



# BADANIA PRZESIEWOWE RAKA JELITA GRUBEGO

## Colorectal cancer screening



Szymon Andrzej Borowiec<sup>1</sup>, Bartosz Szymanowski<sup>1</sup>, Renata Duchnowska<sup>1</sup>

1. Klinika Onkologii CSK MON WIM, Polska

Szymon Andrzej Borowiec –  0000-0003-3843-6208

Bartosz Szymanowski –  0000-0002-4135-7079

Renata Duchnowska –  0000-0002-9272-3462

**Streszczenie:** Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie. Na rozwój raka jelita grubego, poza predyspozycją genetyczną, wpływa szereg czynników wynikających ze stylu życia. Szacuje się, że proces rozwoju nowotworu złośliwego od przednowotworowej zmiany (gruczolaka) do zmiany złośliwej (gruczolakoraka) wynosi około 10 lat. Badania przesiewowe (skrining) raka jelita grubego pozwalają na skuteczne leczenie zmian przednowotworowych i rozpoznanie nowotworu we wczesnym etapie rozwoju, co pozwala na radykalne leczenie i zmniejsza umieralność. Celem pracy jest omówienie dostępnych w Polsce badań przesiewowych raka jelita grubego.

**Abstract:** Colorectal cancer is one of the most common cancers worldwide. Genetic and lifestyle-associated factors affect its development. It is estimated that it takes approximately ten years for a precancerous lesion (adenoma) to progress to malignancy (adenocarcinoma). Colorectal cancer screening enables effective treatment of precancerous lesions and obtaining an early cancer diagnosis, allowing radical treatment and reducing mortality. This article presents colorectal cancer screening methods available in Poland.

**Słowa kluczowe:** rak jelita grubego, badania przesiewowe, skrining, program badań przesiewowych.

**Key words:** colorectal cancer, screening, screening programme.

DOI 10.53301/lw/147602

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.02.2022

Zaakceptowano do druku: 22.03.2022

**Autor do korespondencji:**

Szymon Andrzej Borowiec

Klinika Onkologii CSK MON WIM

e-mail: sborowiec@wim.mil.pl

## Wstęp

Rak jelita grubego (*colorectal cancer* – CRC) jest trzecim co do częstości nowotworem złośliwym na świecie o stale rosnącej liczbie zachorowań [1]. W 2020 r. rozpoznano na świecie około 2 miliony nowych przypadków CRC, w tym większość w krajach rozwiniętych, a u ponad 900 tysięcy chorych był on przyczyną zgonu [1]. Na CRC częściej chorują mężczyźni niż kobiety. Podobny trend w zachorowaniach obserwuje się również w Polsce, gdzie CRC jest trzecim najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn (po raku gruczołu krokowego i raku płuca) i kobiet (po raku piersi i raku płuca) [2]. W 2019 r. zanotowano w Polsce ponad 18 tysięcy nowych przypadków CRC i ponad 11 tysięcy zgonów [2]. Większość CRC lokalizuje się w okrężnicy, a około jedna trzecia przypadków obejmuje odbytnicę [1, 2].

## Profilaktyka pierwotna

Ryzyko CRC rośnie z wiekiem, a większość przypadków dotyczy osób po 45 r.ż. [1, 2]. Zachorowania poniżej 40 r.ż. są rzadkie, jednak w ostatnich latach zachorowal-

ność w tej grupie wiekowej wzrasta, co wynika ze stylu życia, m.in.: spożywania alkoholu, palenia papierosów, złych nawyków żywieniowych prowadzących do otyłości, w tym nadmiernego spożycia czerwonego i przetworzonego mięsa [3-6]. Z kolei dieta bogata w warzywa, owoce i pełnoziarniste produkty zmniejsza ryzyko CRC. Metaanaliza 21 badań wykazała, że na zmniejszenie ryzyka zachorowania na CRC, niezależnie od masy ciała, wpływa regularna aktywność fizyczna [7, 8]. W kilku badaniach wykazano korzystny wpływ kwasu acetylosalicylowego (*acetylsalicylic acid* – ASA) na zmniejszenie zachorowalności i umieralności na CRC [9]. Efekt ten wynika m.in. ze zmniejszenia ryzyka powstawania polipów gruczolakowatych pod wpływem ASA. Profilaktyka z udziałem ASA nie jest jednak rutynowo zalecana z powodu potencjalnych niepożądanych działań, w tym głównie krwawienia z przewodu pokarmowego [9]. Amerykańska agencja *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) zaleca natomiast stosowanie małych dawek ASA (około 80 mg na dobę) w profilaktyce wtórnej chorób sercowo-naczyniowych (*cardiovascular disease* – CVD) i pierwotnej CRC [10]. Zalecenia te dotyczą osób w wieku 45-59 lat, u których 10-letnie ryzyko CVD jest

większe lub równe 10%, nie występuje zwiększone ryzyko krwawienia oraz średnia szacowana długość życia wynosi co najmniej 10 lat [10].

### Profilaktyka wtórna

Badania przesiewowe (skrining) w raku jelita grubego są uzasadnione, ponieważ nowotwór ten jest istotnym problemem zdrowotnym. Charakteryzuje się długą fazą zmian przednowotworowych (gruczolaki i polipy ząbkowane), w trakcie której możliwe jest wyleczenie i w efekcie zmniejszenie umieralności [11]. Skrining populacyjny skierowany jest do grupy średniego ryzyka zachorowania, czyli populacji zarówno kobiet, jak i mężczyzn w przedziale wiekowym 50-65 r.ż. Odmienne kryteria kwalifikacji do badań przesiewowych stosuje się w populacji o wysokim ryzyku zachorowania związanej z obciążeniem genetycznym: dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowością (*hereditary non-polyposis colorectal cancer - HNPCC*, zespół Lyncha), zespołami polipowości (*familial adenomatous polyposis - zespół FAP*, zespół Peutza-Jeghersa i inne), obciążonych wywiadem rodzinnym (zachorowanie na raka jelita grubego u krewnego pierwszego stopnia przed 50 r.ż. lub dwóch krewnych pierwszego stopnia, niezależnie od wieku zachorowania) oraz nieswoistymi zapaleniami jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna) [11].

W diagnostyce CRC stosuje się m.in.: badania stolca, procedury endoskopowe, a także – rzadziej – kolonografię z udziałem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego (kolonoskopia wirtualna). Wybór odpowiedniej metody zależy głównie od analizy efektywności kosztowej oraz dostępności.

Stosowaną od lat, szeroko dostępną i tanią metodą wykrywania CRC jest badanie stolca na krew utajoną metodą gwajakolową (*guaiac fecal occult blood test - gFOBT*) [12]. Badanie to cechuje się jednak niską czułością (50-75%) i swoistością (50%) w wykrywaniu CRC i zaawansowanych gruczolaków [13]. Na wynik testu może mieć wpływ dieta i stosowane leki i wymaga on pobrania wielu próbek [13].

Nowszą metodą jest badanie stolca na krew utajoną metodą immunochemiczną (*faecal immunochemical test - FIT*), która wykrywa zawartą w hemoglobinie ludzką globinę. FIT cechuje się większą od gFOBT czułością w wykrywaniu zaawansowanych gruczolaków oraz wysoką czułością (79%) i swoistością (94%) dla CRC [13, 14]. FIT nie wymaga także wielokrotnych pobrań stolca – wystarcza jedna próbka, a dieta i przyjmowane leki nie wpływają na wynik. Kwestią sporną pozostaje poziom odcięcia dla pozytywnego wyniku testu. Najczęściej przyjmuje się wartość 10-20 µg Hb/g [15, 16]. Z dotychczasowych obserwacji wynika, że FIT w porównaniu do gFOBT jest badaniem lepiej akceptowanym przez badanych i szerzej stosowanym [14]. Podobne obserwacje dotyczą polskiej populacji: w badaniu PICCOLINO, które objęło ponad 13 tysięcy pacjentów zaproszonych do badania przesiewowego, wykazano wyższy poziom akceptacji dla FIT w porównaniu z kolonoskopią. Spowodowało to większą zgłaszalność do badania i nie wpłynęło na wyniki skriningu [17]. Według międzynarodowych zaleceń w badaniach przesiewowych, FIT należy powtarzać co

1-2 lata, a w przypadku pozytywnego wyniku konieczne jest wykonanie kolonoskopii [13].

Przedmiotem badań klinicznych są badania stolca z udziałem innych zaawansowanych testów, m.in. w kierunku mutacji DNA (mt-sDNA test) i mikrobiomu jelita [13, 18].

Dużą zaletą badań endoskopowych (sigmoidoskopia i kolonoskopia), oprócz diagnostyki CRC i zmian przednowotworowych, jest możliwość usunięcia polipów i gruczolaków, które mogą być źródłem raka. Sigmoidoskopia ma na celu wizualizację błony śluzowej odbytnicy, esicy i części okrężnicy do wysokości zgięcia śledzionowego. Jest badaniem o potwierdzonej skuteczności w obniżeniu zachorowalności i umieralności na CRC [13]. W porównaniu do gFOBT i FIT sigmoidoskopia jest bardziej czuła i swoista w wykrywaniu zaawansowanych gruczolaków i CRC, ale ma niższą wartość niż kolonoskopia [13]. Częstość powikłań w przypadku sigmoidoskopii jest niska i są to głównie ból, wzdęcie brzucha i miejscowe krwawienie, natomiast ciężkie powikłania (nasilone krwawienie, perforacja, zgon) są niezmiernie rzadkie (0,08%) [19, 20]. W porównaniu do kolonoskopii, sigmoidoskopia cechuje się krótszym czasem badania i jest mniej uciążliwa dla badanej osoby.

Standardem w badaniach przesiewowych CRC jest kolonoskopia, która umożliwia obejrzenie błony śluzowej całego jelita grubego. Wskazaniem do kolonoskopii jest również dodatni wynik któregośkolwiek z pozostałych badań przesiewowych: gFOBT, FIT czy sigmoidoskopii. W badaniach populacyjnych wykazano skuteczność kolonoskopii w zmniejszeniu ryzyka zachorowania i umieralności związanej z CRC [13, 21-23]. Co istotne, efekt ten jest długotrwały, co pozwala wykonać przesiewową kolonoskopię w populacji o średnim ryzyku zachorowania co 10 lat, a nawet jednorazowo – w zależności od wieku badanej osoby [13, 21-23]. Podobnie jak w przypadku sigmoidoskopii, częstość zagrażających życiu powikłań związanych z kolonoskopią, takich jak nasilone krwawienie czy perforacja jelita, występuje wyjątkowo rzadko (około 0,2% i 0,05%) [24]. Powikłania częściej obserwuje się u osób w podeszłym wieku oraz w przypadku wykonywania endoskopowych procedur zabiegowych [24]. Jakość kolonoskopii zależy od właściwego przygotowania pacjenta do badania (ocena oczyszczenia jelita w skali Boston – *Boston Bowel Preparation Scale - BBSP*), oraz doświadczenia i sprawności endoskopisty. Miarą jej jakości jest wskaźnik wykrywania gruczolaków (*adenoma detection rate - ADR*), osiągalność kątnicy (*cecal intubation rate - ADR*) lub częstość CRC wykrytego do 3 lat po kolonoskopii (rak interwałowy, *post-colonoscopy CRC - PCCRC*) [25, 26].

W związku ze wzrastającą zachorowalnością w młodszej populacji w wytycznych USPSTF i *American Cancer Society* zaleca się obecnie rozpoczęcie skriningu populacyjnego od 45 r.ż. [13], w przeciwieństwie do zaleceń europejskich, gdzie nadal zaleca się ich rozpoczęcie od 50 r.ż. Z kolei górna granica wieku dla przeprowadzania badań nie jest dobrze określona – przyjmuje się zwykle zakończenie skriningu w wieku 75 lat lub u osób z szacowaną długością przeżycia poniżej 10 lat. W zaleceniach uwzględnia się metody endoskopowe a także badania stolca i kombinacje powyższych [13]. Mimo wysokiego

kosztu programów przesiewowych ich finansowanie jest w pełni uzasadnione z uwagi na dużo wyższe koszty medyczne i społeczne leczenia zaawansowanego CRC [27].

W badaniu populacyjnym, do którego włączono ponad 3 miliony chorych w 21 krajach Europy, którzy zachorowali na CRC w latach 2000-2016, wykazano, że tam gdzie program przesiewowy CRC trwa od wielu lat, niezależnie od zachorowalności, osiągnięto zmniejszenie umieralności [26]. Dotyczy to Niemiec (od 1977 r.), Austrii (od 1980 r.), Czech (od 2000 r.), Finlandii (od 2004 r.) i Wielkiej Brytanii (od 2006 r.) [23]. We wszystkich wymienionych krajach początkowo stosowano test gFOBT, a obecnie jest to głównie kolonoskopia i FIT.

Badania przesiewowe CRC prowadzone są w formie oportunistycznej (samodzielne zgłaszanie się pacjentów z określonej populacji do ośrodków) lub zorganizowanej (na podstawie zaproszeń na badanie wysyłanych do osób z docelowej grupy) [23, 28].

W Polsce Program Badań Przesiewowych (PBP) wczesnego wykrywania CRC oparty o kolonoskopię rozpoczęto w 2000 r. PBP funkcjonował początkowo tylko w formie oportunistycznej i objął populację w wieku 50-65 lat bez objawów ze strony przewodu pokarmowego, osoby w wieku 40-49 lat z rodzinnym obciążeniem RJG oraz osoby z rodzin obciążonych HNPCC lub zespołem FAP w wieku 25-49 lat. W 2012 r. uruchomiono również zorganizowany skrining, czyli imienne zaproszenia na kolonoskopię dla osób w wieku 55-65 lat. Ponadto realizowane są regionalne programy skriningowe CRC w ramach europejskich funduszy społecznych. Dane z PBP wskazują, że co roku zwiększa się: liczba ośrodków prowadzących skrining (w 2019 r. – 141), liczba wysłanych zaproszeń (w 2017 r. – 41.868) i wykonywanych badań (w 2019 r. – 69.699 badań), ale nadal zgłaszalność na kolonoskopię utrzymuje się na niskim poziomie (w 2017 r. – 12,9%). Jednak po wprowadzeniu PBP wskaźnik 5-letnich przeżyć u chorych na CRC zwiększył się z około 25% w latach 90., do około 50% w 2014 r. [29]. Program jest koordynowany przez Narodowy Instytut Onkologii, a jego szczegóły i wykaz ośrodków realizujących badania dostępne są na stronie internetowej [www.pbp.org.pl](http://www.pbp.org.pl). Do 2020 r. PBP był finansowany ze środków Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych a obecnie – Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO) 2020-2030. CRC NSO zakłada wprowadzenie FIT jako testu alternatywnego dla kolonoskopii (drugi wybór dla osób niewyrażających zgody na kolonoskopię), zwiększenie odsetka osób w docelowej populacji, które odbyły badanie przesiewowe w kierunku CRC (kiedykolwiek kolonoskopia lub FIT co 2 lata), z 18% do 30% do końca 2024 r. i do 45% do końca 2027 r., wprowadzenie finansowanych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) badań przesiewowych w kierunku wykrywania CRC (do końca 2021 r. finansowanych w ramach NSO), a do końca 2028 r. wprowadzenie obowiązku stosowania endoskopów wysokiej rozdzielczości w badaniach kolonoskopowych [30].

## Podsumowanie

Rak jelita grubego stanowi istotny problem zdrowotny w Polsce i na świecie. W 2008 r. Parlament Europejski

ustanowił „Marzec Miesiącem Świadomości Raka Jelita Grubego”. Badania przesiewowe pozwalają na wczesne rozpoznanie nowotworu i leczenie zmian przednowotworowych. Wprowadzenie do badań przesiewowych FIT spowodowało większą zgłaszalność pacjentów i nie wpłynęło na wyniki skriningu. Standardem pozostaje kolonoskopia, a oparty o nią Program Badań Przesiewowych CRC ma istotny wpływ na poprawę parametrów przeżycia i powinien być nadal rozwijany.

## Piśmiennictwo

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021; *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 7-33
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Warszawa, Ministerstwo Zdrowia, 2021
3. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and Colorectal cancer. *JAMA* 2008; 300: 2765-2778
4. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*, 2011; 22: 1958-1972
5. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2015; 181: 832-845
6. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*, 2015; 16: 1599-600
7. Boyle T, Keegel T, Bull F, et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2012; 104: 1548-1561
8. Shaw E, Farris MS, Stone CR, et al. Effects of physical activity on colorectal cancer risk among family history and body mass index subgroups: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2018; 18: 71
9. Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, et al. Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2016; 164: 814-825
10. U.S. Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement: Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Preventive Medication. 2017. Available at: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer>. Accessed March 23, 2020
11. Ladabum U, Dominitz JA, Kahi C, Shoen RE: Strategies for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2020; 158: 418-432
12. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, et al. Screening for colorectal cancer: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021; 325: 1978-1998
13. Lee MW, Pourmorady JS, Laine L. Use of Fecal Occult Blood Testing as a Diagnostic Tool for Clinical Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 2020; 115: 662-670
14. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 2010; 59: 62-68
15. Westwood M, Lang S, Armstrong N, et al. Faecal immunochemical tests (FIT) can help to rule out colorectal cancer in patients presenting in primary care with lower abdominal

- symptoms: a systematic review conducted to inform new NICE DG30 diagnostic guidance. *BMC Med*, 2017; 15: 189
16. Navarro M, Hijos G, Sostres C, et al. Reducing the Cut-Off Value of the Fecal Immunochemical Test for Symptomatic Patients Does Not Improve Diagnostic Performance. *Front Med (Lausanne)*, 2020; 7: 410
  17. Pilonis ND, Bugajski M, Wieszczy P, et al. Participation in Competing Strategies for Colorectal Cancer Screening: A Randomized Health Services Study (PICCOLINO Study). *Gastroenterology*, 2021; 160: 1097-1105
  18. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*, 2014; 371:187-188
  19. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*, 2012; 366: 2345-2357
  20. Miller EA, Pinsky PF, Schoen RE, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: long term follow-up of the randomised US PLCO cancer screening trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019; 4: 101-110
  21. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, et al. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology*, 2014; 146: 709-717
  22. Løberg M, Kalager M, Holme Ø, et al. Long-term colorectal-cancer mortality after adenoma removal. *N Engl J Med*, 2014; 371: 799-807
  23. Cardoso R, Guo F, Heisser T, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. *Lancet Oncol*, 2021; 22: 1002-1013
  24. 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: 166-173
  25. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014; 270: 1298-1306
  26. Kaminski MF, Regula J, Krasewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1795-1803
  27. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev*, 2011; 33: 88-100
  28. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut*, 2015; 64: 1637-1649
  29. Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Warszawa, Ministerstwo Zdrowia, 2016
  30. Program wieloletni pn. NARODOWA STRATEGIA ONKOLOGICZNA na lata 2020-2030. Warszawa, Ministerstwo Zdrowia, 2020