modelem regresji dwumianowej, w której prawdopodobieństwo powtórnego wystąpienia polipa jest przedstawione na skali logarytmicznej (*log-binomial model*). Analizę tę przeprowadzono dla całej grupy niezależnie od czasu wykonania kolonoskopii kontrolnej oraz w grupie chorych, u których badanie odbyło się po upływie przynajmniej 36 miesięcy.

3.9. Zgoda komisji bioetycznej

Badanie rozpoczęto po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej UJ na jego przeprowadzenie – nr KBET/278/B/2012 z dnia 27.09.2012 r.

4. Materiał

4.1. Charakterystyka demograficzna badanej grupy

W Pracowni Endoskopowej II Katedry Chirurgii Ogólnej UJ CM w Krakowie wykonano pełną kolonoskopię u 3859 osób w latach 2002–2006. U 878 (22,7%) spośród nich usunięto polipy gruczolakowe jelita grubego. Charakterystykę demograficzną badanej grupy przedstawia Tabela nr 2.

	Liczba osób (n)	Odsetek (%)	Przedział wieku (lata)	Średnia wieku (lata)	SD (lata)
Kobiety	73	39,7%	39–78 lat	61,8 roku	9,1 roku
Mężczyźni	111	60,3%	34–87 lat	62,2 roku	10,6 roku
Łącznie	184	100%	34–87 lat	62,1 roku	10,0 roku

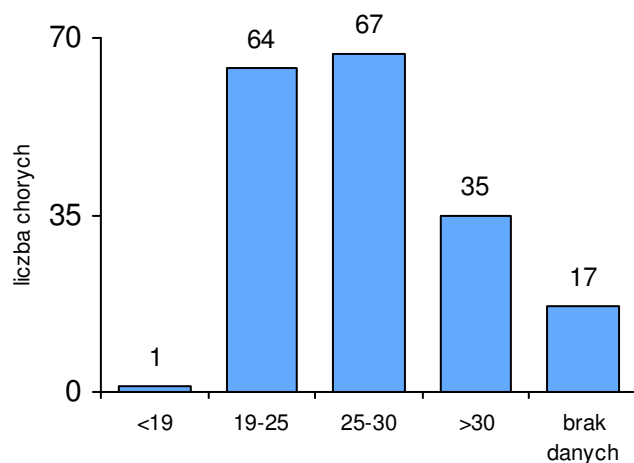
Tabela nr 2. Charakterystyka demograficzna badanej grupy chorych

4.2. Dane z wywiadu lekarskiego

Wywiad, badanie fizykalne oraz przeprowadzona ankieta pozwoliły na uzyskanie danych, które zestawiono poniżej.

4.2.1. Wskaźnik masy ciała

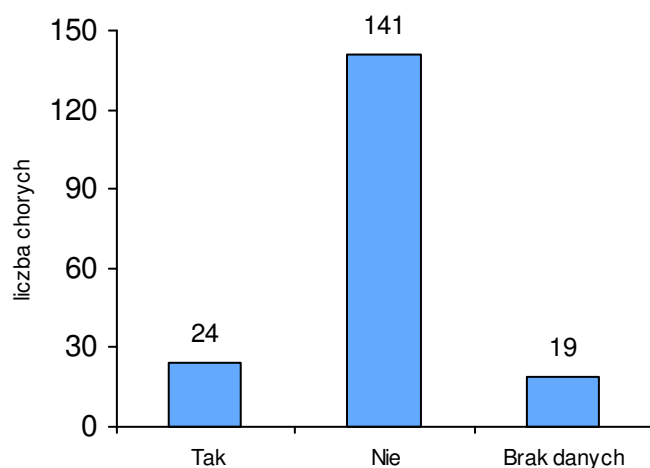
Dane odnośnie do wzrostu i masy ciała uzyskano od 167 spośród 184 badanych, co stanowi 90,2%. Średni BMI badanej grupy wyniósł 26,79 kg/m² i zawierał się w przedziale 15,96–36,85 kg/m². U 64 chorych (38,3%) BMI wskazywał na prawidłową wagę ciała (zakres 19–25 kg/m²), a u 67 (40,1%) – na nadwagę (BMI 25–30 kg/m²), zaś u 35 (21%) – na otyłość (BMI ponad 30 kg/m²). U jednej chorej (0,6%) BMI wyniósł 15,96 kg/m², co wskazywało na niedowagę (Wykres nr 1).



Wykres nr 1. Wskaźnik masy ciała (BMI) w analizowanej grupie

4.2.2. Palenie tytoniu

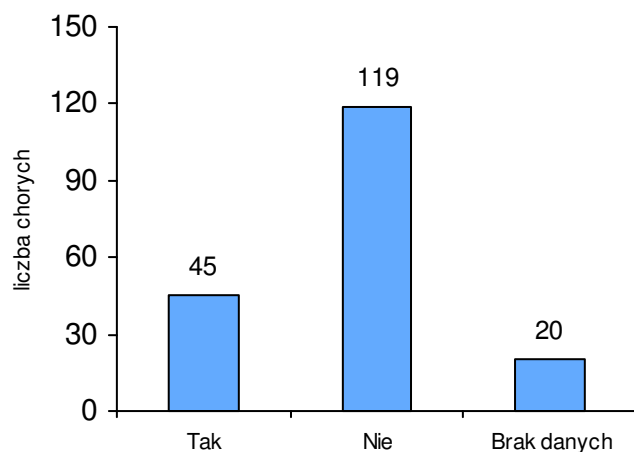
Informację na temat palenia tytoniu uzyskano od 165 (89,6%) spośród 184 badanych: 24 (14,5%) badanych poddanych polipektomii endoskopowej przyznało się do aktywnego palenia tytoniu, a 141 (86,5%) chorych to osoby niepalące (Wykres nr 2).



Wykres nr 2. Palenie papierosów w badanej grupie

4.2.3. Spożywanie alkoholu

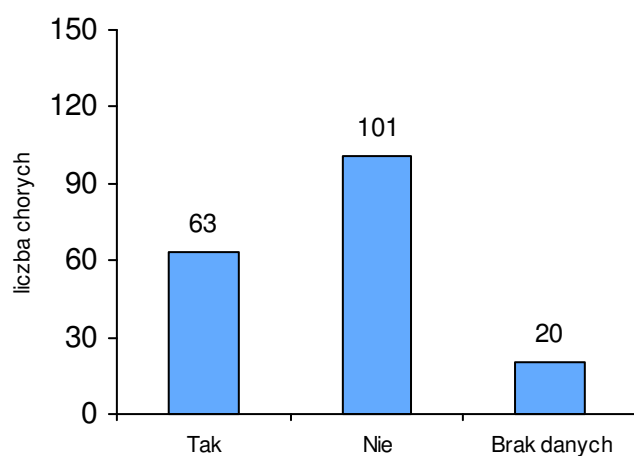
Dane uzyskane od 164 osób (89,1%) spośród 184 osób pozwoliły na ustalenie, że 45 (27,5%) badanych spożywało alkohol przynajmniej raz w tygodniu, a pozostałe 119 (72,5%) osób nie spożywało alkoholu wcale lub rzadziej niż raz w tygodniu (Wykres nr 3).



Wykres nr 3. Spożywanie alkoholu w badanej grupie

4.2.4. Kwas acetylosalicylowy

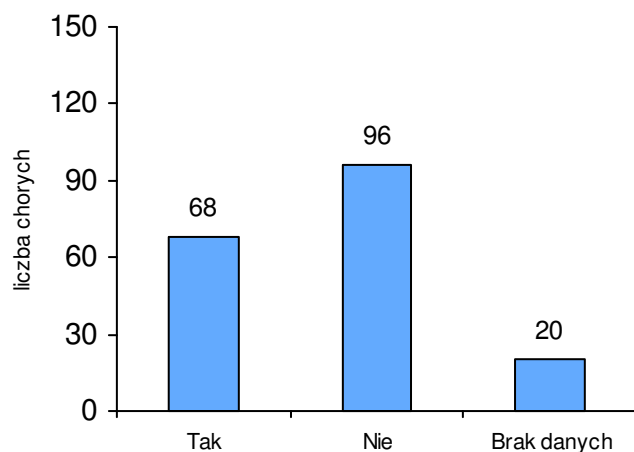
Informację na temat przyjmowania ASA uzyskano od 164 (89,1%) z 184 osób. 63 (38,4%) badanych regularnie przyjmowało ASA przynajmniej raz dziennie przez okres dłuższy niż 3 miesiące, a 101 (61,6%) osoby nie przyjmowały tego leku (Wykres nr 4).



Wykres nr 4. Zażywanie ASA w badanej grupie

4.2.5. Statyny

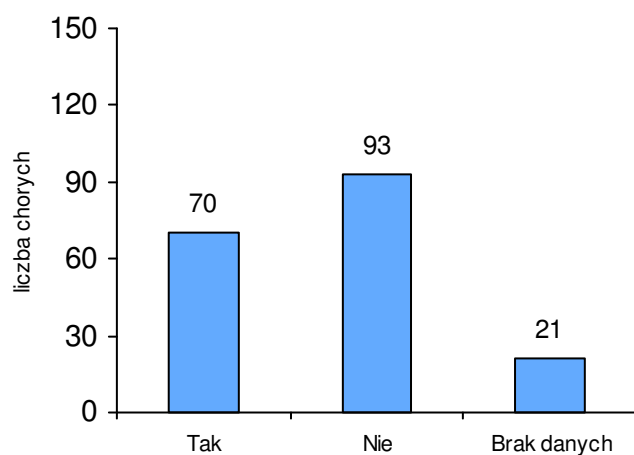
Wśród 164 (89,1%) z 184 badanych, od których zebrano informację na temat aktywnej terapii statynami 68 (41,5%) to osoby regularnie przyjmujące taką terapię, podczas gdy pozostałe 96 (58,5%) badanych nie przyjmowało leków z grupy statyn (Wykres nr 5).



Wykres nr 5. Zazywanie statyn w badanej grupie

4.2.6. Inhibitory pompy protonowej

Informację na temat przewlekłego zazywania PPI uzyskano od 163 (88,5%) z 184 osób. 70 (42,9%) badanych regularnie przyjmowało PPI przynajmniej raz dziennie przez okres dłuższy niż 3 miesiące, a 93 (57,1%) osoby nie przyjmowały leków z tej grupy (Wykres nr 6).



Wykres nr 6. Zazywanie PPI w badanej grupie

4.3. Podsumowanie

Charakterystykę podsumowującą informacje zebrane podczas wywiadu lekarskiego przedstawia Tabela nr 3.

	TAK	NIE	Brak danych
palenie tytoniu	24 (14,5%)	141 (86,5%)	19
spożywanie alkoholu	45 (27,5%)	119 (72,5%)	20
przyjmowanie ASA	63 (38,4%)	101 (61,6%)	20
zażywanie statyn	68 (41,5%)	96 (58,5%)	20
zażywanie PPI	70 (42,9%)	93 (57,1%)	21

Tabela nr 3. Charakterystyka podsumowująca badaną grupę na podstawie danych z wywiadu lekarskiego

5. Wyniki

5.1. Częstość występowania polipów jelita grubego

Spośród 3859 badanych, u których wykonano kolonoskopię, polipy jelita grubego usunięto u 1431 (37,1%) osób. U 878 (22,7%) chorych stwierdzono obecność przynajmniej jednego gruczolaka jelita grubego, z czego u 527 (13,6%) były to gruczolaki cewkowe, u 294 (7,6%) cewkowo-kosmkowe, a u 57 (1,5%) kosmkowe. Ponadto u 721 (18,6%) badanych wykryto polipy hiperplastyczne. Dodatkowo u 87 (2,6%) chorych usunięto przynajmniej jednego polipa zapalnego. U 43 (1,1%) chorych rozpoznano utkanie nowotworu w polipie. U 30 (0,7%) chorych usunięto przynajmniej jednego polipa ząbkowanego. Tabela nr 4 przedstawia liczbę chorych, którym usunięto przynajmniej jednego polipa danego typu. U niektórych osób stwierdzano więcej niż jeden z wymienionych powyżej typów polipów, stąd w tabeli mogą one występować w kilku grupach chorych. Do dalszej analizy włączono grupę 184 chorych, którzy spełnili wszystkie kryteria włączenia do badania i to właśnie ta liczba stanowi podstawę dalszych analiz.

Rodzaj polipów	Liczba osób (%)
gruczolak cewkowy	527 (13,6%)
gruczolak cewkowo-kosmkowy	294 (7,6%)
gruczolak kosmkowy	57 (1,5%)
polip hiperplastyczny	721 (18,6%)
polip zapalny	87 (2,6%)
rak w polipie	43 (1,1%)
gruczolak ząbkowany	30 (0,7%)
brak polipa w kolonoskopii	2428 (62,9%)
Łącznie	3859 (100%)

Tabela nr 4. Liczba chorych, którym usunięto polipy jelita grubego różnego typu (niektórym badanym usunięto polipy więcej niż jednego typu, stąd mogą one występować w kilku grupach chorych)

5.2. Wyjściowa kolonoskopia

5.2.1. Liczba i wielkość usuniętych polipów

W grupie 184 chorych usunięto doszczętnie 314 polipów gruczolakowych. Najmniejsza liczba usuniętych gruczolaków u jednego chorego to 1, a największa 11 (średnio 1,7 polipa). U 110 (59,8%) chorych usunięto jednego gruczolaka, u 47 (25,5%) kolejnych 2 gruczolaki, u 11 badanych usunięto 3 polipy gruczolakowe, a u pozostałych 16 osób więcej niż 3 zmiany (Tabela nr 5).

Liczba usuniętych polipów	Liczba osób (%)
1 polip	110 (59,8%)
2 polipy	47 (25,5%)
3 polipy	11 (6%)
więcej niż 3 polipy	16 (8,7%)
Łącznie	184 (100%)

Tabela nr 5. Liczba chorych u których usunięto różną liczbę gruczolaków

Średnia wielkość usuniętych zmian wynosiła 9,6 mm i zawierała się w przedziale 2–80 mm. Wielkość 134 (42,7%) polipów nie przekraczała 5 mm, 129 polipów było wielkości 5–9 mm, 30 zmian to gruczolaki wielkości 10–19 mm, a 21 równej lub przekraczającej 20 mm. 116 zmian usunięto przy pomocy kleszczyków biopsyjnych, 53 z użyciem pętli do polipektomii, 15 polipów z uwagi na dużą wielkość usunięto techniką polipektomii kęsowej. U 138 chorych usunięte zmiany nie przekraczały 10 mm, podczas gdy u 46 chorych usunięto przynajmniej jeden polip gruczolakowy, którego wielkość była równa lub większa niż 10 mm (Tabela nr 6).

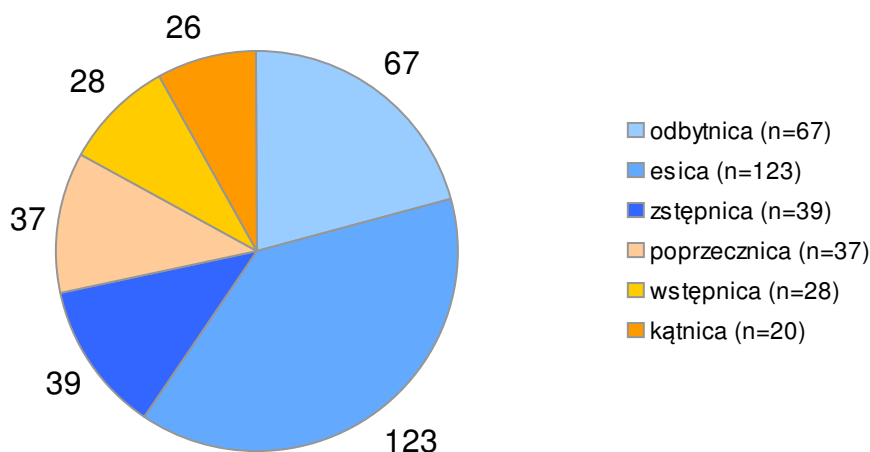
Wielkość usuniętych polipów	Liczba polipów
<5 mm	134 (42,7%)
5–9 mm	129 (41,1%)
10–19 mm	30 (9,5%)
>20 mm	21 (6,7%)
Łącznie	314 (100%)

Tabela nr 6. Wielkość usuniętych polipów

Wszystkie usunięte polipy zostały poddane weryfikacji histopatologicznej, która potwierdziła radykalność polipektomii, a w żadnym z badanych polipów nie stwierdzono utkania gruczolakoraka. U 4 (2,1%) chorych doszło do krwawienia z miejsca po polipektomii, które udało się opanować metodami endoskopowymi, a w późniejszym okresie nie obserwowano cech nawrotu krwawienia. Nie stwierdzono innych powikłań kolonoskopii i polipektomii takich jak przedziurawienie jelita grubego. Śmiertelność w analizowanej grupie wyniosła 0%.

5.2.2. Rozmieszczenie usuniętych polipów

Najczęstszą lokalizacją polipów gruczolakowych była esica. W niej stwierdzono obecność 123 (39,2%) polipów. Drugą co do częstości (21,3%) lokalizacją była odbytnica, z której usunięto 67 polipów. Kolejnym odcinkiem była zstępnica, z której usunięto 39 (12,4%) polipów. Z poprzecznicy usunięto 37 (11,8%) gruczolaków. We wstępnicy stwierdzono łącznie 28 (8,9%) zmian, a najrzadziej polipy gruczolakowe zlokalizowane były w kątnicy, z której usunięto 20 (6,4%) gruczolaków (Wykres nr 7).

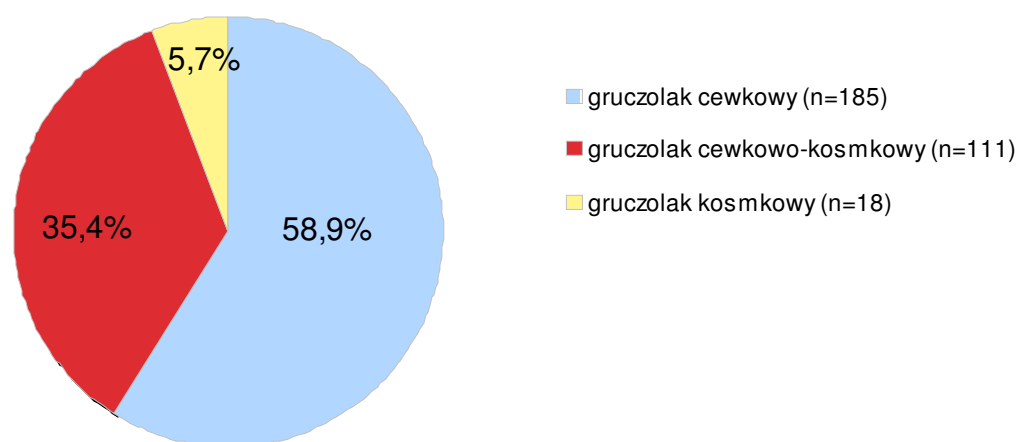


Wykres nr 7. Rozmieszczenie usuniętych polipów (odcienie niebieskie – lewa połowa jelita grubego, odcienie pomarańczowe – prawa połowa jelita grubego)

Analizując rozmieszczenie usuniętych zmian, stwierdzono, że zmiany te częściej zlokalizowane były w lewej (dystalnej) połowie jelita grubego, obejmującej zstępnicę, esicę, odbytnicę (229 gruczolaków, 72,9%) niż w prawej (proksymalnej) połowie jelita grubego obejmującej poprzecznicę, wstępnicę i kątnicę (85 gruczolaków, 27,1%). U 123 (66,8%) chorych polipy usunięto tylko z lewej połowy jelita grubego, podczas gdy u pozostałych 61 (33,2%) chorych przynajmniej jednego gruczolaka stwierdzono w prawej połowie jelita grubego (Wykres nr 7).

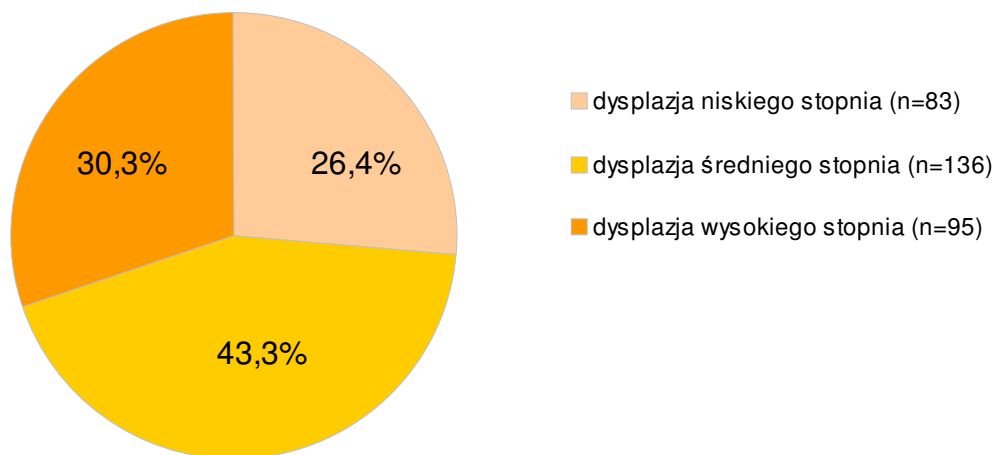
5.2.3. Typ histologiczny usuniętych polipów

Łącznie usunięto 185 (58,9%) gruczolaków cewkowych, 111 cewkowo-kosmkowych (35,4%) i 18 kosmkowych (5,7%) (Wykres nr 8).



Wykres nr 8. Typ histologiczny usuniętych polipów

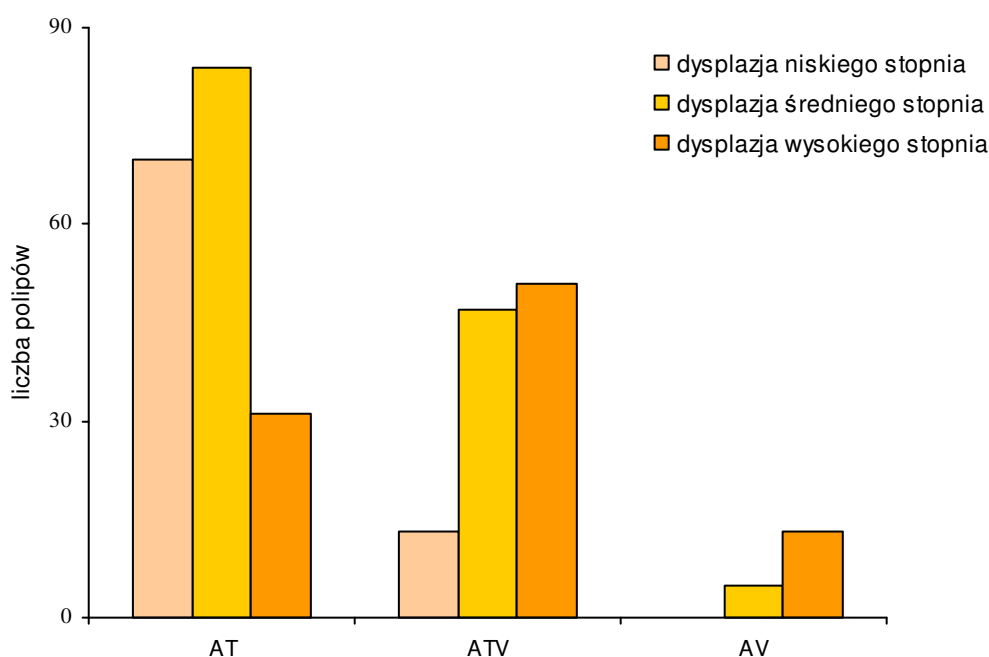
83 (26,4%) polipy stanowiły gruczolaki z dysplazją niskiego stopnia, 136 (43,3%) z dysplazją średniego stopnia, a 95 (30,3%) z dysplazją wysokiego stopnia (Wykres nr 9).



Wykres nr 9. Stopień dysplazji usuniętych polipów

Wśród 185 gruczolaków cewkowych 70 (37,8%) stanowiły polipy z dysplazją niskiego, 84 (45,4%) średniego, a 31 (16,8%) wysokiego stopnia. Z kolei w grupie 111 gruczolaków cewkowo-kosmkowych 13 (11,7%) to polipy z dysplazją małego, 47

(42,3%) średniego, a 51 (46%) wysokiego stopnia. Wśród 18 gruczolaków kosmkowych 5 (27,7%) polipów to zmiany z dysplazją średniego, a 13 (72,3%) z dysplazją wysokiego stopnia. Nie stwierdzono gruczolaków kosmkowych z dysplazją niskiego stopnia (Wykres nr 10).



Wykres nr 10. Typ histologiczny i stopień dysplazji usuniętych polipów (AT – gruczolak cewkowy, ATV – gruczolak cewkowo-kosmkowy, AV – gruczolak kosmkowy)

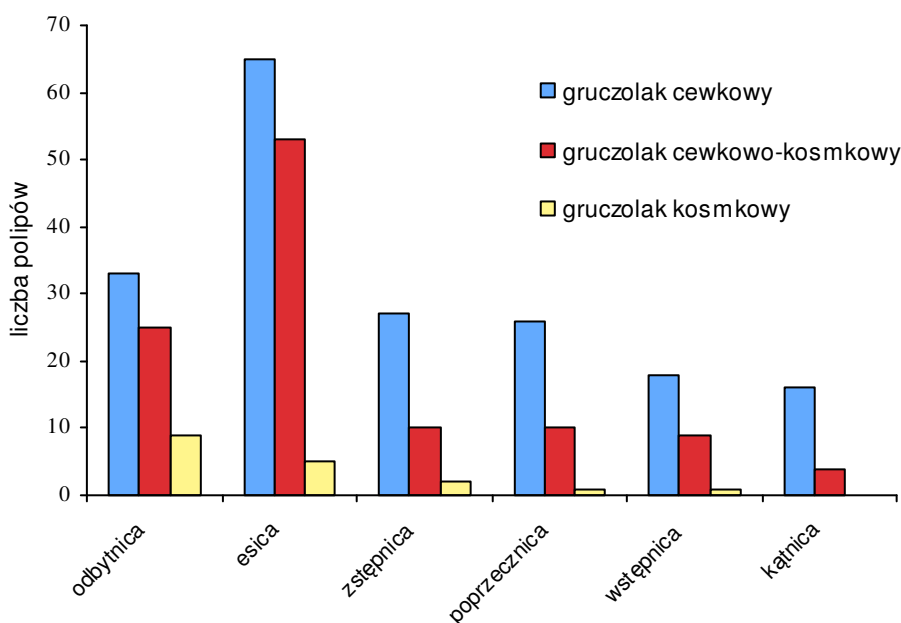
U 85 chorych stwierdzono obecność jedynie gruczolaków cewkowych. U 84 osób usunięto przynajmniej jeden gruczolak cewkowo-kosmkowy, a u 15 przynajmniej jeden gruczolak kosmkowy.

U 43 spośród wszystkich chorych, u których usunięto polipy gruczolakowe, były to zmiany cechujące się jedynie dysplazją niskiego stopnia, u 70 stwierdzono przynajmniej jedną zmianę z dysplazją średniego stopnia, a u 71 przynajmniej jedną zmianę z dysplazją wysokiego stopnia.

Zgodnie z definicją zaawansowanego gruczolaka (rozrostu) jelita grubego u 61 (33,2%) chorych nie stwierdzono gruczolaków spełniających jej kryteria, podczas gdy u 123 (66,8%) badanych usunięto przynajmniej jedną zmianę tego typu.

5.2.4. Rozmieszczenie gruczolaków a typ histologiczny

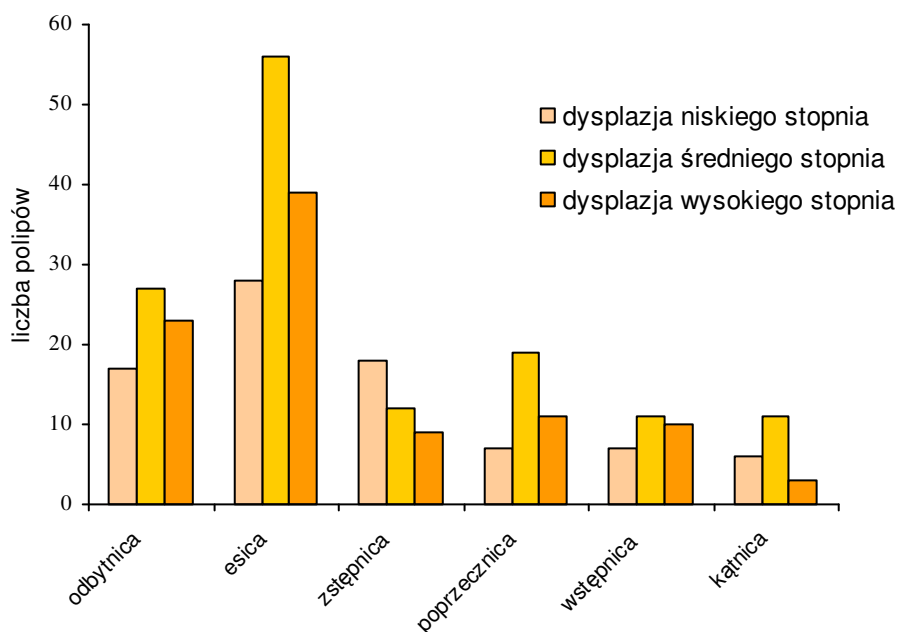
Na 67 (21,3%) polipów w odbytnicy 33 to gruczolaki cewkowe, 25 cewkowo-kosmkowych i 9 kosmkowych. Wśród 123 polipów usuniętych z esicy 65 to gruczolaki cewkowe, 53 cewkowo-kosmkowe, 5 kosmkowych. Z zstępnicy usunięto 39 (12,4%) polipów: 27 zmian o typie gruczolaka cewkowego, 10 cewkowo-kosmkowego, a 2 kosmkowego. Z poprzecznic usunięto 37 (11,8%) gruczolaków, w tym: 26 gruczolaków cewkowych, 10 cewkowo-kosmkowych i 1 kosmkowy. We wstępnicy wykryto i usunięto łącznie 28 (8,9%) zmian: 18 gruczolaków cewkowych, 9 cewkowo-kosmkowych i 1 kosmkowy. Z kątnicy usunięto 20 (6,4%) zmian: 16 gruczolaków cewkowych, 4 cewkowo-kosmkowe. Nie stwierdzono gruczolaków kosmkowych w kątnicy (Wykres nr 11, Tabela nr 7).



Wykres nr 11. Rozmieszczenie a typ histologiczny usuniętych gruczolaków

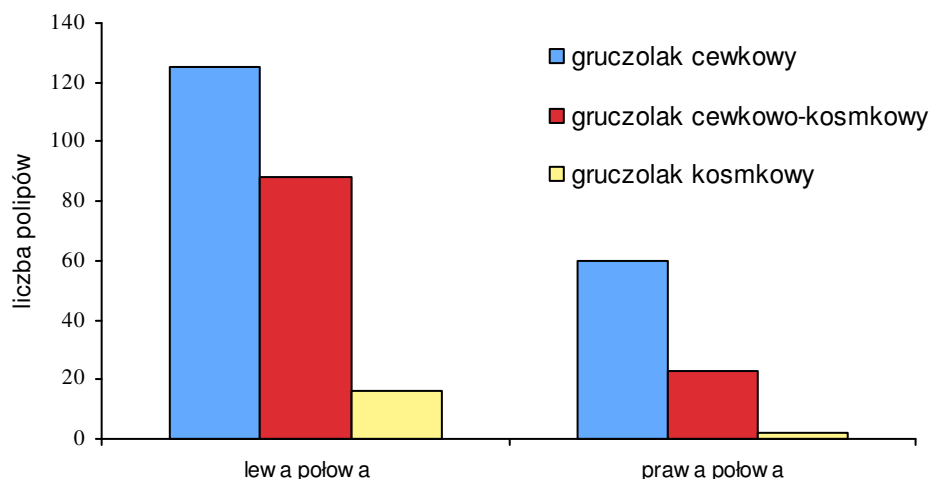
Spośród 67 usuniętych zmian z odbytnicy 17 to gruczolaki z dysplazją niskiego, 27 średniego, a 23 wysokiego stopnia. Na 123 usunięte zmiany z esicy 28 wykazywało obecność dysplazji niskiego, 56 średniego, a 39 wysokiego stopnia. Wykryte zmiany w zstępnicy to w 18 przypadkach polipy z dysplazją niskiego, 12 dysplazją średniego, a 9 z dysplazją wysokiego stopnia. Wśród 37 polipów usuniętych z poprzecznic, 7 to

zmiany z dysplazją niskiego, 19 średniego, a 11 wysokiego stopnia. Na 28 polipów usuniętych z wstępnicy 7 stanowiły gruczolaki z dysplazją niskiego, 11 z dysplazją średniego, a 10 z dysplazją wysokiego stopnia. Spośród 20 zmian usuniętych z kątnicy 6 to gruczolaki z dysplazją niskiego, 11 z dysplazją średniego, a 3 z dysplazją wysokiego stopnia (Wykres nr 12, Tabela nr 7).



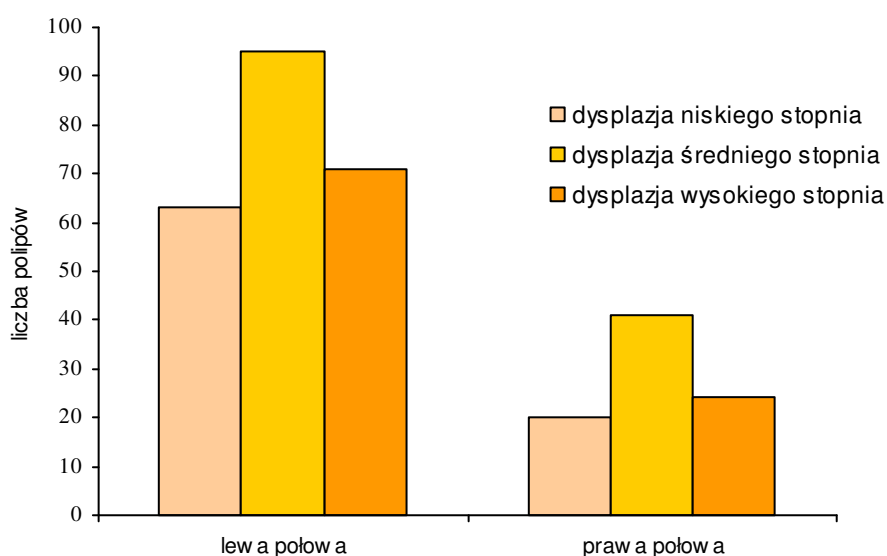
Wykres nr 12. Rozmieszczenie i stopień dysplazji usuniętych gruczolaków

W lewej połowie jelita grubego (obejmującej zstępnicę, esicę i odbytnicę) stwierdzono 125 gruczolaków cewkowych, 88 cewkowo-kosmkowych i 16 kosmkowych. Z kolei w prawej połowie jelita grubego (obejmującej kątnicę, wstępnicę i poprzecznicę) stwierdzono 60 gruczolaków cewkowych, 23 cewkowo-kosmkowe i 2 kosmkowe (Wykres nr 13).



Wykres nr 13. Rozmieszczenie a typ histologiczny usuniętych gruczolaków (lewa połowa – zstępnica, esica, odbytnica; prawa połowa – kątnica, wstępnica, poprzecznica)

W lewej połowie jelita grubego stwierdzono obecność 63 gruczolaków z dysplazją niskiego stopnia, 95 z dysplazją średniego stopnia i 71 z dysplazją wysokiego stopnia. Z prawej połowy jelita grubego usunięto 20 gruczolaków z dysplazją niskiego stopnia, 41 z dysplazją średniego stopnia i 24 z dysplazją wysokiego stopnia (Wykres nr 14).



Wykres nr 14. Rozmieszczenie a stopień dysplazji usuniętych gruczolaków (lewa połowa – zstępnica, esica, odbytnica; prawa połowa – kątnica, wstępnica, poprzecznica)

Tabela nr 7 przedstawia dokładną analizę rozmieszczenia oraz charakterystykę histopatologiczną usuniętych gruczolaków pierwszej kolonoskopii.

Rozmieszczenie i typ histopatologiczny polipów								
		Odbytnica	Esica	Zstępnicza	Poprzecznicza	Wstępnicza	Kątnica	Łącznie
Typ histopatologiczny	AT1	13	23	14	7	7	6	70
	AT2	16	29	9	14	8	8	84
	AT3	4	13	4	5	3	2	31
	ATV1	4	5	4	0	0	0	13
	ATV2	11	24	2	4	3	3	47
	ATV3	10	24	4	6	6	1	51
	AV1	0	0	0	0	0	0	0
	AV2	0	3	1	1	0	0	5
	AV3	9	2	1	0	1	0	13
Łącznie		67	123	39	37	28	20	314

Tabela nr 7. Rozmieszczenie i typ histopatologiczny polipów (AT – gruczolak cewkowy, ATV – gruczolak cewkowo-kosmkowy, AV – gruczolak kosmkowy)

5.3. Kontrolna kolonoskopia

U wszystkich chorych w analizowanej grupie wykonano pełną kolonoskopię jelita grubego w późniejszym terminie. U niektórych chorych w kolejnych okresach powtarzano kontrolne badania kolonoskopowe. Odstęp pomiędzy pierwszą i kontrolną kolonoskopią wyniósł średnio 39,6 miesiąca i zawierał się w przedziale 6–102 miesięcy. Do pojawienia się nowych polipów gruczolakowych jelita grubego doszło u 70 (38%) chorych. Było wśród nich 21 kobiet (30%) i 49 mężczyzn (70%). Średnia wieku tej grupy wynosiła 62 lata (zakres 34–82 lat) (Tabela nr 8).

	Liczba osób (n)	Odsetek (%)	Przedział wieku (lata)	Średnia wieku (lata)	SD (lata)
kobiety	21	30%	36-78 lat	61,9 roku	9,3 roku
mężczyźni	49	40%	34-82 lat	62,1 roku	10,4 roku
Łącznie	70	100%	34-82 lat	62,0 roku	10,1 roku

Tabela nr 8. Charakterystyka demograficzna badanej grupy chorych, u których usunięto polipy w kontrolnej kolonoskopii

5.3.1. Liczba i wielkość polipów usuniętych w kontrolnej kolonoskopii

Łącznie usunięto 167 nowych polipów. U 38 (54,3%) chorych usunięto jednego gruczolaka, u 14 (20%) kolejnych 2 gruczolaki, u 10 (14,3%) 3 polipy gruczolakowe, a u pozostałych 8 (11,4%) osób więcej niż 3 zmiany (Tabela nr 9).

Liczba usuniętych polipów	Liczba osób (%)
1 polip	38 (54,3%)
2 polipy	14 (20%)
3 polipy	10 (14,3%)
więcej niż 3 polipy	8 (11,4%)
Łącznie	70 (100%)

Tabela nr 9. Liczba chorych, u których usunięto różną liczbę gruczolaków w kontrolnej kolonoskopii

Średnia wielkość usuniętych zmian wynosiła 6,1 mm i mieściła się w przedziale 3–18 mm. Wielkość 102 polipów nie przekraczała 5 mm, 55 polipów było wielkości 5–9 mm, a 10 zmian to gruczolaki wielkości 10–19 mm. Nie stwierdzono polipów większych niż 20 mm. 93 zmiany usunięto za pomocą kleszczyków biopsyjnych, a 74 z użyciem pętli do polipektomii. Żaden z nowych polipów nie wymagał usunięcia techniką polipektomii kęsowej (Tabela nr 10).

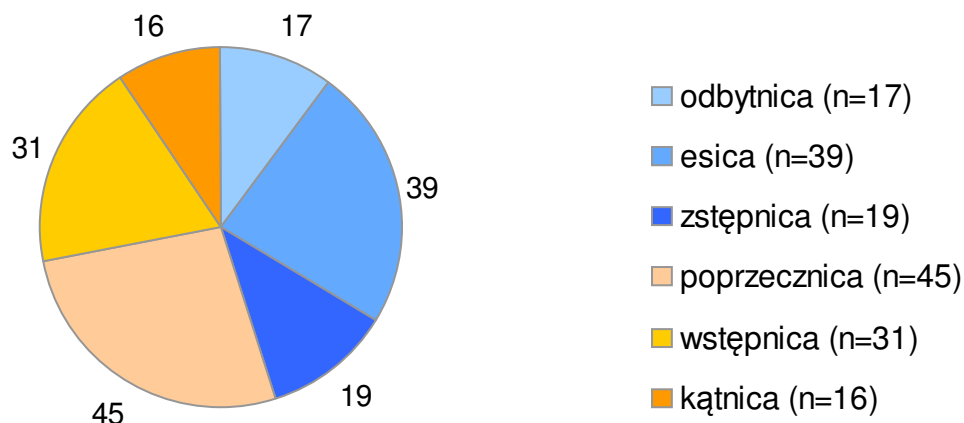
Wielkość usuniętych polipów	Liczba polipów
<5 mm	102
5–9 mm	55
10–19 mm	10
>20 mm	0
Łącznie	167

Tabela nr 10. Wielkość usuniętych polipów

5.3.2. Rozmieszczenie polipów usuniętych podczas kolonoskopii kontrolnej

Najczęstszą lokalizacją nowych gruczolaków była poprzecznica, z której usunięto 45 (27%) zmian, a następnie esica, z której usunięto 39 (23,3%) polipów. We wstępnicy stwierdzono 31 (18,6%) nowych gruczolaków. Rzadziej wykrywano je w zstępnicy (19 polipów, 11,3%), odbytnicy (17 polipów, 10,2%), zaś najrzadziej w kątnicy (16 gruczolaków, 9,6%).

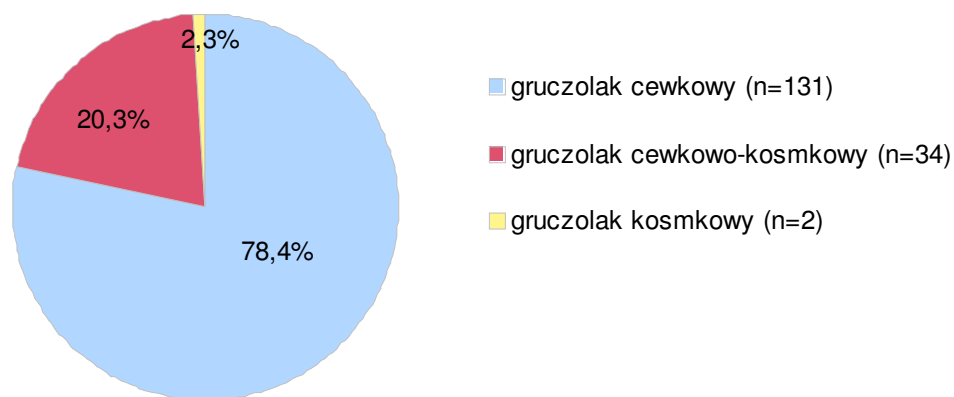
Analizując rozmieszczenie usuniętych zmian, stwierdzono, że nieznacznie częściej zlokalizowane były w prawej (proksymalnej) połowie jelita grubego, obejmującej kątnicę, wstępnicę i poprzecnicę (92 gruczolaki, 55,1%) niż w lewej (dystalnej) połowie jelita grubego obejmującej zstępnicę, esicę i odbytnicę (75 gruczolaków, 44,9%) (Wykres nr 15).



Wykres nr 15. Rozmieszczenie nowych gruczolaków (odcienie niebieskie – lewa połowa jelita grubego, odcienie pomarańczowe – prawa połowa jelita grubego)

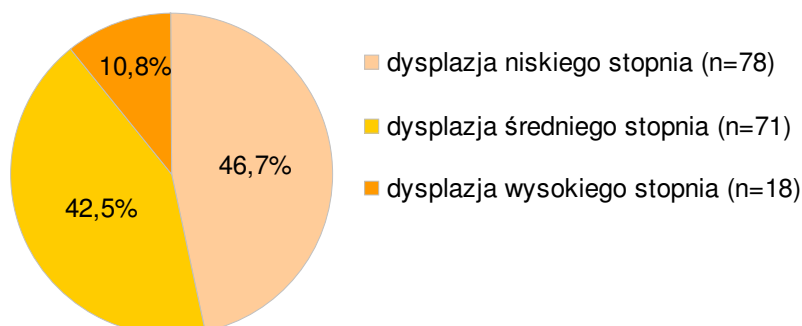
5.3.3. Typ histologiczny polipów usuniętych podczas kolonoskopii kontrolnej

Spośród wszystkich 167 usuniętych gruczolaków w badaniu kontrolnym 131 (78,5%) to gruczolaki cewkowe, 34 (20,3%) to gruczolaki cewkowo-kosmkowe. W grupie tej stwierdzono jedynie 2 (1,2%) gruczolaki kosmkowe (Wykres nr 16).



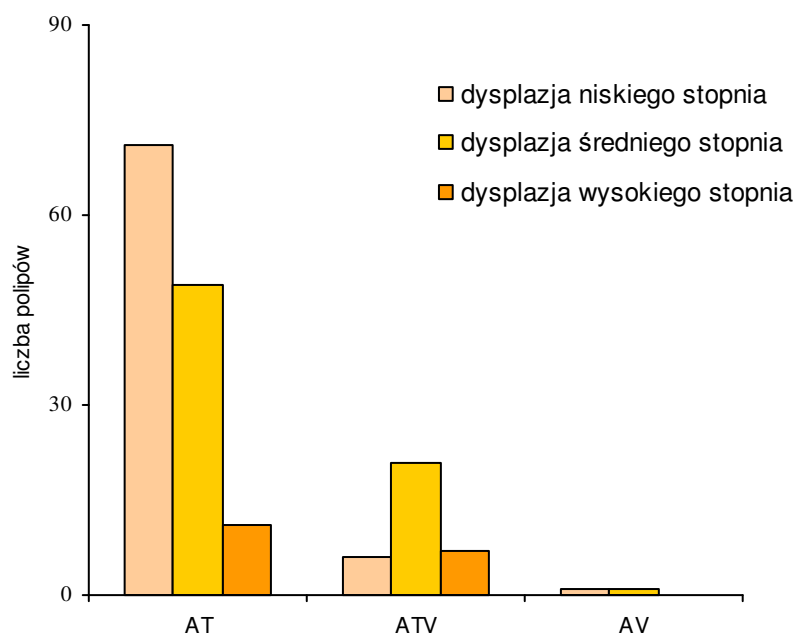
Wykres nr 16. Typ histologiczny polipów usuniętych w kontrolnej kolonoskopii

Spośród 167 usuniętych podczas kontrolnej kolonoskopii gruczolaków 78 (46,7%) to polipy z dysplazją niskiego stopnia, 71 (42,5%) z dysplazją średniego stopnia, a 18 (10,8%) z dysplazją wysokiego stopnia (Wykres nr 17).



Wykres nr 17. Stopień dysplazji usuniętych polipów podczas kolonoskopii kontrolnej

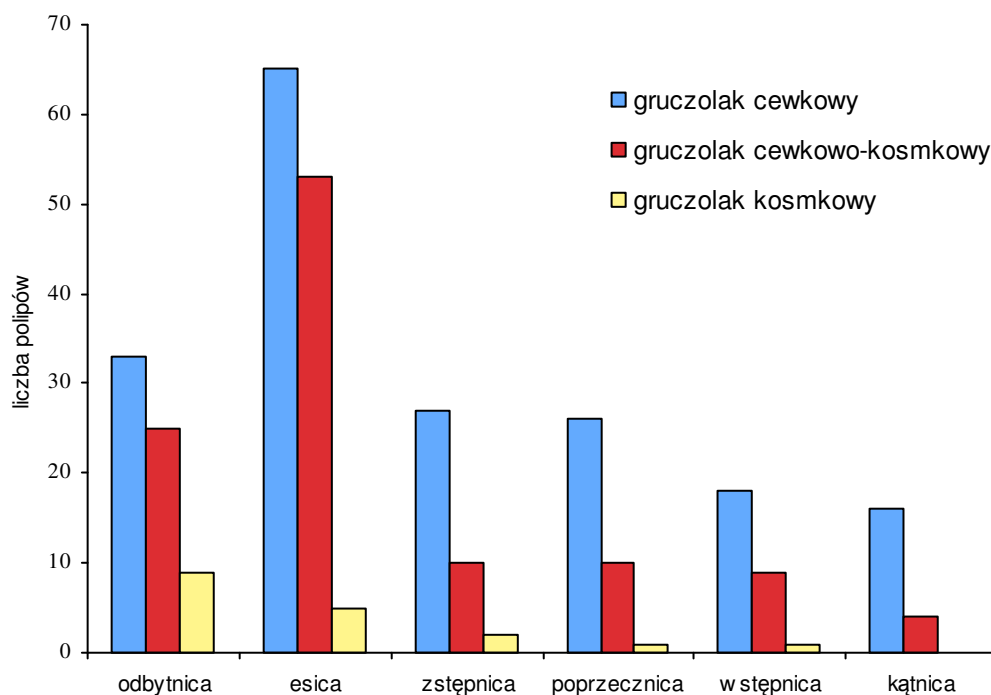
Spośród wszystkich 131 nowo usuniętych gruczolaków cewkowych 71 (54,2%) wykazywało cechy dysplazji z dysplazją niskiego, 49 (37,4%) średniego, a 11 (8,4%) wysokiego stopnia. Wśród 34 gruczolaków cewkowo-kosmkowych 6 (17,6%) to zmiany cechujące się dysplazją niskiego, 21 (61,7%) średniego, a 7 (20,7%) wysokiego stopnia. W kontrolnej kolonoskopii stwierdzono jedynie 2 gruczolaki kosmkowe: po jednym z dysplazją niskiego i średniego stopnia (Wykres nr 18).



Wykres nr 18. Typ histologiczny i stopień dysplazji usuniętych polipów (AT – gruczolak cewkowy, ATV – gruczolak cewkowo-kosmkowy, AV – gruczolak kosmkowy)

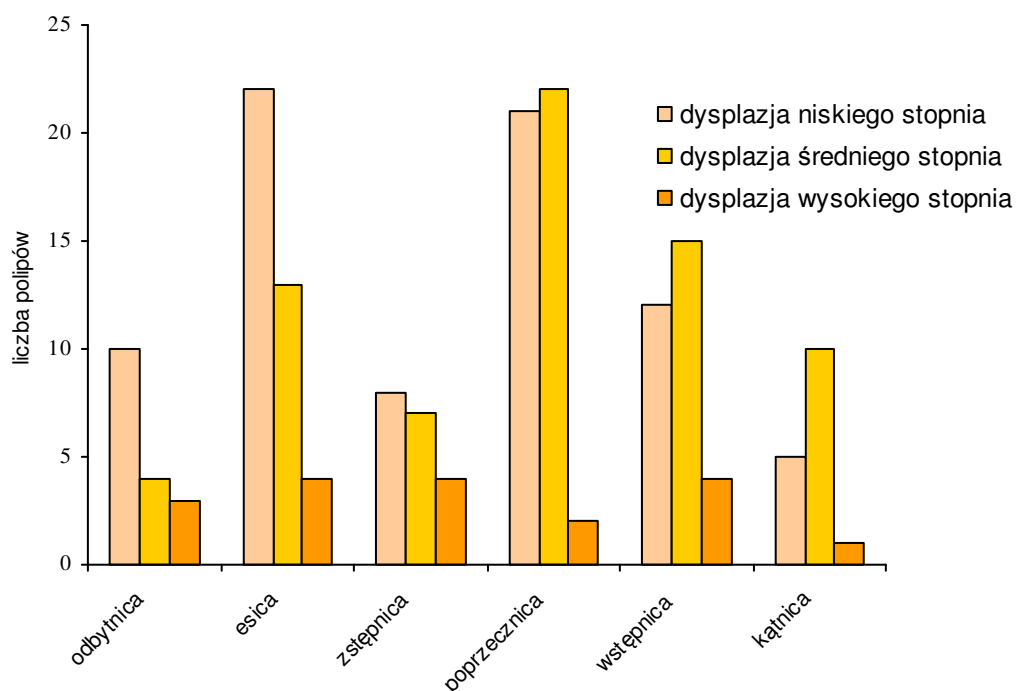
5.3.4. Rozmieszczenie gruczolaków a typ histologiczny

Z 17 (10,2%) polipów w odbytnicy 11 to gruczolaki cewkowe, 5 cewkowo-kosmkowych i 1 kosmkowy. Wśród 39 (23,3%) polipów usuniętych z esicy 27 to gruczolaki cewkowe, 12 cewkowo-kosmkowe, a 1 kosmkowy. Z zstępnicy, z której usunięto 19 (11,4%) polipów: 15 to zmiany o typie gruczolaka cewkowego, a 4 cewkowo-kosmkowego. Z poprzecznicy usunięto 45 (26,9%) gruczolaków, w tym 41 gruczolaków cewkowych i 5 cewkowo-kosmkowych. We wstępnicy stwierdzono i usunięto łącznie 31 (18,6%) zmian: 25 gruczolaków cewkowych i 6 cewkowo-kosmkowych. Z kątnicy usunięto 16 (9,6%) zmian: 12 gruczolaków cewkowych i 4 cewkowo-kosmkowe (Wykres nr 19, Tabela nr 11).



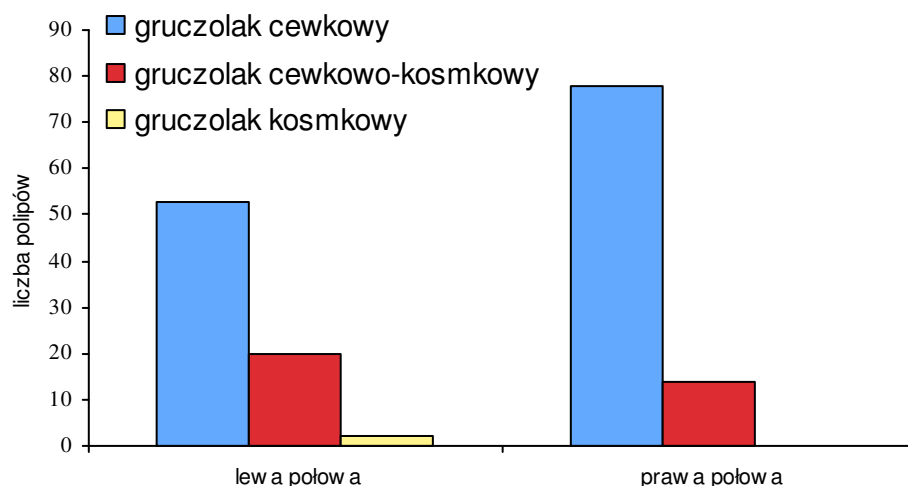
Wykres nr 19. Rozmieszczenie a typ histologiczny gruczolaków usuniętych podczas kontrolnej kolonoskopii

Spośród 17 usuniętych zmian z odbytnicy 10 to gruczolaki z dysplazją niskiego, 4 średniego, a 3 wysokiego stopnia. Na 39 usuniętych zmian z esicy, 22 wykazywało obecność dysplazji niskiego, 13 średniego, a 4 wysokiego stopnia. Wykryte zmiany w zstępnicy to w 8 przypadkach polipy z dysplazją niskiego, 7 dysplazją średniego, a 4 z dysplazją wysokiego stopnia. Wśród 45 usuniętych polipów z poprzecznicy, 21 to zmiany z dysplazją niskiego, 22 średniego, a 2 wysokiego stopnia. Na 31 polipów usuniętych z wstępnicy 12 stanowiły gruczolaki z dysplazją niskiego, 15 z dysplazją średniego, a 4 z dysplazją wysokiego stopnia. Spośród 16 zmian usuniętych z kątnicy 5 to gruczolaki z dysplazją niskiego, 10 z dysplazją średniego, a 1 z dysplazją wysokiego stopnia (Wykres nr 20, Tabela nr 11).



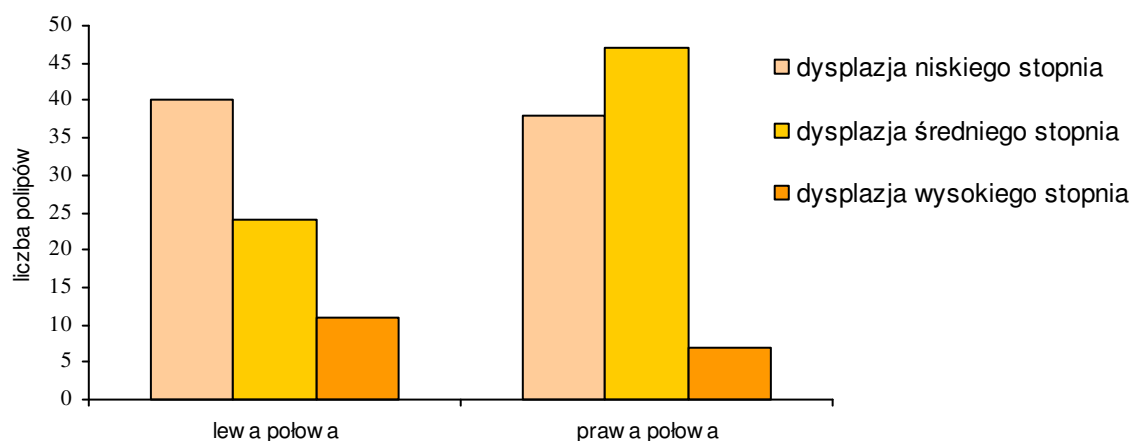
Wykres nr 20. Rozmieszczenie i stopień dysplazji usuniętych gruczolaków

W lewej połowie jelita grubego (obejmującej zstępnicę, esicę i odbytnicę) stwierdzono 53 nowe gruczolaki cewkowych, 20 cewkowo-kosmkowych i 2 kosmkowe. Z kolei w prawej połowie jelita grubego (obejmującej kątnicę, wstępnicę i poprzecznicę) stwierdzono 78 gruczolaków cewkowych i 14 cewkowo-kosmkowych. Nie stwierdzono obecności nowych gruczolaków kosmkowych (Wykres nr 21).



Wykres nr 21. Rozmieszczenie a typ histologiczny gruczolaków usuniętych w kontrolnej kolonoskopii (lewa połowa – zstępnica, esica, odbytnica; prawa połowa – kątnica, wstępnica, poprzecznica)

W lewej połowie jelita grubego stwierdzono obecność 40 nowych gruczolaków z dysplazją niskiego stopnia, 24 z dysplazją średniego stopnia i 11 z dysplazją wysokiego stopnia. Z prawej połowy jelita grubego usunięto 38 nowych gruczolaków z dysplazją niskiego stopnia, 47 z dysplazją średniego stopnia i 7 z dysplazją wysokiego stopnia (Wykres nr 22).



Wykres nr 22. Rozmieszczenie a stopień dysplazji gruczolaków usuniętych w kontrolnej kolonoskopii (lewa połowa – zstępnica, esica, odbytnica; prawa połowa – kątnica, wstępnica, poprzecznica)

Tabela nr 11 przedstawia dokładną analizę rozmieszczenia oraz charakterystykę histopatologiczną usuniętych gruczolaków w kontrolnej kolonoskopii.

Rozmieszczenie i typ histopatologiczny nowych polipów								
		Odbytnica	Esica	Zstępnicza	Poprzecznicza	Wstępnicza	Kątnica	Łącznie
Typ histopatologiczny	AT1	9	20	6	21	11	4	71
	AT2	1	5	6	18	12	7	49
	AT3	1	2	3	2	2	1	11
	ATV1	1	1	2	0	1	1	6
	ATV2	2	8	1	4	3	3	21
	ATV3	2	2	1	0	2	0	7
	AV1	0	1	0	0	0	0	1
	AV2	1	0	0	0	0	0	1
	AV3	0	0	0	0	0	0	0
Łącznie		17	39	19	45	31	16	167

Tabela nr 11. Rozmieszczenie i typ histopatologiczny nowych polipów w kontrolnej kolonoskopii

5.4. Czynniki ryzyka pojawienia się nowych polipów gruczolakowych jelita grubego

5.4.1. Płeć chorych

Spośród 73 kobiet nowe polipy gruczolakowe w kontrolnej kolonoskopii stwierdzono u 21 (28,7%) z nich. W grupie 111 mężczyzn nowe gruczolaki usunięto u 49 (44,1%) badanych (Tabela nr 12).

Płeć	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie n (%)
Kobiety	21 (28,7%)	52 (71,3%)	73 (100%)
Mężczyźni	49 (44,1%)	62 (55,9%)	111 (100%)

Tabela nr 12. Pojawienie się nowych polipów a płeć chorych

Zaobserwowano, że istotnie częściej dochodziło do pojawienia się nowych polipów u mężczyzn ($p=0,034$), a ryzyko względne pojawienia się nowego polipa u mężczyzn było o 57% większe niż u kobiet (Tabela nr 13).

Ryzyko względne (mężczyźni a kobiety)	95% przedział ufności	Wartość p
1,57	1,03–2,37	0,034

Tabela nr 13. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w zależności od płci

Analizując wystąpienie nowych polipów w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii, ustalono, że częściej do pojawienia się nowych polipów dochodziło w grupie mężczyzn niż kobiet. Był to jednak wynik nieistotny statystycznie ($p=0,196$) (Tabela nr 14).

Ryzyko względne (mężczyźni a kobiety)	95% przedział ufności	Wartość p
1,42	0,83–2,44	0,196 (n.s.)

Tabela nr 14. Ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności od płci.

5.4.2. Wiek

Średnia wieku chorych, u których doszło do pojawienia się nowych polipów w kontrolnej kolonoskopii wynosiła 62 lata, a w grupie chorych u których nie stwierdzono gruczolaków w badaniu kontrolnym 62,1 lat. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami ($p=0,918$). Analizując ryzyko pojawienia się nowych polipów w grupie chorych do 60. roku życia oraz starszych stwierdzono, że w grupie młodszych do pojawienia się nowych gruczolaków doszło u 29 (40,8%) badanych oraz u 41 (36,2%) osób w wieku po 60. roku życia (Tabela nr 15).

Wiek chorych	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie n (%)
do 60. roku życia	29 (40,8%)	42 (59,2%)	71 (100%)
od 60. roku życia	41 (36,2%)	72 (63,8%)	113 (100%)

Tabela nr 15. Pojawienie się nowych polipów a wiek chorych

Mimo że nowe polipy częściej rozwinęły się w grupie osób młodszych, nie stwierdzono istotnego statystycznie mniejszego ryzyka wystąpienia pojawienia się polipów u osób do 60. roku życia w porównaniu ze starszymi ($p=0,337$) (Tabela nr 16).

Ryzyko względne (<60 rż. a ≥ 60 rż.)	95% przedział ufności	Wartość p
0,84	0,58–1,20	0,337 (n.s.)

Tabela nr 16. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w zależności od wieku (<60 . rż. a ≥ 60 . rż.)

Ustalono ponadto, że wiek nie wiąże się z mniejszym ryzykiem pojawienia się nowych polipów w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii ($p=0,726$). Zaobserwowano jednak zmianę kierunku zależności (Tabela nr 17).

Ryzyko względne (<60 rż. a ≥ 60 rż.)	95% przedział ufności	Wartość p
1,09	0,67–1,77	0,726 (n.s.)

Tabela nr 17. Ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności od wieku (<60 . rż. a ≥ 60 . rż.).

5.4.3. Wskaźnik masy ciała

Wskaźnik masy ciała obliczono u 167 chorych. Spośród 65 osób z BMI poniżej 25 kg/m² do pojawienia się nowych polipów doszło u 23 (35,4%). U chorych z nadwagą nowe zmiany stwierdzono u 26 (38,8%) badanych. W grupie osób otyłych do

pojawienia się nowych gruczolaków dochodziło częściej – nowe zmiany wykryto u 17 (48,5%) z nich (Tabela nr 18).

BMI	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie n (%)
<25 kg/m ²	23 (35,4%)	42 (64,6%)	65 (100%)
25–30 kg/m ²	26 (38,8%)	41 (61,2%)	67 (100%)
>30 kg/m ²	17 (48,5%)	18 (51,5%)	35 (100%)

Tabela nr 18. Pojawienie się nowych polipów a wartość BMI

Stwierdzono, że choć częściej do rozwoju kolejnych polipów dochodziło w grupie otyłych, ogólne ryzyko względne pojawienia się nowych polipów nie jest istotnie statystycznie większe w żadnej z wyżej wymienionych grup (Tabela nr 19).

Ryzyko względne	95% przedział ufności	Wartość p
BMI 25–30 kg/m ² vs. BMI <25 kg/m ²		
1,07	0,69–1,68	0,735
BMI >30 kg/m ² vs. BMI <25 kg/m ²		
1,35	0,84–2,16	0,211

Tabela nr 19. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowych polipów w zależności od wartości BMI

Podobnych danych dostarczyła analiza dotycząca ryzyka względnego pojawienia się nowych polipów w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii. I w tym przypadku BMI nie wiązał się z większym ryzykiem pojawienia się nowych polipów (Tabela nr 20).

Ryzyko względne	95% przedział ufności	Wartość p
BMI 25–30 kg/m ² vs. BMI <25 kg/m ²		
1,11	0,62–2,00	0,710
BMI >30 kg/m ² vs. BMI <25 kg/m ²		
1,20	0,63–2,31	0,568

Tabela nr 20. Ryzyko względne pojawienia się nowych polipów w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności od wartości BMI.

5.4.4. Palenie tytoniu

Palenie tytoniu	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie
Nie	51 (36,2%)	90 (63,8%)	141 (100%)
Tak	14 (58,3%)	10 (41,7%)	24 (100%)

Tabela nr 21. Pojawienie się nowych polipów a palenie tytoniu

Dane na temat palenia tytoniu uzyskano od 165 chorych. W grupie 141 niepalących osób nowe polipy wykryto u 51 (36,2%). Spośród 24 palących osób nowe polipy stwierdzono u 14 (58,3%) (Tabela nr 21). Wykazano, że istnieje statystycznie istotnie zależność pomiędzy paleniem tytoniu a pojawianiem się nowych polipów. Ryzyko ich wystąpienia u palących jest o 58% większe niż w grupie niepalących ($p=0,025$) (Tabela nr 22).

Ryzyko względne (palący a niepalący)	95% przedział ufności	Wartość p
1,58	1,06–2,36	0,025 (i.s.)

Tabela nr 22. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w zależności od palenia tytoniu (palący a niepalący)

Chociaż palenie tytoniu zwiększa ogólne ryzyko wystąpienia nowych polipów w kontrolnych badaniach, nie wykazano, by ryzyko to wzrastało w grupie chorych,

u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii ($p=0,526$) (Tabela nr 23).

Ryzyko względne (palący a niepalący)	95% przedział ufności	Wartość p
1,21	0,66–2,20	0,526 (n.s.)

Tabela nr 23. Ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności od palenia tytoniu.

5.4.5. Spożywanie alkoholu

W grupie 119 osób niespożywających alkoholu do pojawienia się nowych gruczolaków doszło u 43 (36,1%) badanych. Z kolei w grupie osób spożywających alkohol przynajmniej raz w tygodniu nowe polipy stwierdzono u 21 (46,7%) z nich (Tabela nr 24).

Spożywanie alkoholu	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie n (%)
Nie	43 (36,1%)	76 (63,9%)	119 (100%)
Tak	21 (46,7%)	24 (53,3%)	45 (100%)

Tabela nr 24. Pojawienie się nowych polipów a spożywanie alkoholu

Mimo że odsetek osób spożywających alkohol był większy w grupie tych, u których doszło do pojawienia się nowych polipów, czynnik ten nie był istotnie statystycznie związany z częstszym pojawieniem się zmian w badaniu kontrolnym ($p=0,121$) (Tabela nr 25).

Ryzyko względne (przyjmujący a nieprzyjmujący)	95% przedział ufności	Wartość p
1,36	0,92–1,98	0,121 (n.s.)

Tabela nr 25. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w zależności od spożycia alkoholu (spożywający a niespożywający)

Ustalono ponadto, że spożycie alkoholu nie wiąże się ze statystycznie wyższym ryzykiem pojawienia się nowych polipów w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii (Tabela nr 26).

Ryzyko względne (spożywający a niespożywający)	95% przedział ufności	Wartość p
1,34	0,81–2,20	0,256 (n.s.)

Tabela nr 26. Ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności od spożycia alkoholu.

5.4.6. Kwas acetylosalicylowy

Wśród 101 badanych, którzy nie zażywali przewlekle ASA, nowe polipy usunięto u 43 (42,5%) chorych. Wśród 63 osób przyjmujących przewlekle ASA nowe gruczolaki usunięto u 21 (33,3%) badanych (Tabela nr 27).

Przyjmowanie ASA	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie n (%)
Nie	43 (42,5%)	58 (57,5%)	101 (100%)
Tak	21 (33,3%)	42 (66,7%)	63 (100%)

Tabela nr 27. Pojawienie się nowych polipów a przyjmowanie ASA

Zaobserwowano, że w grupie osób zażywających ASA rzadziej dochodziło do pojawienia się nowych gruczolaków, jednak ryzyko rozwoju nowych polipów nie było istotnie statystycznie związane z przyjmowaniem lub nieprzyjmowaniem tego specyfiku ($p=0,205$) (Tabela nr 28).

Ryzyko względne (przyjmujący a nieprzyjmujący)	95% przedział ufności	Wartość p
0,76	0,50–1,15	0,205 (n.s.)

Tabela nr 28. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w zależności od przewlekłego przyjmowania ASA (przyjmujący a nieprzyjmujący)

Analizując wpływ przyjmowania ASA na ryzyko pojawienia się nowych polipów w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii również nie odnotowano istotności statystycznej, jednak kierunek zależności uległ zmianie ($p=0,618$) (Tabela nr 29).

Ryzyko względne (przyjmujący a nieprzyjmujący)	95% przedział ufności	Wartość p
1,13	0,68–1,89	0,618 (n.s.)

Tabela nr 29. Ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności od przewlekłego przyjmowania ASA.

5.4.7. Statyny

Dane odnośnie do przewlekłego zażywania statyn uzyskano od 164 chorych. Nowe polipy usunięto u 39 (40,6%) spośród 96 badanych, którzy nie przyjmowali leków z tej grupy. Z kolei w grupie osób zażywających przewlekłe statyny do pojawienia się nowych gruczolaków doszło u 26 (38,2%) badanych (Tabela nr 30).

Przyjmowanie statyn	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie n (%)
Nie	39 (40,6%)	57 (59,4%)	96 (100%)
Tak	26 (38,2%)	42 (61,8%)	68 (100%)

Tabela nr 30. Pojawienie się nowych polipów a przyjmowanie statyn

Ryzyko pojawienia się nowych polipów nie było istotnie statystycznie związane z przyjmowaniem statyn ($p=0,661$) (Tabela nr 31).

Ryzyko względne (przyjmujący a nieprzyjmujący)	95% przedział ufności	Wartość p
0,92	0,62–1,34	0,661 (n.s.)

Tabela nr 31. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w zależności od przewlekłego przyjmowania statyn

Zaobserwowano natomiast, że przyjmowanie statyn wiąże się z większym o 68% ryzykiem pojawienia się nowych polipów w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii ($p=0,035$) (Tabela nr 32).

Ryzyko względne (przyjmujący a nieprzyjmujący)	95% przedział ufności	Wartość p
1,68	1,04–2,74	0,035 (i.s.)

Tabela nr 32. Ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności od przewlekłego przyjmowania statyn.

5.4.8. Inhibitory pompy protonowej

Analizą objęto łącznie 163 chorych. W grupie nieprzyjmujących przewlekle leków z grupy PPI nowe polipy usunięto u 41 (44,1%) z nich. W grupie osób przyjmujących PPI nowe gruczolaki uwidoczniono u 23 (32,8%) chorych (Tabela nr 33).

Przyjmowanie PPI	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie n (%)
Nie	41 (44,1%)	52 (55,9%)	93 (100%)
Tak	23 (32,8%)	47 (67,2%)	70 (100%)

Tabela nr 33. Pojawienie się nowych polipów a przyjmowanie PPI

Choć częstość pojawiania się nowych polipów była mniejsza w grupie chorych przewlekle zażywających PPI, ryzyko rozwoju nowych polipów nie było istotnie statystycznie związane z przyjmowaniem lub nieprzyjmowaniem leków z tej grupy ($p=0,122$) (Tabela nr 34).

Ryzyko względne (przyjmujący a nieprzyjmujący)	95% przedział ufności	Wartość p
0,48	0,48–1,09	0,122 (n.s.)

Tabela nr 34. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w zależności od przewlekłego przyjmowania PPI

Ustalono również, że przewlekłe przyjmowanie PPI nie wpływa na ryzyko pojawienia się nowych polipów w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii ($p=0,481$) (Tabela nr 35).

Ryzyko względne (przyjmujący a nieprzyjmujący)	95% przedział ufności	Wartość p
0,83	0,49–1,39	0,481 (n.s)

Tabela nr 35. Ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności od przewlekłego przyjmowania PPI.

5.4.9. Pojawienie się nowych polipów a charakterystyka polipów usuniętych w poprzedniej kolonoskopii

5.4.9.1. Rozmieszczenie polipów

Spośród 123 chorych, u których podczas pierwszej kolonoskopii gruczolaki stwierdzano jedynie w lewej połowie jelita grubego, doszło do pojawienia się nowych zmian u 36 (29,2%) osób. Z kolei w grupie 61 osób, u których wykryto przynajmniej jednego gruczolaka w prawej połowie jelita grubego, nowe polipy w kontrolnej kolonoskopii usunięto u 34 (55,7%) z nich. Nowe gruczolaki częściej rozwijały się w grupie chorych, u których stwierdzono przynajmniej jednego gruczolaka w prawej połowie jelita grubego (Tabela nr 36).

Lokalizacja zmian pierwotnych	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie n (%)
tylko lewa połowa j. grubego	36 (29,2%)	87 (70,8%)	123 (100%)
prawa połowa j. grubego	34 (55,7%)	27 (44,3%)	61 (100%)

Tabela nr 36. Pojawienie się nowych polipów a rozmieszczenie polipów

Analiza ryzyka względnego pojawienia się nowych gruczolaków wykazała, że jest ono istotnie statystycznie większe o 82%, jeżeli u chorych w pierwszym badaniu usunięto

przynajmniej jednego polipa gruczolakowego z prawej połowy jelita grubego ($p=0,001$) (Tabela nr 37).

Ryzyko względne (prawa połowa j. grubego a tylko lewa połowa j. grubego)	95% przedział ufności	Wartość p
1,82	0,04-0,79	0,001 (i.s.)

Tabela nr 37. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w zależności od rozmieszczenia zmian pierwotnych (polip w prawej połowie jelita grubego vs. polipy tylko w lewej połowie jelita grubego)

Podobny wynik uzyskano, analizując ryzyko względne pojawienia się nowych gruczolaków w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii. Ustalono, że jest ono o 86% większe w razie stwierdzenia przynajmniej jednej zmiany o typie polipa gruczolakowego w prawej połowie jelita grubego. Wynik ten był również istotny statystycznie ($p=0,011$) (Tabela nr 38).

Ryzyko względne (prawa połowa j. grubego a tylko lewa połowa j. grubego)	95% przedział ufności	Wartość p
1,86	0,03–0,86	0,011 (i.s.)

Tabela nr 38. Ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności od rozmieszczenia zmian pierwotnych (polip w prawej połowie jelita grubego a polipy tylko w lewej połowie jelita grubego).

5.4.9.2. Liczba usuniętych polipów

W grupie 110 chorych, u których podczas pierwszej kolonoskopii usunięto tylko jednego gruczolaka, doszło do pojawienia się nowych polipów u 29 (26,4%) osób. U tych, którym w pierwszym badaniu usunięto 2 lub 3 gruczolaki, u 28 (48,3%) stwierdzono nowe polipy w kontrolnej kolonoskopii. Spośród 15 chorych, u których usunięto ponad 3 gruczolaki podczas pierwszego badania, nowe polipy w kolonoskopii kontrolnej stwierdzono u 13 (87,7%) (Tabela nr 39).

Liczba usuniętych polipów	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie n (%)
jeden	29 (26,4%)	81 (73,6%)	110 (100%)
2 lub 3	28 (48,3%)	30 (51,7%)	58 (100%)
>3	13 (87,7%)	3 (12,3%)	15 (100%)

Tabela nr 39. Pojawienie się nowych polipów a liczba usuniętych polipów

Zaobserwowano, że ogólne ryzyko względne pojawienia się nowych polipów jest większe w grupie chorych z większą liczbą polipów usuniętych podczas kolonoskopii. Ryzyko to w porównaniu z grupą chorych, którym wycięto tylko jednego gruczolaka, jest odpowiednio większe o 65% w grupie chorych z 2 lub 3 polipami ($p=0,015$) oraz prawie 3-krotnie w grupie chorych z więcej niż 3 polipami ($p<0,001$) (Tabela nr 40).

Ryzyko względne	95% przedział ufności	Wartość p
2 lub 3 polipy a 1 polip		
1,65	1,10–2,47	0,015 (i.s.)
>3 polipy a 1 polip		
2,88	1,97–4,21	<0,001 (i.s.)

Tabela nr 40. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w zależności od liczby usuniętych gruczolaków

Podobnych wyników dostarczyła analiza ryzyka względnego pojawienia się nowych polipów w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii. Ryzyko to w porównaniu z grupą chorych, którym usunięto tylko jednego gruczolaka, jest większe prawie 2-krotnie dla chorych z 2 lub 3 polipami ($p=0,011$). Nie wykazano natomiast, aby ryzyko to było większe w grupie chorych z ponad 3 polipami, choć wynik ten był bliski istotności statystycznej ($p=0,066$) (Tabela nr 41).

Ryzyko względne	95% przedział ufności	Wartość p
2 lub 3 polipy a 1 polip		
1,97	1,17–3,33	0,011 (i.s.)
>3 polipy a 1 polip		
1,89	0,95–3,74	0,066 (n.s.)

Tabela nr 41. Ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności od liczby usuniętych gruczolaków.

5.4.9.3. Wielkość największego gruczolaka

Wśród osób, u których wielkość polipów usuniętych podczas pierwszej kolonoskopii nie przekraczała 10 mm, nowe gruczolaki usunięto u 48 (34,8%) osób. Z kolei spośród chorych, którym w trakcie pierwszego badania usunięto przynajmniej jeden polip przekraczający 10 mm, nowe gruczolaki usunięto u 22 (47,8%) (Tabela nr 42).

Wielkość usuniętych polipów (≥ 10 mm a < 10 mm)	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie n (%)
< 10 mm	48 (34,8%)	90 (65,2%)	138 (100%)
≥ 10 mm	22 (47,8%)	24 (52,2%)	46 (100%)

Tabela nr 42. Pojawienie się nowych polipów a wielkość największego gruczolaka

Ustalono, że ryzyko względne pojawienia się nowych gruczolaków jest o 63% większe w grupie chorych z polipami większymi lub równymi 10 mm w porównaniu z grupą chorych z mniejszymi polipami ($p=0,008$) (Tabela nr 43).

Ryzyko względne (≥ 10 mm a < 10 mm)	95% przedział ufności	Wartość p
1,63	1,13–2,35	0,008 (i.s.)

Tabela nr 43. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w zależności od wielkości (≥ 10 mm a < 10 mm)

Ponadto wykazano, że wielkość polipów nie wiąże się z większym ryzykiem pojawienia się nowych polipów w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii ($p=0,213$) (Tabela nr 44).

Ryzyko względne (≥ 10 mm a < 10 mm)	95% przedział ufności	Wartość p
2,02	0,66–6,10	0,213 (n.s.)

Tabela nr 44. Ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności od wielkości (≥ 10 mm a < 10 mm)

5.4.9.4. Typ histologiczny

W grupie 85 chorych, u których w trakcie pierwszej kolonoskopii usunięto jedynie gruczolaki cewkowe, u 28 (32,9%) doszło do pojawienia się nowych zmian. U osób, u których podczas pierwszego badania stwierdzono przynajmniej jednego gruczolaka cewkowo-kosmkowego, nowe polipy w kontrolnej kolonoskopii usunięto u 35 (41,7%) badanych. W grupie 15 osób, u których w trakcie pierwszej kolonoskopii usunięto przynajmniej jednego gruczolaka kosmkowego, nowe polipy uwidoczniło u 7 (46,7%) (Tabela nr 45).

Typ histologiczny gruczolaka	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie n (%)
gruczolak cewkowy	28 (32,9%)	57 (67,1%)	85 (100%)
gruczolak cewkowo- kosmkowy	35 (41,7%)	49 (58,3%)	84 (100%)
gruczolak kosmkowy	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15 (100%)

Tabela nr 45. Pojawienie się nowych polipów a typ histologiczny usuniętych gruczolaków

Mimo że odsetek pojawiania się nowych gruczolaków był różny w zależności od typu histologicznego usuniętych polipów, różnice te nie nosiły cech znamienności

statystycznej. Żaden z typów histologicznych nie wiązał się z większym ryzykiem rozwoju nowych polipów w kontrolnej kolonoskopii (Tabela nr 46).

Ryzyko względne	95% przedział ufności	Wartość p
(gruczolak cewkowo-kosmkowy a cewkowy)		
1,29	0,88–2,16	0,327
(gruczolak kosmkowy a cewkowy)		
1,49	0,64–2,42	0,347

Tabela nr 46. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w zależności od typu histologicznego usuniętych gruczolaków

Analiza ryzyka względnego pojawienia się nowych polipów w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii, była podobna i również nie wykazała, że jest ono większe w zależności od typu histologicznego usuniętego gruczolaka (Tabela nr 47).

Ryzyko względne	95% przedział ufności	Wartość p
(gruczolak cewkowo-kosmkowy a cewkowy)		
1,26	0,85–1,87	0,244
(gruczolak kosmkowy a cewkowy)		
1,62	0,92–2,84	0,093

Tabela nr 47. Ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności typu histologicznego gruczolaka.

5.4.9.5. Stopień dysplazji

Spośród 43 chorych, u których wykryto tylko polipy z dysplazją niskiego stopnia podczas pierwszej kolonoskopii, nowe polipy w kontrolnym badaniu stwierdzono u 12 (27,9%) osób. W grupie 70 chorych, u których w pierwszym badaniu endoskopowym stwierdzono przynajmniej jeden polip z dysplazją średniego stopnia, u 24 (34,2%) doszło do pojawienia się nowych zmian. Wśród 71 chorych, u których w pierwszej

kolonoskopii usunięto przynajmniej jednego gruczolaka z dysplazją wysokiego stopnia, u 34 (47,8%) rozwinęły się nowe polipy (Tabela nr 48).

Stopień dysplazji gruczolaka	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie n (%)
niski stopień	12 (27,9%)	31 (82,1%)	43 (100%)
średni stopień	24 (34,2%)	46 (65,8%)	70 (100%)
wysoki stopień	34 (47,8%)	37 (52,2%)	71 (100%)

Tabela nr 48. Pojawienie się nowych polipów a stopień dysplazji usuniętych gruczolaków

Ryzyko pojawienia się nowych polipów było istotnie statystycznie większe o 76% wśród chorych z polipami gruczolakowymi z dysplazją wysokiego stopnia ($p=0,037$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi z polipami z dysplazją niskiego a średniego stopnia ($p=0,48$) (Tabela nr 49).

Ryzyko względne	95% przedział ufności	Wartość p
dysplazja niskiego stopnia a dysplazja średniego stopnia		
1,22	0,69–2,19	0,48 (n.s.)
dysplazja niskiego stopnia a dysplazja wysokiego stopnia		
1,76	1,03–3,01	0,037 (i.s.)

Tabela nr 49. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w zależności od stopnia dysplazji gruczolaka

Dalsza analiza wykazała, że ryzyko względne pojawienia się nowych polipów w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii, jest istotnie statystycznie większe o 212% w przypadku obecności zmian z dysplazją wysokiego stopnia (Tabela nr 50).

Ryzyko względne	95% przedział ufności	Wartość p
dysplazja niskiego stopnia a dysplazja średniego stopnia		
1,82	0,67–4,95	0,24 (n.s.)
dysplazja niskiego stopnia a dysplazja wysokiego stopnia		
3,12	1,22–7,99	0,018 (i.s.)

Tabela nr 50. Ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności od stopnia dysplazji.

5.4.9.6. Obecność zaawansowanego gruczolaka

W grupie 61 osób, u których podczas pierwszego badania nie stwierdzono zmiany o typie zaawansowanego gruczolaka, u 15 (24,6%) doszło do pojawienia się nowych polipów. Z kolei w grupie 123 chorych, którym w pierwszym badaniu usunięto przynajmniej jednego zaawansowanego gruczolaka, nowe polipy w kontrolnej kolonoskopii uwidoczniło u 55 (44,7%) osób (Tabela nr 51).

Obecność zaawansowanego gruczolaka	Polip w kontroli n (%)	Brak polipa w kontroli n (%)	Łącznie n (%)
Nie	15 (24,6%)	46 (75,4%)	61 (100%)
Tak	55 (44,7%)	68 (55,3%)	123 (100%)

Tabela nr 51. Pojawienie się nowych polipów a obecność zaawansowanego gruczolaka

Wykazano, że ogólne ryzyko względne rozwoju nowych polipów jest istotnie statystycznie większe o 81% u chorych po usunięciu zaawansowanego gruczolaka podczas pierwszej kolonoskopii ($p=0,016$) (Tabela nr 52).

Ryzyko względne (zaawansowany gruczolak a brak zaawansowanego gruczolaka)	95% przedział ufności	Wartość p
1,81	1,12–2,91	0,016 (i.s.)

Tabela nr 52. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w zależności od obecności zaawansowanego gruczolaka (zaawansowany gruczolak w kolonoskopii a jego brak)

Dodatkowo ryzyko względne pojawienia się nowych polipów w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii jest wyższe o 130% w grupie chorych po polipektomii zaawansowanego gruczolaka ($p=0,022$) (Tabela nr 53).

Ryzyko względne (zaawansowany gruczolak a brak zaawansowanego gruczolaka)	95% przedział ufności	Wartość p
2,30	1,12–4,69	0,022 (i.s.)

Tabela nr 53. Ryzyko względne pojawienia się nowego polipa w grupie chorych, u których kontrolną kolonoskopię wykonano przynajmniej 36 miesięcy od pierwszej polipektomii w zależności od obecności zaawansowanego gruczolaka.

5.5. Charakterystyka grupy dużego ryzyka pojawiania się nowych polipów gruczolakowych jelita grubego

Powyższe wyniki wskazują, że ryzyko pojawienia się nowych polipów jest większe w grupie:

- mężczyzn
- palących tytoń
- przyjmujących statyny
- u których usunięto więcej niż jednego gruczolaka
- gdy przynajmniej jeden usunięty gruczolak zlokalizowany był w prawej połowie jelita grubego
- u których w pierwszym badaniu usunięto przynajmniej jednego gruczolaka wielkości ponad 10 mm
- gdy stwierdzono przynajmniej jednego gruczolaka z dysplazją wysokiego stopnia
- u osób, u których w pierwszej kolonoskopii usunięto zmianę o typie zaawansowanego gruczolaka.

5.6. Podsumowanie wyników

Spośród 3859 badanych, u których wykonano kolonoskopię, polipy jelita grubego usunięto u 1431 (37,1%) osób. U 878 (22,7%) chorych stwierdzono obecność przynajmniej jednego gruczolaka jelita grubego, z czego u 527 (13,6%) były to gruczolaki cewkowe, 294 (7,6%) cewkowo-kosmkowe, a 57 (1,5%) kosmkowe. Ponadto u 721 (18,6%) badanych stwierdzono obecność polipów hiperplastycznych. Dodatkowo u 87 (2,6%) chorych usunięto przynajmniej jeden polip zapalny. U 43 (1,1%) chorych stwierdzono zmiany o typie raka w polipie. U 30 (0,7%) chorych usunięto przynajmniej jeden polip ząbkowany.

W poddanej dalszej analizie grupie 184 chorych usunięto doszczętnie 314 polipów gruczolakowych. Najmniejsza liczba usuniętych gruczolaków u jednego chorego to 1, a największa 11 (średnio 1,7 polipa). Średnia wielkość usuniętych zmian wynosiła 9,6 mm i zawierała się w przedziale 2–80 mm.

Najczęstszą lokalizacją polipów gruczolakowych była esica (39,2%) a następnie odbytnica (21,3%). Kolejnym odcinkiem była zstępnica (12,4%), poprzecznica (11,8%) i wstępnica (8,9%). Najrzadziej polipy gruczolakowe stwierdzano w kątnicy (6,4%). Gruczolaki częściej zlokalizowane były w lewej (dystalnej) połowie jelita grubego, obejmującej zstępnicę, esicę, odbytnicę (72,9%) niż w prawej (proksymalnej) połowie jelita grubego obejmującej poprzecznicę, wstępnicę i kątnicę (27,1%).

Łącznie usunięto 185 (58,9%) gruczolaków cewkowych, 111 cewkowo-kosmkowych (35,4%) i 18 kosmkowych (5,7%). 83 (26,4%) polipy stanowiły gruczolaki z dysplazją niskiego stopnia, 136 (43,3%) z dysplazją średniego stopnia, a 95 (30,3%) z dysplazją wysokiego stopnia.

Do pojawienia się nowych polipów gruczolakowych jelita grubego doszło u 70 (38%) chorych. Było wśród nich 21 kobiet (30%) i 49 mężczyzn (70%) i łącznie usunięto im 167 nowych polipów. Ich średnia wielkość wynosiła 6,1 mm i zawierała się w przedziale 3–18 mm.

Najczęstszą lokalizacją nowych gruczolaków była poprzecznica (27%). Drugim co do częstości odcinkiem jelita grubego była esica (23,3%), a następnie wstępnica (18,6%),

zstępnicą (11,3%) i odbytnicą (10,2%). Najrzadziej nowe polipy gruczolakowe stwierdzano w kątnicy (9,6%).

Analizując rozmieszczenie usuniętych zmian stwierdzono, że w odróżnieniu od zmian pierwotnych zmiany te nieznacznie częściej zlokalizowane były w prawej (proksymalnej) połowie jelita grubego, obejmującej kątnicę, wstępnicę i poprzecznicę (55,1%) niż w lewej (dystalnej) połowie jelita grubego obejmującej zstępnicę, esicę i odbytnicę (44,9%).

Spośród nowo usuniętych gruczolaków najczęściej były to gruczolaki cewkowe (78,5%) i gruczolaki cewkowo-kosmkowe (20,3%). W grupie nowo usuniętych polipów stwierdzono jedynie 2 (1,2%) gruczolaki kosmkowe. Polipy gruczolakowe z dysplazją niskiego stopnia stanowiły 46,7%, z dysplazją średniego stopnia 42,5%, a z dysplazją wysokiego stopnia 10,8%.

Istotne czynniki ryzyka pojawienia się nowych gruczolaków w kontrolnej kolonoskopii to:

- płeć męska
- palenie papierosów
- przyjmowanie statyn
- stwierdzenie przynajmniej jednego gruczolaka w prawej połowie okrężnicy w trakcie pierwszego badania
- stwierdzenie gruczolaka większego niż 10 mm w czasie pierwszej kolonoskopii
- usunięcie więcej niż jednego polipa gruczolakowego
- usunięcie przynajmniej jednego gruczolaka z dysplazją wysokiego stopnia
- stwierdzenie zmiany o typie zaawansowanego gruczolaka

Szczegóły dotyczące ryzyka pojawienia się nowych polipów w zależności od analizowanych czynników przedstawiają poniższe tabele. Tabela nr 54 przedstawia ogólne ryzyko niezależnie od czasu obserwacji, a Tabela nr 55 w okresie przynajmniej 36 miesięcy od pierwszego badania:

Analizowany czynnik	Ogólne ryzyko względne	Wartość p	Istotność statystyczna
płeć (mężczyźni vs. kobiety)	1,57 (1,03–2,37)	0,034	istotny
wiek (<60 lat vs. ≥60 lat)	0,84 (0,58–1,20)	0,337	nieistotny
BMI (25–30 kg/m ² a <25 kg/m ²)	1,07 (0,69–1,68)	0,735	nieistotny
BMI (>30 kg/m ² a <25 kg/m ²)	1,35 (0,84–2,16)	0,211	nieistotny
palenie tytoniu (palący vs. niepalący)	1,58 (1,06–2,36)	0,025	istotny
spożywanie alkoholu (pijący vs. niepijący)	1,36 (0,92–1,98)	0,121	nieistotny
ASA (zażywający vs. niezażywający)	0,76 (0,50–1,15)	0,205	nieistotny
statyny (zażywający vs. niezażywający)	0,92 (0,62–1,34)	0,661	nieistotny
PPI (zażywający vs. niezażywający)	0,48 (0,48–1,09)	0,122	nieistotny
lokalizacja zmian (polip w prawej połowie j. grubego a polipy tylko w lewej połowie j. grubego)	1,82 (0,04–0,79)	0,001	istotny
wielkość największego polipa (<10 mm vs. ≥10 mm)	1,63 (1,13–2,35)	0,008	istotny
liczba usuniętych polipów (2 lub 3 polipy a 1 polip)	1,65 (1,10–2,47)	0,015	istotny
liczba usuniętych polipów (>3 polipy a 1 polip)	2,88 (1,97–4,21)	<0,001	istotny
typ histologiczny polipa (gruczolak cewkowo-kosmkowy a cewkowy)	1,29 (0,88–2,16)	0,327	nieistotny
typ histologiczny polipa (gruczolak kosmkowy a cewkowy)	1,49 (0,64–2,42)	0,347	nieistotny
stopień dysplazji (średniego a niskiego stopnia)	1,22 (0,69–2,19)	0,48	nieistotny
stopień dysplazji (wysokiego a niskiego stopnia)	1,76 (1,03–3,01)	0,037	istotny
zaawansowany gruczolak (obecny vs. nieobecny)	1,81 (1,12–2,91)	0,016	istotny

Tabela nr 54. Ogólne ryzyko względne pojawienia się nowych polipów w zależności od analizowanych czynników

Analizowany czynnik	Ogólne ryzyko względne	Wartość p	Istotność statystyczna
płeć (mężczyźni vs. kobiety)	1,42 (0,83–2,44)	0,196	nieistotny
wiek (<60 lat vs. ≥60 lat)	1,09 (0,67–1,77)	0,726	nieistotny
BMI (25–30 kg/m ² a <25 kg/m ²)	1,11 (0,62–2,00)	0,710	nieistotny
BMI (>30 kg/m ² a <25 kg/m ²)	1,20 (0,63–2,31)	0,568	nieistotny
palenie papierosów (palący vs. niepalący)	1,21 (1,66–2,20)	0,526	istotny
spożywanie alkoholu (pijący vs. niepijący)	1,34 (0,81–2,20)	0,256	nieistotny
ASA (zażywający vs. niezażywający)	1,13 (0,68–1,89)	0,618	nieistotny
statyny (zażywający vs. niezażywający)	1,68 (1,04–2,74)	0,035	istotny
PPI (zażywający vs. niezażywający)	0,83 (0,49–1,39)	0,489	nieistotny
lokalizacja zmian (polip w prawej połowie j. grubego a polipy tylko w lewej połowie j. grubego)	1,86 (0,03–0,86)	0,011	istotny
wielkość największego polipa (<10 mm vs. ≥10 mm)	2,02 (0,66–6,10)	0,213	nieistotny
liczba usuniętych polipów (2 lub 3 polipy a 1 polip)	1,97 (1,17–3,33)	0,011	istotny
liczba usuniętych polipów (>3 polipy a 1 polip)	1,89 (0,95–3,74)	0,066	nieistotny
typ histologiczny polipa (gruczolak cewkowo-kosmkowy a cewkowy)	1,26 (0,85–1,87)	0,244	nieistotny
typ histologiczny polipa (gruczolak kosmkowy a cewkowy)	0,92 (0,92–2,84)	0,093	nieistotny
stopień dysplazji (średniego a niskiego stopnia)	1,82 (0,67–4,95)	0,24	nieistotny
stopień dysplazji (wysokiego a niskiego stopnia)	3,12 (1,22–7,99)	0,018	istotny
zaawansowany gruczolak (obecny vs. nieobecny)	2,30 (1,12–4,69)	0,022	istotny

Tabela nr 55. Ryzyko względne pojawienia się nowych polipów w okresie 36 miesięcy od polipektomii w zależności od analizowanych czynników

6. Omówienie

Polipy jelita grubego stanowią najczęstszy typ zmian patologicznych wykrywanych w trakcie diagnostyki tego odcinka przewodu pokarmowego. Badania nad częstością występowania polipów prowadzone w połowie ubiegłego stulecia pokazały, że zależy ona przede wszystkim od rasy i wieku badanych oraz położenia geograficznego kraju, który zamieszkują [34]. Williams – analizując częstość występowania polipów w populacji Liverpoolu w Wielkiej Brytanii – ustalił, że wyniosła ona 29% [102]. Vatn z kolei podaje, że odsetek ten w populacji południowej Norwegii kształtował się na poziomie 33%, Eide natomiast ocenił, że dla osób z północy tego kraju odsetek jest większy w grupie mężczyzn niż kobiet i wynosi odpowiednio około 40% i 32% [103, 104]. Inne wyniki przytacza Stemmermann, który podaje, że różne polipy jelita grubego w populacji Japończyków mieszkających na Hawajach rozpoznawano u ponad 70% [105]. W odpowiedzi na pytanie, jak duży wpływ na wyniki ma umiejscowienie geograficzne badanej populacji, mogą pomóc doniesienia Haghighiego z Iranu, który stwierdził obecność polipów (analizą objęto tylko gruczolaki i polipy hiperplastyczne) zaledwie u 1,5% osób [106]. Ustalona na podstawie badań autopsyjnych częstość występowania zmian polipowatych jelita grubego w populacji krakowskiej wyniosła około 38% [21]. W grupie osób objętej analizą była ona zbliżona – 37,1%.

Dominującym rodzajem polipów są gruczolaki; częstość ich występowania również w dużej mierze zależy od sposobu prowadzenia badań oraz populacji chorych. Jak donosi Reguła, odsetek osób z gruczolakami w populacji objętej badaniami kolonoskopowymi w ramach programu badań przesiewowych wyniósł około 9,5%, z kolei Pox – analizując częstość występowania polipów w populacji niemieckiej – podaje 20%, podczas gdy Giacosa – 25%, a Johannsen – 22% [19, 20, 107, 108]. Zdaniem Rickerta gruczolaki jelita grubego występują znacznie częściej, bo mniej więcej w połowie populacji [109]. Znaczne różnice pod względem częstości mogą występować nawet w obrębie populacji tego samego kraju. Sato – na podstawie badań populacji japońskiej z dwóch sąsiednich regionów kraju na wyspie Honsiu – stwierdził, że w prefekturze Akita gruczolaki występowały u około 30% czyli u znacznie

większego odsetka osób niż w sąsiadującej z nią prefekturze Miyagi (około 18,3%) [110]. Częstość występowania gruczolaków w grupie badanych objętej analizą wyniosła 22,7% i była zbliżona do średnich wyników podawanych przez innych autorów. Może istnieć kilka przyczyn tych rozbieżności. Na zróżnicowaną częstość pojawiania się gruczolaków w populacjach poszczególnych krajów mogą wpływać czynniki środowiskowe i rasa pacjentów [111]. Tymczasem w badaniach prowadzonych przez Regułę analizą objęto chorych bez objawów, co najpewniej przyczyniło się do zmniejszenia liczby chorych z polipami jelita grubego. W badaniach Rickerta duży odsetek osób, u których wykryto gruczolaki, może wynikać z faktu, że oceny ich występowania dokonywano w oparciu o dokładną analizę patologiczną preparatów autopsyjnych jelita grubego od zmarłych chorych. Ponadto wpływ na odmienne wyniki może mieć różna średnia wieku w poszczególnych grupach pacjentów. Wiadomo, że do rozwoju polipów jelita grubego rzadziej dochodzi u osób młodszych [19]. Średnia wieku badanej grupy wyniosła niewiele ponad 62 lata. Dla porównania, w badaniu Reguły była ona niższa (55,2 roku) [19]. Nusko, który oparł swoje badania na rejestrze ponad 20 tysięcy kolonoskopii wykonanych w Erlangen w ciągu ponad 25 lat, podaje, że średnia wieku chorych, którym usunięto polipy, wyniosła 59 lat [112]. Z kolei Vatn i Rickert, analizując częstość występowania gruczolaków w oparciu o badania autopsyjne, wzięli pod uwagę także osoby, których średnia wieku była wyższa i wyniosła około 70 lat [19, 104, 109]. Różnorodność wyników w poszczególnych grupach badanych pozwala sądzić, że na częstość występowania gruczolaków wpływa wiele czynników. Grupa chorych będąca przedmiotem niniejszej rozprawy nie była w żaden sposób wyselekcjonowana i składała się z osób poddanych kolonoskopii z powodu objawów sugerujących patologię jelita grubego.

W analizowanej grupie zmiany najczęściej umiejscowione były w esicy i odbytnicy, rzadziej w zstępnicy – ponad 70% usuniętych zmian uwidoczniono w lewej połowie jelita grubego. W badaniach przeprowadzonych przez Gillespiego 77,3% zmian było położonych w odcinku od zgięcia śledzionowego do odbytnicy [113]. Shinya w analizie dotyczącej ponad 7000 polipów usuniętych endoskopowo stwierdził, że najczęstszą ich lokalizacją była esica oraz zstępnica [114]. Banaszekiewicz, choć nie

podaje dokładnego podziału jelita grubego na odcinki, zaobserwował, że przeważający odsetek polipów (91,8%) uwidocznił w lewej połowie jelita grubego [115]. Nieco odmiennych danych dostarcza analiza badań, w których lokalizację polipów określano podczas oceny preparatu autopsyjnego jelita grubego. Zarówno Szczepański, jak i Eide oraz Rickert podają, że gruczolaki najczęściej rozwijały się w poprzecznicy, a dopiero później w esicy. Nie wiadomo do końca, co jest przyczyną tych rozbieżności. Mogą one wynikać z nieco innej interpretacji lokalizacji polipów podczas kolonoskopii w porównaniu z określeniem ich położenia w badaniu autopsyjnym, które niewątpliwie pozwala na najbardziej precyzyjne określenie ich umiejscowienia. Wykonując kolonoskopię, niejednokrotnie nie można ściśle określić położenia uwidocznionej zmiany z uwagi na dość dużą rozciągliwość jelita w czasie badania. Cały czas podejmowane są próby zwiększenia dokładności w lokalizowaniu uwidocznionych zmian. Wykorzystanie fluoroskopii w trakcie badania endoskopowego do ustalenia położenia końcówki endoskopu nie upowszechniło się w środowisku endoskopistów [116]. Obiecującą alternatywą może być system magnetycznej detekcji położenia kolonoskopu w jelicie grubym, jednak obecnie niewiele pracowni jest w ów system wyposażona [117]. Zdecydowana większość osób wykonujących kolonoskopię ustala najbardziej prawdopodobną lokalizację polipa, a oprócz szacunkowego określenia odcinka jelita grubego, w którym jest on zlokalizowany, podaje również odległość od kanału odbytu, odczytując ją z podziałki kolonoskopu podczas wycofywania instrumentu. Ten sposób obarczony jest sporym ryzykiem błędu.

Analiza typu histologicznego usuniętych polipów gruczolakowych u pacjentów objętych przez nas badaniami wykazała, że w blisko 60% zmian stwierdzono utkanie gruczolaka cewkowego, co trzeci polip to gruczolak cewkowo-kosmkowy, a co dwudziesty – kosmkowy. W opracowaniu Shinyi 64% polipów to gruczolaki cewkowe, a 26,6% cewkowo-kosmkowe. Częściej niż w naszych badaniach, bo w ponad 9% przypadków wykryto gruczolaki kosmkowe [114]. Niektórzy autorzy w wynikach dotyczących typu histologicznego polipów nie uwzględniają dokładnego podziału na trzy typy, a jedynie na gruczolaki bez komponentu kosmkowego i z komponentem kosmkowym. W takim przypadku w badanej grupie 41% polipów było

z komponentem kosmkowym, w badaniu Shinyi 35,6%. Znacznie rzadziej, bo w 26% stwierdzono je w grupie ponad 1300 polipów zbadanych przez Tsaiego [118]. W przypadku badań pod kierownictwem Reguły nie przedstawiono szczegółowej analizy usuniętych polipów i ich charakterystyki, a jedynie liczbę chorych, u których rozpoznano gruczolaki cewkowo-kosmkowe i kosmkowe. Występowały one odpowiednio u 16,9% i 1,6% [19]. W analizowanej grupie gruczolaki cewkowo-kosmkowe i kosmkowe wykrywano znacznie częściej, bo odpowiednio u 45,6% i 8,1% osób. Różnice te bez wątpienia wynikają z odmienności populacji chorych poddanych badaniom kolonoskopowym. W grupie pacjentów opisanych przez Tsaiego i Regułę znalazły się osoby bez objawów, podczas gdy w grupie chorych objętej badaniami kolonoskopia wykonywana była z powodu objawów ze strony jelita grubego, co najpewniej przyczyniło się do podwyższenia stopnia zaawansowania usuwanych gruczolaków.

Również analiza stopnia dysplazji usuniętych gruczolaków wskazuje, że jest ona różna w zależności od badanej populacji chorych. W opracowaniu Yanga, gdzie wyróżniono 3 stopnie dysplazji, usunięto 52% polipów z dysplazją niskiego, 44,1% średniego i zaledwie 3,9% wysokiego stopnia [119]. Winawer – analizując wyniki przeprowadzonych przez siebie badań – posłużył się dwustopniowym podziałem dysplazji: 90,2% zmian stanowiły gruczolaki z dysplazją niskiego, a 9,8% – wysokiego stopnia. Podobne wyniki uzyskał Nusko: 8,9% zmian to gruczolaki z dysplazją wysokiego stopnia, a pozostałe 91,1% – niskiego. W grupie będącej przedmiotem niniejszej analizy posłużono się 3-stopniową skalą oceny dysplazji. Najczęściej, bo w ponad 40%, stwierdzano polipy z dysplazją średniego stopnia, w nieco ponad 30% z dysplazją wysokiego stopnia, a w około 25% niskiego stopnia. Jeśli do oceny stopnia dysplazji przyjąć dwustopniowy podział na dysplazję niskiego i wysokiego stopnia, wówczas do grupy pierwszej zakwalifikowano by prawie 70% gruczolaków, a do drugiej – niespełna 30%. Nasza grupa nieco różni się od grup opisywanych przez innych autorów – w porównaniu z nimi u badanych przez nas chorych znacznie częściej stwierdzano gruczolaki z wysokim stopniem dysplazji.

Istotnym zagadnieniem dotyczącym wykonywania kontrolnych kolonoskopii jest określenie częstości pojawiania się nowych gruczolaków. W dostępnym piśmiennictwie spotkać się można z różnymi danymi. Winawer ustalił, że nowe gruczolaki pojawiały się u 36,5% osób poddawanych kontrolnej kolonoskopii, z kolei Martinez podał, że rozwój nowych zmian potwierdzono u 38,7%, zaś Avidan że u 34,4% [120-122]. Rzadziej, bo w 32,1% przypadków, nowe polipy wykryto u chorych w grupie osób objętych badaniami Yamajiego [123]. Nieco odmienne wyniki zaprezentowała Bonithon-Kopp (22,1%) [124]. Z kolei w badaniu niemieckich autorów pod kierownictwem Nuska nowe gruczolaki stwierdzono znacznie częściej, bo w ponad połowie (52,5%) osób, u których wykonano kontrolną kolonoskopię [112]. W grupie objętej badaniami nowe gruczolaki w kontrolnej kolonoskopii rozpoznaliśmy u 38% badanych. Chociaż cytowane wyniki nie są zbieżne, co prawdopodobnie można wytłumaczyć różnorodnością grup chorych, na uwagę zasługuje to, że do pojawienia się nowych polipów dochodzi stosunkowo często. Warto jednak podkreślić jeden istotny fakt. Choć kolonoskopia jest badaniem, które charakteryzuje się bardzo dużą czułością, nie pozwala jednak na uwidocznienie wszystkich zmian patologicznych jelita grubego. Czułość wykrywania zmian polipowatych jest różna w zależności od ich rozmiaru. Metaanaliza Beckera obejmująca 8 artykułów poświęconych tej tematyce wskazuje, że w przypadku polipów większych niż 10 mm czułość kolonoskopii wynosi 95,3%, a zmniejsza się do 87,5% w przypadku polipów do 10 mm [125]. Stąd też w anglojęzycznej literaturze przedmiotu funkcjonuje sformułowanie *miss rate*, które określa odsetek polipów przeoczonych w trakcie badania. Zdaniem niektórych może on wynosić od 6% do nawet 27% [126, 127]. Wpływ na przeoczenie polipa w badaniu ma przygotowanie jelita grubego do endoskopii, doświadczenie wykonującego je lekarza, jakość optyczna sprzętu endoskopowego, czas trwania wycofywania kolonoskopu po uprzednim wprowadzeniu go do kątnicy, a przede wszystkim wielkość polipa [128-131]. Należy podkreślić, że badania w naszej pracowni wykonywane są przez zespół doświadczonych endoskopistów (rocznie ponad 1300 kolonoskopii). Pracownia jest wyposażona w zestaw kolonoskopów zapewniających jakość obrazu w technologii HD i wykorzystujących obrazowanie wąską wiązką światła (*narrow band imaging* – NBI),

co ma się przyczynić do zmniejszenia odsetka przeoczonych zmian patologicznych jelita grubego. W świetle dostępnych metaanaliz kolonoskopia wykonywana sprzętem tak zaawansowanym technologicznie może wpłynąć na poprawę wykrywalności zmian polipowatych, w szczególności polipów płaskich. Zdaniem niektórych badanie z użyciem technologii HD lub NBI wiąże się z poprawą wykrywalności gruczolaków o 13–36% w porównaniu z konwencjonalną kolonoskopią. Dodatkowo obrazowanie NBI prawie dwukrotnie zwiększa odsetek wykrywanych zmian płaskich. [132-134]. Dostępne dane nie są jednak spójne. Istnieją doniesienia, których autorzy nie sygnalizują, że zauważyli poprawę w ogólnej wykrywalności gruczolaków po zastosowaniu technologii NBI [135-137].

Za tym, że przeważającą liczbę wykrytych polipów stanowiły zmiany powstałe *de novo*, przemawia kilka argumentów. Trzeba podkreślić, że pojęcie *miss rate* nie dotyczy jedynie pierwszej kolonoskopii, ale także kolonoskopii kontrolnych. Wszystkie procedury endoskopowe u chorych w grupie objętej badaniem przeprowadzonym na potrzeby niniejszej pracy (zarówno wyjściowe jak i kontrolne) wykonane zostały w tej samej pracowni przez ten sam zespół wykwalifikowanych endoskopistów. Pozwala to na stwierdzenie, że okoliczności przyczyniające się do przeoczenia zmian w trakcie badania były takie same w pierwszym badaniu jak i kolonoskopii kontrolnej. To z kolei może uzasadniać założenie, że odsetek przeoczonych polipów w pierwszej i kontrolnej kolonoskopii był podobny. Zatem przyjmując taką interpretację, można przypuścić, że odsetek chorych z wykrytymi nowymi gruczolakami wynoszący około 38% odzwierciedla faktyczne zagrożenie występowaniem nowych polipów.

Ponadto średnia wielkość usuniętych gruczolaków w kontrolnej kolonoskopii była istotnie różna (odpowiednio 6,1 mm w kontrolnej i 9,6 mm w pierwszej kolonoskopii). W kontrolnej kolonoskopii w porównaniu z pierwszym badaniem znacznie częściej rozpoznawano gruczolaki cewkowe (odpowiednio 77,5% i 58,9%). Niższy był także stopień dysplazji usuwanych gruczolaków. W badaniu kontrolnym co dziesiąty polip nosił cechy dysplazji wysokiego stopnia. Dla porównania, w pierwszym badaniu ponad 30% polipów stanowiły gruczolaki z dysplazją wysokiego stopnia. Dane te

potwierdzają hipotezę, że większość nowo wykrytych polipów to zmiany niezaawansowane, niewielkich rozmiarów, a więc najpewniej powstałe *de novo*, a nie przeoczone w trakcie pierwszej kolonoskopii. Do podobnych wyników doszedł Nusko, na podstawie badań ponad 1000 pacjentów – zmiany rozpoznane w kontrolnych badaniach były istotnie mniejsze, rzadziej też stwierdzano polipy z komponentem kosmkowym i dysplazją wysokiego stopnia [112]. Przyjmując hipotezę, że na przeoczenie zmian w badaniu decydujący wpływ ma ich wielkość, to – skoro w kontrolnej kolonoskopii usuwano przeważnie mniejsze polipy – współczynnik ich przeoczenia powinien być nawet wyższy niż w przypadku wyjściowych kolonoskopii, gdzie stwierdzano znacznie większe gruczolaki. Niewykluczone zatem, że skoro potencjalnie więcej polipów mogło zostać przeoczonych w kolonoskopii kontrolnej niż wyjściowej, to odsetek nowo wykrytych polipów w badanej grupie mógłby być większy. Podkreślenia wymaga jeszcze jeden istotny aspekt. W naszej pracy analizowaliśmy pojawianie się polipów w kolonoskopii kontrolnej i wyjściowej czynniki ryzyka tego zjawiska. Bez wątplenia znaczna część gruczolaków to polipy powstałe *de novo*, a część to być może zmiany przeoczone w pierwszym badaniu. Nie zmienia to jednak faktu, że podczas kontroli w pewnej podgrupie chorych częściej niż u innych rozpoznawano gruczolaki. Możemy zatem stanąć na stanowisku, że niniejsza analiza – choć nie pozwala na całkowicie pewne stwierdzenie, jakie jest faktyczne pochodzenie gruczolaka (powstały *de novo* czy przeoczony w pierwszym badaniu) – umożliwia wybranie grupy czynników, których wystąpienie przyczynia się do częstszego wykrywania gruczolaków w badaniach kontrolnych.

Ciekawych obserwacji dostarczyła publikacja Yamajiego, w której zauważył, że do pojawienia się nowych polipów istotnie częściej dochodziło w prawej (proksymalnej) części jelita grubego – aż u 68,6% spośród 769 chorych w badaniu kontrolnym usunięto przynajmniej jednego gruczolaka z prawej połowy jelita grubego [123]. Do podobnych wniosków doszedł Martinez, który podaje, że u 45,2% badanych stwierdzono nowe gruczolaki w proksymalnych odcinkach okrężnicy [121]. Nasze obserwacje potwierdzają tę hipotezę – w trakcie pierwszej kolonoskopii zaledwie 27,1% zmian było zlokalizowanych w proksymalnych odcinkach jelita grubego, podczas gdy w badaniu kontrolnym odsetek ten wzrósł i wyniósł 44,9%. Spostrzeżenie

to jest zgodne z powszechnie panującym poglądem, że istotne jest wykonywanie badania całego jelita grubego, ponieważ nowe polipy stosunkowo często rozwijają się w bliższych odcinkach okrężnicy, a proponowana przez niektórych autorów sigmoidoskopia giętka w świetle powyższych wyników wydaje się być niewystarczająca.

Płeć męską uznaje się za czynnik ryzyka patogenezy raka jelita grubego. Częściej też gruczolaki rozpoznaje się w populacji mężczyzn. W grupie chorych badanych przez Nuska nowe polipy w badaniu kontrolnym znacznie częściej wykrywano u mężczyzn niż u kobiet (odpowiednio 55,7% i 46,8%) [112]. Do podobnych wniosków doszła Bonithon-Kopp, która podaje, że nowe polipy pojawiły się u 25,1% mężczyzn i 16,9% kobiet. Trzeba przy tym zaznaczyć, że nowe gruczolaki wystąpiły jedynie u 22,1% spośród całej grupy badanych chorych [124]. W niniejszej analizie, w której również gruczolaki częściej stwierdzano u mężczyzn, wykazano dodatkowo, że ryzyko rozwoju kolejnych zmian jest o 57% większe u mężczyzn niż u kobiet. Wydaje się zatem zasadny wniosek, że płeć męska może być czynnikiem odpowiedzialnym za częstsze pojawianie się nowych gruczolaków u chorych po polipektomii.

Dane dotyczące wieku i jego wpływu na występowanie nowych gruczolaków są niejednoznaczne. Winawer podaje, że wiek ponad 60 lat wiąże się z większym o 40% ryzykiem rozwoju nowych polipów gruczolakowych w badaniach kontrolnych po polipektomii [122]. Bonithon-Kopp zauważyła, że nowe polipy w grupie chorych po 64. roku życia stwierdzano u 29,9% badanych i zaledwie u 16,7% do 55. roku życia [124]. Wpływ wieku na częstość pojawiania się nowych gruczolaków opisali również Jorgensen i Schatzkin [138, 139]. Z kolei Avidan i Nusko nie zaobserwowali takiej zależności [112, 120]. W badanej przez nas grupie chorych wiek badanych do lub po 60. roku życia nie wiązał się z większym ryzykiem pojawienia się nowych gruczolaków w kontrolnej kolonoskopii, niezależnie od długości okresu obserwacji.

Otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka jelita grubego, przy czym najnowsze metaanalizy sugerują, że ma ona większy związek z częstszym występowaniem raka okrężnicy niż odbytnicy [140, 141]. Wiadomo również, że u osób otyłych częściej rozpoznaje się zaawansowane gruczolaki [142-144]. Tymczasem obserwacje

dotyczące związku BMI z częstszym pojawianiem się nowych polipów u chorych po polipektomii są niejednorodne. W analizowanej grupie stwierdzono co prawda częstsze występowanie nowych polipów, zwłaszcza w grupie otyłych w porównaniu z osobami o prawidłowym BMI, nie były to jednak wyniki noszące cechy istotności statystycznej. Do podobnych spostrzeżeń doszedł Laiyemo [145]. Davidow z kolei wykazał związek otyłości z częstszym występowaniem nowych gruczolaków, ale tylko u mężczyzn [146]. Odmienne dane dostarczyła metaanaliza autorstwa Elisabeth Jacobs z 2009 roku, która – analizując wyniki uzyskane w grupie ponad 8000 osób jednoznacznie wykazała, że wyższy BMI w istotny sposób wpływa na częstsze pojawianie się nowych gruczolaków [147].

Palenie tytoniu oraz spożycie alkoholu to czynnik patogenezy wielu nowotworów, w tym raka jelita grubego. Obie substancje działają silnie karcinogennie. W 2003 roku Baron przedstawił tezę, zgodnie z którą u osób spożywających alkohol i palących tytoń dochodzi do wzrostu stężenia beta-karotenu w osoczu, który wykazuje właściwości prooksydacyjne, co może z kolei zwiększać częstość niekorzystnych mutacji prowadzących do rozwoju prekursorów wielu nowotworów złośliwych, w tym gruczolaków jelita grubego [148]. Opracowania innych autorów również podkreślają istotny wpływ tych czynników na pojawianie się nowych gruczolaków. Zdaniem Reida, który objął badaniami blisko 1500 osób, u palących częściej stwierdza się mnogie gruczolaki, których wielkość przekracza 10 mm. Palenie tytoniu wiąże się też z większym o 42% ryzykiem rozwoju nowych gruczolaków możliwych do wykrycia w kontrolnych badaniach. [149]. Do podobnych spostrzeżeń doszli Jacobsen i Inoue [150, 151]. Na podstawie naszych obserwacji ustaliliśmy, że w grupie osób palących ryzyko (o 58%) pojawiania się nowych gruczolaków było istotnie statystycznie większe. Zaobserwowano również, że częściej nowe polipy stwierdzano u osób spożywających regularnie alkohol. Jednak w tym przypadku różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Liczne doniesienia jednoznacznie potwierdzają tezę, że regularne przyjmowanie ASA może się przyczynić nie tylko do zmniejszenia częstości występowania raka jelita grubego i gruczolaków, ale także do zmniejszenia częstości pojawiania się kolejnych

tego typu zmian u osób po polipektomii [39, 152-154]. Analizując w badanej grupie wpływ zażywanych leków na pojawianie się nowych polipów, ustalono, że w grupie chorych przyjmujących ASA do rozwoju nowych gruczolaków dochodziło rzadziej w grupie zażywających ten lek w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi go (odpowiednio 33,3% i 42,5%). Wynik ten nie był istotny statystycznie. Wytlumaczeniem braku znamienności statystycznej może być fakt, że analizą objęto stosunkowo nieliczną grupę chorych. Niniejsza praca nie była *sensu stricto* badaniem interwencyjnym, które porównywałoby grupę chorych przyjmujących regularnie ustaloną dawkę leku w określonym czasie z grupą kontrolną. Nasze obserwacje przeprowadziliśmy przy okazji analizy badanej grupy chorych, w której różne były dawki i czas stosowania preparatów kwasu, co może mieć wpływ na ostateczne wyniki.

W odróżnieniu od wniosków dotyczących oddziaływania ASA nie ma pewnych danych, które potwierdzałyby tezę, że zażywanie statyn przyczynia się do zmniejszenia odsetka nowych polipów w populacji przyjmujących leki z tej grupy. Na podstawie wyników kilku badań wykazano brak wpływu na pojawianie się kolejnych gruczolaków. W metaanalizie z 2005 roku Wei wnioskuje, że nie zaobserwowano, aby statyny miały istotny wpływ na obecność gruczolaków wykrywanych w badaniach kontrolnych [155]. Obserwacje te w 2010 roku potwierdziła Parker-Ray w swoim opracowaniu uwzględniającym jednak mniejszą grupę chorych [156]. W grupie będącej przedmiotem naszych badań stwierdzono, że przyjmowanie statyn nie wiązało się z częstszym pojawieniem się nowych gruczolaków niezależnie od czasu wykonania kolonoskopii kontrolnej. Zaobserwowano jednak, że u osób, u których kolejne badanie zostało wykonane w odstępie przynajmniej 36 miesięcy, częściej do rozwoju nowych gruczolaków doszło u tych, którzy stale przyjmowali statyny, a ryzyko to w było większe o 68%. Wynik ten znajduje potwierdzenie w najnowszych badaniach nad wpływem statyn na częstość występowania nowych gruczolaków. W 2010 roku Bertagnolli zbadała grupę ponad 2000 chorych, spośród których ponad 700 zażywało statyny przez przynajmniej 3 lata, i zaobserwowała zwiększenie częstości występowania nowych gruczolaków w kontrolnej kolonoskopii po 5 latach od pierwszego badania [157].

U chorych przyjmujących długotrwale PPI nowe gruczolaki w kolonoskopii kontrolnej stwierdzano rzadziej w porównaniu z osobami niezażywającymi leków z tej grupy (odpowiednio 32,8% i 44,1%). Nie wykazano jednak, aby przewlekłe stosowane PPI wiązało się z istotnie statystycznie częstszym pojawianiem się nowych gruczolaków. Należy zaznaczyć, że okres przyjmowania tych leków oraz ich dawki były różne w zależności od chorych, co może mieć wpływ na takie wyniki. W piśmiennictwie nie ma publikacji, które poruszałyby ten temat w aspekcie gruczolaków jelita grubego. Istnieją jednak doniesienia jednoznacznie wskazujące, że leki z tej grupy nie wpływają na częstsze występowanie raka jelita grubego [158-160]. Aby jednoznacznie udzielić odpowiedzi na to pytanie, konieczne są dalsze szczegółowe badania interwencyjne obejmujące większe grupy chorych.

Wielu autorów podkreśla, że decydujący wpływ na rozwój nowych gruczolaków może mieć lokalizacja, liczba i charakter zmian usuniętych w pierwszej kolonoskopii. Martinez i Bonithon-Kopp ustalili, że usunięcie gruczolaka z prawej (bliższej) połowy jelita grubego zwiększa ryzyko pojawienia się nowych gruczolaków w badaniu kontrolnym. Według Martineza ryzyko to było większe o 65%, a zdaniem Bonithon-Kopp – o 138% [121, 124]. Według naszych obserwacji jest ono większe o ponad 80% w porównaniu z osobami, u których polipy wykryto tylko w dystalnych odcinkach jelita grubego. Fakt częstszego pojawienia się nowych polipów u chorych po usunięciu gruczolaka z prawej połowy okrężnicy w połączeniu z obserwacjami, że nowe gruczolaki częściej niż zmiany pierwotne stwierdza się w proksymalnych odcinkach jelita grubego, są bezsprzecznie argumentem przemawiającym za wykonywaniem pełnej kolonoskopii u wszystkich chorych, niezależnie od tego czy jest to badanie pierwsze czy kolejne.

Rozmiar polipa to jedna z cech pozwalających zakwalifikować go do zmian zaawansowanych, co z kolei wiąże się z częstszym pojawianiem się nowych gruczolaków wykrywanych w kontrolnej kolonoskopii. Fossi i Martinez za kryterium podziału przyjęli 10 mm, oceniając ryzyko rozwoju nowych zmian jako prawie dwukrotnie większe (Fossi) i o 77% większe (Martinez) [121, 161]. Winawer i Yang stwierdzili, że nawet wielkość ponad 6 mm wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia

nowych gruczolaków, a w przypadku polipa większego niż 10 mm ryzyko to wzrasta o 153% (Winawer) i o 20% (Yang) [119, 122]. Do odmiennych wniosków doszła Bonithon-Kopp – w jej opracowaniu nie potwierdzono związku pomiędzy wielkością usuniętych polipów a częstszym pojawianiem się nowych tego typu zmian [124]. Nasza analiza prowadzi między innymi do wniosku, że wielkość gruczolaka jest czynnikiem ryzyka rozwoju nowych zmian. Jeżeli u chorego przynajmniej jeden z polipów usuniętych w trakcie pierwszej kolonoskopii był większy lub równy 10 mm, wówczas ryzyko pojawienia się nowych gruczolaków w kontrolnym badaniu w porównaniu z pozostałymi osobami było większe o 63% niezależnie od czasu obserwacji i o 102%, jeśli wyniósł on przynajmniej 36 miesięcy.

Kwestia zależności liczby usuniętych polipów i wyniku badania kontrolnego była przedmiotem analizy wielu autorów. Wszyscy oni potwierdzają tezę, że jest to czynnik mający duży wpływ na pojawianie się nowych gruczolaków. Jorgensen, Paspatis i Schatzkin stwierdzili, że u osób, którym usunięto przynajmniej 2 gruczolaki, częściej dochodzi do wystąpienia nowych zmian wykrywanych w kontrolnych badaniach w porównaniu z osobami z jednym polipem [138, 139, 162]. Zdaniem Bonithon-Kopp, Martinez i van Stolk ryzyko to wzrasta w przypadku 3 i więcej polipów, a według Noshirwaniego – w przypadku 4 i więcej [121, 124, 163, 164]. Dane te zbieżne są z naszymi obserwacjami. W badanej grupie ryzyko pojawienia się nowych gruczolaków wśród osób z 2 i więcej polipami w pierwszym badaniu jest o 65% większe w porównaniu z grupą badanych, którym usunięto tylko jednego gruczolaka. Ryzyko to znacznie wzrasta (o 188%), jeśli porównać grupę osób z przynajmniej 3 polipami z tymi, którym usunięto tylko jednego polipa. Analiza wyników badań grupy osób, którym kontrolną kolonoskopię wykonano po przynajmniej 36 miesiącach od pierwszego badania, pozwoliła na wyciągnięcie podobnych wniosków. Liczba polipów usuniętych w trakcie pierwszej kolonoskopii – zgodnie z najnowszymi wytycznymi europejskimi dotyczącymi nadzoru chorych po polipektomii – jest jednym z głównych czynników branych pod uwagę przy kwalifikowaniu chorych do grup ryzyka pojawienia się nowych gruczolaków.

Chociaż obecność komponentu kosmkowego w utkaniu gruczolaka pozwala zakwalifikować go do tzw. gruczolaków zaawansowanych, opinie czy czynnik ten jest odpowiedzialny za większe ryzyko pojawiania się nowych tego typu zmian są podzielone. Zdaniem Fossi i Henry'ego rozpoznanie gruczolaka kosmkowego lub cewkowo-kosmkowego wiąże się z większym ryzykiem rozwoju nowych polipów wykrywanych w badaniu kontrolnym [161, 165]. Według van Stolk obecność gruczolaka cewkowo-kosmkowego sprawia, że ryzyko pojawienia się nowych polipów jest o 112% większe [164]. Z kolei Saini w dużej metaanalizie obejmującej 15 różnych badań stwierdził, że obecność gruczolaka z komponentem kosmkowym ma związek z większym o 26% ryzykiem wystąpienia nowych zaawansowanych gruczolaków uwidocznionych w kontrolnej kolonoskopii [166]. Nie wszyscy jednak są tego samego zdania. W grupie będącej przedmiotem naszej analizy wykazano co prawda, że niezależnie od czasu obserwacji częściej do pojawienia się nowych gruczolaków dochodziło u osób, którym usunięto przynajmniej jednego gruczolaka cewkowo-kosmkowego, w porównaniu z grupą chorych z gruczolakami cewkowymi (odpowiednio 41,7% i 32,9%). Częściej też nowe polipy stwierdzano w grupie chorych z gruczolakiem kosmkowym w pierwszym badaniu (u 46,7% badanych). Jednak wyniki te nie były istotne statystycznie. Do podobnych wniosków jak nasze doszli Bonithon-Kopp, Martinez i Noshirwani [121, 124, 163].

O ile wpływ typu histologicznego polipów usuniętych w pierwszym badaniu kolonoskopowym na pojawianie się nowych gruczolaków wykrywanych w kolejnych badaniach jest źródłem pewnych kontrowersji, o tyle stopień dysplazji bezsprzecznie stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju kolejnych zmian. Fossi zauważyła, że stwierdzenie gruczolaka z dysplazją średniego lub wysokiego stopnia wiąże się z częstszym występowaniem polipów gruczolakowych w badaniach kontrolnych. Ryzyko to wzrasta prawie 2-krotnie w razie wykrycia polipa z dysplazją średniego stopnia i ponad 3-krotnie w przypadku gruczolaka z dysplazją wysokiego stopnia [161]. Podobnego zdania jest Yang (ryzyko większe o 80% w przypadku dysplazji średniego i 90% dysplazji wysokiego stopnia) [119]. Van Stolk i Saini zauważyli, że obecność gruczolaka z dysplazją wysokiego stopnia zwiększa także ryzyko pojawienia się gruczolaka zaawansowanego w badaniu kontrolnym (odpowiednio o 117% i 84%)

[164, 166]. Nasze obserwacje – potwierdzając wnioski innych naukowców – wskazują, że oznaczenie stopnia dysplazji może być uwzględniane jako wskaźnik ryzyka ujawnienia nowych polipów w kontrolnej kolonoskopii. Wyliczone ryzyko niezależnie od czasu wykonywania kontrolnej kolonoskopii jest o 76% większe dla osób, którym usunięto przynajmniej jednego gruczolaka z dysplazją wysokiego stopnia.

Jeżeli więc rozmiar i stopień dysplazji są niezależnymi czynnikami ryzyka wykrycia nowych gruczolaków w kontrolnej kolonoskopii, a zdaniem niektórych autorów także typ histologiczny, należy się spodziewać, że obecność zaawansowanego gruczolaka również będzie się wiązać z większym ryzykiem. Nasze obserwacje pozwalają sądzić, że to ryzyko jest rzeczywiście o 70% większe niezależnie od czasu trwania obserwacji i aż o 130% większe dla tych chorych, u których badanie kontrolne wykonano po przynajmniej 36 miesiącach.

O ile bezdyskusyjna jest kwestia, że wszyscy chorzy po usunięciu gruczolaka jelita grubego wymagają nadzoru i kontroli endoskopowej, wciąż nie wypracowano uzgodnionego stanowiska dotyczącego odstępu czasowego pomiędzy kolejnymi badaniami kontrolnymi. Przed pojawieniem się pierwszych wytycznych w tym zakresie, w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku, badania kontrolne wykonywano najczęściej co roku, niezależnie od charakteru zmian usuniętych podczas pierwszego badania. Dość szybko okazało się, że kontrole te prowadzone są zbyt często. W 1993 roku Winawer opublikował doniesienie, w którym stwierdził, że wystarczające jest powtarzanie badań kontrolnych co 3 lata [122]. W 1997 roku grupa ekspertów amerykańskich z National Polyp Study opublikowała oficjalne zalecenia, aby odstępy między badaniami wydłużyć do 3 lat [167]. W 2003 roku dokonano aktualizacji wytycznych według przynależności chorych do różnych grup ryzyka w zależności od kategorii zmian usuniętych w pierwszej kolonoskopii. Ponadto chorym z grupy małego ryzyka zaproponowano wydłużenie odstępu między kolonoskopiami do 5 lat. W 2006 roku po raz kolejny zaktualizowano wytyczne, które dla chorych z grupy dużego ryzyka (wykrycie gruczolaka zaawansowanego bądź 3 lub więcej zmian niezaawansowanych) zakładały wykonywanie kontrolnej kolonoskopii po 3 latach, a dla chorych z grupy małego ryzyka – w okresie 5–10 lat. U chorych,

u których nie stwierdzono gruczolaków, badanie kolonoskopowe powinno być powtórzone po 10 latach od pierwszego [168]. W najnowszych wytycznych z września 2012 roku nie dokonano zmian pod względem odstępów czasowych między badaniami w zależności od charakteru gruczolaków usuniętych podczas pierwszej kolonoskopii, a jedynie uporządkowano kwestie dotyczące polipów ząbkowanych i postępowania w zależności od typu nowo wykrytych zmian w kontrolnej kolonoskopii [169]. Na uwagę zasługuje jednak to, że choć wraz z opublikowaniem nowych badań naukowych siła wielu zaleceń wzrosła w porównaniu z wytycznymi z 2006 roku, i tak w przypadku chorych z gruczolakiem cewkowym większym niż 10 mm (kontrola po 3 latach od pierwszego badania) jest ona określona jako wysoka. W pozostałych grupach chorych jest ona określona jako średnia lub niska. W ciągu ostatnich 6 lat nie ukazały się ponadto żadne badania z randomizacją, które wzmacniałyby siłę tych zaleceń.

Nieco inny schemat nadzoru proponują europejskie towarzystwa naukowe. Podobnie jak w zaleceniach amerykańskich, w ustaleniu intensywności nadzoru uwzględnia się czynniki ryzyka takie jak: liczba, wielkość oraz typ histologiczny gruczolaków. O ile jednak zalecenia amerykańskie wyróżniają tylko dwie grupy ryzyka (małe i duże), o tyle w wytycznych europejskich jest jeszcze grupa pośredniego ryzyka. W Europie większą wagę przywiązuje się również do liczby usuniętych gruczolaków. U chorych, którym usunięto 1 lub 2 gruczolaki mniejsze niż 1 cm, bez cech dysplazji wysokiego stopnia i komponentu kosmowego, nie zaleca się w ogóle wykonywania badania kontrolnego, a jedynie kolonoskopię w ramach programu badań przesiewowych za 10 lat (w zaleceniach amerykańskich wskazane jest natomiast powtórzenie badania za 5–10 lat). Usunięcie 3–4 niezaawansowanych gruczolaków jest równoznaczne z przynależnością takich chorych do grupy pośredniego ryzyka i z koniecznością poddania się kolonoskopii po upływie 3 lat. Chorym z grupy dużego ryzyka to jest tym, u których liczba usuniętych gruczolaków wynosi 5 i więcej, zaleca się wykonanie kontrolnego badania za rok. Jest to więc bardziej intensywna forma nadzoru w porównaniu z wytycznymi amerykańskimi (kontrola za 3 lata) [170]. Choć z pozoru może się wydawać, że ten schemat postępowania wymusza częstsze wykonywanie badań kontrolnych, w rzeczywistości jest inaczej. Większość chorych mimo wszystko

jest obciążona małym ryzykiem rozwoju kolejnych polipów, a w tej grupie wydłużono odstępy czasowe pomiędzy kolonoskopiami. Celem takiego rozwiązania jest maksymalne wykorzystanie możliwości wykonywania kolonoskopii w ramach badań przesiewowych, co ma przyczynić się do poprawy rozpoznawania nowotworów jelita grubego oraz zwiększenia odsetka wykrywanych zmian o niskim stopniu zaawansowania.

Obserwując zmiany w wytycznych dotyczących nadzoru kolonoskopowego u chorych po endoskopowym usunięciu gruczolaków jelita grubego, można zauważyć, że istnieje tendencja do wydłużania odstępu czasu pomiędzy badaniami kontrolnymi.

Ryzyko rozwoju raka w ciągu 10 lat w grupie chorych po endoskopowym radykalnym usunięciu wszystkich gruczolaków jest znacznie mniejsze niż w grupach kontrolnych, zmniejsza się również częstość występowania zaawansowanych gruczolaków i według różnych autorów wynosi 1,4–7% [96]. Zdaniem badaczy z Niemiec zmniejszenie ryzyka rozwoju tych zmian, a więc „okres ważności kolonoskopii” wynosi przynajmniej 10 lat [171]. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia, których autorzy sugerują, że wydłużanie odstępów między badaniami kontrolnymi nie wiąże się z negatywnymi skutkami i częstszym rozwojem zaawansowanych gruczolaków. Miller zauważył, że w badaniu kontrolnym zmiany te u osób z grupy małego ryzyka wykrywa się rzadko (u 2–7% badanych), co więcej, nie ma różnic pod względem częstości występowania tych zmian w zależności od tego, czy kontrolne badanie wykona się po 5 czy 10 latach od pierwszej kolonoskopii [172]. Chung z kolei doszedł do wniosku, że po 5 latach częstość pojawiania się zaawansowanych gruczolaków w grupie osób, którym usunięto 1 lub 2 niezaawansowane gruczolaki jest podobna jak w grupie chorych, u których w ogóle nie wykryto gruczolaków w pierwszym badaniu (odpowiednio 2,4% i 2%) [173]. Jednocześnie znacznie częściej do rozwoju nowych polipów dochodziło u osób, którym usunięto zaawansowanego gruczolaka. Nie zaobserwowano, aby wydłużenie odstępu czasu pomiędzy kolonoskopiami wiązało się z częstszym występowaniem raka w badanych populacjach. Stąd postulat, aby skupić się na dwóch grupach chorych: tych, którym usunięto zaawansowane gruczolaki, oraz tych, u których wcześniej nie wykonywano badań endoskopowych. Należy jednak

podkreślić jeden istotny fakt. Pomimo prowadzonego nadzoru u niektórych chorych nadal dochodzi do rozwoju nowotworu złośliwego. Wyliczony na podstawie dostępnych badań współczynnik wykrywania raka jelita grubego u chorych po kolonoskopii wynosi 1,1–2,7 nowych przypadków raka na 1000 osób na rok. Obserwacje wskazują, że w takich przypadkach rak częściej rozwija się w proksymalnych odcinkach jelita grubego. Wyjaśnienia dla tego zjawiska mogą dostarczyć najnowsze badania, które sugerują, że guzy tam umiejscowione różnią się od zmian zlokalizowanych w lewej połowie okrężnicy i odbytnicy. I tak, rozwój nowotworów zlokalizowanych w proksymalnych odcinkach jelita grubego następuje szybciej, ponieważ odbywa się on na podłożu gruczolaka ząbkowanego lub MSI DNA [169]. Inną przyczyną różnic może być jakość badań kontrolnych. Wpływ na nią mają: przygotowanie jelita do badania, wykonanie pełnej kolonoskopii do kątnicy, odsetek wykrywanych gruczolaków (*adenoma detection rate* – ADR), a także czas wycofywania instrumentu z kątnicy i oglądania błony śluzowej jelita grubego [174].

Co ciekawe, pomimo istnienia jasnych, sprecyzowanych wytycznych nadal obserwuje się znaczną tendencję do zwiększania liczby badań kontrolnych poprzez skrócenie odstępów czasu między nimi. Mysliwiec przedstawił wyniki badania ankietowego, na podstawie którego stwierdził, że 54% gastroenterologów i aż 86,5% ankietowanych chirurgów w Stanach Zjednoczonych Ameryki w ogóle nie stosowało się do krajowych wytycznych, zalecając – w przypadku stwierdzenia niezaawansowanego gruczolaka – wykonanie badania kontrolnego za 3 lata lub wcześniej [175]. Do podobnych spostrzeżeń doszedł Boolchand – 71% objętych badaniem internistów i lekarzy rodzinnych zalecało wykonanie kontrolnej kolonoskopii w okresie krótszym niż 3 lata u chorych, którym usunięto zaledwie jednego niezaawansowanego gruczolaka [176]. Z kolei Schoen stwierdził, że 46,7% spośród prawie 4000 pacjentów z 1 lub 2 gruczolakami niezaawansowanymi poddano badaniu kontrolnemu w czasie krótszym niż 5 lat od pierwszej kolonoskopii. Dodatkowo aż 26,7% pacjentów spośród tych, u których wcale nie wykryto polipów, zostało skierowanych na ponowną kolonoskopię w okresie 5 lat od pierwszego badania. W tym samym badaniu zaobserwowano także, że tylko 58,3% chorych, którym usunięto zaawansowanego gruczolaka, powtórzono badanie w ciągu 5 lat od pierwszej kolonoskopii (mimo że

powinno się je wykonać w ciągu 3 lat) [177]. Nie wiadomo do końca, dlaczego tak duży odsetek lekarzy nie stosuje się do powszechnie przyjętych zaleceń. Wśród przyczyn tego stanu rzeczy wymienia się brak wiedzy na temat postępowania po endoskopowej polipektomii, brak zaufania do aktualnych zaleceń, obawa przed przeoczeniem ogniska raka. Co ciekawe, w ankiecie z 2004 roku obejmującej grupę gastroenterologów zdających egzamin specjalizacyjny w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, zaledwie 78% z nich przyznało się do zapoznania z aktualnymi wytycznymi, a jedynie 60% ankietowanych udzieliło poprawnych odpowiedzi dotyczących nadzoru po polipektomii [178]. Niewłaściwe stosowanie się do ogólnie przyjętych zaleceń może mieć istotne konsekwencje. Każda kolonoskopia niesie z sobą ryzyko powikłań i wiąże się z dyskomfortem dla chorego. Na dodatek liczba badań kontrolnych stale się zwiększa, co generuje koszty i w pewnym sensie ogranicza dostęp do tego badania dla osób wcześniej niebadanych. Z kolei zbyt rzadkie wykonywanie badań kontrolnych może się wiązać z rozwojem zmian zaawansowanych, a nawet raka jelita grubego.

Jak wynika z naszych obserwacji, gruczolaki w populacji chorych w wieku około 60 lat są często spotykanymi zmianami patologicznymi jelita grubego. Wykonywanie kolonoskopii z polipektomią ma kluczowe znaczenie w prewencji raka jelita grubego. Pozostaje zatem pytanie, co należałoby zrobić, aby dodatkowo poprawić jakość nadzoru nad chorymi po endoskopowym usunięciu gruczolaków jelita grubego. Jednym z celów niniejszej pracy było wyselekcjonowanie grupy osób szczególnie narażonych na pojawianie się nowych gruczolaków, u których częstsze wykonywanie kolonoskopii będzie miało uzasadnienie kliniczne. Zaobserwowano, że czynniki takie jak płeć męska, palenie tytoniu i przyjmowanie leków z grupy statyn mogą wiązać się z większą częstością występowania nowych gruczolaków w badaniach kontrolnych. Nasze obserwacje potwierdzają poglądy innych autorów. Zasadniczy wpływ na ryzyko powstawania nowych gruczolaków ma jednak charakter zmian usuniętych podczas pierwszej kolonoskopii: lokalizacja w proksymalnych odcinkach jelita grubego, ich liczba większa niż jeden, wielkość przynajmniej 10 mm oraz obecność dysplazji wysokiego stopnia. Zaobserwowaliśmy ponadto, że obecność gruczolaka, który spełnia kryteria zmiany zaawansowanej, również ma związek z częstszym

pojawianiem się nowych polipów. Wyniki przeprowadzonej analizy są zatem spójne z najnowszymi wytycznymi dotyczącymi nadzoru endoskopowego u chorych po polipektomii, które w ocenie ryzyka pojawienia się nowych gruczolaków biorą pod uwagę przede wszystkim liczbę i charakter zmian usuniętych w czasie pierwszego badania. Jak wynika także z naszych obserwacji, grupę tych pacjentów stanowią osoby najbardziej narażone na pojawienie się nowych polipów. Dodatkowo konieczne jest wykonywanie pełnej kolonoskopii, która pozwala na uwidocznienie kolejnych gruczolaków, które stosunkowo często zlokalizowane są w proksymalnych odcinkach okrężnicy. Istotne jest także zapewnienie odpowiedniej regularności badań kontrolnych w określonych odstępach czasu. W naszym przekonaniu przy podejmowaniu decyzji dotyczącej leczenia chorego powinno się opierać na dostępnych, aktualnych i powszechnie przyjętych wytycznych europejskich, zwłaszcza że nasze obserwacje są zbieżne z zaleceniami w nich zawartymi. Niewykluczone, że w niedalekiej przyszłości, dzięki kolejnym badaniom, będziemy świadkami dalszej stratyfikacji na mniejsze grupy ryzyka, a czas wykonania badania kontrolnego okaże się jeszcze bardziej uzależniony od liczby i rodzaju polipów wykrytych w trakcie pierwszego badania.

7. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że:

1. Częstość występowania polipów w badanej grupie wyniosła 37,1%. Gruczolaki wykryto u 22,7% badanych.
2. Najczęstszą lokalizacją zmian usuwanych podczas pierwszego badania była esica i odbytnica, a 72,9% wszystkich usuniętych gruczolaków było umiejscowionych w lewej (dalszej) połowie jelita grubego. Najczęstszym typem polipów gruczolakowych jelita grubego w badanej grupie były gruczolaki cewkowe (58,9%), a następnie gruczolaki cewkowo-kosmkowe (35,4%) oraz gruczolaki kosmkowe (5,7%). Polipy z dysplazją niskiego stopnia stanowiły 26,4%, z dysplazją średniego stopnia 43,3%, a z dysplazją wysokiego stopnia 30,3%.
3. Nowe polipy w kontrolnej kolonoskopii rozpoznano u 38% badanych.
4. Najczęstszą lokalizacją nowo uwidocznionych zmian była poprzeczna, a 55,1% polipów usunięto z prawej (bliższej) połowy jelita grubego. Wśród nowo uwidocznionych polipów dominowały gruczolaki cewkowe (78,4%) z dysplazją niskiego stopnia (46,7%).
5. Istotnymi czynnikami ryzyka mającymi wpływ na pojawianie się nowych polipów gruczolakowych w kontrolnej kolonoskopii okazały się: płeć męska, palenie papierosów, przyjmowanie statyn, usunięcie więcej niż jednego gruczolaka, obecność gruczolaka w prawej połowie jelita grubego, wielkość polipa przekraczająca 10 mm, wykrycie polipa z dysplazją wysokiego stopnia lub gruczolaka zaawansowanego.
6. Ścisły nadzór endoskopowy i częstsze badania kontrolne należy rozważyć u osób, u których stwierdza się przynajmniej jeden z wyżej wymienionych czynników ryzyka ujawnienia nowych gruczolaków w kontrolnej kolonoskopii.

8. Streszczenie

Polipy jelita grubego stwierdza się u ponad jednej trzeciej populacji, a u co piątego badanego są to gruczolaki jelita grubego, które określane są jako zmiany przedrakowe. Powszechnie wiadomo, że w ponad 80% przypadków do rozwoju gruczolaka dochodzi w wyniku mutacji genetycznych prowadzących najpierw do powstania polipa gruczolakowego, w obrębie którego w kolejnym etapie może rozwinąć się rak inwazyjny. Chociaż rak rozwija się tylko na podłożu niektórych gruczolaków, a okres ten trwa zwykle ponad 10 lat, można założyć, że skoro u co piątego badanego wykrywa się gruczolaki, to potencjalnie jedna piąta populacji jest narażona na rozwój raka jelita grubego. Zaobserwowano ponadto, że u niektórych chorych, którym usunięto polipy gruczolakowe jelita grubego, pojawiają się kolejne, uwidaczniane w kontrolnych badaniach endoskopowych. Nowe polipy stwierdza się u około jednej trzeciej ponownie badanych. Zauważono również, że u pewnego odsetka chorych do powstania nowych polipów dochodzi częściej niż u pozostałych.

Celem niniejszej pracy było ustalenie, jak często polipy gruczolakowe występują w populacji chorych, u których z powodu objawów wykonano kolonoskopię. Podjęto próbę dokonania charakterystyki morfologicznej usuniętych gruczolaków oraz ich rozmieszczenia w jelicie grubym. Ponadto zbadano częstość pojawiania się nowych polipów wykrywanych w kontrolnej kolonoskopii i ich charakterystykę histopatologiczną. Ważnym aspektem było określenie czynników ryzyka, które mogły się przyczynić do rozwoju nowych gruczolaków. Analizowano czynniki takie jak: płeć, wiek, BMI, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, przyjmowanie leków (ASA, statyny, PPI). Dodatkowo brano pod uwagę liczbę i wielkość usuniętych gruczolaków, ich rozmieszczenie oraz typ histopatologiczny. Na podstawie przeprowadzonej analizy próbowano wyselekcjonować grupę chorych szczególnie narażonych na pojawianie się nowych gruczolaków, w przypadku których częstsze wykonywanie badań kontrolnych może mieć uzasadnienie kliniczne.

Analizą objęto osoby, które – w latach 2002–2006 w Pracowni Endoskopowej II Katedry Chirurgii Ogólnej UJ CM – poddano pełnej kolonoskopii z polipektomią

przynajmniej jednego gruczolaka jelita grubego, a w późniejszym okresie (6–102 miesięcy) – pełnej kolonoskopii kontrolnej. Ostatecznie w badanej grupie znalazły się 73 kobiety oraz 111 mężczyzn. Średnia wieku kobiet wyniosła 61,8 roku, mężczyzn 62,2 roku, a całej badanej grupy 62,1 roku.

Zaobserwowano, że najczęstszym typem usuwanych zmian były gruczolaki cewkowe (58,9%), rzadziej – cewkowo-kosmkowe (35,4%), a najrzadziej – kosmkowe (5,7%). Dominowały polipy z dysplazją średniego stopnia (43,3%), następnie z dysplazją wysokiego stopnia (30,3%), najrzadziej z dysplazją niskiego stopnia (26,4%). Średnia wielkość polipów wyniosła 9,6 mm (zakres 2–80 mm). Wykryte zmiany były umiejscowione najczęściej w esicy i odbytnicy, przy czym ponad 72% – w dalszej połowie jelita grubego.

Do pojawienia się nowych polipów uwidoczniionych w kontrolnej kolonoskopii doszło u 38% chorych. W przeważającej części byli to mężczyźni (70%). Średni wiek grupy osób, u których rozpoznano nowe gruczolaki, wyniósł 62 lata. Kolejne zmiany były mniejsze (średnia wielkość 6,1 mm) od pierwotnie wykrytych. Większość polipów to gruczolaki cewkowe (78,4%) z dysplazją niskiego stopnia (46,7%). Zaobserwowano również, że częściej niż podczas pierwszego badania nowe gruczolaki stwierdzono w bliższej połowie jelita grubego (55,1%).

Analizując czynniki ryzyka pojawiania się nowych gruczolaków, ustalono, że płeć męska, palenie papierosów, przyjmowanie statyn, usunięcie więcej niż jednego gruczolaka, obecność gruczolaka w prawej połowie jelita grubego, wielkość polipa przekraczająca 10 mm, stwierdzenie polipa z dysplazją wysokiego stopnia lub gruczolaka zaawansowanego są czynnikami ryzyka mającymi wpływ na pojawianie się nowych polipów gruczolakowych wykrywanych w kontrolnej kolonoskopii.

Naszym zdaniem osoby charakteryzujące się wyżej opisanymi parametrami narażone są na częstsze pojawianie się nowych gruczolaków i w związku z tym należy zwrócić szczególną uwagę na tę grupę osób przy planowaniu kontrolnych badań kolonoskopowych.

Summary

Colorectal polyps are found in more than one third of adult population with every fifth case being an adenoma that is believed to be a premalignant lesion. It is well known that in approximately 80% of cases colorectal cancer develops on the basis of large intestine mucous membrane genetic alterations leading to the appearance of a polyp that can undergo further malignant transformation and become an invasive cancer. Even though cancer develops only on the basis of some but not all polyps, and the period of malignant transformation usually takes more than 10 years, one can assume that if every 5th person has an adenomatous polyp then it is the fifth of the population who is at risk of developing colorectal cancer. Moreover it is noticed that in certain patients despite of the removal of all adenomatous polyps new lesions can appear. They can be detected in surveillance colonoscopy of nearly every third patient. There is a group of patients at a greater risk of developing new polyps.

The aim of this study was to analyse prevalence, localization and morphology of adenomatous polyps in symptomatic patients undergoing colonoscopy. Moreover recurrence rate of new adenomatous polyps in surveillance colonoscopy as well as their histopathological features were evaluated. An important aspect of the study was the identification of risk factors that may have led to increased recurrence rate of adenomatous polyps. Such factors as gender, age, body mass index (BMI), smoking, alcohol consumption, use of aspirin (ASA), statins and proton pump inhibitors (PPIs) were analysed. Additionally the number, size, distribution and histopathological features of initial adenomas were assessed. On the basis of the conducted study the selection of the patients at particularly high risk of adenomatous polyps recurrence was performed. It seems that more frequent surveillance colonoscopy in these patients can have significant clinical value.

Only patients who underwent colonoscopy with removal of at least 1 adenomatous colorectal polyp in the 2nd Department of General Surgery of Jagiellonian University Medical College throughout years 2002 till 2006 and later were reassessed by the

means of surveillance colonoscopy in the period of 6 to 102 months were included into studied group. Eventually there were 73 female and 111 male patients involved in the analysis. Average age in females was 61,8 years and in males was 62,2 years of age, which gives a general average age of 62,1 years.

It was observed that the most common pathomorphological type of removed polyps was tubular (58,9%), with tubulovillous (35,4%) and villous types (5,7%) being less frequently found. Polyps of medium grade dysplasia (43,3%) were more common than high-grade (30,3%) or low-grade dysplasia (26,4%). Average size of polyps was 9,6 mm (ranging from 2 to 80 mm). Discovered lesions were more commonly found in the sigmoid and rectum with 72% of all lesions localising in distal part of the large intestine.

Reappearance of the colorectal polyps in the surveillance colonoscopy was 38%. In the majority of cases polyps recurred in males, with average age being 62 years. Recurrent lesions were smaller (6,1mm) than the initial ones. Majority of polyps (78,4%) were of tubular type with low-grade dysplasia(46,7%). It was also noticed that recurrent polyps were more commonly seen in the proximal part of the colon (55,1%).

Basing on the conducted study such risk factors as male gender, smoking, use of statins, removal of more than one polyp, the presence of initial lesions in the proximal part of large intestine, size of the lesion over 10mm, high-grade dysplasia or advanced adenomatous polyp seemed to influence the risk of recurrence of new adenomatous colorectal polyps that can be discovered during surveillance colonoscopy.

In our opinion patients with the before mentioned characteristics are at increased risk of polyp recurrence and should be managed with special attention when planning surveillance colonoscopy.

9. Piśmiennictwo

1. Menzel D, *De excrescentiis verracosocristasis*. Acta Med Berlin 1721. 9(78): p. 346-56.
2. Cripps W H, *Two cases of disseminated polyps of the rectum*. Trans Pathol Soc London, 1882. 33: p. 165-8.
3. Schmidt J, Kużdżał J, *Podstawy Chirurgii*. Wyd. 2. 2010, Kraków: Medycyna Praktyczna.
4. Nowacki M P, Nowakowska D, Rutkowski A, *Rak jelita grubego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych*. 2003, Warszawa: Polska Unia Onkologii. 195-214.
5. Fearon E R, Vogelstein B, *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell, 1990. 61(5): p. 759-67.
6. Vogelstein B, Fearon E R, Hamilton S R, i wsp., *Genetic alterations during colorectal-tumor development*. N Engl J Med, 1988. 319(9): p. 525-32.
7. Stachura J, Domagała W, *Patologia znaczy słowo o chorobie* 2005: Polska Akademia Umiejętności: Kraków. 799–806.
8. Stryker S J, Wolff B G, Culp C E, i wsp., *Natural history of untreated colonic polyps*. Gastroenterology, 1987. 93(5): p. 1009-13.
9. Eide T J, *Natural history of adenomas*. World J Surg, 1991. 15(1): p. 3-6.
10. Zauber A G, Winawer S J, O'Brien M J, i wsp., *Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths*. N Engl J Med, 2012. 366(8): p. 687-96.
11. Trawinski J, Patera J, Stanek-Widera A, i wsp., *Pathomorphologic diagnostic guidelines for colon polyps*. Pol Merkur Lekarski, 2007. 22(131): p. 454-6.
12. Cooper H S, Deppisch L M, Kahn E I, i wsp., *Pathology of the malignant colorectal polyp*. Hum Pathol, 1998. 29(1): p. 15-26.
13. Bosman F T, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer., *WHO classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. World Health Organization classification of tumours 2010, Lyon: International Agency for Research on Cancer. 417 p.

14. DeLellis R A, Silverberg S G, *Silverberg's Principles and practice of surgical pathology and cytopathology*. 4th ed 2006, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
15. Sternberg S S, Mills S E, Carter D, *Sternberg's diagnostic surgical pathology*. 5th ed 2010, Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins.
16. Orłowska J, Kiedrowski M, *Serrated adenomas, hyperplastic polyposis and carcinoma of the colorectum*. Postępy Nauk Medycznych, 2009. 2: p. 111-7.
17. Longacre T A, Fenoglio-Preiser C M, *Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia*. Am J Surg Pathol, 1990. 14(6): p. 524-37.
18. Matsumoto T, Mizuno M, Shimizu M, i wsp., *Serrated adenoma of the colorectum: colonoscopic and histologic features*. Gastrointest Endosc, 1999. 49(6): p. 736-42.
19. Reguła J, Rupiński M, Kraszewska E, i wsp., *Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia*. N Engl J Med, 2006. 355(18): p. 1863-72.
20. Johannsen L G, Momsen O, Jacobsen N O, *Polyps of the large intestine in Aarhus, Denmark. An autopsy study*. Scand J Gastroenterol, 1989. 24(7): p. 799-806.
21. Szczepański W, Urban A, Wierzchowski W, *Colorectal polyps in autopsy material. Part I. Adenomatous polyps*. Patol Pol, 1992. 43(3): p. 79-85.
22. Almendingen K, Hofstad B, Vatn M H, *Does a family history of cancer increase the risk of occurrence, growth, and recurrence of colorectal adenomas?* Gut, 2003. 52(5): p. 747-51.
23. Cannon-Albright L A, Skolnick M H, Bishop D T, i wsp., *Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers*. N Engl J Med, 1988. 319(9): p. 533-7.
24. Kim J H, Lim Y J, Kim Y H, i wsp., *Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma?* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. 16(8): p. 1543-6.
25. Morita T, Tabata S, Mineshita M, i wsp., *The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: the Self-Defense Forces health study*. Asian Pac J Cancer Prev, 2005. 6(4): p. 485-9.

26. Wang Y Y, Lin S Y, Lai W A, i wsp., *Association between adenomas of rectosigmoid colon and metabolic syndrome features in a Chinese population*. J Gastroenterol Hepatol, 2005. 20(9): p. 1410-5.
27. Keku T O, Lund P K, Galanko J, i wsp., *Insulin resistance, apoptosis, and colorectal adenoma risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. 14(9): p. 2076-81.
28. Giovannucci E, *Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review*. Am J Clin Nutr, 2007. 86(3): p. s836-42.
29. Ortiz A P, Thompson C L, Chak A, i wsp., *Insulin resistance, central obesity, and risk of colorectal adenomas*. Cancer, 2012. 118(7): p. 1774-81.
30. Nimptsch K, Giovannucci E, Willett W C, i wsp., *Body fatness during childhood and adolescence, adult height, and risk of colorectal adenoma in women*. Cancer Prev Res (Phila), 2011. 4(10): p. 1710-8.
31. Probst-Hensch N M, Sinha R, Longnecker M P, i wsp., *Meat preparation and colorectal adenomas in a large sigmoidoscopy-based case-control study in California (United States)*. Cancer Causes Control, 1997. 8(2): p. 175-83.
32. Sinha R, Chow W H, Kulldorff M, i wsp., *Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas*. Cancer Res, 1999. 59(17): p. 4320-4.
33. Mathew A, Peters U, Chatterjee N, i wsp., *Fat, fiber, fruits, vegetables, and risk of colorectal adenomas*. Int J Cancer, 2004. 108(2): p. 287-92.
34. Neugut A I, Jacobson J S, De Vivo I, *Epidemiology of colorectal adenomatous polyps*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1993. 2(2): p. 159-76.
35. Erhardt J G, Kreichgauer H P, Meisner C, i wsp., *Alcohol, cigarette smoking, dietary factors and the risk of colorectal adenomas and hyperplastic polyps - a case control study*. Eur J Nutr, 2002. 41(1): p. 35-43.
36. Hoff G, Vatn M H, Larsen S, *Relationship between tobacco smoking and colorectal polyps*. Scand J Gastroenterol, 1987. 22(1): p. 13-6.
37. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, i wsp., *Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis*. Gastroenterology, 2008. 134(2): p. 388-95.
38. Honjo S, Kono S, Shinci K, i wsp., *Cigarette smoking, alcohol use and adenomatous polyps of the sigmoid colon*. Jpn J Cancer Res, 1992. 83(8): p. 806-11.

39. Baron J A, Cole B F, Sandler R S, i wsp., *A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas*. N Engl J Med, 2003. 348(10): p. 891-9.
40. Dube C, Rostom A, Lewin G, i wsp., *The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2007. 146(5): p. 365-75.
41. Weingarten M A, Zalmanovici A, Yaphe J, *Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. CD003548.
42. Kang G H, *Four molecular subtypes of colorectal cancer and their precursor lesions*. Arch Pathol Lab Med, 2011. 135(6): p. 698-703.
43. Lynch H T, de la Chapelle A, *Hereditary colorectal cancer*. N Engl J Med, 2003. 348(10): p. 919-32.
44. Zhang Y Z, Sheng J Q, Li S R, i wsp., *Clinical phenotype and prevalence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome in Chinese population*. World J Gastroenterol, 2005. 11(10): p. 1481-8.
45. Matłok M, Budzyński A, Pędziwiatr M, i wsp. *Pojawienie się nowych polipów u chorych po radykalnej endoskopowej polipektomii polipów gruczolakowych jelita grubego*. Pol Przegl Chir 2009; 81: 1124-1136
46. Hampel H, Frankel W L, Martin E, i wsp., *Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer*. J Clin Oncol, 2008. 26(35): p. 5783-8.
47. Watanabe T, Kobunai T, Toda E, i wsp., *Distal colorectal cancers with microsatellite instability (MSI) display distinct gene expression profiles that are different from proximal MSI cancers*. Cancer Res, 2006. 66(20): p. 9804-8.
48. Matłok M, Zazula M, Rembiasz K, i wsp. *Stopień dysplazji i niestabilność mikrosatelitarnego DNA w polipach gruczolakowych jelita grubego*. Pol Przegl Chir 2009; 81: 1070-1082
49. Ricciardiello L, Goel A, Mantovani V, i wsp., *Frequent loss of hMLH1 by promoter hypermethylation leads to microsatellite instability in adenomatous polyps of patients with a single first-degree member affected by colon cancer*. Cancer Res, 2003. 63(4): p. 787-92.

50. Messick C A, Church J, Casey G, i wsp., *Identification of the methylator (serrated) colorectal cancer phenotype through precursor serrated polyps*. Dis Colon Rectum, 2009. 52(9): p. 1535-41.
51. Leggett B, Whitehall V, *Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis*. Gastroenterology, 2010. 138(6): p. 2088-100.
52. Modlin I M, Kidd M, Lye K D, *From the lumen to the laparoscope*. Arch Surg, 2004. 139(10): p. 1110-26.
53. Bozzini P, *Lichtleiter. Eine Erfindung zur Anschauung innerer Theile und Krankheiten nebst der Abbildung*. Hufelands Neues J Pract Heilkunde, 1806. 17: p. 107-24.
54. Mikulicz-Radecki J, *Über Gastroskopie und Oesophagoskopie*. Urban & Schwarzenberg, Wien, 1881.
55. Hoff H, *Retrograde intubation of cecum*. Am J Roentgenol, 1928. 20: p. 226-32.
56. Turell R, *Fiber optic coloscope and sigmoidoscope*. Am J Surg, 1963. 105: p. 133-6.
57. Edmonson J M, *Focus on...fiberoptic colonoscope*. Gastrointest Endosc, 2000. 52(3): p. 17A-20A.
58. Gibiński K, Nowak A, Marek T, *Digestive endoscopy from rigid to fiber-optic instruments; the Polish contribution to the development of gastrointestinal endoscopy*. J Physiol Pharmacol, 2003. 54 Suppl 3: p. 283-327.
59. Ellul P, Fogden E, Simpson C, i wsp., *Colonic tumour localization using an endoscope positioning device*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011. 23(6): p. 488-91.
60. Banks M R, Haidry R, Butt M A, i wsp., *High resolution colonoscopy in a bowel cancer screening program improves polyp detection*. World J Gastroenterol, 2011. 17(38): p. 4308-13.
61. (IARC) I A f R o C, *Estimated incidence, mortality & prevalence for both sexes, 2008*, 2008.
62. Heresbach D, Manfredi S, D'Halluin P N, i wsp., *Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006. 18(4): p. 427-33.

63. de Wijkerslooth T R, Bossuyt P M, Dekker E, *Strategies in screening for colon carcinoma*. Neth J Med, 2011. 69(3): p. 112-9.
64. Lieberman D A, Weiss D G, Bond J H, i wsp., *Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380*. N Engl J Med, 2000. 343(3): p. 162-8.
65. Imperiale T F, Wagner D R, Lin C Y, i wsp., *Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings*. N Engl J Med, 2000. 343(3): p. 169-74.
66. Kaminski M F, Regula J, *Colorectal cancer screening by colonoscopy--current issues*. Digestion, 2007. 76(1): p. 20-5.
67. Butruk E, Reguła J, Polkowski M, i wsp., *National colorectal cancer screening programme in Poland*. Endoscopy, 2002. 34: p. 939-40.
68. Reguła J, Zagorowicz E, Butruk E, *Implementation of a national colorectal cancer screening program*. Curr Colorectal Cancer Rep, 2006. 2: p. 25-29.
69. Cai S R, Zhang S Z, Zhu H H, i wsp., *Barriers to colorectal cancer screening: a case-control study*. World J Gastroenterol, 2009. 15(20): p. 2531-6.
70. Katicic M, Antoljak N, Kujundzic M, i wsp., *Results of national colorectal cancer screening program in croatia (2007-2011)*. World J Gastroenterol, 2012. 18(32): p. 4300-7.
71. Power E, Miles A, von Wagner C, i wsp., *Uptake of colorectal cancer screening: system, provider and individual factors and strategies to improve participation*. Future Oncol, 2009. 5(9): p. 1371-88.
72. Pox C, Schmiegel W, Classen M, *Current status of screening colonoscopy in Europe and in the United States*. Endoscopy, 2007. 39(2): p. 168-73.
73. Kamiński M, Bretthauer M, Zauber A, i wsp., *The NordICC Study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer*. Endoscopy, 2012. 44: p. 692-702.
74. Kolligs F T, *Screening for colorectal cancer. Current evidence and novel developments*. Radiologe, 2012. 52(6): p. 504-10.
75. Lin O S, Kozarek R A, Gluck M, i wsp., *Preference for Colonoscopy Versus Computerized Tomographic Colonography: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies*. J Gen Intern Med, 2012.

76. Wittmann T, Stockbrugger R, Herszenyi L, i wsp., *New European initiatives in colorectal cancer screening: Budapest Declaration. Official appeal during the Hungarian Presidency of the Council of the European Union under the Auspices of the United European Gastroenterology Federation, the European Association for Gastroenterology and Endoscopy and the Hungarian Society of Gastroenterology*. Dig Dis, 2012. 30(3): p. 320-2.
77. Rex D K, *Preventing colorectal cancer and cancer mortality with colonoscopy: what we know and what we don't know*. Endoscopy, 2010. 42(4): p. 320-3.
78. Repici A, Hassan C, Vitetta E, i wsp., *Safety of cold polypectomy for <10mm polyps at colonoscopy: a prospective multicenter study*. Endoscopy, 2012. 44(1): p. 27-31.
79. Fyock C J, Draganov P V, *Colonoscopic polypectomy and associated techniques*. World J Gastroenterol, 2010. 16(29): p. 3630-7.
80. Stergiou N, Riphaut A, Lange P, i wsp., *Endoscopic snare resection of large colonic polyps: how far can we go?* Int J Colorectal Dis, 2003. 18(2): p. 131-5.
81. Reguła J, Wrońska E, Polkowski M, i wsp., *Argon plasma coagulation after piecemeal polypectomy of sessile colorectal adenomas: long-term follow-up study*. Endoscopy, 2003. 35(3): p. 212-8.
82. Khashab M, Eid E, Rusche M, i wsp., *Incidence and predictors of "late" recurrences after endoscopic piecemeal resection of large sessile adenomas*. Gastrointest Endosc, 2009. 70(2): p. 344-9.
83. Probst A, Messmann H, *Colorectal adenoma: pro-endoscopic removal*. Chirurg, 2011. 82(6): p. 514-9.
84. Tanaka S, Haruma K, Oh E H, i wsp., *Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion*. Oncol Rep, 2000. 7(4): p. 783-8.
85. Kudo S, Tamegai Y, Yamano H, i wsp., *Endoscopic mucosal resection of the colon: the Japanese technique*. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2001. 11(3): p. 519-35.
86. Repici A, Pellicano R, Strangio G, i wsp., *Endoscopic mucosal resection for early colorectal neoplasia: pathologic basis, procedures, and outcomes*. Dis Colon Rectum, 2009. 52(8): p. 1502-15.

87. Santos C E, Malaman D, Pereira-Lima J C, *Endoscopic mucosal resection in colorectal lesion: a safe and effective procedure even in lesions larger than 2 cm and in carcinomas*. Arq Gastroenterol, 2011. 48(4): p. 242-7.
88. Bergmann U, Beger H G, *Endoscopic mucosal resection for advanced non-polypoid colorectal adenoma and early stage carcinoma*. Surg Endosc, 2003. 17(3): p. 475-9.
89. Hurlstone D P, Cross S S, Drew K, i wsp., *An evaluation of colorectal endoscopic mucosal resection using high-magnification chromoscopic colonoscopy: a prospective study of 1000 colonoscopies*. Endoscopy, 2004. 36(6): p. 491-8.
90. Jameel J K, Pillinger S H, Moncur P, i wsp., *Endoscopic mucosal resection (EMR) in the management of large colo-rectal polyps*. Colorectal Dis, 2006. 8(6): p. 497-500.
91. Doniec J M, Lohnert M S, Schniewind B, i wsp., *Endoscopic removal of large colorectal polyps: prevention of unnecessary surgery?* Dis Colon Rectum, 2003. 46(3): p. 340-8.
92. Mahadeva S, Rembacken B J, *Standard "inject and cut" endoscopic mucosal resection technique is practical and effective in the management of superficial colorectal neoplasms*. Surg Endosc, 2009. 23(2): p. 417-22.
93. Ruth S, Spatz J, Anthuber M, *Colorectal adenoma: pro conventional/laparoscopic resection*. Chirurg, 2011. 82(6): p. 520-5.
94. Kneist W, Terzic A, Burghardt J, i wsp., *Selection of patients with rectal tumors for local excision based on preoperative diagnosis. Results of a consecutive evaluation study of 552 patients*. Chirurg, 2004. 75(2): p. 168-75.
95. Lieberman D A, De Garmo P L, Fleischer D E, i wsp., *Patterns of endoscopy use in the United States*. Gastroenterology, 2000. 118(3): p. 619-24.
96. Lieberman D A, Rex D K, Winawer S J, i wsp., *Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. Gastroenterology, 2012. 143(3): p. 844-57.
97. Schmiegel W, Pox C, Arnold D, i wsp., *Colorectal carcinoma: the management of polyps, (neo)adjuvant therapy, and the treatment of metastases*. Dtsch Arztebl Int, 2009. 106(51-52): p. 843-8.

98. Arditi C, Peytremann-Bridevaux I, Burnand B, i wsp., *Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Screening for colorectal cancer.* Endoscopy, 2009. 41(3): p. 200-8.
99. Levin B, Lieberman D A, McFarland B, i wsp., *Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology.* Gastroenterology, 2008. 134(5): p. 1570-95.
100. Laiyemo A O, Murphy G, Albert P S, i wsp., *Postpolypectomy colonoscopy surveillance guidelines: predictive accuracy for advanced adenoma at 4 years.* Ann Intern Med, 2008. 148(6): p. 419-26.
101. Kamiński M, Reguła J, Bartnik W, i wsp., *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące nadzoru kolonoskopowego po polipektomii.* Gastroenterologia kliniczna. Postępy i standardy, 2011. 3(2): p. 55-62.
102. Williams A R, Balasooriya B A, Day D W, *Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool.* Gut, 1982. 23(10): p. 835-42.
103. Eide T J, Stalsberg H, *Polyps of the large intestine in Northern Norway.* Cancer, 1978. 42(6): p. 2839-48.
104. Vatn M H, Stalsberg H, *The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: an autopsy study.* Cancer, 1982. 49(4): p. 819-25.
105. Stemmermann G N, Yatani R, *Diverticulosis and polyps of the large intestine. A necropsy study of Hawaii Japanese.* Cancer, 1973. 31(5): p. 1260-70.
106. Haghighi P, Nasr K, Mohallatee E A, i wsp., *Colorectal polyps and carcinoma in Southern Iran.* Cancer, 1977. 39(1): p. 274-8.
107. Giacosa A, Frascio F, Munizzi F, *Epidemiology of colorectal polyps.* Tech Coloproctol, 2004. 8 Suppl 2: p. s243-7.
108. Pox C, Schmiegel W, *Colorectal screening in Germany.* Z Gastroenterol, 2008. 46 Suppl 1: p. S31-2.
109. Rickert R R, Auerbach O, Garfinkel L, i wsp., *Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey.* Cancer, 1979. 43(5): p. 1847-57.

110. Sato E, Ouchi A, Sasano N, i wsp., *Polyps and diverticulosis of large bowel in autopsy population of Akita prefecture, compared with Miyagi. High risk for colorectal cancer in Japan.* Cancer, 1976. 37(3): p. 1316-21.
111. Lieberman D A, Holub J L, Moravec M D, i wsp., *Prevalence of colon polyps detected by colonoscopy screening in asymptomatic black and white patients.* JAMA, 2008. 300(12): p. 1417-22.
112. Nusko G, Hahn E G, Mansmann U, *Risk of advanced metachronous colorectal adenoma during long-term follow-up.* Int J Colorectal Dis, 2008. 23(11): p. 1065-71.
113. Gillespie P E, Chambers T J, Chan K W, i wsp., *Colonic adenomas – a colonoscopy survey.* Gut, 1979. 20(3): p. 240-5.
114. Shinya H, Wolff W I, *Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps.* Ann Surg, 1979. 190(6): p. 679-83.
115. Banaszkiewicz Z, Jarmocik P, Rydzikowski M, *Leczenie raka w polipie jelita grubego – 10-letnie doświadczenie.* Post. Med. Klin. Wojsk., 2004. 9(2): p. 76-80.
116. Dickey W, *Does fluoroscopic imaging still have a role in colonoscopy?* J Clin Gastroenterol, 2004. 38(8): p. 676-9.
117. Shah S G, Brooker J C, Williams C B, i wsp., *Effect of magnetic endoscope imaging on colonoscopy performance: a randomised controlled trial.* Lancet, 2000. 356(9243): p. 1718-22.
118. Tsai F C, Strum W B, *Prevalence of advanced adenomas in small and diminutive colon polyps using direct measurement of size.* Dig Dis Sci, 2011. 56(8): p. 2384-8.
119. Yang G, Zheng W, Sun Q Y, *Pathologic Features of Initial Adenomas as Predictors for Metachronous Adenomas of the Rectum.* J Natl Cancer Inst., 1998. 90(21): p. 1661-5.
120. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell T G, i wsp., *New occurrence and recurrence of neoplasms within 5 years of a screening colonoscopy.* Am J Gastroenterol, 2002. 97(6): p. 1524-9.
121. Martinez M E, Sampliner R, Marshall J R, i wsp., *Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas.* Gastroenterology, 2001. 120(5): p. 1077-83.

122. Winawer S J, Zauber A G, O'Brien M J, i wsp., *Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup.* N Engl J Med, 1993. 328(13): p. 901-6.
123. Yamaji Y, Mitsushima T, Yoshida H, i wsp., *Right-side shift of metachronous colorectal adenomas after polypectomy.* Scand J Gastroenterol, 2007. 42(12): p. 1466-72.
124. Bonithon-Kopp C, Piard F, Fenger C, i wsp., *Colorectal adenoma characteristics as predictors of recurrence.* Dis Colon Rectum, 2004. 47(3): p. 323-33.
125. Becker F, Nusko G, Welke J, i wsp., *Follow-up after colorectal polypectomy: a benefit-risk analysis of German surveillance recommendations.* Int J Colorectal Dis, 2007. 22(8): p. 929-39.
126. Rex D, *Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates.* Gastrointest. Endosc. , 2000. 51(1): p. 33-6.
127. Hixson L J, Fennerty M B, Sampliner R E, i wsp., *Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy.* J Natl Cancer Inst, 1990. 82(22): p. 1769-72.
128. Hixson L J, Fennerty M B, Sampliner R E, i wsp., *Prospective blinded trial of the colonoscopic miss-rate of large colorectal polyps.* Gastrointest Endosc, 1991. 37(2): p. 125-7.
129. Rex D K, Cutler C S, Lemmel G T, i wsp., *Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies.* Gastroenterology, 1997. 112(1): p. 24-8.
130. Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R, *A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates.* Gut, 2008. 57(10): p. 1406-12.
131. van Rijn J C, Reitsma J B, Stoker J, i wsp., *Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review.* Am J Gastroenterol, 2006. 101(2): p. 343-50.
132. Jin X F, Chai T H, Shi J W, i wsp., *Meta-analysis for evaluating the accuracy of endoscopy with narrow band imaging in detecting colorectal adenomas.* J Gastroenterol Hepatol, 2012. 27: p. 882-7.

133. Nagorni A, Bjelakovic G, Petrovic B, *Narrow band imaging versus conventional white light colonoscopy for the detection of colorectal polyps*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 1: p. CD008361.
134. Testoni P A, Notaristefano C, Vailati C, i wsp., *High-definition colonoscopy with i-Scan: Better diagnosis for small polyps and flat adenomas*. World J Gastroenterol, 2012. 18(37): p. 5231-9.
135. Sabbagh L C, Reveiz L, Aponte D, i wsp., *Narrow-band imaging does not improve detection of colorectal polyps when compared to conventional colonoscopy: a randomized controlled trial and meta-analysis of published studies*. BMC Gastroenterol, 2011. 11: p. 100.
136. Rastogi A, Early D S, Gupta N, i wsp., *Randomized, controlled trial of standard-definition white-light, high-definition white-light, and narrow-band imaging colonoscopy for the detection of colon polyps and prediction of polyp histology*. Gastrointest Endosc, 2011. 74(3): p. 593-602.
137. Adler A, Pohl H, Papanikolaou I S, i wsp., *A prospective randomised study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: does narrow-band imaging induce a learning effect?* Gut, 2008. 57(1): p. 59-64.
138. Jorgensen O D, Kronborg O, Fenger C, *A randomized surveillance study of patients with pedunculated and small sessile tubular and tubulovillous adenomas. The Funen Adenoma Follow-up Study*. Scand J Gastroenterol, 1995. 30(7): p. 686-92.
139. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, i wsp., *Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group*. N Engl J Med, 2000. 342(16): p. 1149-55.
140. Dai Z, Xu Y C, Niu L, *Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies*. World J Gastroenterol, 2007. 13(31): p. 4199-206.
141. Renehan A G, Tyson M, Egger M, i wsp., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet, 2008. 371(9612): p. 569-78.
142. Neugut A I, Lee W C, Garbowski G C, i wsp., *Obesity and colorectal adenomatous polyps*. J Natl Cancer Inst, 1991. 83(5): p. 359-61.

143. Bird C L, Frankl H D, Lee E R, i wsp., *Obesity, weight gain, large weight changes, and adenomatous polyps of the left colon and rectum*. Am J Epidemiol, 1998. 147(7): p. 670-80.
144. Boutron-Ruault M C, Senesse P, Meance S, i wsp., *Energy intake, body mass index, physical activity, and the colorectal adenoma-carcinoma sequence*. Nutr Cancer, 2001. 39(1): p. 50-7.
145. Laiyemo A O, Doubeni C, Badurdeen D S, i wsp., *Obesity, weight change, and risk of adenoma recurrence: a prospective trial*. Endoscopy, 2012. 44(9): p. 813-8.
146. Davidow A L, Neugut A I, Jacobson J S, i wsp., *Recurrent adenomatous polyps and body mass index*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996. 5(4): p. 313-5.
147. Jacobs E T, Ahnen D J, Ashbeck E L, i wsp., *Association between body mass index and colorectal neoplasia at follow-up colonoscopy: a pooling study*. Am J Epidemiol, 2009. 169(6): p. 657-66.
148. Baron J A, Cole B F, Mott L, i wsp., *Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 2003. 95(10): p. 717-22.
149. Reid M E, Marshall J R, Roe D, i wsp., *Smoking exposure as a risk factor for prevalent and recurrent colorectal adenomas*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003. 12(10): p. 1006-11.
150. Inoue H, Kiyohara C, Marugame T, i wsp., *Cigarette smoking, CYP1A1 MspI and GSTM1 genotypes, and colorectal adenomas*. Cancer Res, 2000. 60(14): p. 3749-52.
151. Jacobson J S, Neugut A I, Murray T, i wsp., *Cigarette smoking and other behavioral risk factors for recurrence of colorectal adenomatous polyps (New York City, NY, USA)*. Cancer Causes Control, 1994. 5(3): p. 215-20.
152. Martinez M E, O'Brien T G, Fultz K E, i wsp., *Pronounced reduction in adenoma recurrence associated with aspirin use and a polymorphism in the ornithine decarboxylase gene*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. 100(13): p. 7859-64.
153. Sandler R S, Halabi S, Baron J A, i wsp., *A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer*. N Engl J Med, 2003. 348(10): p. 883-90.

154. Benamouzig R, Deyra J, Martin A, i wsp., *Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial*. Gastroenterology, 2003. 125(2): p. 328-36.
155. Wei J T, Mott L A, Baron J A, i wsp., *Reported use of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors was not associated with reduced recurrence of colorectal adenomas*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. 14(4): p. 1026-7.
156. Parker-Ray N, Barakat J, Roy P, i wsp., *Statin use does not prevent recurrent adenomatous polyp formation in a VA population*. Indian J Gastroenterol, 2010. 29(3): p. 106-11.
157. Bertagnolli M M, Hsu M, Hawk E T, i wsp., *Statin use and colorectal adenoma risk: results from the adenoma prevention with celecoxib trial*. Cancer Prev Res (Phila), 2010. 3(5): p. 588-96.
158. Garnett W R, *Considerations for long-term use of proton-pump inhibitors*. Am J Health Syst Pharm, 1998. 55(21): p. 2268-79.
159. Chen S, Song X, Gao X, i wsp., *Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis*. J Clin Gastroenterol, 2011. 45(2): p. 177.
160. van Soest E M, van Rossum L G, Dieleman J P, i wsp., *Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer*. Am J Gastroenterol, 2008. 103(4): p. 966-73.
161. Fossi S, Bazzoli F, Ricciardiello L, i wsp., *Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas in first-degree asymptomatic relatives of patients with colon cancer*. Am J Gastroenterol, 2001. 96(5): p. 1601-4.
162. Paspatis G A, Karamanolis D G, Vasilakaki T, i wsp., *Proliferative activity in colonic adenomas as a predictor of metachronous adenomas as assessed by proliferating cell nuclear antigen immunohistochemistry*. Am J Gastroenterol, 1995. 90(4): p. 597-602.
163. Noshirwani K C, van Stolk R U, Rybicki L A, i wsp., *Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy*. Gastrointest Endosc, 2000. 51(4 Pt 1): p. 433-7.
164. van Stolk R U, Beck G J, Baron J A, i wsp., *Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. The Polyp Prevention Study Group*. Gastroenterology, 1998. 115(1): p. 13-8.

165. Henry L G, Condon R E, Schulte W J, i wsp., *Risk of recurrence of colon polyps*. Ann Surg, 1975. 182(4): p. 511-5.
166. Saini S D, Kim H M, Schoenfeld P, *Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review*. Gastrointest Endosc, 2006. 64(4): p. 614-26.
167. Winawer S J, Fletcher R H, Miller L, i wsp., *Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale*. Gastroenterology, 1997. 112(2): p. 594-642.
168. Winawer S, Fletcher R, Rex D, i wsp., *Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence*. Gastroenterology, 2003. 124(2): p. 544-60.
169. Lieberman D, Rex A, Winawer J, i wsp., *Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. Gastroenterology, 2012. 143: p. 844-57.
170. Arditi C, Gonvers J J, Burnand B, i wsp., *Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Surveillance after polypectomy and after resection of colorectal cancer*. Endoscopy, 2009. 41(3): p. 209-17.
171. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler C M, i wsp., *Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study*. Gut, 2012. 61(11): p. 1576-82.
172. Miller H L, Mukherjee R, Tian J, i wsp., *Colonoscopy surveillance after polypectomy may be extended beyond five years*. J Clin Gastroenterol, 2010. 44(8): p. e162-6.
173. Chung S J, Kim Y S, Yang S Y, i wsp., *Five-year risk for advanced colorectal neoplasia after initial colonoscopy according to the baseline risk stratification: a prospective study in 2452 asymptomatic Koreans*. Gut, 2011. 60(11): p. 1537-43.
174. Kaminski M F, Regula J, Kraszewska E, i wsp., *Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer*. N Engl J Med, 2010. 362(19): p. 1795-803.
175. Mysliwiec P A, Brown M L, Klabunde C N, i wsp., *Are physicians doing too much colonoscopy? A national survey of colorectal surveillance after polypectomy*. Ann Intern Med, 2004. 141(4): p. 264-71.

176. Boolchand V, Olds G, Singh J, i wsp., *Colorectal screening after polypectomy: a national survey study of primary care physicians*. Ann Intern Med, 2006. 145(9): p. 654-9.
177. Schoen R E, Pinsky P F, Weissfeld J L, i wsp., *Utilization of surveillance colonoscopy in community practice*. Gastroenterology, 2010. 138(1): p. 73-81.
178. Hong S P, Kim W H, *How can the over-use of surveillance colonoscopy after polypectomy be modified?* Dig Dis Sci, 2011. 56(9): p. 2514-6.