

MARTA MUSIŃSKA, MARTA MINKIEWICZ, JUSTYNA WASIELICA-BERGER, KRYSZTIAN KIDRYCKI, KRZYSZTOF KUREK

Badania przesiewowe w profilaktyce raka jelita grubego

Screening for colorectal cancer

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

KEYWORDS

colorectal cancer, screening, colonoscopy

SUMMARY

Colorectal cancer is the second most frequently diagnosed cancer in Poland as well as in the world. In addition, this cancer is the second cause of death among oncological diseases. Genetic and environmental factors with a documented impact on the development and progression of colorectal cancer have been thoroughly investigated. Every case of colorectal cancer begins with the stage of a nonmalignant polyp, whose progression to invasive malignant tumor lasts about 10 years. This period is long enough to implement appropriate preventive action that allow early detection and treatment of pre-cancerous lesions. Colorectal cancer screening is the process of detecting polypoid lesions in asymptomatic patients with no history of cancers. Colonoscopy has the benefit of diagnostic and therapeutic tools, which allows to detect and remove of premalignant polyps in a single step approach. The aim of this work is to present the role of a screening program in the prevention of colorectal cancer.

EPIDEMIOLOGIA RAKA JELITA GRUBEGO

Zachorowalność

Rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer* – CRC) jest nowotworem złośliwym, lokalizującym się w obrębie odbytnicy i okrężnicy. Prawie 60% zachorowań na omawiany nowotwór występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstości występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania notuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz Europie Zachodniej, a najniższą w Afryce (za wyjątkiem niektórych krajów Afryki Południowej) i południowo-centralnej Azji (1). Na świecie CRC stanowi trzeci pod względem częstości występowania nowotwór złośliwy (w 2012 roku rozpoznano 1 361 000 przypadków) (2). Natomiast w Europie CRC jest najczęstszym nowotworem złośliwym (stanowi 13,6% wszystkich nowotworów złośliwych) o narastającej częstości występowania (w 2004 roku odnotowano 376 000, a w 2008 roku 463 000 nowych przypadków) (3).

W Polsce (tab. 1) CRC stanowi ok. 12% zachorowań u mężczyzn i ok. 10% zachorowań u kobiet, a każdego roku rozpoznawanych jest ok. 16 000 nowych przypadków (liczba zachorowań w 2007 roku wynosiła 14 244, a w 2011 roku już 16 126). Dane z 2015 roku są jeszcze bardziej pesymistyczne, gdyż zdiagnozowano wówczas 10 271 (12,6%)

nowych zachorowań u mężczyzn (co stanowiło wzrost zachorowań w porównaniu do 2000 roku o 70%) oraz 8186 (10,0%) nowych zachorowań u kobiet (co stanowiło wzrost zachorowań w porównaniu do 2000 roku o 37%) (4).

Obserwowany jest ponadto dynamiczny wzrost zachorowalności na raka jelita grubego, przejawiający się 4-krotnym wzrostem liczby zachorowań u mężczyzn i 3-krotnym wzrostem liczby zachorowań u kobiet w Polsce od 1980 roku. Mimo iż rak jelita grubego może wystąpić w każdym wieku, większość zachorowań (ok. 94%) występuje po 50. r.ż., a ok. 75% przypadków stwierdza się w populacji pacjentów po 60. r.ż. (5-7).

Umieralność

Nowotwory złośliwe jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 374 000 (8%) zgonów mężczyzn i 320 000 (9%) kobiet. W 2012 roku odnotowano 694 000 przypadków zgonów z powodu CRC (2). Z kolei w Polsce (tab. 2) CRC u obu płci jest drugim pod względem umieralności (po raku płuca u mężczyzn i po raku płuca i gruczołu sutkowego u kobiet) z powodu nowotworów złośliwych i powoduje ok. 12% wszystkich zgonów nowotworowych. W 2007 roku odnotowano 9372 przypadki (4231 u mężczyzn i 5141 u kobiet), a w 2011 roku 10 663 (5876 u mężczyzn i 4787 u kobiet) przypadki zgonów z powodu raka jelita grubego. W kolejnych

Tab. 1. Zachorowalność na raka jelita grubego w Polsce w latach 1980-2013 (4)

Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
1980	2288	13,2	12,4
1985	2963	16,3	15,2
1990	3451	18,6	16,7
1995	5195	27,7	23,6
2000	6078	32,4	25,5
2005	7614	41,2	29,3
2010	8685	46,6	30,2
2013	9548	51,2	31,1
Rok	Kobiety		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
1980	2432	13,3	9,4
1985	3011	15,8	10,9
1990	3462	17,7	11,8
1995	4978	25,1	15,6
2000	5566	28,0	16,2
2005	6373	32,2	17,2
2010	7115	35,8	18,1
2013	7902	39,8	18,8
Rok	Obie płcie		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
1980	4720	13,3	10,7
1985	5974	16,1	12,7
1990	6913	18,1	13,8
1995	10 173	26,4	18,9
2000	11 644	30,1	20,1
2005	13 987	36,7	22,2
2010	15 800	41,0	23,1
2013	17 450	45,3	23,9

Współczynnik surowy zachorowalności – liczba przypadków zgłaszanych po raz pierwszy w określonym roku kalendarzowym w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców; współczynnik standaryzowany zachorowalności – określa, ile zachorowań wystąpiłoby w określonej populacji (w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była analogiczna jak struktura wieku populacji przyjętej za standard

Tab. 2. Umieralność z powodu raka jelita grubego w Polsce w latach 1965-2013 (4)

Rok	Mężczyźni		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
1965	961	6,3	7,2
1970	1280	8,1	8,5
1975	1717	10,3	10,0
1980	2186	12,6	11,7
1985	2735	15,1	13,9
1990	3160	17,0	15,1
1995	3665	19,5	16,5
2000	4373	23,3	18,0
2005	4959	26,9	18,8
2010	5959	32,0	20,0
2013	6222	33,4	19,3
Rok	Kobiety		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
1965	1125	6,9	6,1
1970	1476	8,8	6,9
1975	1923	11,0	7,8
1980	2369	13,0	8,8
1985	2803	14,7	9,7
1990	3179	16,27	10,23
1995	3703	18,69	11,00
2000	4144	20,86	11,01
2005	4500	22,84	10,77
2010	4861	24,47	10,43
2013	5074	25,54	10,23
Rok	Obie płcie		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
1965	2086	6,6	6,5
1970	2756	8,5	7,6
1975	3640	10,6	8,7
1980	4555	12,8	10,0
1985	5538	14,9	11,4
1990	6339	16,6	12,2

Tab. 2. c.d.

Rok	Obie płcie		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
1995	7368	19,1	13,3
2000	8517	22,0	13,9
2005	9459	24,8	14,0
2010	10 820	28,1	14,3
2013	11 296	29,3	14,0

Współczynnik surowy umieralności – liczba zgonów w określonym roku kalendarzowym w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców; współczynnik standaryzowany umieralności – określa, ile zgonów wystąpiłoby w określonej populacji (w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była analogiczna jak struktura wieku populacji przyjętej za standard

latach odnotowano dynamiczny wzrost śmiertelności z powodu CRC i w 2015 roku stwierdzono 6827 (12,3%) zgonów u mężczyzn (wzrost o 57% w porównaniu do 2000 roku) oraz 5332 (11,8%) zgony kobiet (wzrost o 22% w porównaniu do 2000 roku) (4).

Od 1980 roku liczba zgonów z powodu raka jelita grubego wzrosła 6-krotnie u mężczyzn i 4-krotnie u kobiet (5, 8, 9). Większość zgonów (ponad 80%) z powodu CRC występuje po 60. r.ż. Ryzyko zgonu z powodu CRC wzrasta wraz z wiekiem, począwszy od 6. dekadzie życia, i najwyższe wartości osiąga po 80. r.ż. Najwięcej zgonów u mężczyzn stwierdza się w 8. dekadzie życia, natomiast u kobiet w 9. dekadzie życia (7).

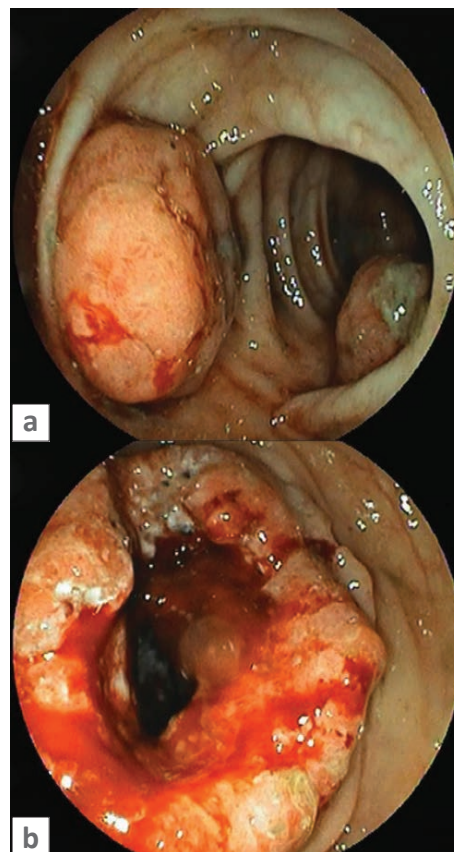
Przeżycia

Rak jelita grubego należy do nowotworów o względnie dużej przeżywalności. Wśród polskich pacjentów z rozpoznaniem CRC jednoroczne wskaźniki przeżyć wynosiły 70,1% u mężczyzn i 68,6% u kobiet (lata 2000-2002). W latach 2003-2005 wskaźniki przeżyć jednorocznych uległy poprawie do 72,4% (wśród mężczyzn) oraz do 70,8% (wśród kobiet). Analizując przeżycia 5-letnie wśród polskich pacjentów z rozpoznaniem CRC w ciągu pierwszej dekady XXI (lata 2000-2002 vs. lata 2003-2005), zaobserwowano nieznaczny wzrost u mężczyzn z 43,3 do 47,6%, natomiast u kobiet z 44,1 do 49,1% (7).

W ciągu nadchodzących 15 lat należy spodziewać się znacznego wzrostu zachorowań na CRC nawet o ok. 40% u mężczyzn i o ok. 20% u kobiet. Przyczynami przedstawionych powyżej prognoz są postępujące starzenie się populacji polskiej oraz obserwowane obecnie trendy zachorowalności. Przewidywana liczba zachorowań na raka jelita grubego w 2025 roku wyniesie ogółem 24 600 (15 500 u mężczyzn i 9100 u kobiet). Największy wzrost zachorowań nastąpi przypuszczalnie u mężczyzn po 65. r.ż., w której to grupie liczba zachorowań zwiększy się nawet do 11 000 (10).

PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA RAKA JELITA GRUBEGO

Większość (ok. 85%) przypadków raków jelita grubego stanowią gruczolakoraki (*adenocarcinoma*), powstające przeważnie z gruczolaków (*adenoma*) lub rzadziej z polipów ząbkowanych. Morfologicznie mogą przybierać formę polipowatą, zawierającą utkanie histopatologiczne gruczolakoraka (ryc. 1a, b) lub też występować w postaci egzofitycznej, szerzącej się powierzchniowo infiltracji, często zwięzającej światło jelita grubego. Proces transformacji gruczolaka, występującego przeważnie w formie niewielkiego polipa utworzonego z komórek nabłonka jelita grubego do raka, trwa zwykle 10-15 lat. W większości polipów ogniska dysplazji powstają na skutek niestabilności chromosomowej i/lub satelitarnej, niemniej jednak w przypadku ok. 15% polipów zachodzą hipermutacje somatyczne (ok. 700), prowadzące do transformacji gruczolaków do gruczolakoraka (11). Przedstawiona powyżej sekwencja patogenetyczna w większości przypadków (ok. 75%) jest procesem sporadycznym, na który nie wpływają uwarunkowania genetyczne. Pozostałe



Ryc. 1a, b. Rak jelita grubego: a) w obrazie kolonoskopowym widoczne dwie struktur polipowate, zawierające utkanie histopatologiczne gruczolakoraka; b) w obrazie kolonoskopowym widoczna egzofityczna infiltracja (w utkanie histopatologicznym – gruczolakorak), zwięzająca światło jelita grubego

Źródło: archiwum Kliniki Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, UMB

przypadki występują u pacjentów z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku CRC (ok. 20%) lub wynikają z mutacji pojedynczych genów (ok. 5%).

Dotychczas scharakteryzowano liczne czynniki ryzyka warunkujące progresję gruczolaków do CRC, jak również czynniki protekcyjne zmniejszające ryzyko wystąpienia omawianego nowotworu (tab. 3). Spośród tzw. niemodyfikowalnych czynników ryzyka CRC najważniejszą rolę odgrywa wiek. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że większość CRC występuje u osób po 50. r.ż., natomiast na podstawie badań autopsyjnych stwierdzono znamienne wyższy odsetek zmian polipowatych w jelicie grubym po 50. r.ż. (12). U kobiet tendencja do zależnego od wieku wzrostu zachorowań na CRC nie jest tak wyraźna jak w przypadku mężczyzn, niemniej jednak płeć żeńska związana jest z większym odsetkiem występowania CRC oraz zmian polipowatych w proksymalnej części jelita grubego (2). Na częstość występowania CRC wpływa ponadto pochodzenie etniczne. Afroamerykanie charakteryzują się wyższą w porównaniu do populacji kaukaskiej częstością zachorowania na CRC, podczas gdy u pacjentów pochodzenia latynoamerykańskiego CRC występuje rzadziej (13). W krajach o niskim statusie socjoekonomicznym odsetek występowania CRC jest niższy niż w krajach rozwiniętych, aczkolwiek śmiertelność z powodu tego nowotworu jest wyższa (2).

Istotną rolę w patogenezie CRC odgrywają czynniki genetyczne. Krewny pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) pacjenta, u którego zdiagnozowano CRC poniżej 60. r.ż., ma dwukrotnie wyższe ryzyko rozwoju tego nowotworu, a w przypadku kilku krewnych pierwszego stopnia z CRC ryzyko to jest aż czterokrotnie wyższe niż w populacji ogólnej (14). Ponadto, ok. 5% CRC jest uwarunkowanych genetycznie. W przebiegu rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (ang. *familial adenomatous polyposis* – FAP), uwarunkowanej dziedziczną autosomalnie dominującą mutacją genu *APC* oraz dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością (zespół Lyncha), ryzyko

wystąpienia CRC wynosi 100%. Powyższe informacje uzasadniają konieczność intensywniejszego skriningu w kierunku CRC u pacjentów, u których stwierdzono przypadki tego nowotworu w rodzinie w porównaniu do populacji ogólnej (15).

Spośród innych niemodyfikowalnych czynników ryzyka CRC wymieniane są nieswoiste zapalenia jelit (ang. *inflammatory bowel disease* – IBD), tj. wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna jelita grubego, które zwiększają ryzyko wystąpienia CRC trzykrotnie, jak również cukrzyca oraz mutacje genu *BRCA* (16, 17).

Zmienność geograficzna występowania nowotworów jelita grubego oraz wyniki badań prowadzonych na migrantach dowodzą, iż kluczową rolę w etiologii nowotworów jelita grubego odgrywają czynniki związane ze stylem życia.

Opisano ponadto liczne tzw. modyfikowalne czynniki ryzyka CRC. Spośród nich istotną rolę odgrywa dieta zawierająca czerwone mięso oraz przetworzone mięso, z niską zawartością owoców i warzyw (18). W październiku 2015 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) uznała wysoką zawartość mięsa w diecie za czynnik karcinogeny (19). Opublikowano ponadto dane potwierdzające zależność pomiędzy występowaniem CRC a dietą niskobłonnikową (20). Do innych modyfikowalnych czynników ryzyka CRC zaliczane są: otyłość, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, niewystarczająca aktywność fizyczna oraz niedobór wapnia w diecie (17, 21-23).

Do potencjalnych czynników zapobiegających występowaniu CRC zaliczane są niektóre leki, m.in. kwas acetylosalicylowy (aspiryna). Wykazano, że stosowanie aspiryny w małych dawkach profilaktycznych wiąże się z 20% redukcją wystąpienia CRC i zależnej od nowotworu śmiertelności po 20 latach stosowania, przy czym efekt ten widoczny jest dopiero po 10 latach stosowania leku (24). Niemniej jednak, wytyczne United States Preventive Services Task Force (USPSTF) zalecają stosowanie małych dawek aspiryny w prewencji CRC u pacjentów pomiędzy 50. a 59. r.ż.,

Tab. 3. Czynniki ryzyka oraz czynniki protekcyjne CRC (2)

Niemodyfikowalne czynniki ryzyka CRC	Modyfikowalne czynniki ryzyka CRC	Czynniki protekcyjne CRC
<ul style="list-style-type: none"> - wiek - płeć - przynależność etniczna - wywiad rodzinny - zespoły polipowatości - wywiad gruczolaków - nieswoiste zapalenia jelita - cukrzyca - mutacje genu <i>BRCA</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - czerwone mięso - przetworzone mięso - otyłość - palenie tytoniu - nadużywanie alkoholu 	<p>Potwierdzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywność fizyczna - suplementacja wapnia - kwas acetylosalicylowy - terapia hormonalna <p>Przypuszczalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - owoce i warzywa - błonnik <p>Niepotwierdzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antyoksydanty - witaminy z grupy B - witamina D - kwas foliowy

CRC – rak jelita grubego

obciążonych dziesięcioletnim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych > 10%, z przewidywaną długością życia > 10 lat, z niskim ryzykiem krwawień oraz wyrażających chęć codziennego stosowania aspiryny przez co najmniej 10 lat (25). W profilaktyce CRC oceniono ponadto zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej, antyoksydantów, kwasu foliowego oraz witamin z grupy B (B_6 i B_{12}), aczkolwiek wyniki badań nie potwierdziły korzyści z ich stosowania w zapobieganiu CRC (2).

ZASADNOŚĆ BADAŃ PRZESIEWOWYCH W PROFILAKTYCE RAKA JELITA GRUBEGO

Rak jelita grubego bardzo rzadko daje dolegliwości we wczesnej fazie rozwoju. Charakter CRC nie sprzyja jego wczesnemu wykrywaniu wyłącznie na podstawie objawów klinicznych, gdyż pacjent najczęściej nie zauważa żadnych niepokojących symptomów. Niemniej jednak, CRC wpisuje się w obszar wyznaczony przez WHO już 1968 roku dotyczący wszystkich badań skriningowych, czyli medycznych działań profilaktycznych, zlecanych pacjentom bezobjawowym (26). Wieloletnie występowanie zmian przednowotworowych w postaci łagodnych polipów gruczolakowatych lub ząbkowanych oraz możliwość ich skutecznego leczenia endoskopowego, jak też dobrze poznany naturalny przebieg choroby dodatkowo uzasadniają prowadzenie programu badań przesiewowych CRC (5). Wykrycie CRC we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego umożliwia krótsze i mniej agresywne leczenie, wysoki odsetek całkowitych wyleczeń oraz spadek umieralności zależnych od nowotworu (27). Wykazano, że endoskopowe usuwanie polipów jelita grubego obniża częstość występowania i śmiertelność z powodu CRC (28). Wykrywanie zmian polipowatych we wczesnym etapie daje pacjentom szansę na zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jelita grubego nawet o 75-90%. W USA w porównaniu do lat 80. XX wieku zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania i śmiertelności z powodu CRC o prawie 50%, co niewątpliwie częściowo wynikało z wprowadzenia programu badań przesiewowych (29).

BADANIA DIAGNOSTYCZNE W PROFILAKTYCE RAKA JELITA GRUBEGO

Badania przesiewowe ukierunkowane na wczesne wykrywanie raka jelita grubego podzielono na dwie główne grupy. Pierwszą z nich są testy, w których analizowana jest próbka materiału biologicznego pacjenta (kał, krew). Druga grupa to badania oceniające bezpośrednio jelito grube, tj. badania obrazowe i endoskopowe. Spośród wszystkich badań złotym standardem pozostaje kolonoskopia, która jest badaniem diagnostyczno-terapeutycznym. Obecnie coraz powszechniej uważa się, iż kolonoskopia powinna stanowić podstawowe badanie przesiewowe w kierunku wczesnego wykrywania CRC, gdyż nieprawidłowe wyniki innych testów (np. badania kału na krew utajoną czy też badań obrazowych) kwalifikują pacjenta do wykonania kolonoskopii.

Badania nieinwazyjne

Badania przesiewowe, analizujące próbkę materiału biologicznego pacjenta, są badaniami nieinwazyjnymi. W 2016 roku Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) zaaprobowała test oceniający obecność metylacji DNA w regionie promotorowym genu SEPT9_v2. U chorego na CRC występuje swoista reakcja chemiczna polegająca na metylacji DNA genu septyny 9. Produkt tej reakcji nie jest wykrywany we krwi obwodowej u osób zdrowych. Wykrycie metylowanego genu septyny 9 za pomocą testu Epi proColon (Polymedco Cancer Diagnostic Products, Cortland, Manor, NY) świadczy o możliwości zachorowania na CRC, gdyż nawet na najwcześniejszym etapie rozwoju CRC materiał genetyczny nowotworu może być wykryty we krwi obwodowej. Niemniej jednak wykazano, iż czułość omawianego testu wynosi tylko 48% i z tego powodu nie może być wiarygodnym testem skriningowym (30).

Badania krwi utajonej w kale (ang. *faecal occult blood test* – FOBT) służą do wykrycia obecności krwi niewidocznej makroskopowo i stanowią najmniej inwazyjną, najtańszą oraz najczęściej wykonywaną metodę przesiewową wczesnego wykrywania CRC (31). Czułość FOBT w wykrywaniu CRC zbliżona jest do kolonoskopii, aczkolwiek FOBT nie pozwalają na wykrywanie wczesnych zmian polipowatych, nawet zaawansowanych gruczolaków, przez co ustępują kolonoskopii (32). Ponadto, wydalanie krwi z kałem może wystąpić, oprócz CRC, w przebiegu wielu chorób, m.in. choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, chorób zapalnych jelit, uchyłkowatości jelita grubego, nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego, a nawet guzków krwawniczych. Należy też zaznaczyć, że nawet u zdrowych osób wydalanie krwi z kałem może wynosić do 1,5 ml na dobę. Powyższe czynniki mogą przyczyniać się do występowania fałszywie dodatnich wyników FOBT, nie zawsze świadczących o obecności CRC (33). W zależności od metod pomiarowych wyróżnia się trzy typy FOBT: testy chemiczne, testy immunochromatograficzne oraz test DNA (34). Do testów chemicznych zalicza się test gwajakowy (ang. *guaiac faecal occult blood test* – gFOBT) oraz test 3,3'-5,5'-benzydynamy. Test gFOBT wykrywa aktywność pseudoperoksydazową hemu. Przy obecności hemu w badanej próbce kału kwas gwajakowy ulega utlenieniu przez nadtlenek wodoru, będący składnikiem zestawu odczynników, do błękitu gwajakowego. O pozytywnym wyniku testu świadczy zmiana zabarwienia na niebieską (35). Test gFOBT obarczony jest wysokim odsetkiem wyników fałszywie dodatnich, dlatego też aby zwiększyć jego wiarygodność zalecane jest pobranie próbek kału z trzech kolejnych wypróżnień. Ponadto, nie jest swoisty dla hemoglobiny ludzkiej, dlatego też przed wykonaniem testu należy wyeliminować z diety pacjenta mięso oraz niektóre warzywa na 2 do 7 dni, gdyż gFOBT wykrywa hem pochodzenia zwierzęcego (obecny w mięsie), a zielone warzywa zawierają chlorofil, który wykazuje aktywność pseudoperoksydazową. Ponadto, fałszywie dodatnie wyniki stwierdza się po zastosowaniu niektórych leków, jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, witamina C, suplementy

żelaza, oraz spożywaniu takich pokarmów, jak: marchew, brokuły, kabaczek, figi, chrzan, melony, owoce cytrusowe czy pomidory. Powyższe restrykcje dietetyczne są często trudne do wdrożenia przez pacjentów i z tego względu swoistość gFOBT wynosi tylko ok. 50% (36). Za pomocą testu 3,3-5,5-benzodynowego wykrywany jest hem, pochodzący z wolnej hemoglobiny, zlizowanych erytrocytów oraz mioglobiny, który katalizuje reakcję utleniania wskaźnika (3,3--5,5-tetrametylobenzodyny). W obecności hemu wskaźnik zmienia barwę na zielono-niebieską, co świadczy o dodatnim wyniku testu. Przed wykonaniem tego testu pacjent powinien wyeliminować z diety czerwone mięso, zielone warzywa i owoce cytrusowe oraz odstawić w miarę możliwości przyjmowane leki na 3 dni przed badaniem (35).

Jakościowy test immunochemiczny/immunochromatograficzny (ang. *faecal immunochemical test* – FIT) wykrywa swoiście ludzką globinę, która jest składnikiem hemoglobiny, wykorzystując reakcję antygen-przeciwciała (37). Do zalet FIT należą łatwość przeprowadzenia badania (pobierana jest jedna próbka kału) oraz brak konieczności restrykcji dietetycznych, gdyż brak jest interferencji ze strony hemoglobin pochodzenia zwierzęcego (38). Natomiast ograniczeniem FIT jest diagnostyka krwawień pochodzących wyłącznie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, gdyż globina pochodząca z górnego odcinka przewodu pokarmowego ulega strawieniu podczas pasażu przez przewód pokarmowy i nie jest wykrywana za pomocą FIT (39). Powyżej scharakteryzowane zjawisko nie ogranicza jednak możliwości wykorzystania FIT w badaniach skriningowych w kierunku CRC.

Dotychczas przeprowadzone badania, w których porównano swoistość i czułość dostępnych testów FOBT w przypadku badań przesiewowych CRC, wykazały przewagę FIT nad testami chemicznymi (40). W badaniu oceniającym 5841 pacjentów z grupy ryzyka CRC porównano gFOBT vs. FIT i wykazano, że za pomocą FIT wykryto 81,8% osób z inwazyjnym CRC. Przeciwnie, za pomocą gFOBT wykrywalność wynosiła tylko 64,3%. Ponadto, swoistość powyższych testów dla CRC wynosiła odpowiednio 96,9% (dla FIT) i 90% (dla gFOBT) (41). W innym badaniu porównano 6 różnych dostępnych na rynku testów FIT z testem gFOBT. W ocenionej grupie 1319 pacjentów obciążonych ryzykiem CRC swoistość testu FIT wynosiła 97%, a dla testu gFOBT – 95%, podczas gdy czułość diagnostyczna wynosiła 50% dla testu FIT oraz 30% dla gFOBT (42). W badaniu porównującym dwa testy chemiczne, tj. gwajakowy i 3,3-5,5-TMB, wykazano przewagę gFOBT zarówno pod względem swoistości, jak i czułości, aczkolwiek pacjenci preferowali test z TMB, uznając go za łatwiejszy do wykonania i bardziej komfortowy (43). Obecnie zalecanym testem przesiewowym do wczesnego wykrywania CRC jest test FIT wykonywany raz do roku. Należy jednak podkreślić, że większość międzynarodowych zaleceń traktuje FIT jako badanie wstępne, a zdiagnozowanie raka jelita grubego wymaga przeprowadzenia badań dodatkowych, takich jak endoscopia dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

Badanie DNA w kale (ang. *faecal DNA test*) jest najnowszą nieinwazyjną metodą diagnostyczną CRC. Pozwala na

wykrycie w kale pacjentów obecności hipermetylowanych genów wimentyny, *Sfrp2* (ang. *secreted frizzled related protein 2*), septyny 9 oraz białka morfogenetycznego kości (BMP3), które są charakterystyczne dla CRC (44-46). W badaniach oceniających zastosowanie badania DNA w kale wykazano, że panele markerów charakteryzują się czułością wynoszącą 75-91% w przypadku CRC oraz 44-85% w przypadku gruczolaków, natomiast swoistość testu wynosi 82-96%. Również w prospektywnym badaniu obejmującym 9989 pacjentów wykazano, że badanie DNA w kale z wykorzystaniem testu Cologuard (jedynego testu DNA zaaprobowanego przez FDA) wiąże się z wyższą czułością niż FIT, wynoszącą 92% (w przypadku CRC) i 42% (w przypadku zaawansowanych gruczolaków (47, 48).

Badania obrazowe

Badanie kontrastowe z barytem

Badanie kontrastowe z barytem należy do badań obrazowych jelita grubego, które polega na doodbytniczym podaniu środka cieniującego (papkii barytowej), a następnie insuflacji powietrza do okrężnicy. W prospektywnym badaniu porównującym skuteczność badania kontrastowego z barytem do kolonoskopii, przeprowadzonym w grupie 580 pacjentów, wykazano, że za pomocą omawianego badania można uwidocznic 39% gruczolaków rozpoznanych podczas kolonoskopii (49). W innym badaniu, przeprowadzonym w grupie 614 pacjentów, stwierdzono, że badanie kontrastowe z barytem charakteryzuje się znacznie niższą czułością w wykrywaniu polipów > 10 mm (odpowiednio 48 vs. 98%) oraz polipów 6-9 mm (odpowiednio 35 vs. 99) (50). Z uwagi na niską czułość, badanie kontrastowe z barytem obecnie nie znajduje zastosowania jako badanie profilaktyczne wczesnego wykrywania CRC.

Wirtualna kolonoskopia (kolonografia)

Kolonografia jest badaniem obrazowym mającym na celu wykrycie wczesnych postaci CRC oraz stanów przedrakowych. Niewątpliwą zaletą kolonografii jest jej nieinwazyjny charakter, aczkolwiek badanie to nie pozwala na pobranie biopsji do badania histopatologicznego, jak również na interwencje terapeutyczne (np. polipektomia). W badaniach prospektywnych, przeprowadzonych w grupach pacjentów asymptomatycznych, obciążonych średnim (n = 1233 pacjentów) oraz wysokim (n = 2531 pacjentów) ryzykiem wystąpienia CRC wykazano, że kolonografia charakteryzuje się czułością i swoistością wynoszącą odpowiednio 90-94 i 86-96% w wykrywaniu gruczolaków > 10 mm oraz 78-89 i 80-90% w przypadku gruczolaków > 6 mm (51, 52). Cytowane powyżej wyniki wskazują, że kolonografia, z uwagi na czułość i swoistość, może stanowić alternatywę wobec kolonoskopii jako badanie skriningowe CRC. Należy jednak pamiętać, że stwierdzenie podczas kolonografii zmian sugerujących polipy > 6 mm stanowi wskazanie do tradycyjnego badania endoskopowego dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Wykonanie kolonografii jako badania przesiewowego w kierunku CRC zalecane jest co 5 lat.

Badania endoskopowe

Sigmoidoskopia

Sigmoidoskopia jest badaniem endoskopowym pozwalającym na bezpośrednią wizualizację błony śluzowej odbytnicy i dystalnej części okrężnicy (do okolicy zagięcia śledzionowego). Jest badaniem inwazyjnym, aczkolwiek powikłania sigmoidoskopii występują bardzo rzadko (perforacja średnio 1/10 000, a krwawienie 2/10 000 badań) (31). Ponadto, do zalet sigmoidoskopii w porównaniu do kolonoskopii zaliczają się krótszy czas badania oraz mniejszy ból i dyskomfort odczuwany przez pacjenta, a w niektórych krajach (np. w Kanadzie) badanie może być wykonane przez wykwalifikowany personel pielęgniarski (53). Przeprowadzono dotychczas cztery randomizowane badania obejmujące łącznie 458 002 pacjentów w wieku 50-74 lat, oceniające skuteczność sigmoidoskopii jako badania skriningowego do wykrywania CRC. Wykazano, że nawet jednorazowe wykonanie sigmoidoskopii obniża częstość występowania CRC o 18-23%, a śmiertelność zależną od tego nowotworu o 26-31% w porównaniu do pacjentów niepoddanych żadnemu testowi przesiewowemu (54-57). Interesujące, że wykonanie oprócz sigmoidoskopii dodatkowo testu FIT nie wpływało na dalszą redukcję częstości występowania ani na śmiertelność związaną z CRC. Mimo iż większość przypadków CRC dotyczy dystalnych odcinków jelita grubego, wczesne zmiany przednowotworowe występują również w proksymalnych częściach okrężnicy, niedostępnych ocenie podczas sigmoidoskopii. Dlatego też badanie to nie może być uznane za wystarczająco skuteczny skrining CRC.

Kolonoskopia

Kolonoskopia jako jedyne badanie umożliwia precyzyjną, bezpośrednią oraz pełną wizualizację błony śluzowej jelita grubego (odbytnicy oraz wszystkich odcinków okrężnicy). Możliwość wykorzystania kolonoskopii jako badania przesiewowego w kierunku wykrywania wczesnego CRC została dostrzeżona już w 1988 roku, a obecnie badanie to jest złotym standardem w skriningu CRC, jak również wymaganym badaniem uzupełniającym przy dodatnim wyniku którejkolwiek z pozostałych metod diagnostycznych. Na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych wykazano, że kolonoskopia zmniejsza częstość występowania CRC o 50-77% oraz śmiertelność związaną z tym nowotworem o 31-90%. Powyższe dane statystyczne uzyskano na podstawie wyników badań kohortowych oraz badań typu *case-control*, obejmujących łącznie 224 369 pacjentów w wieku 22-90 lat (58-63). Wykazano ponadto przewagę kolonoskopii nad sigmoidoskopią w wykrywaniu CRC w proksymalnych odcinkach okrężnicy, co wynika z zasięgu obu przedstawionych badań. Mimo iż kolonoskopia, w porównaniu do FIT, charakteryzuje się podobnym odsetkiem wykrywania CRC, wykazano jej przewagę nad FIT w wykrywaniu zaawansowanych gruczolaków (64). Wytyczne i rekomendacje zalecają wykonywanie kolonoskopii przesiewowej w interwałach dziesięcioletnich przy

ujemnym wyniku pierwszego badania. Udowodniono bowiem, iż w okresie obserwacji, wynoszącym 5 lat od pierwszego negatywnego badania przesiewowego, nie stwierdza się CRC, zaawansowane gruczolaki występują w przypadku 1-2,4%, a pozostałe gruczolaki w 16-27% (65-67). Wyniki pozostałych badań sugerują, że redukcja zachorowań na CRC po negatywnej kolonoskopii przesiewowej utrzymuje się w okresie obserwacji ok. 10-20 lat (59, 62, 68). Kolonoskopia jest badaniem najbardziej inwazyjnym, obciążonym największym ryzykiem powikłań. Do najpoważniejszych zdarzeń niepożądanych występujących podczas kolonoskopii przesiewowych należą: perforacja jelita grubego (4/10 000 badań), krwawienie (8/10 000 badań) oraz powikłania ze strony układu krążenia, np. zaburzenia rytmu serca (4,9/1000 badań). Trzeba jednak podkreślić, że powikłania podczas kolonoskopii przesiewowych występują znamienne częściej u osób starszych, obciążonych chorobami współistniejącymi, jak też w przypadku wykonywania zabiegów endoskopowych, np. polipektomii (69, 70). Mimo iż kolonoskopia stanowi złoty standard diagnostycznych w profilaktyce CRC, jest badaniem subiektywnym. Z tego też względu opracowano liczne tzw. wskaźniki jakości kolonoskopii, mające na celu zwiększenie skuteczności omawianego badania we wczesnym wykrywaniu CRC. Do najczęściej stosowanych wskaźników jakości kolonoskopii należą odsetek intubacji kątnicy (świadczący o kompletności badania), czas wycofywania kolonoskopu oraz wskaźnik wykrywalności gruczolaków (ang. *adenoma detection rate* – ADR). Wyniki opublikowanych badań wskazują, że krótszy czas wycofywania endoskopu oraz niższy wskaźnik ADR korelują z większą śmiertelnością związaną z CRC, a podczas kolonoskopii przesiewowych nawet 2-12% gruczolaków > 10 mm może zostać nierozpoznanych (73, 74). Powyższe wyniki wyraźnie wskazują, że aby kolonoskopia stanowiła optymalną metodę skriningową CRC, powinna być wykonana dokładnie z zachowaniem określonych standardów jakości.

ORGANIZACJA BADAŃ PRZESIEWOWYCH W PROFILAKTYCE RAKA JELITA GRUBEGO NA ŚWIECIE

Porównanie dostępnych testów przesiewowych służących do wczesnego wykrywania CRC zestawiono w tabelach 4 i 5.

Programy badań przesiewowych wczesnego wykrywania CRC stanowią istotny element polityki prozdrowotnej wielu krajów w Europie i na świecie. Zasady prowadzenia profilaktyki regulują wytyczne towarzystw naukowych, m.in. American Cancer Society (ACS), American College of Radiology (ACR) oraz United States Multi-Society Task Force (USMSTF), które jako preferowany test skriningowy sugerują badanie obrazowe – kolonografię, sigmoidoskopię lub kolonoskopię (2). Natomiast wytyczne American College of Gastroenterology (ACG) jako badanie przesiewowe z wyboru jednoznacznie wskazują kolonoskopię. W przypadku niechęci pacjenta do poddania się kolonoskopii skriningowej,

Tab. 4. Porównanie dostępnych metod badań przesiewowych CRC (2)

Rodzaj testu	Zalety	Wady
Badania stolca	Nieinwazyjne Brak powikłań	Niska czułość w wykrywaniu polipów Krótki interwał pomiędzy kolejnymi badaniami
gFOBT	Najtańsze	Wymagane 3 próbki Restrykcje dietetyczne
FIT DNA w stolcu	Wymagana jedna próbka Wymagana jedna próbka	Wyniki fałszywie dodatnie Najdroższe
Badania obrazowe	Wykrywanie polipów	Konieczność przygotowania jelita do badania Konieczność insuflacji powietrza do jelita
Badanie z barytem	Nieinwazyjne	Niska czułość Ekspozycja na promieniowanie
Kolonografia	Nieinwazyjne Możliwość obrazowania całego jelita	Ekspozycja na promieniowanie
Sigmoidoskopia	Duża czułość w wykrywaniu polipów Możliwość polipektomii w dystalnej części jelita Niski odsetek powikłań	Możliwość obrazowania tylko dystalnej części jelita
Kolonoskopia	Nie wymaga znieczulenia Duża czułość w wykrywaniu polipów Możliwość polipektomii w całym jelicie Długi interwał pomiędzy kolejnymi badaniami „Złoty standard”	Większy odsetek powikłań Często wymaga znieczulenia

Tab. 5. Porównanie czułości i swoistości dostępnych testów skriningowych w diagnostyce CRC oraz gruczolaków jelita grubego (2)

Rodzaj testu	Czułość		Swoistość	
	CRC	Gruczolaki	CRC	Gruczolaki
gFOBT	62-79%	20-41%	87-96%	91%
FIT	73-88%	22-40%	91-96%	91-97%
DNA w stolcu	92%	42%	84%	87%
Kolonografia	96%	67-94%	99-100%	86-98%
Sigmoidoskopia	> 95%	70%	99-100%	99-100%
Kolonoskopia	> 95%	89-98%	99-100%	99-100%

preferowanym testem nieinwazyjnym według wytycznych ACG powinien być FIT (73).

Dyskusyjne pozostaje określenie interwału pomiędzy kolejnymi badaniami w zależności od wybranego testu przesiewowego. Aktualne wytyczne i rekomendacje zalecają, aby kolonoskopię powtarzać co 10 lat, kolonografię co 5 lat, FIT co rok, natomiast sigmoidoskopię co 10 lat, łącznie z corocznym wykonaniem FIT (34, 74). Kolejną kwestią sporną jest ustalenie wieku, w jakim pacjent powinien poddać się badaniom profilaktycznym. W naturalnym przebiegu CRC stwierdza się rozwój zmian polipowatych po 50. r.ż. i z tego względu większość wytycznych zaleca rozpoczęcie badań przesiewowych u pacjentów po 50. r.ż. Wytyczne International Agency for Research on Cancer (IARC) zalecają rozpoczęcie skriningu po ukończeniu 45. r.ż. Górną granicę wieku kwalifikującego pacjenta do programu badań przesiewowych wytyczne IARC określają na 80. r.ż., natomiast rekomendacje Canadian Task

Force na 74. r.ż. (2, 53). W przypadku zaleceń pozostałych towarzystw naukowych górna granica wieku nie zostaje określona, aczkolwiek przyjmuje się, że badania skriningowe powinny być prowadzone nie dłużej niż do 10 lat przed planowaną długością życia pacjenta. Wykazano, że nawet do 25% pacjentów poddanych kolonoskopii przesiewowej ma szacowaną długość życia < 10 lat. W takich przypadkach badanie przesiewowe wydaje się być niecelowe, gdyż ryzyko z nim związane przewyższa potencjalne korzyści, jakie pacjent może zyskać (75).

Programy badań przesiewowych wczesnego wykrywania CRC są kosztowne, niemniej jednak porównując cenę ich przeprowadzenia do kosztów leczenia zaawansowanego CRC, uznano, że w perspektywie długoterminowej ich wdrażanie przynosi wymierne korzyści ekonomiczne. Takie wnioski wyciągnięto, analizując koszty m.in. w USA, Danii, Norwegii, Wielkiej Brytanii, Hong Kongu, Tajwanie,

Singapurze czy Korei Południowej (76). Z kolei dane z niektórych krajów azjatyckich oraz Afryki Subsaharyjskiej wskazują na niedostateczne finansowanie zarówno leczenia CRC, jak i badań profilaktycznych. W ostatnich latach obserwuje się narastające zainteresowanie społeczeństwa badaniami przesiewowymi CRC. W 2013 roku w USA badaniom przesiewowym poddało się 58% kwalifikowanych pacjentów, z czego większość poddało się kolonoskopii (61,7%) oraz badaniom kału na krew utajoną (10,4%) (77, 78). Przeciwnie, w Kanadzie, z uwagi na długi czas oczekiwania na kolonoskopię przesiewową, najczęściej wykonywanym testem przesiewowym jest gFOBT lub FIT (53).

ORGANIZACJA BADAŃ PRZESIEWOWYCH W PROFILAKTYCE RAKA JELITA GRUBEGO W POLSCE

Zgodnie z zaleceniem Rady Unii Europejskiej z 2003 roku wiele krajów europejskich, w tym Polska, wdrożyło program badań przesiewowych wczesnego wykrywania nowotworów złośliwych (78). Jednym z zadań Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych (NPZChN) (regulowanym od 2005 roku na mocy ustawy) jest Program Badań Przesiewowych wczesnego wykrywania raka jelita grubego (79). Program finansowany jest przez Ministerstwo Zdrowia. Początkowo prowadzony był wyłącznie tzw. przesiew oportunistyczny, w którym pacjent zgłaszał się na badanie z własnej woli do wybranego przez siebie ośrodka. Od 2012 roku prowadzony jest ponadto tzw. przesiew aktywny (zapraszany), polegający na zaproszeniu pacjentów do badania wraz ze wskazaniem ośrodka wykonującego badania.

Z ekonomicznego punktu widzenia badania skringowe CRC dają oszczędności, gdyż leczenie zaawansowanej postaci tego nowotworu jest drogie. Mimo iż na świecie dostępnych jest kilka metod diagnostycznych, szczególnie scharakteryzowanych powyżej, to w Polsce kolonoskopia została wybrana jako badanie przesiewowe, stanowi ona bowiem jedyną metodę umożliwiającą kompletną diagnostykę, a nawet postępowanie terapeutyczne w czasie jednej procedury. Wszystkie pozostałe badania skringowe wymagają wykonania wstępnego testu nieinwazyjnego, a następnie kolonoskopii w przypadku stwierdzenia wyniku dodatniego. Takie postępowanie może stanowić problem organizacyjny, jak też zniechęcić pacjenta, który zobligowany jest do wykonania kilku badań diagnostycznych. Ponadto kolonoskopię skringową wykonuje się w zależności od wieku pacjenta raz na 10 lat lub nawet jednorazowo, a większość pozostałych testów wymaga systematycznego powtarzania, często co 1-2 lata (80).

Kolonoskopii w ramach programu badań przesiewowych może poddać się każdy pacjent w wieku 50-65 lat, który nie zgłasza tzw. objawów alarmowych ze strony przewodu pokarmowego (takich jak: krwawienie, zmiana rytmu wypróżnień, niezamierzona utrata masy ciała czy niedokrwiłość o niejasnej etiologii). Możliwość skorzystania z badania przesiewowego przysługuje ponadto bezobjawowym

pacjentom w wieku 40-49 lat, którzy mieli przynajmniej jednego chorego pierwszego stopnia z rozpoznaniem CRC oraz osobom w wieku 25-65 lat pochodzącym z rodziny HNPCC lub FAP (w tym przypadku konieczne jest skierowanie (potwierdzenie) z Poradni Genetycznej) (79, 81).

W Polsce dostęp do badań przesiewowych jest wciąż niewystarczający, a badania te obejmują niewielką część osób teoretycznie kwalifikujących się. Dane statystyczne wskazują, że w latach 2000-2010 objęto programem tylko 8-10% populacji docelowej (81). Szacuje się, że podobną liczbę kolonoskopii ze wskazań skringowych wykonano poza programem, tj. w lecznictwie szpitalnym, ambulatoryjnym oraz w gabinetach prywatnych. Na podstawie powyższych danych można uznać, że w Polsce kolonoskopie przesiewowe wykonuje się u co najmniej 8% i nie więcej niż 20% populacji docelowej (5, 82).

Dane dostępne w rejestrze Programu Badań Przesiewowych wczesnego wykrywania raka jelita grubego (81) wskazują, że w 2017 roku wykonano łącznie 101 402 (55 377 w systemie oportunistycznym i 46 025 w systemie zapraszonym) kolonoskopii skringowych. Stanowi to niewątpliwie istotny wzrost w porównaniu do roku 2000, gdzie wykonano 9012 badań, czy też lat 2001 i 2002, w których wykonano zaledwie odpowiednio 4615 i 3434 kolonoskopie skringowe. Istnieje wyraźna różnica w liczbie wykonanych badań pomiędzy poszczególnymi województwami. Najwięcej kolonoskopii przesiewowych wykonuje się w województwach mazowieckim, dolnośląskim i lubelskim (odpowiednio w 2017 roku: 18 888, 10 126 i 10 066), a najmniej w województwach podlaskim (w 2017 roku wykonano 784 badania przesiewowe) i opolskim (w 2017 roku wykonano 686 badań przesiewowych). Trzeba też podkreślić, że jedynie w województwie podlaskim nie funkcjonuje system aktywny (polegający na zapraszaniu pacjentów do udziału w badaniu) badań skringowych (81).

W latach 2000-2017 stopniowo zwiększano liczbę ośrodków wykonujących kolonoskopie skringowe w Polsce. W 2000 roku liczba takich ośrodków wynosiła zaledwie 11 (z tego 5 w województwie małopolskim, 2 w kujawsko-pomorskim i po jednym w województwach dolnośląskim, mazowieckim, wielkopolskim i zachodniopomorskim). W 2017 roku łącznie funkcjonuje 118 ośrodków, z czego najwięcej (po 14) w województwach dolnośląskim i małopolskim. Najmniej ośrodków, w których wykonywane są kolonoskopie w ramach badań profilaktycznych, znajduje się w województwie opolskim (1) oraz w województwach lubuskim i podlaskim (po 2) (81).

Program badań przesiewowych wczesnego wykrywania CRC w Polsce jest skuteczny. Ryzyko zachorowania u pacjentów poddanych kolonoskopii przesiewowej, w której nie wykryto tego nowotworu, w porównaniu do populacji ogólnej, u pacjentów badanych w 2004 roku i obserwowanych średnio przez 5,5 roku było niższe o 70%, natomiast u pacjentów badanych w 2008 roku i również obserwowanych przez 5,5 roku redukcja zachorowalności wynosiła już 83% (80).

Analiza przeszkolonego personelu oraz możliwości sprzętowych wykazuje, że liczba rocznie wykonywanych kolonoskopii przesiewowych mogłaby być wyższa nawet o 120-160 000 (82). Ograniczają ją jednak koszty, gdyż w 2013 roku koszty profilaktycznych programów zdrowotnych wynosiły tylko 0,28% całego budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Z kolei budżet Ministerstwa Zdrowia na realizację NPZChN rocznie przewiduje nie mniej niż 250 ml złotych, z czego ok. 9 mln (3,6%) na Program Badań Przesiewowych Wczesnego Wykrywania Raka Jelita Grubego (5). W Polsce refundacja w ramach Programu Badań Przesiewowych Raka Jelita Grubego wynosi ok. 500 zł. Oprócz barier finansowych, ograniczających szersze wprowadzenie programu, istotnym problemem pozostaje bariera psychologiczna przed wykonaniem kolonoskopii, gdyż w społeczeństwie funkcjonuje wiele nieprawdziwych przekonań, wręcz mitów, na jej temat. Nie bez znaczenia pozostają również problem braku motywacji u osób starszych do zmiany stylu życia oraz niska świadomość społeczeństwa, dotycząca konieczności wykonywania badań profilaktycznych (5, 6). Pomimo wprowadzenia w 2012 roku systemu aktywnego (zapraszanego) programu badań skriningowych, zgłaszalność pacjentów na badania jest wciąż bardzo niska. Najwyższą zgłaszalność, wynoszącą 17,4% (na 81 645 wysłanych zaproszeń pozytywnie odpowiedziało 14 208 pacjentów), odnotowano w 2014 roku. Natomiast w 2017 roku wynosiła ona tylko 12,9% (na 325 247 zaproszeń odpowiedziało tylko 41 868 pacjentów) (81).

W celu zwiększenia świadomości konieczności wykonywania badań profilaktycznych prowadzone są różnorodne kampanie edukacyjno-oświatowe. Podczas jednej z nich do 600 osób kwalifikujących się do badań skriningowych skierowano zestaw pytań, na które odpowiedziało ok. 500 osób, głównie kobiety. Zaobserwowano, że pacjenci nie decydują się na udział w programie badań przesiewowych, obawiając się krępującej formy badania (21%) i bólu (17%). Natomiast ok. 16% odmówiło badania, uważając, że badanie nie jest

potrzebne przy braku zgłaszanych dolegliwości. Pozostali respondenci rezygnowali z kolonoskopii przesiewowych z uwagi na brak czasu, brak motywacji, obawę przed wykryciem nowotworu oraz niechęć do przyjęcia środka przeczyszczającego. Zaskakujące, że osoby z wyższym wykształceniem (w tym medycznym, m.in. lekarze) wykazywali niższe zainteresowanie udziałem w badaniach profilaktycznych. Natomiast częściej chęć wykonania kolonoskopii skriningowej deklarowały kobiety, osoby z niższym wykształceniem, niepalące oraz pochodzące z małych miejscowości i wsi. Paradoksalnie pacjenci, u których w rodzinie stwierdzono przypadki CRC, względnie opornie przystępują do kolonoskopii skriningowych, gdyż pomimo przynależności do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia omawianego nowotworu tylko ok. 50% z nich zadeklarowała gotowość uczestnictwa w badaniu przesiewowym (80, 83). Ponadto, limity organizacyjne, jak też konieczność oczekiwania na badanie często zniechęcają pacjentów do uczestniczenia w nim.

PODSUMOWANIE

Rak jelita grubego jest nowotworem o narastającej częstości występowania zarówno w Polsce, jak i na świecie. Biorąc pod uwagę zmiany demograficzne (przyrost osób w starszym wieku, wzrost długości życia) oraz wieloletnie narastające trendy zachorowalności na CRC, należy spodziewać się dalszego wzrostu częstości występowania tego nowotworu. Dostępnych jest wiele testów, które znalazły zastosowanie w badaniach profilaktycznych, mających na celu wczesne wykrycie i terapię zmian przednowotworowych. Spośród nich złotym standardem pozostaje kolonoskopia, umożliwiająca diagnostykę całego jelita grubego, jak również usunięcie zmian polipowatych podczas jednego zabiegu. Mając na uwadze niemal idealne narzędzie do walki z CRC, jakie stanowi kolonoskopia skriningowa, należy dążyć do jak najlepszego finansowania i organizacji Programu Badań Przesiewowych wczesnego wykrywania raka jelita grubego w Polsce.

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

PIŚMIENNICTWO

1. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E: Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(6): 366-378.
2. Choi Y, Sateia HF, Peairs KS, Stewart RW: Screening for colorectal cancer. *Semin Oncol* 2017; 44(1): 34-44.
3. Potemski P: Epidemiologia, badania przesiewowe i klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego. *Onkol Prak Klin* 2010; 6: 283-289.
4. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21/>.
5. Kubiak A, Kycler W, Trojanowki M: Epidemiologia i profilaktyka raka jelita grubego w Polsce. *Probl Hig Epidemiol* 2014; 95(3): 636-642.
6. Tuchowska P, Worach-Kardas H, Marcinkowski JT: Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka i możliwość optymalizacji działań profilaktycznych. *Probl Hig Epidemiol* 2013; 94(2): 166-171.
7. Krajowy Rejestr Nowotworów: www.onkologia.org.pl.
8. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 r. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2012.
9. Prognoza ludności na lata 2008-2035. GUS, Warszawa 2009.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Krzysztof Kurek
 Klinika Gastroenterologii
 i Chorób Wewnętrznych
 Uniwersytecki Szpital Kliniczny
 w Białymstoku
 ul. M. Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok
 tel.: +48 (85) 831-82-34,
 fax: +48 (85) 831-85-06
 krzysztof.kurek@umb.edu.pl

10. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W: Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2009: 23-27.
11. Strum WB: Colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2016; 374(11): 1065-1075.
12. Pendergrass CJ, Edelstein DL, Hyland LM et al.: Occurrence of colorectal adenomas in younger adults: an epidemiologic necropsy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(9): 1011-1015.
13. Lieberman DA, Williams JL, Holub JL et al.: Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps > 9 mm in average-risk individuals. *Gastroenterology* 2014; 147(2): 351-358; quiz e14-15.
14. Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC 3rd et al.: Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review. *Cancer* 2016; 122(17): 2633-2645.
15. Syngal S, Brand RE, Church JM et al.; American College of Gastroenterology: ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(2): 223-262; quiz 263.
16. Sengupta N, Yee E, Feuerstein JD: Colorectal cancer screening in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61(4): 980-989.
17. Johnson CM, Wei C, Ensor JE et al.: Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013; 24(6): 1207-1222.
18. Norat T, Aune D, Chan D, Romaguera D: Fruits and vegetables: updating the epidemiologic evidence for the WCRF/AICR lifestyle recommendations for cancer prevention. *Cancer Treat Res* 2014; 159: 35-50.
19. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ et al.; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group: Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015; 16(16): 1599-1600.
20. Aune D, Chan DS, Lau R et al.: Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011; 343: d6617.
21. Chan AT, Giovannucci EL: Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(6): 2029-2043.e10.
22. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348(17): 1625-1638.
23. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J et al.: Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140(8): 603-613.
24. Dehmer SP, Maciosek MV, Flottemesch TJ et al.: Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164(12): 777-786.
25. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force: Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164(12): 836-845.
26. Wilson JM, Jungner YG: Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968; 65(4): 281-393.
27. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E et al.: Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1863-1872.
28. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ et al.: Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366(8): 687-696.
29. Welch HG, Robertson DJ: Colorectal Cancer on the Decline – Why Screening Can't Explain It All. *N Engl J Med* 2016; 374(17): 1605-1607.
30. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C et al.; PRESEPT Clinical Study Steering Committee, Investigators and Study Team: Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 2014; 63(2): 317-325.
31. Lin JS, Piper MA, Perdue LA et al.: Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force (Internet). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2016. Report No.: 14-05203-EF-1.
32. Leontiadis GI: Fecal Immunochemical Tests in Patients at Increased Risk for Colorectal Cancer-Is It Prime Time Yet? *JAMA Intern Med* 2017; 177(8): 1119-1120.
33. Ostrow JD: Tests for fecal occult blood. [In:] Walker HK, Hall WD, Hurst JW (eds.): *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Butterworths, Boston 1990: Chapter 98.
34. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ et al.: Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 315(23): 2564-2575.

35. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE: Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut* 2015; 64(8): 1327-1337.
36. Benton SC, Seaman HE, Halloran SP: Faecal occult blood testing for colorectal cancer screening: the past or the future. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17(2): 428.
37. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C: Screening for colorectal cancer with immunochemical faecal occult blood tests. *Dig Liver Dis* 2012; 44(12): 967-973.
38. Huddy JR, Ni MZ, Markar SR, Hanna GB: Point-of-care testing in the diagnosis of gastrointestinal cancers: current technology and future directions. *World J Gastroenterol* 2015; 21(14): 4111-4120.
39. Rockey DC, Auslander A, Greenberg PD: Detection of upper gastrointestinal blood with fecal occult blood tests. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(2): 344-350.
40. Brenner H, Tao S: Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* 2013; 49(14): 3049-3054.
41. Imperiale TF: Quantitative immunochemical fecal occult blood tests: is it time to go back to the future? *Ann Intern Med* 2007; 146(4): 309-311.
42. Hundt S, Haug U, Brenner H: Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med* 2009; 150(3): 162-169.
43. Cruz-Correa M, Schultz K, Jagannath S et al.: Performance characteristics and comparison of two fecal occult blood tests in patients undergoing colonoscopy. *Dig Dis Sci* 2007; 52(4): 1009-1013.
44. Houshmand M, Abbaszadegan MR, Kerachian MA: Assessment of Bone Morphogenetic Protein 3 Methylation in Iranian Patients with Colorectal Cancer. *Middle East J Dig Dis* 2017; 9(3): 158-163.
45. Frossard JL, de Peyer R: Fecal DNA for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 352(13): 1384-1385; author reply 1384-1385.
46. Lucas AL, Hwang C, Frucht H: Strengthening the case for stool DNA tests as first-line colorectal cancer screening: are we there yet? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(3): 214-215.
47. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al.: Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 370(14): 1287-1297.
48. Charchut A, Wójcik M, Kościelniak BK, Tomasik PJ: Testy na krew utajoną w stolcu w samokontroli i w badaniach w miejscu opieki. *Diagn Lab* 2017; 53(2): 101-106.
49. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG et al.: A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342(24): 1766-1772.
50. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D et al.: Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365(9456): 305-311.
51. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I et al.: Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349(23): 2191-2200.
52. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY et al.: Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359(12): 1207-1217.
53. Bacchus CM, Dunfield L, Gorber SC et al.; Canadian Task Force on Preventive Health Care: Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *CMAJ* 2016; 188(5): 340-348.
54. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I et al.; UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators: Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9726): 1624-1633.
55. Holme Ø, Løberg M, Kalager M et al.: Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312(6): 606-615.
56. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L et al.; SCORE Working Group: Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial-SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(17): 1310-1322.
57. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al.; PLCO Project Team: Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012; 366(25): 2345-2357.
58. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al.: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329(27): 1977-1981.

59. Nishihara R, Wu K, Lochhead P et al.: Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013; 369(12): 1095-1105.
60. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF et al.: Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009; 150(1): 1-8.
61. Müller AD, Sonnenberg A: Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995; 123(12): 904-910.
62. Singh H, Turner D, Xue L et al.: Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA* 2006; 295(20): 2366-2373.
63. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM et al.: Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2011; 154(1): 22-30.
64. Quintero E, Castells A, Bujanda L et al.; COLONPREV Study Investigators: Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012; 366(8): 697-706.
65. Rex DK, Cummings OW, Helper DJ et al.: 5-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons (see comment). *Gastroenterology* 1996; 111(5): 1178-1181.
66. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C et al.: Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008; 359(12): 1218-1224.
67. Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV et al.: Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007; 133(4): 1077-1085.
68. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM et al.: Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut* 2006; 55(8): 1145-1150.
69. Ko CW, Riffle S, Michaels L et al.: Serious complications within 30 days of screening and surveillance colonoscopy are uncommon. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(2): 166-173.
70. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB et al.: Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009; 150(12): 849-857, W152.
71. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E et al.: Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(19): 1795-1803.
72. Shaukat A, Rector TS, Church TR et al.: Longer Withdrawal Time Is Associated With a Reduced Incidence of Interval Cancer After Screening Colonoscopy. *Gastroenterology* 2015; 149(4): 952-957.
73. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC et al.; American College of Gastroenterology: American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(3): 739-750.
74. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM et al.: Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016; 315(23): 2595-2609.
75. Mittal S, Lin YL, Tan A et al.: Limited life expectancy among a subgroup of medicare beneficiaries receiving screening colonoscopies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(3): 443-450.e1.
76. Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R: Cancer. 3rd ed. International Bank for Reconstruction and Development, The World Bank, Washington, DC 2015.
77. Sabatino SA, White MC, Thompson TD, Klabunde CN; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Cancer screening test use – United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64(17): 464-468.
78. Lynge E, Törnberg S, von Karsa L et al.: Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer* 2012; 48(5): 743-748.
79. Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych 2006-2015. Warszawa 2008.
80. Tomczak M: 10 sekund i raka jelita grubego nie ma! (debata ekspertów). *Gazeta Lekarska* 1 grudnia 2017.
81. Program Badań Przesiewowych wczesnego wykrywania raka jelita grubego: <http://www.pbp.org.pl>.
82. Koziarkiewicz A, Bochenek T, Gilewski D et al.: Biała księga zwalczenia raka jelita grubego i raka piersi na tle wybranych krajów europejskich. Ośrodek Analiz Uniwersyteckich, Warszawa-Kraków 2011.
83. Janiak M, Głowacka P, Kopeć A, Staśkiewicz A: Czynniki determinujące zgłaszalność na badania kolonoskopowe w Programie Badań Przesiewowych raka jelita grubego w Polsce. *Gastroenterologia Kliniczna* 2016; 8(4): 142-151.

nadesłano: 9.07.2018

zaakceptowano do druku: 30.07.2018