

Postęp w badaniach przesiewowych w kierunku raka jelita grubego

W SKRÓCIE

W Stanach Zjednoczonych rak jelita grubego jest trzecim co do częstości występowania nowotworem i drugą główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów. Uważa się, że obserwowane w ciągu ostatnich 20 lat zmniejszenie zachorowalności i umieralności z powodu raka jelita grubego uzyskano dzięki badaniom przesiewowym. Zgłasza się na nie jednak tylko nieco ponad połowa populacji docelowej. Skuteczne badania przesiewowe coraz większej, zróżnicowanej etnicznie i starzejacej się populacji wymagają stosowania różnych metod. W artykule szczególną uwagę zwrócono na skuteczność i ograniczenia dostępnych metod badań przesiewowych, a także wskazano alternatywne dla nich rozwiązania. Omówiono nowe badania uwzględnione w aktualnych wytycznych, np. testy immunochemiczne na obecność krwi utajonej w kale, badanie DNA wyizolowanego z komórek z kału i kolonografię metodą tomografii komputerowej. Oceniono również rozwój i modyfikacje badań dotychczas stosowanych, np. testów gwajakolowych na obecność krwi utajonej w kale czy kolonoskopii.

Wprowadzenie

W USA rak jelita grubego jest trzecim najczęściej rozpoznawanym nowotworem i stanowi drugą główną przyczynę zgonów z powodu nowotworów. W 2008 r. raka jelita grubego rozpoznano u 148 810 Amerykanów, a z jego powodu zmarło 49 960 mieszkańców tego kraju.¹ Począwszy od końca lat 70. ubiegłego wieku, obserwuje się zmniejszenie wskaźników umieralności z powodu tego nowotworu (tylko od roku 1990 o 25-30%), a od 1998 r. systematycznie zmniejszają się również wskaźniki zachorowalności. Uważa się, że przyczyniły się do tego badania przesiewowe, które umożliwiają wczesne rozpoznanie nowotworu, a ponadto już w trakcie przesiewowej kolonoskopii można usunąć wykryte gruczolaki (co należy do działań profilaktycznych). Niestety, mimo potwierdzenia, że badania przesiewowe skutecznie zmniejszają zachorowalność i umieralność z powodu raka jelita grubego, powszechnej aprobaty dla tych metod i opracowania wytycznych dotyczących ich przeprowadzania, wciąż zgłasza się na nie zbyt mało osób. Statystyki wskazują, że w ostatnim okresie odpowiednim programem badań przesiewowych objęto około połowy mężczyzn i nieco mniej niż połowę kobiet

z populacji docelowej; odsetek ten jest jeszcze mniejszy, jeżeli uwzględnimy płeć, rasę czy różny status społeczno-ekonomiczny.² Jednym z najważniejszych czynników decydujących o zgłoszeniu się na badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego jest zachęta ze strony pracownika ochrony zdrowia.³ Aby móc lepiej porozumieć się z pacjentem, należy poznać dostępne metody badań przesiewowych w raku jelita grubego, ich ograniczenia oraz dane potwierdzające korzyści wynikające z ich przeprowadzenia.

W jakim wieku rozpocząć i zakończyć badania przesiewowe

Panuje zgodne przekonanie, że badaniami przesiewowymi w kierunku raka jelita grubego należy objąć osoby bez objawów klinicznych nowotworu, należące do grupy umiarkowanego ryzyka onkologicznego, począwszy od 50. r.ż. Za rozpoczęciem badań przesiewowych w tym wieku przemawia małe ryzyko rozwoju istotnej klinicznej dysplazji przed ukończeniem 50 lat. Według statystyk zachorowalność na raka jelita grubego w przeliczeniu na 100 000 osób zwiększa się z 42,5 przypadku rocznie w przedziale wiekowym 40-49 lat do 130,5 w przedziale wiekowym 50-59

Hongha T. Vu, MD, Carol A. Burke, MD

Cleveland Clinic Foundation,
Digestive Disease Institute,
Department of Gastroenterology
and Hepatology, Cleveland, USA

Advances in Colorectal Cancer
Screening
Current Gastroenterology
Reports 2009; 11: 406-412

Tłum. dr n. med. Iwona
Jastrzębska

Tabela 1. Zmiany wytycznych dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego, 2008*

	USMTF	USPSTF (moc zaleceń)	ACG (moc zaleceń)
Wiek, w którym należy rozpocząć wykonywanie badań przesiewowych	50 lat	50 lat (A)	50 lat; 45 lat w przypadku Afroamerykanów (2C)
Wiek, w którym należy zakończyć wykonywanie badań przesiewowych	Nie określono	75 lat dla rutynowych badań przesiewowych (C); 85 lat dla wszystkich badań przesiewowych (D)	Nie określono
Rodzaj badania			
Kolonoskopia	Co 10 lat	Co 10 lat	Co 10 lat (zalecane, 1B)
Kolonografia TK	Co 5 lat [†]	Wyniki dotychczasowych badań są niewystarczające, aby ustalić, czy w przypadku tej metody badań przesiewowych korzyści równoważą szkody (I)	Co 5 lat [†] (1C)
Fiberosigmoidoskopia	Co 5 lat ± badanie na obecność krwi utajonej w stolcu	Co 5 lat ± badanie na obecność krwi utajonej w stolcu o zwiększonej czułości co 3 lata	Co 5-10 lat (2B)
Wlew doodbytniczy metodą podwójnego kontrastu	Co 5 lat	Nie określono	Zastąpiony przez kolonografię TK
Badanie na obecność krwi utajonej w kale – test immunochemiczny	Co roku	Co roku	Co roku (zalecane, 1B)
Badanie na obecność krwi utajonej w kale – test gwałt-kolowy o zwiększonej czułości	Co roku	Co roku	Co roku (1B)
Badanie DNA w stolcu	Nieznany odstęp między kolejnymi badaniami [†]	Wyniki dotychczasowych badań są niewystarczające, aby ustalić, czy w przypadku tej metody badań przesiewowych korzyści równoważą szkody (I)	Co 3 lata [†] (2B)

* Moc zaleceń: wg USPSTF – A – znaleziono przekonujące dane, że w przypadku określonego postępowania korzyści znacznie przewyższają szkody, B – znaleziono co najmniej zadowalające dane, że w przypadku określonego postępowania korzyści przewyższają szkody, C – znaleziono zadowalające dane, że w przypadku określonego postępowania korzyści tylko nieznacznie przewyższają szkody, D – znaleziono przekonujące dane, że w przypadku określonego postępowania szkody przewyższają korzyści, I – nie znaleziono wystarczających danych, aby ustalić, czy określone postępowanie przynosi korzyści, czy szkody; wg ACG – 1 – zdecydowanie zalecane, 2 – zalecane, A – duża wiarygodność danych, B – zadowalająca wiarygodność danych, C – mała wiarygodność danych.

[†] Badanie pierwszy raz uwzględnione w wytycznych.

ACG – American College of Gastroenterology, USMTF – US Multi-Society Task Force, USPSTF – US Preventive Services Task Force, kolonografia TK – kolonografia metodą tomografii komputerowej, wirtualna kolonoskopia

lat i 289 wśród osób w wieku 60-69 lat.⁴ W dwóch badaniach, w których u niewielkiej grupy osób w wieku 40-49 lat wykonano przesiewową kolonoskopię, częstość występowania zaawansowanych gruczolaków wynosiła odpowiednio 2% i 3,5%, przy czym w żadnym z tych badań nie wykryto raka jelita grubego.^{5,6}

Choć uzgodniono, w jakim wieku należy rozpocząć badania przesiewowe w kierunku raka jelita grubego, nie określono, kie-

dy je zakończyć, niewiele bowiem wiadomo na temat korzyści wynikających z ich kontynuowania u osób starszych. Wśród 915 osób badanych kolonoskopowo częstość występowania dysplazji zwiększała się do 7. dekadzie życia – w tej grupie wiekowej była największa i wynosiła 25% – po czym u osób po 80. r.ż. zmniejszyła się do 15%. Co interesujące, częstość występowania zaawansowanych gruczolaków i przypadków raka jelita grubego zwiększała się

wraz z wiekiem, aż do 9.-10. dekady życia i wynosiła odpowiednio 11,4% i 4%.⁷ Równie często dysplazję dużego stopnia wykrywano w grupie 404 osób, u których kolonoskopię wykonano po 74. r.ż.⁸ Analiza wyników 1199 badań kolonoskopowych wykonanych u osób w wieku ≥ 80 lat wykazała, że w niewielu z 86 badań przesiewowych wykryto dysplazję dużego stopnia; równocześnie w żadnej z kolonoskopii nie wykryto raka, a tylko w dwóch – zaawansowanego gruczolaka.⁹ Niestety, u 0,6% badanych wystąpiły poważne powikłania kolonoskopii, chociaż nie odnotowano żadnego zgonu.

Nie ulega wątpliwości, że podejmując decyzję o kontynuacji lub zaprzestaniu badań przesiewowych, należy uwzględnić ogólny stan zdrowia i oczekiwaną długość życia badanych osób. Celem jednej z analiz była ocena ryzyka zgonu z powodu raka jelita grubego oraz określenie, w jakim stopniu wykonywanie raz w roku badań na obecność krwi utajonej w kale, co 5 lat fiberosigmoidoskopii lub co 10 lat kolonoskopii zmniejsza umieralność w przebiegu tego nowotworu i z jakim ryzykiem się wiąże.¹⁰ Skuteczność badań przesiewowych różniła się znacznie w zależności od wieku, płci i oczekiwanej długości życia badanych oraz powikłań związanych z poszczególnymi metodami badań. W innym modelu badawczym częstość dysplazji wykrytej podczas przesiewowych kolonoskopii zestawiono z wydłużeniem oczekiwanej długości życia wynikającym z przeprowadzenia tych badań.¹¹ U pacjentów w podeszłym wieku (> 79 lat) dysplazja występowała częściej niż u osób młodszych (50-79 lat), jednak w tej grupie wiekowej badania przesiewowe wydłużyły oczekiwaną długość życia (średnio o 0,13 roku) w znacznie mniejszym stopniu niż u osób między 50. a 54. r.ż. (średnio o 0,85 roku). Na skuteczność badań przesiewowych wpływają również choroby współistniejące. W jednej z analiz, którą objęto populację 35 755 osób, w obliczeniach średniej oczekiwanej długości życia po rozpoznaniu raka jelita grubego uwzględniono wiek i choroby współistniejące.¹² Na średnią oczekiwaną długość życia kobiet i mężczyzn po rozpoznaniu nowotworu w znacznym stopniu wpływały wiek, zaawansowanie procesu nowotworowego w chwili rozpoznania i choroby współistniejące. W przypadku mężczyzn z rozpoznaniem w wieku 67 lat rakiem jelita grubego w I stopniu zaawansowania współistnienie jednej lub dwóch chorób przewlekłych wiązało się ze skróceniem oczekiwanej długości życia do 12 lat, a więcej niż trzech chorób przewlekłych – do 7,6 roku w porównaniu z 19 latami w grupie bez chorób współistniejących. Inni badacze potwierdzają, że wiek i choroby współistniejące to niezależne czynniki ryzyka zgonu. W niektórych badaniach czas przeżycia osób badanych kolonoskopowo po 80. r.ż. nie przekraczał 5 lat, niezależnie od wartości wskaźnika Charlson.⁸

USPSTF (US Preventive Services Task Force) nie zaleca rutynowych badań przesiewowych u osób w wieku 75-85 lat i odradza ich wykonywanie po 85. r.ż. u osób wcześniej badanych. Powyższe zalecenia wynikają z braku danych potwierdzających, że badania przesiewowe zmniejszają istotnie umieralność w grupie osób w podeszłym wieku, oraz z niedostatecznej ilości środków, które można byłoby przeznaczyć na ten cel. Wykorzystując dwa mode-

le matematyczne (mikrosymulacja), oszacowano, że zaprzestanie wykonywania przesiewowej kolonoskopii u osób w wieku 75, a nie 85 lat, zmniejszyłoby o dwa do pięciu lat (w zależności od modelu) średnią liczbę lat życia w przeliczeniu na 1000 osób zyskaną dzięki wcześniejszemu wykryciu raka jelita grubego, ale równocześnie ograniczyłoby liczbę kolonoskopii (o ok. 375/1000 osób).¹³ Ostatecznie USPSTF (US Preventive Services Task Force) zaleca, aby przy podejmowaniu decyzji o zaprzestaniu wykonywania badań przesiewowych uwzględnić wiek badanego w kontekście oczekiwanej długości życia, choroby współistniejące oraz wcześniejsze badania przesiewowe i związane z nimi ryzyko. Do czasu uzyskania nowych wyników badań, które pozwolą jednoznacznie ocenić korzyści z wykonywania badań przesiewowych u osób w podeszłym wieku, decyzję o ich zakończeniu należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta.

Zmiany wytycznych dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego

W 2008 r. USMTF (US Multi-Society Task Force),¹⁴ USPSTF¹⁵ oraz ACG (American College of Gastroenterology)¹⁶ zmodyfikowały zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego (tab. 1). Większość z zalecanych wcześniej metod i schematów badań pozostała bez zmian. Jedną z powszechnie akceptowanych modyfikacji jest natomiast zastąpienie mniej czułych badań na obecność krwi utajonej w kale, jak obecnie już niezalecane testy gwajakolowe Hemoccult czy Hemoccult II, badaniami o większej czułości – testem gwajakolowym Hemoccult Sensa lub testami immunochemicznymi. W wytycznych USMTF¹⁴ i ACG¹⁶ uwzględniono dwie nowe metody diagnostyczne – badanie DNA wyizolowanego z komórek z kału i kolonografię metodą tomografii komputerowej (TK; wirtualną kolonoskopię). Według USPSTF brakuje wystarczających danych, aby ustalić korzyści i szkody wynikające z wykorzystania badań DNA wyizolowanego z komórek z kału i kolonografii TK w badaniach przesiewowych w kierunku raka jelita grubego.

Podstawową metodą badań przesiewowych w raku jelita grubego zalecaną przez ACG jest kolonoskopia, którą ewentualnie można zastąpić fiberosigmoidoskopią wykonywaną co 5-10 lat lub kolonografią TK wykonywaną co 5 lat (badanie radiologiczne stosowane zamiast wlewu doodbytniczego metodą podwójnego kontrastu). Jeśli przeprowadzenie wyżej wymienionych badań jest niemożliwe, ACG zaleca co roku badanie stolca na obecność krwi utajonej, w którym lepiej zastosować test immunochemiczny niż gwajakolowy o zwiększonej czułości. Statystyki dowodzą, że grupą etniczną charakteryzującą się największą zachorowalnością na raka jelita grubego, największym zaawansowaniem procesu nowotworowego w chwili rozpoznania oraz największą umieralnością skorygowaną względem zaawansowania nowotworu są Afroamerykanie.⁴ W niektórych badaniach nowotwór przed 50. r.ż. wykryto u większej liczby Amerykanów rasy czarnej niż białej.¹⁷ W związku z tym ACG, w odróżnieniu od innych towarzystw medycznych, u Afroamerykanów zaleca rozpoczęcie badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego raczej w wieku 45, a nie 50 lat.¹⁶

Badania stolca

Badanie na obecność krwi utajonej w kale – testy gwajakolowe

W próbie gwajakolowej do wykrycia krwi w stolcu wykorzystuje się reakcję enzymatyczną katalizowaną przez pseudoperoksydazę hemoglobiny. Badanie nie jest swoiste dla hemoglobiny ludzkiej, a przyczyną pozytywnego wyniku testu mogą być obecne w kale peroksydazy pochodzące z owoców i warzyw czy krew innych gatunków. Przed badaniem pacjent musi więc przestrzegać diety. Przyczyną wyników fałszywie dodatnich może być również przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w dużych dawkach, a fałszywie ujemnych – witaminy C. Testy gwajakolowe nie pozwalają różnicować krwawień z górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Niestety, wiele osób nie przestrzega zaleceń i badanie często wykonywane jest niewłaściwie. Aby prawidłowo wykonać próbę gwajakolową, należy zbadać trzy próbki kału; nieprawidłowości mogą więc wynikać z pobrania mniejszej liczby próbek lub z niewłaściwego wykonania albo interpretacji testu. Mimo wymienionych ograniczeń wykonywanie co roku lub co dwa lata badania na obecność krwi utajonej w kale za pomocą testu gwajakolowego Hemoccult lub Hemoccult II uznaje się za skuteczną metodę badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego. Jak wynika z przeglądu systematycznego wyników czterech kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych z randomizacją, którymi objęto ponad 320 000 osób, badania przesiewowe z zastosowaniem próby gwajakolowej zmniejszyły względne ryzyko zgonu z powodu raka jelita grubego o 16%, a po uwzględnieniu liczby osób zgłaszających się na badania – nawet o 25%.¹⁸ Osoby z grupy badanej rzadziej chorowały na raka jelita grubego.

Badanie na obecność krwi utajonej w kale – testy immunochemiczne

W immunochemicznym teście na obecność krwi utajonej w kale do wykrycia ludzkiej hemoglobiny wykorzystuje się skierowane przeciwko niej przeciwciała. Zaletami tej metody są możliwość automatyzacji testu i analizy wyników oraz większe prawdopodobieństwo prawidłowego wykonania badania, ponieważ nie wymaga ono ograniczeń dietetycznych (przeciwciała nie reagują krzyżowo z hemoglobiną innych gatunków czy peroksydazami zawartymi w spożywanym pokarmach). Uzyskanie materiału do badania jest łatwiejsze, potrzebna jest bowiem tylko jedna, ewentualnie dwie próbki kału. Zważywszy na to, że część białkowa hemoglobiny ulega zniszczeniu w górnym odcinku przewodu pokarmowego, testy immunochemiczne stanowią swoistą metodę diagnostyczną krwawień z okrężnicy i odbytnicy. Szczególną zaletą tej metody jest możliwość modyfikacji progu wykrywalności hemoglobiny, tak aby dopasować czułość i swoistość testu do wymagań badanej populacji.

Wyniki badań wskazują, że czułość i swoistość badania na obecność krwi utajonej w kale w diagnostyce raka jelita grubego zależą od rodzaju wykonanego testu. Hemoccult II charakteryzuje się mniejszą czułością w wykrywaniu raka i dysplazji dużego stopnia niż Hemoccult Sensa czy testy immunochemiczne. Z kolei Hemoccult Sensa jest najmniej swoisty.

W jednym z badań przesiewowych z udziałem 8104 Amerykanów testy immunochemiczne porównano z testami gwajakolowymi – Hemoccultem Sensa (test o zwiększonej czułości) oraz Hemoccultem II.¹⁹ Testy immunochemiczne i Hemoccult Sensa cechowała większa czułość w wykrywaniu raków jelita grubego (odpowiednio 69% i 79%) w porównaniu z testem Hemoccult II (37%). Swoistość testów immunochemicznych wynosiła 94%, była podobna do swoistości Hemoccultu II (98%) i większa niż Hemoccultu Sensa (87%). Czułość testów immunochemicznych i Hemoccultu Sensa w wykrywaniu polipów o rozmiarach ≥ 1 cm była zbliżona (odpowiednio 68,8% i 79,4%) i większa niż klasycznego testu gwajakolowego (47,1%). W badaniach przesiewowych, którymi objęto 2351 zdrowych i 161 zgłaszających dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego Australijczyków, testy immunochemiczne okazały się czulszą metodą wykrywania raka jelita grubego (87,5 v. 54,2%) i zaawansowanych gruczolaków (42,6 v. 23,0%) niż Hemoccult Sensa, przy czym charakteryzowały się podobną swoistością dla wszystkich zmian nowotworowych (96,6 v. 97,5%).²⁰

Wykorzystując wyniki badań przesiewowych przeprowadzonych w różnych populacjach, oceniono wpływ zmiany progu wykrywalności hemoglobiny na trafność diagnostyczną testów.^{21,22} W populacji francuskiej wraz ze zmianą progu wykrywalności hemoglobiny z ≥ 20 ng/ml do ≥ 50 ng/ml i ≥ 75 ng/ml zmniejszała się czułość testu w diagnostyce raka jelita grubego (wynosiła odpowiednio 85%, 67,8% i 61%), nie zmieniła się natomiast jego swoistość (94-98%).²⁰ Wśród 10 673 Francuzów uczestniczących w programie badań przesiewowych za pomocą testów immunochemicznych (próg wykrywalności hemoglobiny 50 ng/ml) wykryto dwukrotnie więcej zaawansowanych nowotworów niż przy użyciu klasycznego testu gwajakolowego, nie obserwując zmniejszenia swoistości.²²

W najnowszym porównaniu testów immunochemicznych i Hemoccultu Sensa przeanalizowano wyniki badań 5841 członków Health Maintenance Organizations [amerykańskie organizacje pełniące łącznie funkcje ubezpieczyciela i świadczeniodawcy ochrony zdrowia, organizujące opiekę zdrowotną i zarządzające nią – przyp. tłum.] z grupy umiarkowanego ryzyka rozwoju raka jelita grubego.²³ W przypadku dodatniego wyniku badania na obecność krwi utajonej w kale zalecano wykonanie kolonoskopii, a w przypadku wyniku ujemnego – fiberosigmoidoskopii. W dwuletniej obserwacji testy immunochemiczne cechowały się większą czułością w wykrywaniu raka lewej połowy okrężnicy (81,8 v. 64,3%), ale mniejszą w wykrywaniu dużych, ≥ 1 cm, zaawansowanych gruczolaków w tej lokalizacji (29,5 v. 41,3%). W diagnostyce obu patologii testy immunochemiczne były bardziej swoiste niż Hemoccult Sensa (odpowiednio 96,9 v. 90,1% dla raka jelita grubego i 97,3 v. 90,6% dla gruczolaków o rozmiarach ≥ 1 cm).

Kolejnym badaniem objęto 20 623 Holendrów. Losowo przydzielono ich do grup, w których wykonywano test Hemoccult II (3 próbki kału) lub test immunochemiczny (1 próbka kału).²⁴ Odsetek osób zgłaszających się na badania był większy w przypadku testu immunochemicznego niż gwajakolowego (59,6 v. 46,9%). Za pomocą testów immunochemicznych wykryto 2,5-krotnie wię-

cej zaawansowanych gruczolaków i 2,2 razy więcej raków jelita grubego niż za pomocą Hemocultu II. Test immunochemiczny cechował się jednak nieco mniejszą swoistością w diagnostyce zaawansowanych gruczolaków (97,8 v. 99,0%). W obu grupach, aby rozpoznać jeden przypadek raka jelita grubego, badaniom należało poddać podobną liczbę osób, co przemawiałoby za podobną wartością kliniczną tych testów w badanych grupach.

Wyniki dotychczasowych badań zgodnie potwierdzają większą trafność diagnostyczną testów immunochemicznych i Hemocultu Sensa w wykrywaniu raka jelita grubego i zaawansowanych gruczolaków w porównaniu z wcześniejszymi testami gwajakolowymi. Przewaga testów immunochemicznych nad testami gwajakolowymi wynika z większego odsetka osób zgłaszających się na badania (prawdopodobnie ze względu na prostsze wykonanie testu), możliwości modyfikacji progu wykrywalności hemoglobiny oraz automatyzacji oznaczeń.

Badanie DNA wyizolowanego z komórek z kału

USMTF oraz ACG jako pierwsze uwzględniły badanie DNA wyizolowanego z komórek z kału w wytycznych dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego. Testy genetyczne pierwszej generacji polegały na poszukiwaniu 21 swoistych dla tego nowotworu mutacji w obrębie genów *APC*, *K-ras* oraz *P53*, ocenie markera niestabilności mikrosatelitarnej *BAT-26* oraz określeniu stopnia uszkodzenia DNA na podstawie długości fragmentów DNA.

Wyniki przesiewowych kolonoskopii przeprowadzonych w ramach dwóch wieloośrodkowych badań, w których porównywano testy genetyczne pierwszej generacji i badanie na obecność krwi utajonej w kale testem gwajakolowym, dowodzą, że badanie DNA wyizolowanego z komórek z kału charakteryzuje mała trafność diagnostyczna w rozpoznawaniu raków jelita grubego. W analizie porównawczej testu genetycznego i Hemocultu II w podgrupie 2507 osób czułość badania DNA wyizolowanego z komórek z kału oszacowano na 52%, natomiast testu gwajakolowego na 13%.²⁵ Swoistość obu badań była podobna (94 v. 95%). Testy cechowały się również małą czułością w wykrywaniu gruczolaków z cechami dysplazji dużego stopnia (18 v. 11%). Do drugiego z wymienionych badań włączono 2497 osób. Porównano w nim czułość i swoistość testów genetycznych pierwszej generacji i testów Hemocult oraz Hemocult Sensa.²⁶ Czułość badania DNA wyizolowanego z komórek z kału w wykrywaniu istotnych nieprawidłowości (tj. raka jelita grubego oraz gruczolaków o średnicy >1 cm lub wykazujących cechy dysplazji dużego stopnia) oszacowano na 20% (swoistość 98%), natomiast testu Hemocult na 11% (swoistość 96%), a Hemocult Sensa na 21% (swoistość 97%).

Zastosowanie nowych rozwiązań technicznych w testach genetycznych pierwszej generacji zaowocowało opracowaniem testów drugiej generacji. Trzy najważniejsze modyfikacje to: wprowadzenie buforu zwiększającego stabilność DNA, zmiana metody wiązania DNA oraz wprowadzenie znacznika metylacji promotora genu wimentyny. Jak dotąd nie oceniono skuteczności testów genetycznych drugiej generacji w badaniach przesiewowych. W badaniach z udziałem niewielkich grup chorych cechowały się

one jednak większą czułością niż testy genetyczne pierwszej generacji. W podgrupie 142 osób z rozpoznaniem rakiem jelita grubego, dysplazją dużego stopnia lub gruczolakiem o średnicy >1 cm oraz 75 osób z prawidłowym wynikiem kolonoskopii za pomocą testu genetycznego drugiej generacji wykryto 46% istotnych klinicznie zmian, natomiast za pomocą Hemocultu i Hemocultu Sensa – odpowiednio 16% i 24%.²⁶ Itzkowitz i wsp.²⁷ do badań nad testami genetycznymi drugiej generacji włączyli 40 chorych na raka jelita grubego i 122 osoby bez nieprawidłowości w kolonoskopii. Czułość nowego testu genetycznego opartego wyłącznie na określeniu stopnia uszkodzenia DNA w wykrywaniu raka jelita grubego wynosiła 65%, a swoistość 92%. Połączenie tej metody z oceną metylacji genu wimentyny zwiększyło czułość badania do 87,5%, ale jednocześnie zmniejszyło jego swoistość do 82%.

Wyniki zaledwie kilku badań dowodzą, że badania DNA wyizolowanego z komórek z kału to skuteczna metoda badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego w grupie umiarkowanego ryzyka. Przy podobnej wartości klinicznej, ale znacznie większych kosztach w porównaniu z badaniem na obecność krwi utajonej w kale testem gwajakolowym o zwiększonej czułości testy genetyczne są mało opłacalne. Powszechne zastosowanie badania DNA wyizolowanego z komórek z kału w badaniach przesiewowych w kierunku raka jelita grubego powinny poprzedzić duże badania docelowych populacji, które potwierdzą dokładność diagnostyczną poszczególnych rodzajów testów genetycznych czy ich połączeń, oraz redukcja kosztów tej metody.

Kolonografia metodą tomografii komputerowej (kolonoskopia wirtualna)

Aktualizując w 2008 r. wytyczne dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego, USMTF i ACG po raz pierwszy uwzględniły w nich kolonografię TK wykonywaną co 5 lat. Prace nad tą metodą obrazowania jelita grubego rozpoczęto co prawda ponad 10 lat temu, ale dopiero niedawno wyniki szeroko zakrojonych badań zdecydowanie potwierdziły jej trafność diagnostyczną w wykrywaniu nowotworów w badaniach przesiewowych. W 2003 r. opublikowano wyniki pierwszego wieloośrodkowego badania klinicznego, w którym porównano trafność diagnostyczną kolonografii TK i kolonoskopii optycznej.²⁸ U 1233 osób bez objawów klinicznych nowotworu jelita grubego tego samego dnia wykonano kolonografię TK i kolonoskopię. Czułość kolonografii TK w wykrywaniu gruczolaków zależała od ich wielkości: dla polipów o średnicy ≥ 10 mm wynosiła 93,8%, o średnicy ≥ 8 mm – 93,9%, natomiast o średnicy ≥ 6 mm – 88,7%. Kolonografia TK okazała się czulszą metodą niż kolonoskopia optyczna, której czułość oszacowano odpowiednio na 87,5%, 91,5% i 92,3%. Swoistość kolonografii TK wynosiła w tym badaniu odpowiednio 96,0%, 92,2% oraz 79,6%.

Trafność diagnostyczną kolonografii TK w wykrywaniu gruczolaków o rozmiarach >1 cm lub raków jelita grubego w porównaniu z wykonaną tego samego dnia kolonoskopią optyczną ocenił również ACR (American College of Radiology) Imaging Network. W 15 uczestniczących w tym badaniu ośrodkach klinicznych programem badań przesiewowych objęto 2531 osób bez do-

legliwości i objawów ze strony przewodu pokarmowego.²⁹ W analizie *per patient* [w której określa się liczbę pacjentów z wykrytym co najmniej jednym polipem danego rozmiaru – przyp. tłum.] czułość kolonografii TK w wykrywaniu polipów o rozmiarach ≥ 10 mm oszacowano na 90%, przy swoistości 86%. Radiolog, aby wziąć udział w badaniu, musiał mieć doświadczenie w zakresie wykonywania kolonografii TK oraz uzyskać pozytywny wynik egzaminu kwalifikacyjnego. Podobnie jak we wcześniejszych badaniach czułość kolonografii TK zmniejszała się wraz ze zmniejszaniem się wielkości gruczolaka, natomiast swoistość pozostawała bez zmian. U 66% włączonych do badania osób wykryto nieprawidłowości o lokalizacji innej niż jelito grube, z czego 16% wymagało dalszej diagnostyki.

Według radiologów uwzględnienia wymagają wszystkie widoczne w kolonografii TK polipy o rozmiarach ≥ 6 mm.³⁰ Zgodnie z zaleceniami ACR osoby, u których w kolonografii TK wykryto polipy mniejsze niż 6 mm, mogą kontynuować rutynowe badania przesiewowe; pacjenci, u których wykryto do 2 polipów o średnicy 6-9 mm, powinni zgłosić się na kolejną kolonografię TK za 3 lata, aby ocenić dynamikę wzrostu zmiany, natomiast osoby, u których w kolonografii TK wykryto zmiany o rozmiarach ≥ 10 mm lub co najmniej 3 polipy o średnicy 6-9 mm, należy skierować na kolonoskopię optyczną połączoną z usunięciem polipa metodą endoskopową (polipektomia).³⁰

W jednym z kolejnych badań oceniono wpływ zaleceń ACR na dokładność diagnostyczną kolonografii TK i dalsze postępowanie w przypadku wykrycia polipów. U 1001 (10%) z ponad 10 000 osób badanych kolonoskopowo wykryto gruczolaki o dużym ryzyku

transformacji nowotworowej.³¹ U 293 z nich stwierdzono 3 gruczolaki o średnicy ≤ 5 mm lub jednego zaawansowanego gruczolaka o średnicy ≤ 5 mm i żadnego o średnicy ≥ 6 mm, a u 774 – do 2 polipów o średnicy 6-9 mm i żadnego o średnicy ≥ 10 mm. Gdyby zamiast kolonoskopii optycznej wykonano kolonografię TK i zinterpretowano jej wyniki według zaleceń ACR, to 10% osób, u których wykryto zmiany o dużym ryzyku rozwoju nowotworu, zamiast na niezwłoczną polipektomię skierowano by na kolejną kolonografię TK za 3 lata lub uznano za osoby zdrowe.

Celem badania przeprowadzonego przez Liebermana i wsp.³² było ustalenie zależności między wynikiem badania histopatologicznego a wielkością polipa. Analizą objęto wyniki przesiewowych kolonoskopii i badań histopatologicznych wykonanych w 17 różnych ośrodkach u 13 992 osób bez klinicznych objawów raka. Dysplazję znacznego stopnia wykryto tylko w 1,7% z 3744 przebadanych polipów o rozmiarach 1-5 mm (1 rak jelita grubego), 6,6% z 1198 przebadanych polipów o rozmiarach 6-9 mm (2 raki jelita grubego) oraz 30,6% z 949 przebadanych polipów o rozmiarach ≥ 10 mm (25 raków jelita grubego). Wyniki tej analizy potwierdzają, że ryzyko rozwoju dysplazji znacznego stopnia zwiększa się wraz z wielkością polipa i w przypadku drobnych zmian jest niewielkie, w każdym przypadku jednak lekarz musi uwzględnić również czynniki ryzyka nawrotu dysplazji znacznego stopnia, tj. obecność licznych gruczolaków, obciążony wywiad rodzinny, styl życia oraz inne czynniki środowiskowe.

W przypadku wykrycia polipów większość lekarzy staje przed problemem oceny i porównania korzyści terapeutycznych oraz ryzyka związanego z usunięciem zmiany metodą endoskopową lub

nadzoru onkologicznego z wykorzystaniem kolonografii TK. Aby rozwiązać ten problem, przeprowadzono wiele analiz decyzyjnych. W jednej z nich kolonoskopię połączoną z polipektomią wykonaną niezwłocznie po wykryciu w kolonografii TK polipów jelita grubego o rozmiarach 6-9 mm porównano z wykonaną po 3 latach kontrolną kolonografią TK.³³ W kolonoskopii wykryto 39 raków jelita grubego w przeliczeniu na 100 000 badanych, a 14 na 100 000 poddanych badaniu osób zmarło, podczas gdy w wykonanej po 3 latach kolonografii TK nowotwór wykryto u 773 na 100 000 badanych osób, zmarło zaś 79 na 100 000 badanych osób, co przemawia na korzyść kolonoskopii. Kolejne analizy wykazały, że kolonografia TK zmniejszyła 5-letnią umieralność z powodu raka jelita grubego do 0,08% w porównaniu z 0,56% w grupie osób niebadanych.³⁴ Systematyczne wykonywanie kontrolnych kolonografii TK dodatkowo zmniejszyło śmiertelność do 0,03%, a niezwłoczne skierowanie osób ze zmianami na kolonoskopię – nawet do 0,02%. Aby polipektomia endoskopowa, wykonywana natychmiast po wykryciu zmian w kolonografii TK, zapobiegła jednemu więcej zgonowi z powodu nowotworu niż nadzór onkologiczny z wykorzystaniem kolonografii TK, na kolonoskopię optyczną należy skierować 9977 osób, co wiąże się z dodatkowymi kosztami rzędu 372 853 dol.

USMTF i ACG znalazły przekonujące dane, na podstawie których w swoich wytycznych uwzględniły kolonografię TK wykonywaną co 5 lat jako jedno z możliwych badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego w grupie umiarkowanego ryzyka. Według USPSTF natomiast brakuje wystarczających danych, aby ustalić, czy kolonografia TK jako badanie przesiewowe w kierunku raka jelita grubego przyniesie korzyści, czy szkody. Obecnie Centers for Medicare and Medicaid Services nie zgadza się na pokrycie kosztów przesiewowych kolonografii TK. Ponieważ jednak na temat kolonografii TK wiadomo coraz więcej, finansowanie tego badania ze środków Medicare będzie można ponownie rozważyć. Zwolennicy kolonografii TK wskazują, że dzięki możliwości wyboru właśnie tej metody jako badania przesiewowego w kierunku raka jelita grubego wzrosła liczba zgłaszających się na nie osób. Kolonografia TK jest bowiem badaniem mniej inwazyjnym, nie wymaga sedacji, obciążona jest małym ryzykiem powikłań i umożliwia ocenę zmian umiejscowionych poza jelitem grubym, co przekonuje pacjentów do tej właśnie metody badań przesiewowych. Pacjentom należy jednak otwarcie przedstawić powikłania i ograniczenia kolonografii TK w porównaniu z innymi metodami badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego. Radiolodzy we współpracy z gastroenterologami powinni opracować algorytm postępowania, zgodnie z którym osoby, u których w kolonografii TK wykryto polipy, jeszcze w tym samym dniu zostaną skierowane na kolonoskopię optyczną.

Kolonoskopia optyczna

W wytycznych ACG zalecaną metodą badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego jest kolonoskopia optyczna, jednak dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych z randomizacją, w których oceniano by, w jakim stopniu przesiewowa kolonoskopia zmniejsza zachorowalność i umieralność z powodu tego nowotworu. Niewiele wiadomo również na temat bezpieczeństwa 10-let-

niego odstępu między kolejnymi badaniami, zalecanego obecnie przez USMTF, ACG oraz USPSTF.¹⁴⁻¹⁶

Zachorowalność na raka jelita grubego wśród osób z prawidłowym wynikiem przesiewowej kolonoskopii oceniono w kanadyjskim badaniu kohortowym, do którego włączono 35 975 osób.³⁵ W obserwacji 10-letniej standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka jelita grubego w tej grupie był znamiennejnie mniejszy niż w populacji ogólnej i wynosił 0,69 po 6 miesiącach, 0,66 po roku, 0,59 po 2 latach, 0,55 po 5 latach i 0,28 po 10 latach od pierwszej kwalifikującej do badania kolonoskopii. U chorych objętych nadzorem kolonoskopowym częściej niż w populacji ogólnej rozpoznawano raka prawej części jelita (47 v. 28%). Zważywszy na retrospektywny charakter analizy, nie wyjaśniono przyczyn tego zjawiska.

Mniejszą umieralność wśród osób badanych kolonoskopowo potwierdza również badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone w jednej z prowincji Kanady. Analizą objęto 10 292 chorych na raka jelita grubego i 51 460 osób zdrowych.³⁶ Mniej zgonów z powodu raka jelita grubego odnotowano w grupie osób, u których wykonano pełną kolonoskopię, dotyczyło to przede wszystkim raków umiejscowionych w lewej (OR 0,33, 95% CI 0,28-0,39), a nie w prawej części jelita grubego (OR 0,99, 95% CI 0,86-1,14).

W grupie 12 487 chorych oceniono czynniki ryzyka przeoczenia raka jelita grubego oraz rozwoju nowotworu u osób wcześniej badanych kolonoskopowo. Nowotwór, który ujawnił się 6-36 miesięcy po kolonoskopii, kwalifikowano jako nowo rozpoznany lub przeoczony w badaniu przesiewowym, natomiast w przypadku rozpoznania nowotworu w ciągu 6 miesięcy od badania kolonoskopii uznawano za diagnostyczną. Odsetek nowo rozpoznanych i przeoczonych raków jelita grubego wynosił 2-6% i zależał od ich umiejscowienia. Do niezależnych czynników ryzyka przeoczenia raka jelita grubego lub rozwoju nowotworu u osób wcześniej badanych kolonoskopowo należały lokalizacja zmiany w prawej części jelita i w okrężnicy poprzecznej, wykonanie badania poza ośrodkiem akademickim oraz przez internistę lub lekarza rodzinnego.³⁷

Wyniki wstępnych badań wskazują, że przesiewowa kolonoskopia zmniejsza zachorowalność i umieralność w przebiegu raka jelita grubego, a uzyskany efekt utrzymuje się do 10 lat. Prawdopodobnie jednak nie wpływa na redukcję ryzyka zachorowania na raka prawej części jelita grubego. Mimo wszystkich wad analiz retrospektywnych powtarzalność ich wyników w odniesieniu do raka umiejscowionego w prawej części jelita grubego uzasadnia dalsze badania. Wyjaśnienia wymaga przyczyna mniejszej skuteczności kolonoskopii w wykrywaniu raków prawej części jelita grubego. Należałoby zbadać, czy wynika to z obecności zmian płaskich, niewłaściwego przygotowania jelita do badania, niecałkowitego usunięcia gruczolaka, umiejętności technicznych wykonującego badanie czy też odmiennych zmian genetycznych (np. hipermetylacji sekwencji CpG i niestabilności mikrosatelitarne DNA związanych z szybszym rozwojem nowotworu).

Podsumowanie

Rak jelita grubego to często występujący nowotwór, którego rozwojowi można zapobiec, wykonując badania przesiewowe. Naj-

częściej wymienianą przyczyną niezgłaszania się na badania przesiewowe jest brak zachęty ze strony lekarzy. Kiedy rozważa się wykonanie badań przesiewowych, konieczne jest wybranie właściwej metody i odpowiedniej populacji docelowej. Badania na obecność krwi utajonej w stolcu Hemocult i Hemocult II należy zastąpić testami o większej czułości, zarówno gwajakolowymi, jak i immunochemicznymi. W wytycznych USMTF oraz ACG uwzględniono nowe metody badań przesiewowych – badanie DNA wyizolowanego z komórek z kału oraz kolonografię TK. Każda z nich ma jednak wady, do których zalicza się brak wystarczających danych potwierdzających ich skuteczność, powikłania i problem zwrotu kosztów, które należy ograniczyć przed ich powszechnym zastosowaniem. Wzrasta znaczenie kolonoskopii jako metody badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego. Wyniki ostatnich badań jednoznacznie potwierdzają jej skuteczność diagnostyczną, ale wskazują również nie-

doskonałości, zwłaszcza w odniesieniu do raków umiejscowionych w prawej części jelita grubego. Dostępne są też dane, które uzasadniają zaprzestanie wykonywania badań przesiewowych u osób w podeszłym wieku.

Oświadczenie

Nie zgłoszono konfliktu interesów związanego z powyższym artykułem.

Adres do korespondencji: Carol A. Burke, MD, Cleveland Clinic Foundation, Digestive Disease Institute, Department of Gastroenterology and Hepatology, 9500 Euclid Avenue, A-30, Cleveland, OH 44195, USA. E-mail: burkec1@ccf.org

© Copyright 2010 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Science Inc. i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- Meissner HI, Breen N, Klabunde CN, et al. Patterns of colorectal cancer screening and uptake among men and women in the United States. *Ca Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:389-394.
- Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2009;59:27-41.
- Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009. Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/index.html. Accessed April 2009.
- Rundle AG, Lebowitz B, Vogel R, et al. Colonoscopic screening in average-risk individuals ages 40 to 49 vs 50 to 59 years. *Gastroenterology* 2008;134:1311-1315.
- Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002;346:1781-1785.
- Stevens T, Burke CA. Colonoscopy screening in the elderly: when to stop? *Am J Gastroenterol* 2003;98:1881-1885.
- Kahi CJ, Azzouz F, Juliar BE, et al. Survival of elderly persons undergoing colonoscopy: implications for colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2007;66:544-550.
- Duncan JE, Sweeney WB, Trudel JL, et al. Colonoscopy in the elderly: low risk, low yield in asymptomatic patients. *Dis Colon Rectum* 2006;49:646-651.
- Ko CW, Sonnenberg A. Comparing risks and benefits of colorectal cancer screening in elderly patients. *Gastroenterology* 2005;129:1163-1170.
- Lin OS, Kozarek RA, Schembre DB, et al. Screening colonoscopy in very elderly patients. Prevalence of neoplasia and estimated impact on life expectancy. *JAMA* 2006;295:2357-2365.
- Gross CP, McAvay GJ, Krumholz HM, et al. The effect of age and chronic illness on life expectancy after a diagnosis of colorectal cancer: implications for screening. *Ann Intern Med* 2006;145:646-653.
- Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, et al. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:659-669.
- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. 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;134:1570-1595.
- US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;149:627-637.
- Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. The American College of Gastroenterology guideline for colorectal cancer screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739-750.
- Agrawal S, Bhupinderjit A, Bhutani M, et al. Colorectal cancer in African Americans. *Am J Gastroenterol* 2005;100:515-523.
- Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (Hemocult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1541-1549.
- Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, et al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155-159.
- Smith A, Young GP, Cole SR, et al. Comparison of a brush sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006;107:2152-2159.
- Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, et al. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Int J Cancer* 2005;115:493-496.
- Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007;56:210-214.
- Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1462-1470.
- van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.
- Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351:2704-2714.
- Ahluwasthi DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008;149:441-450.
- Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, et al. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:111-117.
- 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;349:2191-2200.
- Johnson CD, Chen M-H, Toledano AY, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008;359:1207-1217.
- Zalis ME, Barish MA, Choi JR, et al. CT colonography reporting and data system: a consensus proposal. *Radiology* 2005;236:3-9.
- Rex DK, Overhiser AJ, Chen SC, et al. Estimation of impact of American College of Radiology recommendations on CT colonography reporting for resection of high risk adenoma findings. *Am J Gastroenterol* 2009;104:149-153.
- Lieberman D, Moravec M, Holub J, et al. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology* 2008;135:1100-1105.
- Hur C, Chung DC, Schoen RE, et al. The management of small polyps found on virtual colonoscopy: results of a decision analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:237-244.
- Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, et al. Clinical management of small (6- to 9-mm) polyps detected at screening CT colonography: a cost-effectiveness analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1509-1516.
- 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;295:2366-2373.
- Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009;150:1-8.
- Bressler B, Paszat LF, Chen Z, et al. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007;132:96-102.



Komentarz:

prof. dr hab. med. Jarosław
Reguła
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii CMKP, Centrum
Onkologii – Instytut im. Marii
Sklodowskiej-Curie, Warszawa

Artykuł stanowi doskonałe podsumowanie aktualnych rekomendacji dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego. Najpierw kilka danych epidemiologicznych z Polski, które różnią się od tych z USA. Przede wszystkim liczba nowych przypadków raka jelita grubego (odbytnicy i okrężnicy razem) wynosi >13 000 rocznie i od wielu lat stale rośnie. Liczba zgonów z powodu raka jelita grubego wynosi >8000 rocznie. Dane te dotyczą obu płci łącznie, a rak ten występuje z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Warto zaznaczyć, że w Europie rak jelita grubego u obu płci łącznie to najczęściej występujący nowotwór złośliwy (częściej niż rak piersi, który występuje prawie wyłącznie u kobiet, i częściej niż rak płuca, na którego chorują głównie mężczyźni). Generalnie rak jelita grubego stanowi bardzo ważny problem epidemiologiczny, także w Polsce. Ponieważ nie daje specyficznych wczesnych objawów, najlepszym sposobem na poprawienie wyników leczenia jest prowadzenie badań przesiewowych, które w Polsce wykonuje się za pomocą kolonoskopii w ramach programu finansowanego przez Ministerstwo Zdrowia. Programem objętych jest ponad 80 ośrodków, których adresy wraz z innymi szczegółami organizacyjnymi zamieszczono na stronie internetowej: <http://www.coi.pl/jelito.htm>.

Autorzy artykułu omawiają szczegóły kwalifikacji do badań przesiewowych, wybór metody ich wykonywania oraz częstotliwość przeprowadzania, które są zawarte w rekomendacjach trzech amerykańskich organizacji: USMTF, USPSTF i ACG. W przypadku raka jelita grubego nadal nie zdecydowano, która z metod badań przesiewowych jest optymalna. Dzieli się je na takie, które wykrywają zarówno polipy, jak i raki jelita grubego (kolonoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia wirtualna), oraz metody wykrywające tylko raka (badania kału). W pierwszej gru-

pie preferowaną metodą jest kolonoskopia (stosowana w Polsce od 2000 r.), a w drugiej – badanie stolca metodą immunochemiczną. Jednocześnie podkreśla się, że tradycyjne badania kału za pomocą testu gwajakolowego nie powinny być stosowane.

Kolonoskopia stosowana w Polsce ma wiele zalet. Co najważniejsze, jest metodą jedностopniową, co znaczy, że sama w sobie jest testem jednocześnie przesiewowym i diagnostycznym. Wszystkie inne metody mają charakter dwustopniowy, co oznacza, że konieczna jest skomplikowana organizacja nakażująca wykonanie kolonoskopii, gdy wynik pierwszego testu jest dodatni. Do wad kolonoskopii należy oczywiście jej inwazyjność, która jednak, gdy prowadzona jest u osób zdrowych (a takie osoby są głównie poddawane badaniom przesiewowym), wiąże się z niewielką częstością istotnych powikłań. W polskim programie badań przesiewowych, który został opisany w „New England Journal of Medicine”,¹ tylko w 1 przypadku na 10 000 kolonoskopii dochodziło do perforacji (i nie było przypadków śmiertelnych).

Autorzy piszą, że w odniesieniu do kolonoskopii w literaturze światowej brak bezpośrednich dowodów z badania przeprowadzonego z randomizacją potwierdzających zmniejszenie umieralności na raka jelita grubego. Takie badanie rozpoczęło się jednak z udziałem polskich badaczy w 2009 r. Ma ono nazwę NordICC (The Northern-European Initiative on Colorectal Cancer) i prowadzone jest we współpracy z krajami skandynawskimi. Polska część badań finansowana jest przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji.

Ostatnią kwestią, o której trzeba wspomnieć, a której autorzy pracy nie poruszyli, są najnowsze badania analizujące aspekty ekonomiczne badań przesiewowych. Wynika z nich, że prowadzenie badań przesiewowych prowadzi nie tylko do poprawy danych epidemiologicznych i wyników leczenia, ale także może wpłynąć na obniżenie kosztów leczenia raka jelita grubego, szczególnie gdy uwzględnione zostaną astronomiczne koszty terapii zaawansowanych nowotworów.² Dzięki badaniom przesiewowym i wykrywaniu wczesnych postaci raka oraz usuwaniu polipów jelita grubego, które są prekursorami raka, może dojść do redukcji ogólnych wydatków na leczenie tego nowotworu złośliwego.

Piśmiennictwo:

1. Reguła J, Rupinski M, Kraszewska E i wsp. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006;355:1863-72.
2. Landsdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG i wsp. Effect of rising chemotherapy costs on the cost saving of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1412-22.