

lek. med. Tomasz Kozłowski

**Wartość badania kolonoskopowego
oraz testu na krew utajoną we wczesnym rozpoznawaniu
chorób nowotworowych jelita grubego**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: prof. UM dr hab. Piotr Krokowicz

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej
Uniwersytetu Medycznego im. K Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: prof. UM dr hab. Piotr Krokowicz

Poznań 2011

Spis treści

I. Spis skrótów	3
II. Wstęp	4
1. Rak jelita grubego	4
2. Wczesne wykrywanie nowotworów jelita grubego – diagnostyka przedobjawowa, badania profilaktyczne	14
3. Badanie krwi utajonej w stolcu	24
III. Cel pracy.	27
IV. Materiał i metoda	28
Opis grupy badanej	28
Ankieta	30
Rektoskopia	33
Kolonoskopia	34
Analiza statystyczna	38
V. Wyniki	39
Wiek pacjentów w grupie badanej.	39
Płeć w grupie badanej	43
Objawy kliniczne i dane z wywiadu u chorych z rozpoznany rakiem jelita grubego	44
Wzajemna korelacja pozostałych danych klinicznych z wynikami przeprowadzonych badań endoskopowych	46
Wyniki badań kolonoskopowych	47
Podsumowanie wyników	50
VI. Omówienie wyników	51
1. Grupa badana.	51
2. Analiza skuteczności programu.	53
3. Ocena objawów klinicznych i obciążeń w wywiadzie na występowanie gruczolaków i raków jelita grubego	57
4. Określenie częstości występowania zmian przednowotworowych i nowotworowych w obrębie jelita grubego rozpoznanych w kolonoskopii	59
5. Zalecenia dotyczące kwalifikacji chorych do programów badań kontrolnych w kierunku wczesnego wykrycia raka jelita grubego	60
6. Propozycja ankiety.	62
VII. Wnioski	65
VIII. Algorytm postępowania w badaniach przesiewowych wczesnego wykrywania raka jelita grubego na podstawie oznaczania krwi utajonej w stolcu	66
IX. Streszczenie	67
X. Summary	70
XI. Piśmiennictwo	72
XII. Spis rycin, załączników i tabel	81

I. Spis skrótów

- hMLH1* – ludzki gen *MLH1* (ang. *human MLH1*)
- hMSH2* – ludzki gen *MSH2* (ang. *human MSH2*)
- hPMS1* – ludzki gen *PMS1* (ang. *human PMS1*)
- hPMS2* – ludzki gen *PMS2* (ang. *human PMS2*)
- GTBP – białko wiążące G/T (ang. *G/T Binding Protein*)
- APC* – gen polipowatości gruczolakowatej jelita grubego (ang. *adenomatous polyposis coli*)
- CEA – antygen zarodkowo-rakowy (ang. *carcinoembryonal antigen*)
- HNPCC – dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego (ang. *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*)
- FAP – polipowatość rodzinna gruczolakowata (ang. *Familial Adenomatous Polyposis*)
- ACS – Amerykańskie Towarzystwo Nowotworowe (ang. *American Cancer Society*)
- MSI – niestabilność mikrosatelitów (ang. *Microsatellite Instability*)
- AFAP – skąpoobjawowa polipowatość gruczolakowata rodzinna (ang. *Atenuated Familial Adenomatous Polyposis*)
- EGTM – Europejska Grupa do spraw Markerów Nowotworowych (ang. *European Group of the Tumors Markers*)
- TuM2-PK – typ nowotworowy M2 kinazy pirogronianowej (ang. *Puryvate Kinase Type Tumor M2*)
- ELISA – test immunoenzymatyczny (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*)
- FOBT – test na krew utajoną w stolcu (ang.: *Fecal occult blood test*)
- wzjg – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

II. Wstęp

1. Rak jelita grubego

Rak jelita grubego to coraz powszechniejszy nowotwór u obu płci, występujący najczęściej u osób powyżej 60. roku życia. W krajach Europy i Ameryki Północnej stwierdza się rocznie ok. 35–45 nowych zachorowań na 100 000 mieszkańców, utrzymuje się też od kilkunastu lat stała tendencja wzrostowa wynosząca ok. 2,5–3,5% rocznie [1]. Pierwsze opisy tego nowotworu pochodzą już z XIV wieku i są dziełem angielskiego lekarza Johna z Arderne [2]. Trafnie oddają one istotę kliniczną zaawansowanego stadium raka: „twardy, podobny do kamienia guz, którego wyleczyć się nie da”. Pierwsze próby leczenia raków jelita grubego miały miejsce w połowie XIX wieku. Autorami tych pionierskich operacji byli Faget i Lisfranc [3, 4]. Coraz lepsze techniki zabiegów operacyjnych, a przede wszystkim poprawa wykrywalności wczesnych postaci raka jelita grubego znacznie poprawiły wyniki leczenia. Nowotwór ten nadal jednak stanowi jeden z istotnych problemów zdrowotnych współczesnego świata.

Epidemiologia

Rak jelita grubego to obecnie czwarty co do częstości występowania nowotwór na świecie. Ocenia się, iż rocznie choruje na niego około 600 000 osób [5]. Zachorowalność na 100 000 osób jest na świecie bardzo zróżnicowana, zdecydowanie wyższa w krajach bogatych (47,0 w Nowym Jorku), niższa w rozwijających się (1,4 w Gambii) [6]. Spośród wszystkich nowotworów złośliwych rak jelita grubego występował w 2003 roku u 11% kobiet i mężczyzn. Cechą znamioną, widoczną w powyższych danych, jest stwierdzane od wielu już lat wyrównanie częstości raka jelita grubego u obu płci.

Szczegółowe dane dotyczące Polski nie są w pełni aktualne, wiele z nich pochodzi sprzed 10 i więcej lat. Szacuje się, iż w populacji polskiej na raka tego narządu zapada 22–25 na 100 000 mężczyzn i 17,6–22 na 100 000 kobiet, co daje około 4–7 tysięcy nowych zachorowań w kraju rocznie [7, 8]. Rak jelita grubego był w Polsce 3 przyczyną zgonu po nowotworach płuc i gruczołu krokowego u mężczyzn oraz 3 po raku płuca i gruczołu piersiowego u kobiet. Obserwuje się stały wzrost zachorowań na ten nowotwór, według danych Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii w Warszawie wzrost zachorowań w analizowanym 5-letnim okresie końca lat 90. XX wieku wyniósł ok. 35% [8].

Czynniki warunkujące powstanie raka jelita grubego

Etiologia tego nowotworu jest złożona, cały szereg czynników endo- i egzogennych jest z pewnością odpowiedzialnych za powstawanie tego nowotworu. Do najistotniejszych czynników endogennych należą uwarunkowania genetyczne, przede wszystkim mutacje w obrębie genów *hMLH1*, *hMSH2*, *hPMS1*, *hPMS2* prowadząca do dziedzicznego, nie związanego z polipowatością raka jelita grubego oraz mutacje w obrębie genu *APC* prowadząca do powstania raka na podłożu polipowatości rodzinnej jelita grubego. Ważne są również inne predyspozycje genetyczne jak zmiany w obrębie chromosomów 2p, 17, 22 czy niestabilność mikrosatelitów. Do czynników endogennych zaliczyć można również warunki mikrośrodowiska jelita grubego, takie jak: ilość substancji mutagennych (np. fecapentaenes) w jelicie, genotoksyczne ketosteroidy powstające w jelicie w wyniku przemiany tłuszczów, wysokie pH w stolcu, zaparcia powodujące zwolnienie perystaltyki (wzrost czasu ekspozycji na działanie kancerogenów), produkty rozpadu kwasów żółciowych [9]. Lista czynników egzogennych jest również długa, należą do nich spożywanie substancji o działaniu kancerogennym (węglowodory aromatyczne wielopierścieniowe, nitrozaminy, produkty pyrolizy produktów żywnościowych przygotowywanych w temperaturze powyżej 100°C), skład diety, przede wszystkim z dużą zawartością tłuszczu i „czerwonego” mięsa czy zbyt mała ilość błonnika, witamin A, C, E czy selenu, alkohol [10, 11]

Bardzo często do powstania raka dochodzi wskutek kumulacji czynników endo- i egzogennych. Część z wymienionych powyżej czynników ma charakter promocyjny dla rozwoju zmian nowotworowych. Bez względu jednak, który z czynników jest dominujący transformacja złośliwa na poziomie molekularnym przebiega w podobny sposób, w tzw. torze mutacyjnym. Obecnie uznawany za najbardziej prawdopodobny model powstawania raka opiera się na modelu Vogelsteina, określającym sekwencję mutacji prowadzącą przez różne stadia pośrednie, do rozwoju nowotworu złośliwego jelita grubego. Model ten liczy sobie już ponad dwadzieścia lat, ale wciąż zachowuje aktualność [12].

Stany przednowotworowe jelita grubego

Powszechnie przyjęta sekwencja przemiany złośliwej opiera się na kolejnych stadiach rozwoju raka, w którym etapem początkowym jest powstanie polipa.

Polip jest pojęciem makroskopowym, odnoszącym się do rozrostu błony śluzowej. Nazwa „polip” pierwotnie używana była wobec szczególnej postaci przewlekłego zapalenia wytwórczego błon śluzowych, w których dochodzi do rozrostu tkanki łącznej włóknistej blaszki właściwej błon śluzowych (łac. *inflammatio chronica proliferativa polyposa*). W badaniach endoskopowych, pod względem postaci makroskopowej, polipy podzielić można według najczęściej stosowanej klasyfikacji paryskiej.

Klasyfikacja paryska polipów:

Typ zmiany	Symbol	Obraz makroskopowy
Polipy	I p	polip uszypułowany
	I sp	polip półuszypułowany
	I s	polip siedzący
Zmiany płaskie, (nieco) wyniosłe	II a	płaskie uniesienie
	II a + II c	płaskie uniesienie z zagłębieniem
Zmiany płaskie	II b	płaska błona śluzowa
Zmiany zapadnięte	II c	zagłębienie błony śluzowej
	II c + II a	zagłębienie błony śluzowej z uniesionym brzegiem

W obrębie jelita grubego najczęściej występującymi polipami są gruczolaki – niezłośliwe zmiany nowotworowe.

Ze względu na obraz histologiczny, gruczolaki jelita grubego możemy podzielić na:

- cewkowe (łac. *adenoma tubulare*), zbudowane z rozgałęzionych cew gruczołowych, zwykle uszypułowane,
- kosmkowe (łac. *adenoma villosum*), zbudowane z palczastych, zwykle nieuszypułowanych wyrostków, sięgających w głąb blaszki mięśniowej błony śluzowej,
- cewkowo-kosmkowe (łac. *adenoma tabulo-villosum*), mające zarówno elementy cewkowe jak i kosmkowe
- ząbkowane (łac. *adenoma serrated*).

Większość gruczolaków występuje w lewej połowie okrężnicy. Jednak wraz z wiekiem zaznacza się tendencja do równomiernego rozkładu gruczolaków w całym jelicie grubym. Występują one częściej u mieszkańców krajów wysoko rozwiniętych. Wiek jest istotnym czynnikiem warunkującym ryzyko ich wystąpienia, który wyraźnie wzrasta po 30. roku życia, a w grupie wiekowej powyżej 50 lat dotyczy już 25% populacji. W 10% przypadków ujawnienie się gruczolaków ma charakter dziedziczny. Wśród krewnych pacjenta z gruczolakami lub rakiem jelita grubego ryzyko wystąpienia polipów wzrasta 2–3-krotnie [13, 14]. Wpływ na powstawanie wyżej wymienionych zmian mają również czynniki pokarmowe, m.in. zwiększone spożycie mięsa, tłuszczów i alkoholu, a zwłaszcza piwa (alkohol upośledza procesy metylacji i wydłuża czas pasażu jelitowego). Rozwojowi gruczolaków sprzyja też palenie papierosów (dwukrotny wzrost ryzyka). Zaobserwowano także, iż wczesne usunięcie pęcherzyka żółciowego może wiązać się z powstawaniem gruczolaków, prawdopodobnie poprzez zwiększenie w jelicie grubym ilości wtórnych kwasów żółciowych.

Oprócz gruczolaków do innych zmian polipowatych jelita grubego zaliczyć można polipy hiperplastyczne, hamartomy, tłuszczaki, włókniaki, mięśniaki, nerwiakowłókniaki, polipy chłonne i zapalne, prawidłowy nabłonek, rakowiaka, endometriozę, odmę pęcherzykową jelit.

Głównym objawem wskazującym na obecność polipa jest jawne lub utajone krwawienie. Jest ono nierzadko przyczyną niedokrwistości z niedoboru żelaza. Ryzyko krwawienia wzrasta,

jeśli polip jest większy niż 1 cm. Polipy młodzieńcze są lepiej unaczynione niż gruczolaki i nie mając zrębu łącznotkankowego ulegać mogą samoamputacji, powodując częste krwawienia. Krwawienie świeżą krwią może wystąpić zarówno z powodu owrzodzenia polipa, jego rozpadu, jak i w wyniku skręcenia jego szypuły i następnej martwicy. Niekiedy obecności polipów towarzyszy uczucie parcia na stolec albo obecność śluzu w kale. Zwykle jednak obecność polipów, szczególnie tych o małych rozmiarach (poniżej 1 cm), jest zupełnie bezobjawowa i wykrywane są one przypadkowo podczas badania wykonywanego z innych wskazań.

Podstawą rozpoznania polipa jest badanie endoskopowe lub radiologiczne. Badania radiologiczne charakteryzują się jednak mniejszą czułością, czyli odsetkiem rozpoznań prawdziwie dodatnich. W przypadku wlewu kontrastowego z podwójnym kontrastem czułość nie przekracza 60–70%, w przypadku tzw. wirtualnej kolonoskopii czyli kolografii komputerowej jest ona wyższa, dochodząc do 90%. Głównym narzędziem diagnostycznym pozostaje więc kolonoskopia. Olbrzymią zaletą tego badania jest jednoczasowa możliwość usunięcia polipów, czyli polipektomia lub pobranie wycinków. Usunięty polip musi być zbadany mikroskopowo. Od wyniku tego badania uzależniona jest częstotliwość kolejnych badań endoskopowych. U pacjentów z pojedynczym gruczolakiem, którego średnica nie przekracza 1 cm, kontrolę możemy wykonywać co 4 lata. U chorych z większymi polipami lub mnogimi gruczolakami pierwsze badanie powinno być wykonane po upływie 2–3 miesięcy od polipektomii, a kolejne – po 5 latach. W przypadku polipów nieszypułowanych o średnicy ponad 1 cm oraz polipów kosmkowych kontrola kolonoskopowa powinna być przeprowadzana co 2 lata. W przypadku gruczolaków z rakiem kontrolna kolonoskopia powinna być przeprowadzona po 3 miesiącach, a kolejne badania – po upływie 3 i 5 lat [7].

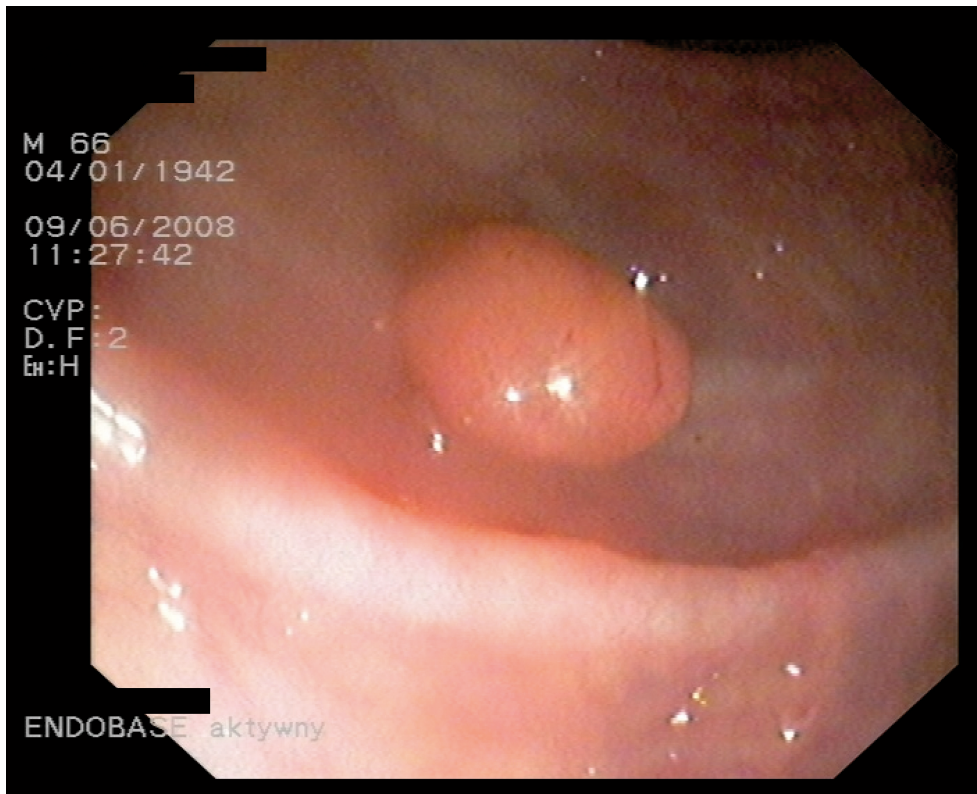
Wykonując kolonoskopię należy dążyć do usunięcia całego polipa. Pobieranie wycinków z polipa jest mało miarodajne, gdyż wynik może być fałszywie ujemny. Pobranie wycinka z brzegu zmiany nie wyklucza obecności raka. Pobieranie wycinków może być też przyczyną niebezpiecznych krwawień.

Podstawowym celem programów przesiewowych mających na celu zmniejszenie umieralności z powodu raka jelita grubego i prowadzonych w populacji osób zdrowych w wieku 45–75 lat jest wczesne rozpoznanie i usunięcie polipów gruczolakowatych jelita grubego.

Polipy jelita grubego są zdecydowanie najczęściej występującym stanem poprzedzającym obecność nowotworu złośliwego. Możliwy jest jednak mechanizm rozwoju raka na podłożu nasilających się zmian dysplastycznych, bez obecności formy polipowatej. Proces ten zachodzi najczęściej w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelita grubego i określany jest jako śródnaślukowa dysplazja związana z przewlekłymi chorobami zapalnymi [12]. Obecnie, po uproszczeniu obowiązujących podziałów wyodrębnić możemy dwa rodzaje dysplazji:

- niskiego stopnia (low-grade glandular intraepithelial dysplasia)
- wysokiego stopnia (high-grade glandular intraepithelial dysplasia)

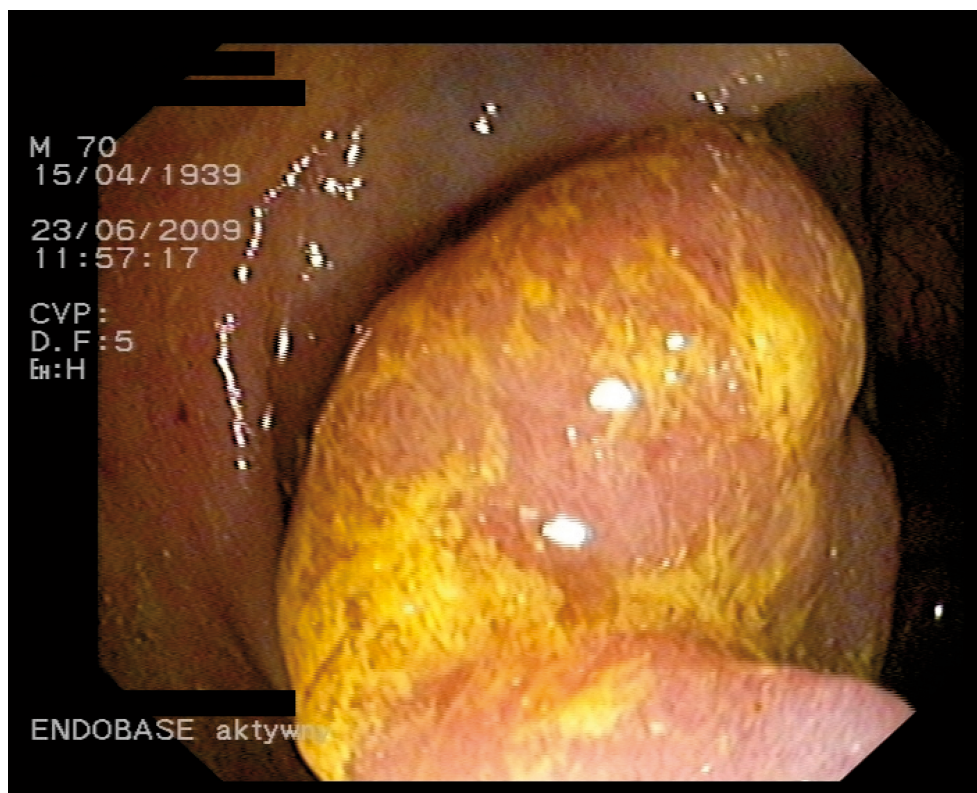
Rozpoznanie dysplazji, szczególnie wielogniskowej i wysokiego stopnia, w monitorowaniu chorób zapalnych jelit stanowi podstawę do kwalifikacji chorego do leczenia operacyjnego.



Rycina 1. Drobny polip jelita grubego na krótkiej szypule. Materiał własny.



Rycina 2. Rozległy polip płaski jelita grubego. Materiał własny.



Rycina 3. Duży przysadzisty polip jelita grubego. Materiał własny.

Nowotwory złośliwe jelita grubego

W obrębie jelita grubego występować może cały szereg nowotworów złośliwych. Zdecydowanie najczęściej, w około 90%, obecne są gruczolakoraki, będące efektem transformacji złośliwej nieusuniętych w odpowiednim czasie polipów gruczolakowatych [15, 16]. W ocenie klinicznej należy również brać również pod uwagę inne możliwe nowotwory, wymienione w poniższej klasyfikacji histologicznej nowotworów jelita grubego według Światowej Organizacji Zdrowia [7]:

1. Nowotwory pochodzenia nabłonkowego

- rak (*carcinoma*)
 - rak gruczołowy (*adenocarcinoma*)
 - rak gruczołowy śluzotwórczy (*adenocarcinoma mucinosum*)
 - rak sygnetowokomórkowy (*signet-ring cell carcinoma*)
 - rak drobnokomórkowy (*carcinoma microcellulare*)
 - rak łuskowokomórkowy (*squamous cell carcinoma*)
 - rak gruczołowo-łuskowy (*adenosquamous carcinoma*)
 - rak rdzeniasty (*medullary carcinoma*)
 - rak niezróżnicowany (*carcinoma nondifferentiatum*)
- rakowiak (*carcinoid*) – dobrze zróżnicowany nowotwór endokryny

- EC-cell – nowotwór produkujący serotoninę
 - L-cell – nowotwór produkujący peptydy
 - rakowiako-gruczołako-rak (carcinoid-adenocarcinoma)
2. Nowotwory pochodzenia nienabłonkowego
- nowotwór podścieliskowy (gastrointestinal stromal tumor – GIST)
 - mięśniakomięsak gładkokomórkowy (leiomyosarcoma)
 - naczyńniakomięsak (angiosarcoma)
 - mięsak Kaposiego (Kaposi sarcoma)
 - czerniak złośliwy (melanoma malignum)
 - inne
3. Chłoniaki (lymphoma)

Pod względem makroskopowym wyróżnia się 4 typy zaawansowanego raka jelita grubego: polipowaty, owrzodziały i grzybiasty, owrzodziały i zwężający oraz rozlegle naciekający.

Pod względem stopnia zróżnicowania, które związane jest z polimorfizmem komórek i jąder komórkowych, aktywnością mitotyczną oraz zdolnością do tworzenia struktur gruczołowych można wyróżnić trzy stopnie zróżnicowania: wysoki (G1), średni (G2) i niski (G3). Większość raków gruczołowych jest wysokozróżnicowana (25%) lub średniozróżnicowana (60%), tylko 15% stanowią raki niskozróżnicowane lub niezróżnicowane.

Celem doboru odpowiedniej taktyki leczenia oraz prognozowania przebiegu klinicznego choroby bardzo ważne jest określenie jej klinicznego zaawansowania. Jednym z podstawowych podziałów pozostaje, wciąż będąc nieodłącznym elementem oceny histologicznej usuniętego guza, klasyfikacja Dukes'a.

Stopień zaawansowania wg klasycznej, później wielokrotnie modyfikowanej klasyfikacji Dukes'a [17]:

A – naciek nowotworowy ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej

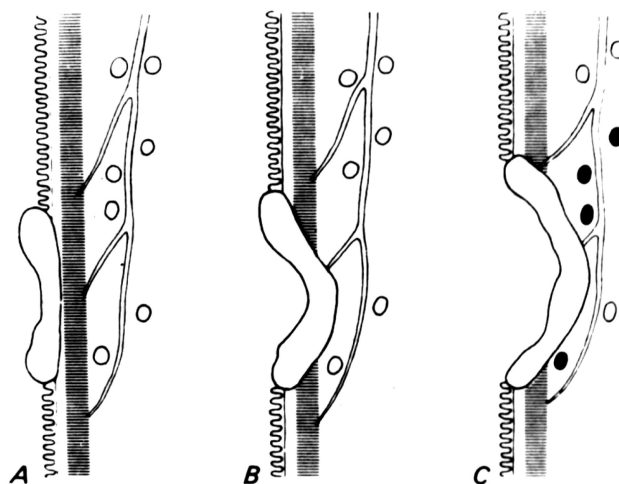
B – naciek nowotworowy przechodzi przez błonę surowiczą, węzły chłonne wolne

C – rak nacieka całą ścianę jelita i zajmuje okoliczne węzły chłonne.

Celem pełnej oceny klinicznej zaawansowania raka konieczne jest wykonanie szeregu badań dodatkowych, takich jak:

- ultrasonografia (USG) i/lub komputerowa tomografia (KT) jamy brzusznej i miednicy,
- rentgenogram (RTG) klatki piersiowej (projekcja tylnoprzodna i boczna),
- oznaczenie poziomu antygenu karcinoembrionalnego (CEA),
- USG transrektalna (w wybranych przypadkach),
- badanie magnetycznym rezonansem (MR) miednicy (w wybranych przypadkach).

Wykonanie powyższych badań, wraz oczywiście z oceną samego guza pozwala na określenie stopnia zaawansowania w klasyfikacji TNM.



Rycina 4. Schemat zaawansowania klinicznego w klasyfikacji Dukes'a.

Klasyfikacja ta dla raków jelita grubego wygląda następująco:

T – guz pierwotny

TX nie można ocenić guza pierwotnego

T0 nie stwierdza się guza pierwotnego

Tis carcinoma in situ – komórki raka widoczne w nabłonku, naciek nie przekracza błony podstawnej lub blaszki właściwej błony śluzowej, nie stwierdza się przekraczania blaszki mięśniowej błony śluzowej.

T1 guz nacieka błonę podśluzową

T2 guz nacieka warstwę mięśniową

T3 guz nacieka przez warstwę mięśniową do warstwy podsurowiczkowej lub do niepokrytych otrzewną tkanek okołookrężniczych bądź okołodbytniczych

T4 guz nacieka przez ciągłość inne tkanki i narządy i/lub przerasta otrzewną trzewną; naciekanie przez ciągłość dotyczy też innych okolic jelita grubego zajętych w wyniku przerastania błony surowiczej (np. naciekanie pętli esicy przez raka odbytnicy).

N – okoliczne węzły chłonne

NX nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych

N0 regionalne węzły chłonne bez przerzutów nowotworu

N1 przerzuty nowotworu w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych

N2 przerzuty nowotworu w 4 i więcej regionalnych węzłach chłonnych

M – przerzuty odległe

MX nie można ocenić występowania przerzutów odległych

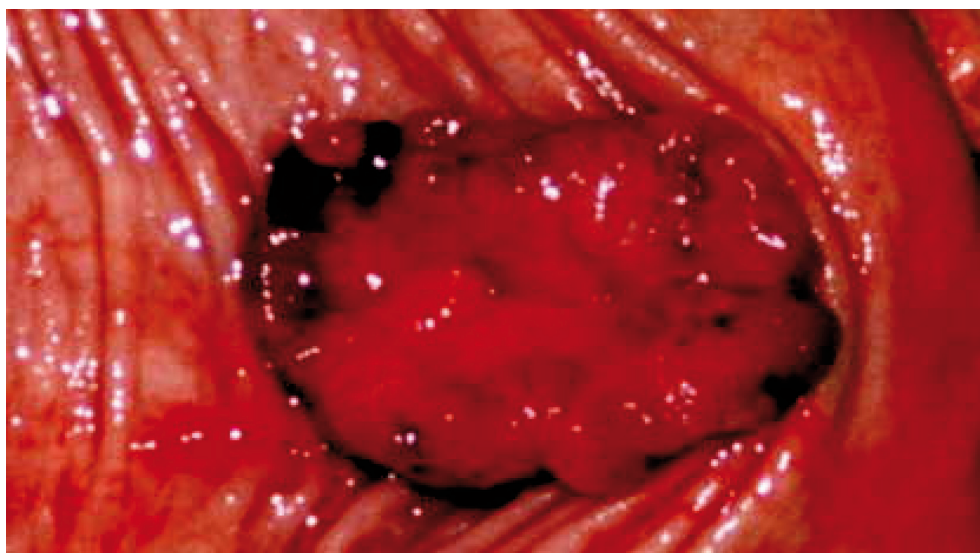
M0 nie stwierdza się przerzutów odległych

M1 stwierdza się przerzuty odległe

Na podstawie oceny wymienionych wyżej cech określa się stopień zaawansowania kliniczno-patomorfologicznego:

Stopień 0	TisN00 M0
Stopień I	T1 N0 M0; T2 N0 M0
Stopień II	T3 N0 M0; T4 N0 M0
Stopień III	każdy T N1 M0; każdy T N2 M0
Stopień IV	każdy T każdy N M1

Pięcioletnie przeżycie dla stopnia 0 wynosi 100%, dla stopnia I 85–100%, II – 50–80%, III – 30–60% i dla IV < 5%.



Rycina 5. Rak jelita grubego, T2, materiał własny.

Nowotwory jelita grubego uwarunkowane genetycznie

Wystąpienie raka jelita grubego w młodszym wieku (poniżej 50. roku życia) związane jest często z występowaniem predyspozycji genetycznych. Typowym przykładem zespołu uwarunkowanego dziedzicznie jest HNPCC (ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer* – dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego). HNPCC dziedziczony jest autosomalnie dominująco. Rak występuje najczęściej w młodym wieku, charakterystyczna jest lokalizacja prawostronna oraz obecność synchronicznych i metachronicznych guzów jelita. W schorzeniu tym może występować koincydencja z innymi, pozajelitowymi nowotworami (endometrium, układ moczowy, jajnik, jelito cienkie, żołądek, tarczycza) określana jako zespół Lynch I i Lynch II. Rak endometrium jest, ze względu na dużą częstość występowania w rodzinach z HNPCC, traktowany jako kryterium diagnostyczne na równi z rakiem jelita grubego. HNPCC występuje

w około 5% przypadków raka jelita grubego, stanowi znaczną część przypadków tzw. rodzinnego raka jelita grubego, czyli sytuacji z poważnie obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku nowotworów jelita grubego [18]. Występowanie HNPCC jest szczególnie istotne wśród osób młodych. W Danii stwierdzono 1,7% HNPCC wśród wszystkich raków jelita grubego i 14,3% HNPCC u chorych z rakiem jelita grubego poniżej 50. roku życia [19]. Również w populacji pozaeuropejskiej obserwuje się zdecydowanie częstsze występowanie HNPCC wśród osób młodych [20]. Rozpoznanie HNPCC u chorego z rakiem jelita grubego, zakwalifikowanego do zabiegu operacyjnego, niesie ze sobą niezwykle istotne implikacje operacyjne: bez względu na zaawansowanie zmiany konieczna jest kolektomia [21].

Rzadszym schorzeniem uwarunkowanym genetycznie jest grupa rodzinnych polipowatości jelita grubego. Najczęstszą postacią polipowatości jelita grubego jest polipowatość rodzinna gruczolakowata (FAP – *Familial Adenomatous Polyposis*). Schorzenie to jest związane z występowaniem mutacji w genie supresorowym *APC* (ang. *Adenomatous Polyposis Coli*), zlokalizowany na chromosomie 5 w regionie q21. Związek mutacji genu *APC* z występowaniem rodzinnej polipowatości jelita opisano 1991 roku [22, 23]. Mutacje dziedziczne genu *APC* jak i innych genów supresorowych powstają w linii płciowej jednego z rodziców lub na wczesnym etapie rozwoju zarodkowego. Nosiciele mutacji wytwarzają 50% gamet ze zmutowanym genem. W związku z tym ryzyko wystąpienia nosicielstwa u potomstwa nosiciela z osobą niebędącą nosicielem mutacji to 50%. Mutacje w genie *APC* są identyfikowane w 50–80% rodzin ze zdiagnozowanym FAP [24]. Z klinicznego punktu widzenia polipowatość jelita grubego charakteryzuje się obecnością licznych (co najmniej 100) polipów, którymi usiana jest błona śluzowa całego jelita grubego, a zwłaszcza odbytnicy. Polipy mają budowę gruczolaków cewkowych, rzadziej kosmkowych a ich liczba waha się najczęściej pomiędzy 500 a 2500. Cechą charakterystyczną dla polipowatości (poza polipowatością młodzieńczą) jest nieuchronność powstania zmian o charakterze złośliwym, powstający nowotwór ma w 50% charakter wielogniskowy.

Do rozwoju zmian złośliwych w przebiegu HNPCC dochodzi w 4. i 5. dekadzie życia, często później. Przebieg kliniczny FAP jest zdecydowanie bardziej dynamiczny, transformacja złośliwa ma miejsce w 3. i 4. dekadzie życia, ale wystąpić może już w wieku 16–18 lat. Dlatego też w rodzinach z FAP diagnostyka i wykrywanie osób zagrożonych rakiem musi mieć miejsce znacznie wcześniej i dotyczy osób powyżej 10.–14. roku życia. W przypadku stwierdzenia polipów gruczolakowatych z ogniskami dysplazji w jelicie grubym konieczne jest wykonanie profilaktycznej kolektomii lub proktokolektomii odtwórczej [25]

Rokowanie w nowotworach złośliwych jelita grubego

Mimo postępu wiedzy na temat biologii raka jelita grubego i ciąglemu doskonaleniu metod operacyjnych odsetek przeżyć pięcioletnich u chorych operowanych z powodu raka jelita grubego jest wciąż daleki od oczekiwań. Rokowanie jest szczególnie złe u chorych z zaawan-

sowaną chorobą nowotworową (stopień C w klasyfikacji Dukesa, stopień III i IV w klasyfikacji TNM), pięć lat po zabiegu przeżywa mniej niż połowa operowanych chorych (odpowiednio 35%, 46%, 12%). Brak prewencji wtórnej na masową skalę przyczynia się do wzrostu liczby zachorowań i zgonów na ten nowotwór. Niestety, w Polsce w ok. 60–70 proc. rozpoznaje się i leczy raka jelita grubego w III i IV stopniu zaawansowania, dlatego tylko poniżej 20 proc. chorych ma szansę na trwałe wyleczenie. Analizując programy i przyjęte taktyki postępowania mające na celu zmniejszenie umieralności z powodu raka jelita grubego uwagę zwraca fakt, iż nie koncentrują się one na samym leczeniu onkologicznym czy chirurgicznym, lecz dotyczą w dużej mierze, jeśli nie przede wszystkim, poprawy wykrywalności tych schorzeń w ich wczesnej formie zaawansowania klinicznego. O skuteczności takich działań świadczyć może fakt znacznej różnicy odsetka wyleczeń chorych z rakiem jelita grubego pomiędzy krajami Europy Zachodniej a Polską. O ile jednak różnica postępowania chirurgicznego pomiędzy Polską a krajami Europy Zachodniej jest w chwili obecnej niewielka, również leczenie uzupełniające prowadzone jest w podobny sposób, to wczesne wykrycie nowotworów złośliwych jelita grubego w Europie Zachodniej jest znacznie częstsze niż w Polsce. Brak społecznej akceptowalności badań przesiewowych oraz wystarczającej podstawowej wiedzy dotyczącej raka jelita grubego sprawia, iż w Polsce śmiertelność wynosi około 45%, podczas gdy w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej 25% [7]. Wydaje się więc, iż właśnie poprawa wczesnej wykrywalności stanów przednowotworowych oraz nowotworów złośliwych jelita grubego jest najważniejszym zadaniem w walce z tą grupą schorzeń.

2. Wczesne wykrywanie nowotworów jelita grubego – diagnostyka przedobjawowa, badania profilaktyczne

W związku z opisanym powyżej częstym występowaniem raka jelita grubego i wciąż niezadowolającymi wynikami leczenia operacyjnego i uzupełniającego poszukiwane są intensywnie możliwości działań profilaktycznych. Część badań koncentruje się na czynnikach dietetycznych (dieta ubogotłuszczowa, bogata w błonnik, obecność antyutleniaczy), farmakologicznych (wpływ profilaktycznego przyjmowania aspiryny na spadek częstości występowania raka jelita grubego) czy też na kontrolnych badaniach populacyjnych. Badania populacyjne omawiane i prowadzone są zazwyczaj w dwóch różnych modelach: populacji nieobciążonej i populacji obciążonej większym ryzykiem występowania nowotworów złośliwych. Do grupy osób ze szczególnie wysokim ryzykiem rozwoju raka jelita grubego zaliczać się będą przede wszystkim osoby z rodzin obciążonych występowaniem FAP i HNPCC. Inne czynniki związane z wysokim ryzykiem to wywiad w kierunku raka lub gruczolaka u danej osoby bądź krewnych, występowanie gruczolaków u członków najbliższej rodziny przed 60. rokiem życia, dodatni wywiad w kierunku raka jajnika, endometrium lub piersi, czy też obecność choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [26, 27, 28, 29]. W sumie te grupy

ryzyka stanowią około 25% raków jelita grubego i powinny być objęte bardzo szczegółową kontrolą. Zakwalifikowanie do grupy wysokiego ryzyka powinno mieć miejsce, przede wszystkim na etapie badania podmiotowego chorego. Niezwykle istotnym elementem badania będzie wywiad rodzinny oraz wywiad dotyczący przebytych wcześniej schorzeń. Wystarczy to, by wstępnie zakwalifikować daną osobę do grupy podwyższonego ryzyka i skierować na dalszą diagnostykę, obejmującą analizę rodowodową, badania kliniczne i, coraz częściej, badania molekularne.

Należy jednak pamiętać, że 75% nowotworów jelita grubego dotyczy populacji ogólnej, bez podwyższonego ryzyka, dlatego też efektywne badania przesiewowe muszą dotyczyć nie tylko tych grup ryzyka, ale obejmować również resztę populacji [30].

Obecne zalecenia ACS (American Cancer Society) dotyczące osób bez zwiększonego ryzyka sugerują wykonanie corocznie próby na krew utajoną w stolcu i/lub sigmoidoskopii co 5 lat, z następową kolonoskopią jeśli widoczna jest krew w stolcu, wynik na krew utajoną w stolcu jest dodatni lub wykryto polip. U pozostałych osób zaleca się wlew z podwójnym kontrastem przeprowadzany co 5–10 lat i kolonoskopia co 10 lat [28].

Badania wykazały, że polipy gruczołowe (adenoma) są prekursorami znacznej większości raków [31]. Dlatego wykrycie i usunięcie polipów zmniejsza liczbę nowotworów złośliwych [32]. Metody te jednak wciąż są niewystarczająco skuteczne w populacji ogólnej. Dużo lepsze wyniki osiąga się w wyselekcjonowanych grupach chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego.

Osobnym zagadnieniem pozostaje wiek rozpoczęcia badań kontrolnych. Obecnie większość ekspertów zgadza się, że badania przesiewowe w populacji bez zwiększonego ryzyka powinien zacząć się w wieku 50 lat, natomiast u osób ze zwiększonym ryzykiem z powodu dodatniego wywiadu rodzinnego wcześniej, w wieku 35 do 40 lat, albo jeszcze wcześniej, zależnie od wywiadu (10 lat przed wiekiem zachorowania członka rodziny). Odstępy między badaniami w tej grupie powinny wynosić 5 lat [33].

Badania profilaktyczne u osób z podwyższonym ryzykiem raka jelita grubego

Badania genetyczne

W przypadku dziedzicznych chorób nowotworowych, w tym w raku jelita grubego, bardzo istotne jest przedobjawowe określenie nosicieli mutacji zmutowanego genu. Ma to istotne znaczenie dla wszystkich członków grupy ryzyka. Osoby niebędące nosicielami mutacji są uwalniane od stresu związanego ze świadomością ryzyka jej wystąpienia a u nosicieli mutacji można zastosować odpowiednią profilaktykę. Wczesne wykrywanie nosicieli mutacji ma także wymiar ekonomiczny, ponieważ stosowanie wysoce specjalistycznej opieki medycznej ogranicza się tylko do przypadków gdzie jest ona wymagana. Należy pamiętać, iż poszukiwanie mutacji rozpoczyna się od osoby z klinicznie zdiagnozowaną chorobą. W związku z występowaniem asocjacji przebiegu choroby z lokalizacją mutacji, bardzo ważne dla optymalizacji

badania molekularnych, jest wyraźne opisanie przebiegu choroby i występowania objawów pozajelitowych. Materiałem do badań jest DNA izolowany z komórek krwi obwodowej. Diagnostyka molekularna opiera się na wykryciu mutacji powodującej utratę funkcji genu, a następnie na prześledzeniu jej dziedziczenia w badanej rodzinie.

W przypadku HNPCC podstawą analizy molekularnej jest ocena, która z mutacji doprowadzić może do rozwoju nowotworu: *MSH 2*, *MLH 1*, *PMS 1*, *PMS 2*, *MSH 6* (określany również jako *GTBP*) [14]. Podkreśla się możliwość występowania innych genów jako czynnika i mniejszą rolę *MSH* i *MLH* w niektórych populacjach np. Arabowie Żydowscy [34]. Ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego u nosiciela zmutowanego genu wynosi 80–90% [35]. Jedną z cech charakterystycznych dla HNPCC jest częste występowanie błędów replikacji DNA, tak w guzach łagodnych jak i złośliwych, wyrażone obecnością zaburzeń mikrosatelitów (MSI – ang. *microsatellite instability*, niestabilność mikrosatelitów) w komórkach guza [13]. MSI jest coraz częściej ocenianym parametrem w badaniach przesiewowych w rodzinach obciążonych ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego [36, 37]. Niestabilność mikrosatelitów nie jest jednak cechą obserwowaną wyłącznie w rakach uwarunkowanych genetycznie. Obecna jest także w 10–15% sporadycznych raków jelita grubego [38]. Mimo stałego postępu biologii molekularnej i coraz szerszego spektrum możliwych badań genetycznych lokalizacja mutacji możliwa jest u 20–70% członków rodzin spełniających klasyczne kryteria rozpoznania HNPCC [39]. Stąd też szczególną rolę przy rozpoznaniu tej jednostki odgrywają nadal kryteria kliniczne, zwłaszcza starannie zebrany wywiad rodzinny chorego [14]. Częstość występowania HNPCC w Europie wynosi 2–10% raków jelita grubego [40, 41, 42]. Obserwuje się różnice między poszczególnymi krajami, czy nawet regionami. Przykładem mogą być Włochy, gdzie częstość występowania HNPCC wynosi 2,8–3% w większości regionów północnych, poniżej 1% na południu i nawet poniżej 0,5% w regionie Lombardii [43]. W innych krajach pozaeuropejskich częstość występowania HNPCC jest zazwyczaj zbliżona, waha się między 1,5 a 8% [44]. Podkreśla się jednak różnice fenotypowe [45].

Pewną metodą rozpoznania HNPCC, niezależnie od przebiegu klinicznego, jest wykrycie jednej z mutacji charakterystycznych dla tego schorzenia, zlokalizowanych najczęściej w genach *MSH 2* na chromosomie 2p [46] i *MLH 1* na chromosomie 3p [47], oraz rzadziej *PMS 1* na chromosomie 2q, *PMS 2* na chromosomie 7q i *MSH 6* [48].

W grupie chorych z rodzinnym występowaniem FAP analiza molekularna dotyczy jednego genu – genu *APC*. Jest to duży gen, dlatego w przypadku poszukiwania mutacji punktowych stosuje się metody przesiewowe a następnie określa się sekwencje fragmentu, gdzie w badaniach przesiewowych zaobserwowano zmianę w migracji fragmentów DNA [24].

Zarówno w przypadku HNPCC jak i FAP po zidentyfikowaniu mutacji w rodzinie (a więc jej określeniu u tzw. probanta, czyli pierwszego badanego w danej rodzinie chorego ze stwierdzonym rakiem bądź stanem przednowotworowym jelita grubego) bada się jej występowanie u pozostałych członków rodziny. Osoby, u których stwierdzono występowanie mutacji kwalifikowane są do badań klinicznych, osoby u których nie stwierdza się obecności mutacji trakto-

wane są jako osoby bez podwyższonego ryzyka choroby nowotworowej. Osoby takie nie wymagają szczególnie uważnej diagnostyki klinicznej i częstych badań kontrolnych, mogą jednak a nawet powinny poddawać się badaniom kontrolnym zalecanym dla populacji bez podwyższonego ryzyka nowotworów jelita grubego.

Badania rodowodowe

Wykrycie jednej z tych mutacji możliwe jest jednak w tylko w części przypadków, stąd też bardzo istotne dla rozpoznania HNPCC i FAP są kryteria rodowodowe.

W przypadku HNPCC za obowiązujące przyjęto następujące kryteria rozpoznania, zwane również kryteriami amsterdamskimi, ustalone przez międzynarodową grupę ekspertów (International Collaborative Group on HNPCC – ICG HNPCC) [49]:

- co najmniej trzy osoby w rodzinie zachorowały na raka jelita grubego, a jedna z nich jest krewnym pierwszego stopnia dla pozostałych dwóch (wykluczono FAP, rozpoznania raka jelita grubego potwierdzone histologicznie);
- rak jelita grubego występuje w co najmniej dwóch kolejnych pokoleniach;
- co najmniej jeden rak jelita grubego został zdiagnozowany przed 50. rokiem życia.

Kryteria amsterdamskie charakteryzują się jednak dużą restrykcyjnością i są mało przydatne w niewielkich rodzinach, stąd też pojawiające się inne kryteria, jak np. propozycje Ponz de Leona i wsp. czy Kunitomo i wsp. [50, 51]. W badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej wykazano, iż przy rozpoznawaniu rodzin „podejrzanych” o HNPCC można kierować się następującymi kryteriami [52]:

- A. W rodzinach z dwoma rakami jelita grubego stwierdzenie co najmniej jednej z takich cech, jak:
 - 1) pionowa transmisja - 1 rak jelita grubego + 1 rak jelita grubego
 - 2) 2 raki jelita grubego + 1 rak „śródbrzuszny”; poniżej 50. roku życia
 - 3) u co najmniej jednego chorego rozpoznanie raka jelita grubego poniżej 50 roku życia
- B. W rodzinach z jednym rakiem jelita grubego stwierdzenie co najmniej jednej z cech, jak:
 - 1) 1 rak jelita grubego + 2 raki śródbrzuszne; poniżej 50. roku życia
 - 2) rozpoznanie raka jelita grubego poniżej 40. roku życia
 - 3) nowotwory mnogie u pacjenta z rakiem jelita grubego.

Kryteria rodowodowe w przypadku FAP są znacznie prostsze, w przypadku osoby chorej, każde z jej dzieci posiada 50% ryzyka występowania polipowatości. W przypadku braku skuteczności badania molekularnego (tzn. gdy nie udało się zlokalizować mutacji) muszą być poddane badaniom klinicznym.

Badania kliniczne

Dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego jest jednostką, w której wczesna, przedobjawowa profilaktyka znacząco zmniejsza ryzyko powstania zaawansowanej choroby nowotworowej. U chorych poddawanych regularnym badaniom kontrolnym, przede wszystkim powta-

rzanej co 2 lata kolonoskopii, możliwe jest wczesne wykrycie zmian niezłośliwych (polipy o mikroskopowej budowie gruczolaków). Polipektomia endoskopowa jest w tych przypadkach skuteczną i prostą metodą leczenia. Podstawą rozpoznania dziedzicznego niepolipowatościowego raka jelita grubego są określone cechy wywiadu rodzinnego, opisane powyżej. Praktyka kliniczna pokazuje, iż często wywiad rodzinny, nawet w przypadkach nowotworów złośliwych, nie jest należycie starannie zbierany. Podkreśla się rolę badań kontrolnych u osób z rodzin, w których rak jelita grubego wystąpił poniżej 50. roku życia [53]. Diagnostyka kliniczna polipowatości jelita grubego opiera się na badaniach endoskopowych. Standardem pozostaje *rektosigmoidoskopia*. W rodzinach obciążonych polipowatością rodzinną jest to badanie, które powinno się wykonywać raz w roku, rozpoczynając badania w wieku 10–12 lat. W przypadku niestwierdzenia polipów w badaniach endoskopowych do 45.–50. roku życia sugeruje się odstąpienie od sigmoidoskopii kontrolnych, chociaż granica wieku nie została jednoznacznie ustalona. W przypadkach polipowatości z niewielką liczbą polipów (AFAP – *Atenuated Familial Adenomatous Polyposis*) oraz w przypadku lokalizacji polipów w okrężnicy prawej badaniem zalecanym jest kolonoskopia. Kolonoskopia wykonana w znieczuleniu ogólnym daje praktycznie w 100% możliwość oceny całego jelita grubego, do kątnicy. Jeśli jednak wykonanie pełnej kolonoskopii nie jest możliwe technicznie, powinien zostać wykonany wlew kontrastowy jelita grubego [54, 55]

Ze względu na konieczność wykonania licznych badań kontrolnych (diagnostycznych i pooperacyjnych) i rozległość ewentualnego zabiegu operacyjnego opiekę nad chorymi z HNPCC i FAP powinny sprawować wyspecjalizowane ośrodki, stale współpracujące z biologami molekularnymi (poszukiwanie mutacji), genetykami klinicznymi (poszukiwanie mutacji, analiza rodowodowa) oraz onkologami (leczenie uzupełniające, prewencja nowotworów pozaokreśnionych).

Badania profilaktyczne w populacji bez podwyższonego ryzyka raka jelita grubego

Problem badań przesiewowych w populacji bez szczególnego obciążenia nowotworami jelita grubego jest znacznie mniej jednoznaczny, obecnych jest szereg różnych, często odmiennych modeli badań przesiewowych. Z jednej strony stosowany model badań przesiewowych powinien być prosty, tani, łatwy w wykonaniu, nieobciążający nadmiernie czasowo uczestników oraz, w jak największym stopniu, pozbawiony skutków ubocznych. Ma to na celu spełnienie kryteriów powszechności, dostępności i akceptowalności badań. Z drugiej strony stosowane badania powinny charakteryzować się jak największą czułością i swoistością, ważnym elementem jest bowiem skuteczność prowadzonych badań czyli rozpoznanie jak największej ilości stanów przednowotworowych lub raków we wczesnym stadium zaawansowania. Należy również pamiętać o kalkulacji ekonomicznej określonego modelu badań przesiewowych, tak, by spełniał on konieczny wymóg opłacalności w skali populacyjnej.

Wśród podstawowych programów przesiewowych wczesnego wykrywania raka jelita grubego dominują modele oparte na analizie krwi utajonej w stolcu oraz endoskopii, najczęściej giętkiej rektosigmoidoskopii. Obydwa modele charakteryzują się skutecznością w wykrywaniu wczesnych form nowotworów i stanów przednowotworowych. Badania endoskopowe mają większą czułość i swoistość, przy jednocześnie znacznie większych kosztach i mniejszej akceptacji chorego. Analiza krwi utajonej, relatywnie tania i powszechnie akceptowana przez chorych jest metodą mniej czułą i swoistą [56].

W badaniach przesiewowych, opartych na dużych grupach chorych, (jak na przykład narodowe programy wczesnego wykrywania raka) podkreśla się rolę testów na krew utajoną jako bardzo efektywnych populacyjnie. Mimo, iż ich czułość i swoistość jest niższa niż w badaniach endoskopowych, to jednak odsetek osób biorących udział w badaniach opartych na testach na krew utajoną jest większy, co przekłada się na większą efektywność populacyjną [57]. Udział w tego typu badaniach stanowi często „zachętę” dla chorych do dalszego uczestnictwa w badaniach przesiewowych, wykazano, iż znacznie chętniej uczestniczą osoby, u których wcześniej wystąpił wynik ujemny [58].

Badania przesiewowe mogą być oparte jedynie na endoskopii. Koszty takich badań są jednak wtedy zdecydowanie wyższe a zasięg populacyjny znacznie mniejszy. Zazwyczaj więc stosowane są modele oparte na łącznym użyciu badania na krew utajoną w stolcu i metodach endoskopowych [59]. Wyniki takich badań są bardzo obiecujące, bardzo istotnym zagadnieniem jest obserwowany w społeczeństwach krajów rozwiniętych wzrost świadomości medycznej dotyczący nowotworów jelita grubego i rosnący odsetek osób biorących udział w tego typu badaniach. W programie wczesnego wykrywania raka jelita grubego w Czechach w latach 2001 i 2005, prowadzonych w tej samej populacji, stwierdzono dwukrotnie większą ilość uczestników w roku 2005 w stosunku do roku 2001, co przełożyło się na dwukrotnie lepszą wykrywalność wczesnego raka jelita grubego [60].

Wśród metod pozwalających na zwiększenie efektywności badań przesiewowych warto wymienić możliwość konsultacji telefonicznej, szczególnie popularne w Stanach Zjednoczonych, u osób z dodatnim wynikiem testu na krew utajoną. Konsultacja taka, pozwalająca choremu na wyjaśnienie ewentualnych niejasności i rzetelną informację medyczną powoduje znaczne zwiększenie odsetka chętnych do poddania się kolonoskopii, gdy jest ona konieczna [61]. Ważnym elementem badań przesiewowych może być również kwestionariusz, pozwalający lepiej wyodrębnić grupy wysokiego ryzyka wśród osób uczestniczących w badaniu [62].

Opinie, czy powinno stosować się badania przesiewowe oparte na analizie krwi utajonej, czy na metodach endoskopowych, czy też na obu tych metodach stosowanych równocześnie są rozbieżne. Analiza efektywności ekonomicznej tych badań (cost-effectiveness) wskazuje, iż każdy z powyższych modeli badań przesiewowych jest populacyjnie efektywny ekonomicznie [63]. Podkreśla się również, iż prowadzone programy wczesnego wykrywania raka jelita grubego przyczyniają się również do zwiększenia wykrywalności innych schorzeń, w tym nowotworów o innej lokalizacji czy innej budowie histologicznej [64].

Bardzo istotnym zagadnieniem, abstrahując od wybranego modelu badań przesiewowych, pozostaje zapewnienie jak najszerszego udziału zainteresowanych osób. Dużą rolę odgrywa w tym przypadku odpowiednio prowadzona akcja informacyjna, prowadzona w środkach masowego przekazu, zwłaszcza regionalnych, przekazująca cel planowanych badań oraz zawierająca konkretne informacje o czasie i miejscu prowadzenia badań kontrolnych [65]. Dokładne poinformowanie chorych o charakterze planowanych badań jest szczególnie istotne przy badaniach endoskopowych. Akceptacja tego rodzaju badań wiąże się znacznie z poziomem edukacji medycznej wśród uczestników badania i świadomością zagrożeń związanych ze zbyt późnym wykryciem nowotworów złośliwych. Osoby z odpowiednim poziomem wiedzy medycznej są w stanie łatwiej zaakceptować niedogodności związane z endoskopią czy nawet potencjalne ryzyko powikłań. Stąd też niektórzy autorzy uważają, iż wprowadzenie programów przesiewowych opartych na endoskopii powinno być poprzedzone akcją edukacyjno-informacyjną, celem pełniejszego udziału chorych w badaniu [66]. Akcja tego typu jest ze wszech miar sensowna i celowa. Okazuje się, iż w grupie uczestników badań z dużą wiedzą na temat raka jelita grubego odsetek wczesnych rozpoznań tego schorzenia jest znacznie wyższy niż wśród uczestników badań bez wiedzy na temat tego schorzenia [67]. Podkreśla się również stworzenie odpowiedniej „motywacji” dla uczestników badania. Wykrycie nowotworu złośliwego, nawet w jego wczesnej fazie, nie jest dla pacjenta rozpoznaniem pozytywnym i z pewnością nie może stanowić jedynej motywacji udziału w badaniach. Jednym z ważniejszych czynników warunkujących świadomy i chętny udział w badaniach przesiewowych musi być wcześniejsza informacja adresowana do pacjenta o znacznie lepszych możliwościach i efektach leczenia wczesnych form nowotworów jelita grubego. Pacjent musi mieć więc świadomość, że udział w badaniu daje mu możliwość wyleczenia potencjalnej choroby w sposób mniej inwazyjny, obciążony mniejszym ryzykiem powikłań oraz dającym wyraźnie większe szanse na wyleczenie [68]. Zdecydowanie chętniej poddają się pacjenci badaniu endoskopowemu o ile wykonywane jest ono w ośrodku z zapleczem szpitalnym oraz o ile jest możliwe przeprowadzenie go w krótkim znieczuleniu ogólnym.

Badania endoskopowe (giętka sigmoidoskopia, kolonoskopia)

Badania endoskopowe jelita grubego zostało wprowadzone w 1969 roku, a giętka sigmoidoskop długości 60 cm stał się dostępny w 1976 roku [69]. Badanie z jego użyciem zapewnia wykrycie około 65% przypadków polipów jelita grubego, w sposób akceptowalny przez pacjenta. Odnalezienie gruczolaka w badanym odcinku jelita sugeruje konieczność wykonania kolonoskopii w celu oceny pozostałej części jelita grubego [70, 71]. Usunięcie gruczolaka w czasie badania, co stanowi jeden z celów badania, wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka raka [72]. Większość gruczolaków jest wypukła, jednakże ostatnio wykazano, że obecność zmian płaskich (*Flat adenoma*) bądź wgłębionych jest także częsta i zmiany te są częściej dyspla-

styczne. Opracowuje się specjalne techniki w celu ich biopsji i usunięcia, np. uniesienie zmiany po ostrzyknięciu solą fizjologiczną [73].

Badanie trwające 25 lat, obejmujące 18 158 pacjentów, którym wykonano sigmoidoskopię z polipektomią pokazało znaczne zmniejszenie zgonów z powodu raka jelita grubego w grupie badanej [74]. Również inne badania, jedno obejmujące sztywną sigmoidoskopię, drugie giętą, wykazały znaczne zmniejszenie śmiertelności – o 70–90% w badanych grupach [75, 76]. W amerykańskim badaniu dotyczącym 3121 osób (średni wiek 63 lata) u ponad 10% zidentyfikowano zaawansowane zmiany nowotworowe w badaniu kolonoskopowym (gruczolak powyżej 10 mm, polip kosmkowy, gruczolak z dysplazją albo rak) [77]. Pacjenci z gruczolakami w dalszym odcinku okrężnicy częściej mieli zmiany również w części bliższej. Jednakże połowa osób miała zmiany tylko w bliższym odcinku jelita grubego. Kolonoskopia jest badaniem raczej bezpiecznym, choć z pewnością o większym odsetku powikłań niż sigmoidoskopia. Do najczęstszych powikłań należą perforacja jelita, szczególnie przy współwystępowaniu uchyłków, zapalenie otrzewnej, potrzeba interwencji chirurgicznej, i bardzo rzadko zgon. Krwawienie z powodu polipektomii może wymagać transfuzji, hospitalizacji lub interwencji chirurgicznej.

W dużej części programów przesiewowych uważa się, iż giętka sigmoidoskopia powinna stanowić punkt wyjścia badań endoskopowych celem rozpoznania polipów. Kolonoskopia powinna być wykonana wtedy, gdy w sigmoidoskopii stwierdzono polipy [78]. Podkreśla się jednak, iż kolonoskopia stanowi najbardziej czułe i swoiste badanie mające na celu wczesne wykrycie zmian przednowotworowych i wczesnych nowotworów jelita grubego. Jako jedyna jest ona badaniem „ostatecznym”, tzn. po jej wykonaniu chory może być zdiagnozowany w sposób pełny i jednoznaczny [79]. W przypadku, gdy stosowany jest program łączący testy na krew utajoną w stolcu z badaniami endoskopowymi należy pamiętać, by kolonoskopia była wykonywana w odpowiednio krótkim czasie po badaniu na krew utajoną w stolcu. Czas ten, z różnych powodów, może ulec wydłużeniu. Przykładem może być program kanadyjski, w Ontario, gdzie czas między stwierdzeniem obecności krwi utajonej w stolcu a wykonaniem kolonoskopii wyniósł 121 dni u mężczyzn i aż 202 dni u kobiet. Badaczom nie udało się wyjaśnić, skąd tak duża różnica u obu płci, ale ocenili czas między wynikiem testu a endoskopią jako zdecydowanie zbyt długi [80]. Te ciekawe spostrzeżenia dotyczące różnic u obu płci potwierdzają obserwacje niemieckie, gdzie w dużym, obejmującym niemal 20 tysięcy pacjentów badaniu stwierdzono iż mężczyźni poddają się badaniu na krew utajona w stolcu częściej, ale nieregularnie, kobiety zaś rzadziej, ale bardziej regularnie [81].

W Polsce pod koniec lat 90. poprzedniego stulecia wprowadzono program wczesnego wykrywania raka jelita grubego na podstawie badań kolonoskopowych. Jako uzasadnienie wyboru kolonoskopii jako metody badań przesiewowych w Polsce poddawano przede wszystkim szansę wykrycia raka na wczesnym etapie rozwoju w fazie bezobjawowej, możliwość usuwania gruczolaków jelita grubego (polipów), czyli prewencję raka, duży odstęp czasu między kolejnymi badaniami (raz na 10 lat), „ostateczność” badania, tzn. po jego wykonaniu nie ma konieczności wykonywania innych, dodatkowych badań. Wadą kolonoskopii jest natomiast stosunkowo

wysoki koszt jednorazowego badania, możliwość wystąpienia, czasem poważnych, powikłań oraz niska akceptowalność społeczna (badanie czasochłonne, krępujące, nieprzyjemne dla chorego, powszechna opinia o bolesnym przebiegu badania). Obserwuje się zdecydowane dążenie chorych do wykonania kolonoskopii w znieczuleniu ogólnym. Nie do przecenienia jest wzrost świadomości społeczeństwa, a zwłaszcza rozpowszechnienie w internecie, na którego łamach chory dokładnie opiniuje swoje doznania.

Badania obrazowe (wlew kontrastowy jelita grubego, kolografia komputerowa)

Metody obrazowe stanowią nadal jedynie uzupełnienie programów wczesnego wykrywania nowotworów złośliwych jelita grubego. W badaniu National Polyp Study, porównywano wartość wlewu doodbytniczego z kolonoskopia, jako badań kontrolnych u pacjentów po poprzedniej polipektomii [82]. Stwierdzono, że wykrycie polipa zależy w przypadku wlewu od jego wielkości i że badanie kolonoskopowe ma większą czułość niż wlew.

Coraz powszechniejsza dostępność kolografii komputerowej, zwanej również wirtualną kolonoskopia, powoduje, iż metoda ta jest analizowana pod kątem jej przydatności w badaniach przesiewowych. Podkreśla się, iż czułość i swoistość kolografii komputerowej jest znacznie wyższa niż standardowego wlewu i porównywalna z kolonoskopia, przy jednocześnie niższych kosztach oraz mniejszym ryzyku powikłań i zdarzeń niepożądanych [83]. Niektórzy autorzy sugerują, iż wirtualna kolonoskopia może w przyszłości stanowić jedno z podstawowych badań we wczesnym wykrywaniu raka jelita grubego [84].

Badania biochemiczne (markery, krew utajona)

Dla większości chorych najbardziej akceptowalnym badaniem dotyczącym wczesnego wykrycia raka jelita grubego byłoby badanie krwi czy analiza stolca, jako badania nieinwazyjne, niewymagające przygotowania i nieobarczone ryzykiem powikłań. Odkrycie antygenu karcynoembrionalnego (CEA) wydawało się początkowo dawać nadzieję na możliwość wprowadzenia takich właśnie badań przesiewowych opartych na badaniu krwi. Antygen karcynoembrionalny (CEA) został zidentyfikowany przez Golda i Freedmana w 1965 roku [84]. Antygen karcynoembrionalny jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 180 kDa. W warunkach fizjologicznych jego silną ekspresję stwierdzono w komórkach płodowych jelita, trzustki i wątroby a słabą ekspresję w dojrzałych komórkach nabłonka przewodu pokarmowego, w szczególności jelita grubego [85]. Postuluje się, że antygen ten odgrywa rolę w adhezji komórkowej, odpowiedzi immunologicznej oraz apoptozie komórkowej. Istnieją sugestie, że CEA bierze również udział w tworzeniu przerzutów nowotworowych [85]. Choć jego stężenie w surowicy krwi może być podwyższone ($> 5 \text{ ug/l}$) w przebiegu wielu stanów patologicznych, okazał się być najistotniejszy jako marker raka jelita grubego [86]. Wydawał się on być w sposób oczywisty bardzo

dobrym kandydatem do populacyjnych badań przesiewowych. Niestety, prowadzone liczne badania wykazały jego zbyt niską czułość i swoistość **we wczesnych stadiach** raka jelita grubego i został on zdyskwalifikowany przez Europejską Grupę do spraw Markerów Nowotworowych (EGTM) jako marker używany w badaniach przesiewowych [86]. Warto jednak podkreślić, iż ze względu na dużą wartość prognostyczną **w zaawansowanych postaciach** raka jelita grubego EGTM zaleca przedoperacyjne oznaczenie stężenia CEA w surowicy krwi pacjentów z rozpoznaniem rakiem jelita grubego i seryjne oznaczenia poziomu CEA w surowicy krwi pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu. Pozwala to na wykrycie choroby nawrotowej lub przerzutowej (z 80% czułością i 70% swoistością) z pięciomiesięcznym wyprzedzeniem w stosunku do badań obrazowych.

Prowadzone są liczne badania dotyczące przydatności oznaczania wybranych markerów nowotworowych w stolcu. Należą do nich między innymi kinaza pirogronianowa, kalprotektyna, laktoferyna, lizozym, PMN-E, mieloperozydaza czy α 1-antytrypsyna. Enzymy te charakteryzują się jednak małą swoistością, ich podwyższony poziom stwierdza się równie często czy nawet częściej w różnego rodzaju stanach zapalnych jelit [87].

Jedną z nowszych metod oparta na analizie stolca w poszukiwaniu wykładników zmian nowotworowych jelita jest analiza mutacji DNA nowotworowego obecnego w próbce stolca. Choć udało się już dość dobrze scharakteryzować zmiany genetyczne zachodzące w komórkach raka jelita grubego i opracowano techniki wykrywające te zmiany w próbkach stolca, tak nadal brak prostych i efektywnych testów przesiewowych opartych na tej technice [88, 89, 90]. Dobre wyniki badań związane z wysoką czułością i swoistością tych metod odnotowuje się, jak na razie jedynie w mniejszych, bardziej precyzyjnie wyselekcjonowanych i określonych grupach chorych [91, 92]. Bardzo obiecujący wydaje się być jeden z nowo wprowadzanych testów, oparty na oznaczaniu markera M2-PK w kale. Test ten opiera się na metodzie immunoenzymatycznej ELISA, wykorzystującej przeciwciała monoklonalne łączące się specyficznie jedynie z formą enzymu M2 kinazy pirogronianowej, charakterystyczną dla nowotworów. Olbrzymią zaletą oznaczenia jest jego niezależność od obecności krwi w kale czy przestrzegania diety. Obecność markera M2-PK w kale pacjenta nie zawsze świadczy jednak o istniejącym raku. Jest on bowiem obserwowany również w przewlekłych stanach zapalnych jelita grubego, obecności gruczolaków oraz polipów. Test Tumor M2-PK cechuje się wysoką czułością (78–96%; w zależności od stopnia rozwoju guza) oraz swoistością (93%), dzięki czemu stanowi doskonałe narzędzie przesiewowe w diagnozowaniu raka jelita grubego oraz stanów przednowotworowych (gruczolaki). W przypadku dodatniego wyniku testu M2-PK zalecane jest wykonanie pełnej kolonoskopii celem weryfikacji obecności zmian nowotworowych jelita i ewentualnej polipektomii [92, 93].

Pod względem powszechności użycia i częstości stosowania w programach przesiewowych wczesnego wykrycia raka jelita grubego największe zastosowanie ma jednak wciąż jeden z dłużej znanych testów – test na krew utajoną w stolcu [93, 94, 95].

3. Badanie krwi utajonej w stolcu

Rodzaje stosowanych testów

Próby te polegają na rozpoznaniu obecności krwi utajonej, czyli niewidocznej makroskopowo, w stolcu. W warunkach fizjologicznych wydalanie krwi ze stolcem wynosi poniżej 1.5 ml na dobę. Jej źródłem jest stałe złuszczenie się nabłonka błony śluzowej jelita i związane z tym krwinkotoki. Ilość krwi utajonej wzrasta wskutek procesów prowadzących do nadmiernego rozrostu błony śluzowej i jej odczynu zapalnego lub dysplastycznego.

Przez długi czas podstawowym, a w praktyce jedynym, sposobem oznaczania krwi utajonej w stolcu było wykonanie próby benzydynowej. W badaniu tym oznaczano fragmenty globiny obecne w analizowanym stolcu. Powodowało to możliwość znacznego zafałszowania wyników poprzez obecność innych, pozaustrojowych źródeł globiny jak mięso, wędliny, niektóre rośliny strączkowe czy zupy. Wymogiem prawidłowego wykonania testu były trzydniowe restrykcje dietetyczne polegające na unikaniu wyżej wymienionych potraw, przy czym czułość i swoistość testu nadal pozostawała niska.

Znacznie większą czułością i swoistością charakteryzuje się próba gwajakowa, stanowiąca nadal podstawę wielu narodowych programów wczesnego wykrywania raka jelita grubego. Próba ta polega na wykryciu w kale peroksydazy hemoglobiny. Jest dodatnia u 50% chorych, u których utrata krwi ze stolcem wynosi 20–40 ml/dobę. Odsetek wyników fałszywie ujemnych (np. u pacjentów biorących witaminę C) ocenia się na 50%. Wyniki fałszywie dodatnie mogą być spowodowane spożywaniem pokarmów zawierających peroksydazę - mięso z kurczaka, wieprzowina, mięso z kozy, wołowina, konina, mięso z królika, korzeń chrzanu, czerwona rzodkiewka, świeża rzepa, kalafior, brokuły, pasternak. Ograniczeniem tego badania jest więc konieczność, podobnie jak przy próbie benzydynowej zakaz spożywania powyższych pokarmów przez okres 3 dni przed badaniem. Niestety, najczęściej osoby uczestniczące w teście nie są do niego odpowiednio przygotowane.

Badaniem, które nie wymaga ograniczeń dietetycznych, charakteryzując się przy tym dwukrotnie większą czułością przy podobnej swoistości jest badanie immunohistochemiczne [93]. W badaniu wykrywana jest w sposób specyficzny jedynie ludzka hemoglobina, czułość i swoistość tej metody oceniana jest odpowiednio na 94,1% i 87,5% [94]. Testy te mogą dawać pozytywną reakcję już przy poziomie 25 ng/ml hemoglobiny w próbce, przy czym na dokładność wyniku nie wpływają czynniki dietetyczne, substancje interferujące ani stan pacjenta [95].

W chwili obecnej próba benzydynowa ma już znaczenie właściwie historyczne. Obowiązujące programy badań opierają się na metodach gwajakowych oraz immunohistochemicznych. Metody immunohistochemiczne, choć bardziej czułe i swoiste są jednak droższe, stąd też nadal powszechnie używane są testy gwajakowe.

Osobnym, niezależnym od rodzaju testów problemem pozostaje techniczny sposób wykonania badania. Badanie oparte na jednorazowym oznaczeniu (pojedyncza próbka z jednego

miejsca stolca) jest badaniem znacznie mniej użytecznym od rekomendowanego testu opartego na 6 próbkach (6-sample FOBT). Swoistość obu technik jest porównywalna, ale czułość badania opartego na jednorazowym oznaczeniu z jednego miejsca wykrywa tylko 4,9% raków, test oparty na 6 próbkach wykrywa 23,9% raków [96].

Zastosowanie testów na krew utajoną w badaniach przesiewowych raka jelita grubego

W latach 80. i 90. ubiegłego stulecia w wielu krajach prowadzone były badania populacyjne i przesiewowe mające na celu poprawę wykrywalności wczesnych nowotworów jelita grubego. Do większych należą badanie szwedzkie, obejmujące osoby w wieku 60–64 lata [97], angielskie, obejmujące pacjentów lekarzy domowych [98] duńskie dotyczące populacji w wieku 45–75 lat z grupą kontrolną [97, 98, 99, 100]. Również badania w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center-Strang Clinic (MSKCC) ukończone w 1985 [101]. Ze względu na konieczny relatywnie długi czas obserwacji celem pełnej oceny skuteczności danego modelu badań (czas życia chorych, obserwacje odległe monitorujące przebieg leczenia nowotworów złośliwych) kompletne dane kliniczne dostępne są zazwyczaj po wielu latach od wykonania prób na krew utajoną. Wszystkie powyższe badania charakteryzowały się zmniejszeniem umieralności z powodu raka jelita grubego. Prowadzone później badania potwierdzają ich efektywność i skuteczność. Jedno z najnowszych dostępnych w piśmiennictwie podsumowań badań, jakim jest duża metaanaliza obejmująca łącznie 320 000 uczestników w pełni potwierdza, że badanie na krew utajoną jest bardzo dobrą metodą z 16% redukcją umieralności z powodu raka jelita grubego [102]. Jeszcze lepsze wyniki, tłumaczone dużym zdyscyplinowaniem społeczeństwa oraz akceptacją badań endoskopowych, podają autorzy japońscy, donosząc o 30% spadku śmiertelności z powodu raka jelita grubego u chorych poddanych badaniom przesiewowym opartych na badaniach na krew utajona w stolcu [103]. Podobne, bardzo dobre, wyniki odniósł program narodowy wczesnego wykrywania raków jelita grubego na Tajwanie [104].

Wyniki prowadzonych badań są zgodne, iż ostateczna efektywność programów przesiewowych opartych na badaniu na krew utajoną zależy od odsetka chorych, którzy mając wynik dodatni, poddadzą się dalszej kolonoskopii [105].

O skuteczności i efektywności badań przesiewowych, w tym opartych na wykrywaniu krwi utajonej w stolcu, decyduje w dużej mierze powszechny udział osób z zagrożonej populacji. Bardzo istotna jest tutaj edukacja ogólnomedyczna w społeczeństwie i wytworzenie przekonania o sensowności udziału w badaniach przesiewowych. Okazuje się bowiem, iż akceptacja udziału w badaniach z użyciem testów na krew utajoną w stolcu zależy od stopnia edukacji medycznej i jest, na szczęście, coraz powszechniejsza [106]. Wśród czynników warunkujących udział w badaniu nie do przecenienia jest rola lekarza rodzinnego. W niektórych z badań rekomendacja lekarza rodzinnego okazała się najważniejszym czynnikiem nakłaniającym do udziału w badaniach przesiewowych wczesnego wykrycia raka jelita grubego [81]. Ta bardzo ważna rola poradni lekarza rodzinnego w zwiększeniu odsetka uczestników badań przesiewo-

wych nie wiąże się, jak wykazano, w żaden sposób z kwestiami organizacyjnymi podstawowej opieki zdrowotnej i nie zależy od płci lekarza, lokalizacji praktyki lekarza rodzinnego, wieku lekarza, lat praktyki zawodowej, ilości miesięcznych wizyt pacjenta, wielkości praktyki czy jej wyposażenia sprzętowego [107].

Choć efekty badań przesiewowych opartych na testach na krew utajoną są bardzo dobre i pozwalają na zmniejszenie ryzyka zaawansowanego raka jelita grubego o co najmniej 15–16%, należy jednak pamiętać o potencjalnych negatywnych skutkach, takich jak obciążenie psychiczne przy wynikach fałszywie dodatnich, wyniki fałszywie ujemne, powodujące uspokojenie chorego i lekceważenie przez niego objawów chorobowych, czy skutki niepotrzebnych procedur diagnostycznych czy terapeutycznych przy wynikach fałszywie dodatnich [108].

Omawiając potencjalnie negatywne skutki i krytykę programów opartych na badaniu krwi utajonej trzeba również wspomnieć, iż o ile zmniejszenie umieralności z powodu raka jelita grubego jest niewątpliwe, tak umieralność z innych przyczyn w grupie osób poddanych badaniom przesiewowym w kierunku raka jelita grubego jest większa. Łączna umieralność w grupie pacjentów poddających się badaniom kontrolnym z użyciem testów na krew utajoną oraz nie uczestniczących w takich badaniach jest taka sama [109]. Tego typu spostrzeżenia są jednak odosobnione, panuje powszechne przekonanie o sensowności badań przesiewowych z użyciem testów na krew utajoną, które stanowią nadal podstawę wielu narodowych programów wczesnego wykrywania raka jelita grubego.

III. Cel pracy

Badania przesiewowe mające na celu wczesne wykrywanie nowotworów, w tym nowotworów jelita grubego, powinny brać pod uwagę specyfikę badanej grupy, adekwatność przyjętych metod badawczych oraz możliwość szybkiej i skutecznej diagnostyki w przypadku podejrzenia nowotworu. Konieczna w związku z tym jest stała analiza wyników badań przesiewowych w celu oceny ich skuteczności.

Cele pracy stanowiły:

1. Analiza kliniczna grupy chorych z wynikiem dodatnim testu na krew utajoną.
2. Określenie częstości występowania zmian nowotworowych niezłośliwych i złośliwych w obrębie jelita grubego u chorych z dodatnim wynikiem testu na krew utajoną.
3. Analiza statystyczna parametrów klinicznych (ankieta) z obecnością zmian nowotworowych złośliwych i niezłośliwych w obrębie jelita grubego u chorych z dodatnim wynikiem testu na krew utajoną.
4. Określenie częstości występowania zmian nowotworowych złośliwych i niezłośliwych w obrębie jelita grubego rozpoznanych w kolonoskopii.
5. Opracowanie ankiety kwalifikacyjnej do badania na krew utajoną w stolcu – optymalizacja wskazań do badań endoskopowych.
6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanego programu badań przesiewowych.

IV. Materiał i metoda

Opis grupy badanej

Wszyscy pacjenci objęci badaniem byli uczestnikami programu badań przesiewowych: „Profilaktyka i wczesne wykrywanie raka jelita grubego – badania na obecność krwi utajonej w kale” Program prowadzony był w województwie wielkopolskim w latach 2007–2009 ze środków Urzędu Marszałkowskiego Województwa Wielkopolskiego oraz Urzędu Miejskiego w Poznaniu. Realizatorem programu była Społeczna Fundacja „Ludzie dla Ludzi” przy ul. Garbary 5 w Poznaniu, miejscem wykonywania badań Ośrodek Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów (OPEN) przy ul. Kazimierza Wielkiego 24/26 w Poznaniu. Niniejsze badania prowadzone były przez autora we współpracy i za zgodą Ośrodka Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów w Poznaniu.

Po wykonaniu badania na krew utajoną chorzy z wynikiem dodatnim kwalifikowani byli do konsultacji lekarskiej w Poradni Chirurgicznej. Łączna ilość uczestników programu, u których stwierdzono wynik dodatni badania na krew utajona w stolcu wynosiła 1066 osób. Osoby te wypełniały ankietę (ankieta 1; ankieta 2) oraz odbywały rozmowę z lekarzem. Po analizie ankiety oraz rozmowie z pacjentem część osób została wyłączona z dalszej części badań kontrolnych ze względu na:

- kolonoskopię wykonaną mniej niż 2 lata temu, w której nie stwierdzono żadnych zmian patologicznych (48 osób)
- wcześniej wykonane zabiegi operacyjne jelita grubego, w okresie krótszym niż rok czasu, z potwierdzoną w dokumentacji śródoperacyjną oceną jelita i zaplanowaną kontrolną endoskopią jelita grubego (9 osób)
- wykonany w ciągu ostatniego roku wlew kontrastowy jelita grubego, w którym nie stwierdzono zmian patologicznych (7 osób)
- brak zainteresowania kontynuacją badań po przeprowadzeniu wstępnej rozmowy kwalifikacyjnej (23 osoby)
- zaawansowaną chorobę nowotworową, leczoną paliatywnie, z wykładnikami kacheksji (4 osoby – rak płuc, rak trzustki, rak prostaty 2 osoby)
- bardzo zły stan ogólny, zaawansowana niewydolność krążenia (2 osoby)
- choroby psychiczne, uniemożliwiające zrozumienie założeń programu, brak możliwości przeprowadzenia dalszych badań (2 osoby).

Łącznie do dalszego etapu nie zakwalifikowały się 95 osoby.

Grupa zakwalifikowana do dalszej części badań składała się z 971 osób, które skierowane zostały do kontrolnej rektoskopii. W trakcie trwania programu z obserwacji zostało wyłączonych ze względu na sytuacje losowe 30 osób (inne choroby, zgony, sytuacje rodzinne, wyjazdy za granicę, zmiana decyzji odnośnie udziału w badaniach).

Ostateczna grupa poddana analizie składała się z 941 osób. Na podstawie ankiet zgromadzono podstawowe informacje kliniczne dotyczące tych osób. Informacje te zgromadzono w bazie danych, na podstawie której przeprowadzono dalszą analizę statystyczną.

Badania kontrolne chorych, wraz z badaniami endoskopowymi, przeprowadzono na podstawie Zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (Uchwała 700/08).

Oznaczenie obecności krwi utajonej w stolcu

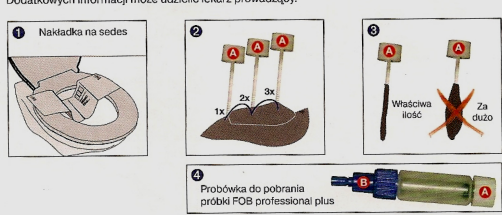
U wszystkich uczestników programu celem wykrycia krwi utajonej w stolcu zastosowano metodę immunochromatograficzną. Próbkę stolca pobierano przy pomocy zestawu FOB Advance (ulti med Products, Niemcy, nr produktu 010A210-SC-9731), o czułości wykrywania krwi w stolcu 50 ng/ml. Po pobraniu próbki stolca i zabezpieczeniu jej w dołączonej do zestawu probówce badanie wykonywano w Laboratorium Analitycznym Ośrodka Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów w Poznaniu. Chorzy z wynikiem dodatnim otrzymywali telefoniczne zaproszenie do dalszej części badań kontrolnych.

Wprowadzenie
Wykrycie krwi utajonej w kale ma duże znaczenie we wczesnym rozpoznaniu nowotworu okrężnicy, ponieważ dostarcza wskazówek już we wczesnym stadium choroby, gdy inne symptomy nie są jeszcze wykrywalne.

Pobranie materiału

1. Do pobrania próbki, bez względu na rodzaj toalety, należy użyć dołączonej w pakiecie nakładki na sedes, tak aby stolec nie miał kontaktu z muszlą i aby nie doszło do ewentualnego skażenia chemikaliai. (Rys.1)
2. Z plastikowej probówki należy wykręcić białą nakrętkę zakończoną spiralą **A**. (Niebieską nakrętkę **B** może otworzyć tylko i wyłącznie właściwy pracownik laboratorium analitycznego). Następnie wprowadzić koniec spiralki na głębokość ok. 2 cm w trzech różnych miejscach stolca. (Rys.2)
3. Na spiralce nie powinno pozostać zbyt dużo próbki. (Rys.3)
4. Białą nakrętkę ze spiralą umieścić z powrotem w probówce, szczelnie zakręcić i mocno wstrząsnąć w celu aktywacji buforu. (Rys.4)

Dodatkowych informacji może udzielić lekarz prowadzący.



Zaleca się jak najszybsze przekazanie próbki z materiałem osobom kompetentnym, w celu zbadania próbki.

Ważne
W ramach programu zapobiegania nowotworowi jelit zaleca się przeprowadzenie badań na krew utajoną w kale co najmniej raz na rok, co umożliwia wczesne wykrycie i leczenie.

Rycina 6. Załączony do zestawu FOB Advance opis sposobu pobrania próbki stolca.



Rycina 7. Pojemnik do pobierania i utrwalania próbek stolca.

Ankieta

Ankieta zawierała podstawowe informacje dotyczące objawów występujących u pacjenta i czynników ryzyka choroby nowotworowej. Celem dostosowania ankiety do bardzo zróżnicowanego poziomu mentalnego pacjentów, w tym często osób starszych ze schorzeniami neurologicznymi, została ona maksymalnie uproszczona. Przy tworzeniu ankiety starano się formułować pytania w sposób jasny i jednoznaczny. Ilość pytań dostosowano do objętości 1 strony A-4, wiedząc z obserwacji, iż często dłuższe ankiety zniechęcają chorych do ich wypełniania bądź wypełniają je bez zwracania uwagi na treść pytań. Wzory ankiet dla kobiet i mężczyzn zostały przedstawione w załączeniu. Stworzenie osobnych formularzy dla obydwu płci wynikało z uwzględnienia różnic dotyczących badań ginekologicznych i urologicznych. Wszystkie wypełnione przez chorych ankiety były wypełnione poprawnie i kwalifikowały się do dalszej analizy uzyskanych na ich podstawie wyników.

Załącznik 1; Ankieta 1 - Pacjentka

Imię i nazwisko data wypełnienia ankiety.....

Data urodzenia..... Adres zamieszkania

Czy zaobserwowała Pani domieszkę krwi w stolcu?.....

Czy zaobserwowała Pani domieszkę śluzu w stolcu?.....

Czy ma Pani tendencję do zaparc? Jeśli tak, to jak długo trwają najdłuższe przerwy w oddawaniu stolca?.....

Czy występują u Pani zaburzenia rytmu oddawania stolca (naprzemiennie biegunki/zaparcia)?

.....

Czy w ciągu ostatniego czasu (kilka tygodni-kilka miesięcy) zauważył Pan zmianę kształtu stolca?.....

Czy występują u Pani dolegliwości bólowe przy oddawaniu stolca?.....

Czy ma Pani rozpoznane hemoroidy?.....

Czy zauważyła Pani krwawienie z hemoroidów?.....

Czy była u Pani wykonana kiedyś kolonoskopia? Kiedy?.....

Czy występowały u Pani choroby zapalne jelit?.....

Czy został u Pani rozpoznany wcześniej nowotwór jelita grubego (guz, polip, rak)?.....

Czy został u Pani rozpoznany nowotwór innego narządu? Jeśli tak proszę podać jakiego i kiedy?.....

Czy w Pani rodzinie występowały nowotwory przewodu pokarmowego? Jeśli tak, proszę podać u kogo, w jakim wieku i jaki nowotwór?.....

.....

Czy zażywa Pani leki przeciwkrzepliwe (Acard, Polocard, Ticlo, Bestpirin, Aspiryna lub inne)?.....

Czy w ciągu ostatniego roku przeprowadzono u Pani badanie ginekologiczne?.....

Czy w ciągu ostatniego roku wykonano USG dopochwowe (ginekologiczne)?.....

Inne choroby.....

Dziękujemy za wypełnienie ankiety

Załącznik 2; Ankieta - Pacjent

Imię i nazwisko data wypełnienia ankiety.....

Data urodzenia.....

Adres zamieszkania.....

Czy zaobserwował Pan domieszkę krwi w stolcu?.....

Czy zaobserwował Pan domieszkę śluzu w stolcu?.....

Czy ma Pan tendencję do zaparc? Jeśli tak, to jak długo trwają najdłuższe przerwy w oddawaniu stolca?.....

Czy występują u Pana zaburzenia rytmu oddawania stolca (naprzemiennie biegunki/zaparcia)?.....

Czy w ciągu ostatniego czasu (kilka tygodni-kilka miesięcy) zauważył Pan zmianę kształtu stolca?.....

Czy występują u Pana dolegliwości bólowe przy oddawaniu stolca?.....

Czy ma Pan rozpoznane hemoroidy?.....

Czy zauważył Pan krwawienie z hemoroidów?.....

Czy była u Pana wykonana kiedyś kolonoskopia? Kiedy?.....

Czy występowały u Pana choroby zapalne jelit?.....

Czy został u Pana rozpoznany wcześniej nowotwór jelita grubego (guz, polip, rak)?.....

Czy został u Pana rozpoznany nowotwór innego narządu? Jeśli tak proszę podać jakiego i kiedy?.....

Czy w Pana rodzinie występowały nowotwory przewodu pokarmowego? Jeśli tak, proszę podać u kogo, w jakim wieku i jaki nowotwór?.....

.....

Czy zażywa Pan leki przeciwkrzepliwe (Acard, Polocard, Ticlo, Bestpirin, Aspiryna lub inne)?..

Czy w ciągu ostatniego roku przeprowadzono u Pana badanie urologiczne?.....

Inne choroby.....

Dziękujemy za wypełnienie ankiety

Pytanie dotyczące obecności nowotworów jelita weryfikowano każdorazowo przez ocenę dostarczonej przez chorego dokumentacji. Ze względu na przebieg naturalny choroby nowotworowej, jako obecność nowotworu, kwalifikowano zmiany złośliwe (raki), jak i niezłośliwe (gruczolaki), ale o tendencji do złośliwienia

Rektoskopia

Rektoskopia wykonywana była w Poradni Chirurgicznej przez autora oraz przez dwóch innych specjalistów chirurgów. Badanie wykonywano w trybie ambulatoryjnym po uprzednim przygotowaniu chorego. Chory wykonywał samodzielnie wlewkę doodbytniczą (Enema, Rectanal, lewatywa) w dniu poprzedzającym badanie oraz w dniu badania na ok. 2 godziny przed badaniem. Większość badań wykonywano w pozycji kolanowo-łokciowej, w uzasadnionych przypadkach (15 chorych) w pozycji bocznej ze względu na zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa. Badanie wykonywano przy pomocy zestawu sigmoido-proktoskopowego KIT RTE (Heine, Niemcy) używając jednorazowych tubusów długości 25 cm. W wykonanej rektoskopii oceniano wstępnie potencjalne przyczyny obecności krwi utajonej w stolcu. W 3 przypadkach rozpoznano raka odbytnicy i skierowano chorych na radioterapię przedoperacyjną i dalsze leczenie operacyjne. Pozostałych chorych z rozpoznanymi polipami kierowano bezpośrednio na kolonoskopię, chorych z rozpoznanymi schorzeniami nienowotworowymi dolnego odcinka przewodu pokarmowego (żylaki odbytu, zaparcia, szczelina odbytu, stany zapalne) poddawano leczeniu trwającemu około 3 tygodni i kierowano do ponownego, dwukrotnego badania na krew utajoną w stolcu. Przy ponownym wyniku dodatnim i braku objawów świadczących o krwawieniu z żyłaków odbytu lub ich zapaleniu chorych kierowano na kolonoskopię.



Rycina 8. Zestaw proktosigmoidoskopowy KIT RTE (Heine, Niemcy).

Chorzy z wynikiem ujemnym informowani byli o zasadach profilaktyki i objawach chorób nowotworowych jelita grubego. Ustalano dalsze wizyty kontrolne w zależności od rozpoznania. Chorych bez stwierdzonych zmian chorobowych, z dwukrotnymi ujemnymi wynikami testu na krew utajoną zachęcano do powtórzenia badania na krew utajoną za rok.

Kolonoskopia

Kolonoskopia wykonywana była w Pracowni Endoskopii Przewodu Pokarmowego Szpitala Miejskiego w Poznaniu. Badania kolonoskopowe wykonano u 310 chorych. Wszystkie badania kolonoskopowe prowadzone były w zabezpieczeniu anestetycznym. Zdecydowana większość badań (97%) wykonywana była w znieczuleniu ogólnym, w pozostałych przypadkach (3%), gdy występowały przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego (niewydolność krążeniowo-oddechowa, inne schorzenia) lub chory nie wyraził na nie zgody, w krótkotrwałej analgesedacji. Badania kolonoskopowe wykonywane były przez autora. Badania wykonywane były sprzętem firmy OLYMPUS: CF 2T165L; CF-Q165L; CF-Q180AI; CF-Q180AL; CF-2T160L).



Rycina 9. Stanowisko endoskopii zabiegowej. Zdjęcie z ośrodka autora.

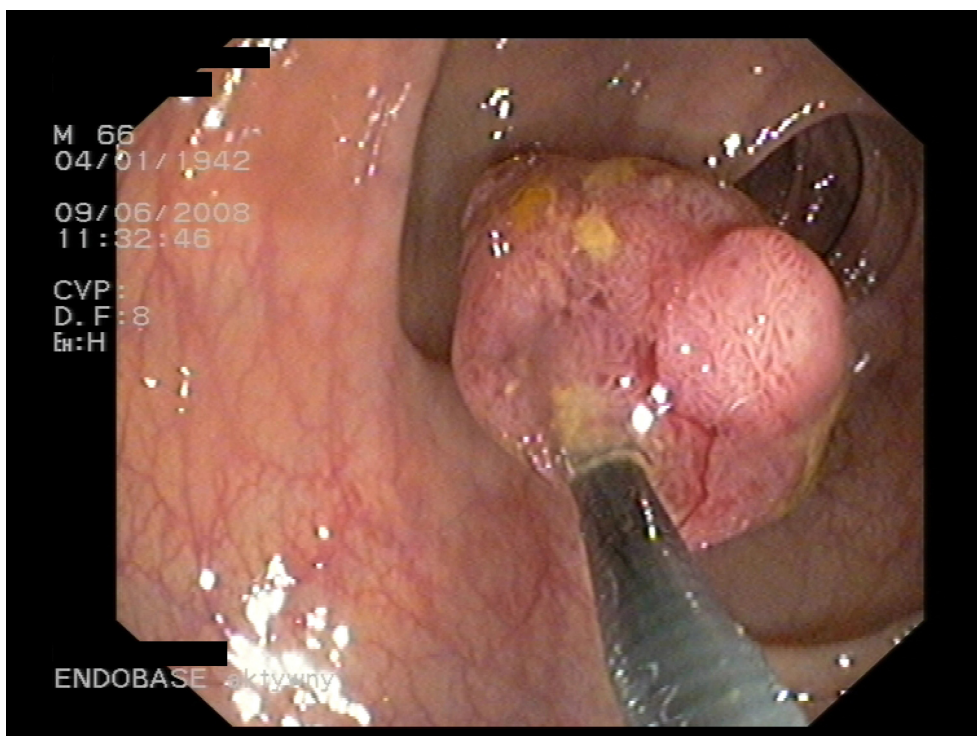


Rycina 10. Stanowisko do badań kolonoskopowych. Wieża endoskopowa z kolonoskopem CF-Q165L, po stronie lewej aparat do znieczuleń anestezyjologicznych. Zdjęcie z ośrodka autora.

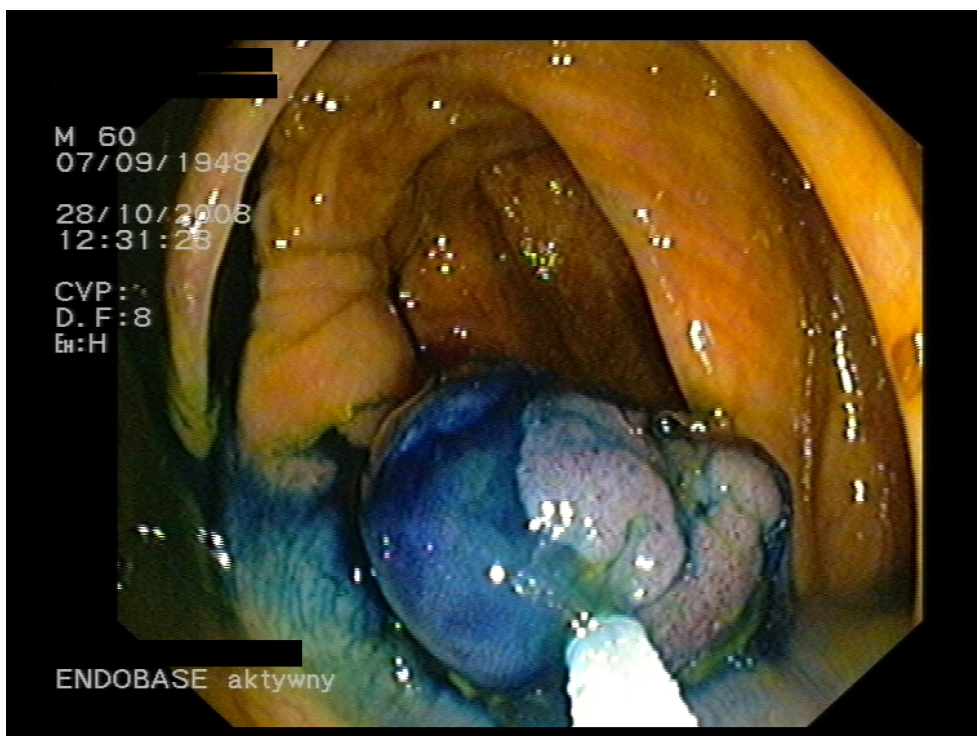
W przypadku rozpoznania polipów kwalifikujących się do polipektomii wykonywano ją jednocześnie przy pomocy standardowego sprzętu endoskopowego. Do koagulacji używano elektrokoagulacji argonowej firmy ERBE APC-2. W 14 przypadkach w wykonanej kolonoskopii rozpoznano raka (we wszystkich przypadkach gruczolakoraka cewkowego), zlokalizowanego powyżej odbytnicy (kątnica 3, wstępnica 2, poprzecznicza 3, zstępnica 2, esica 4). W 8 przypadkach rozpoznano raka in situ w usuniętym polipie, przy czym szypuła polipa wolna była od zmian nowotworowych. Chorzy ci zostali zakwalifikowani do kontrolnej kolonoskopii po 12 miesiącach. W 6 przypadkach ze względu na zaawansowanie zmiany nowotworowej chorzy zostali zakwalifikowani do leczenia operacyjnego, które we wszystkich przypadkach polegało na radykalnej operacji resekcji zmiany wraz z odpowiednim marginesem jelita.

Prawie wszystkie badania kolonoskopowe wykonywane były osobiście przez autora lub przez osoby szkolące się pod nadzorem autora. W 11 przypadkach chorzy zdecydowali się na wykonanie badania kolonoskopowego poza ośrodkiem autora i dostarczyli pisemny opis kolonoskopii. Średni czas kolonoskopii wynosił 18,5 minut (min 15 minut; max 42 minuty). Średni czas kolonoskopii z polipektomią wynosił 28 minut (min 19 minut; max 51 minut).

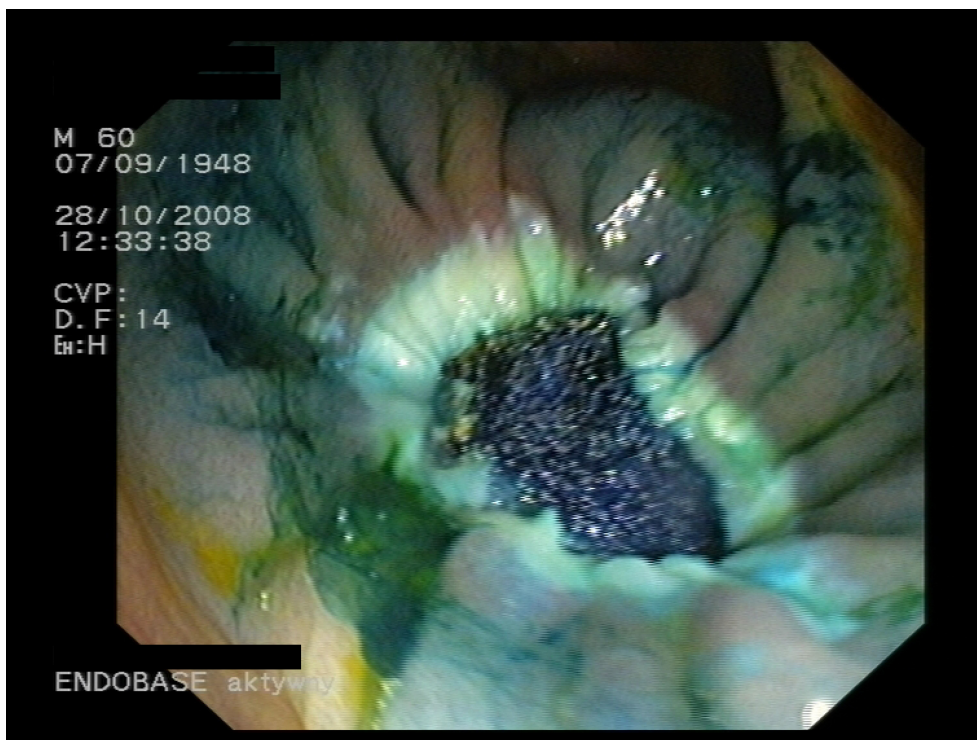
Wśród wykonanych badań kolonoskopowych w badanej grupie chorych obserwowano 5 powikłań (1,6%) wymagających 1–2-dniowej hospitalizacji. W dwóch przypadkach doszło do krwawienia po polipektomii. W jednym z nich konieczna była ponowna interwencja kolono-



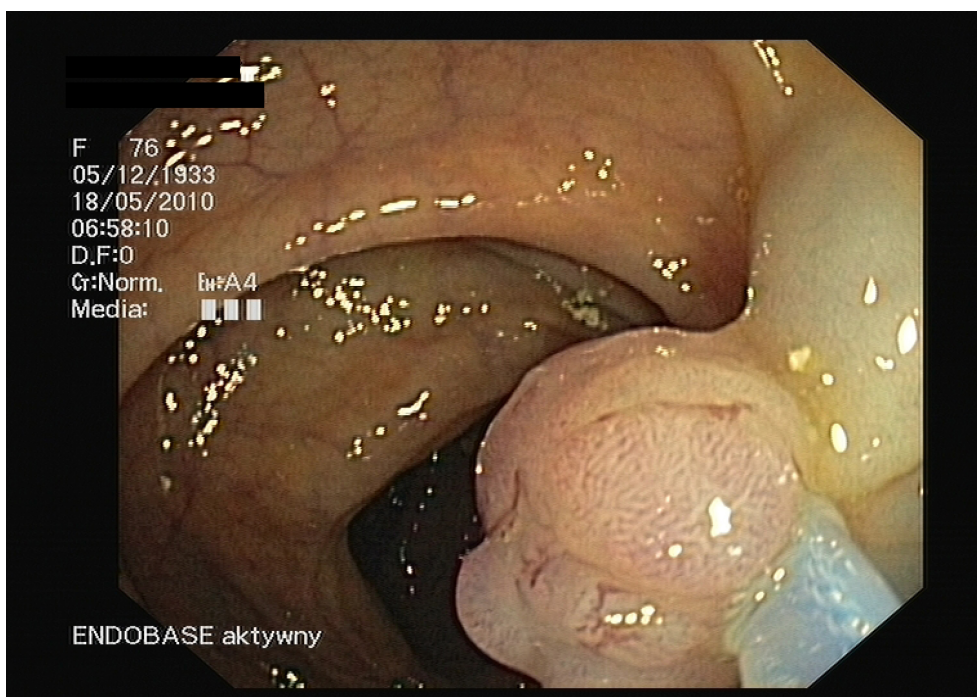
Rycina 11. Polipektomia endoskopowa. Materiał własny autora.



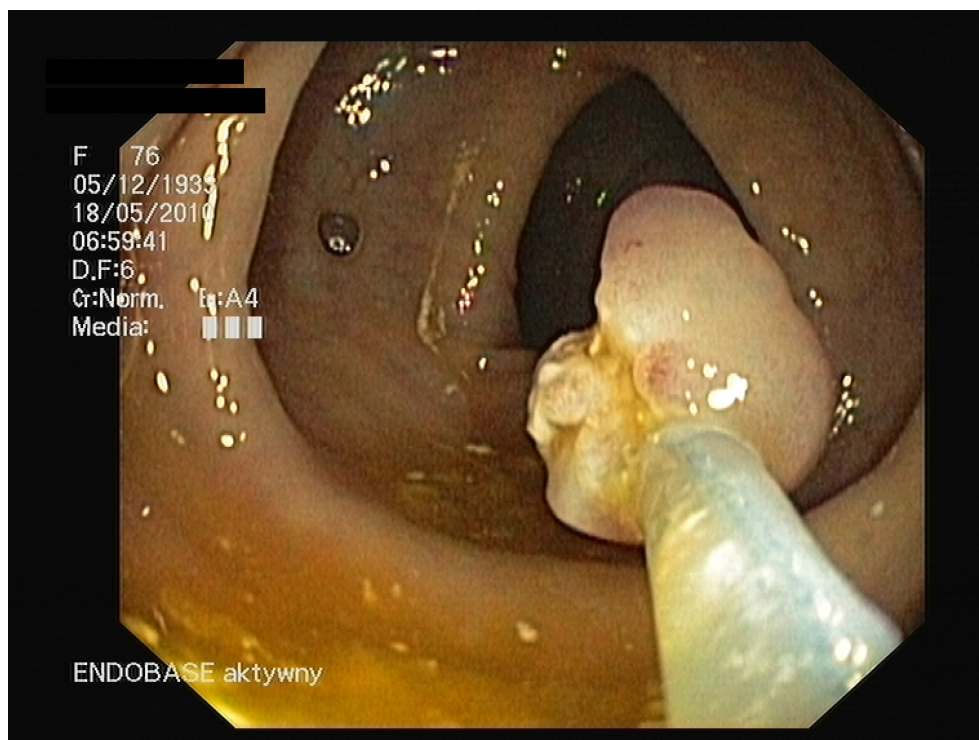
Rycina 12. Polipektomia endoskopowa. Polip nastrzyknięty roztworem błękitu metylenowego. Materiał własny autora.



Rycina 13. Polipektomia endoskopowa. Stan po usunięciu polipa przedstawionego powyżej (Rycina 12). Widoczne radykalne usunięcie szypuły polipa wraz z fragmentem błony śluzowej. Materiał własny autora.



Rycina 14 Polipektomia endoskopowa. Polip uszypułowany w pętli endoskopowej. Materiał własny autora.



Rycina 15. Ten sam polip po koagulacji, usunięty pętlą przygotowany do wyciągnięcia celem dalszego badania histopatologicznego. Materiał własny autora.

skopowa z ostrzyknięciem krwawiącego miejsca, w drugim doszło do samoistnego zatrzymania krwawienia. W pozostałych 3 przypadkach u chorych pojawiły się mierne i średnie dolegliwości bólowe jamy brzusznej z niewielkim odczynem otrzewnowym. Po zastosowaniu płynów i.v., leków rozkurczowych dolegliwości ustępowały po 4–36 godzinach. Wszystkie powikłania wystąpiły u chorych poddanych polipektomii. W żadnym przypadku nie pojawiła się konieczność wykonania laparotomii.

Analiza statystyczna

Dane dotyczące wieku, płci, objawów klinicznych pacjentów oraz częstość występowania zmian niezłośliwych i złośliwych jelita grubego przedstawiono w postaci tabel liczb bezwzględnych i procentów całkowitej liczebności badanych grup. Analizę jednoczynnikową częstości występowania poszczególnych powikłań po zabiegu porównywano testem dokładnym Fisher'a lub przy użyciu testu χ^2 . Różnice uznano za istotne statystycznie przy $p < 0,05$.

Analizę wieloczynnikową przeprowadzono metodą regresji logistycznej, badano zależność między objawami klinicznymi, elementami wywiadu, płcią, wiekiem pacjentów a występowaniem zmian nowotworowych jelita grubego.

Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu StatXact (Cytel Inc) oraz MedCalc (MedCalc Software).

V. Wyniki

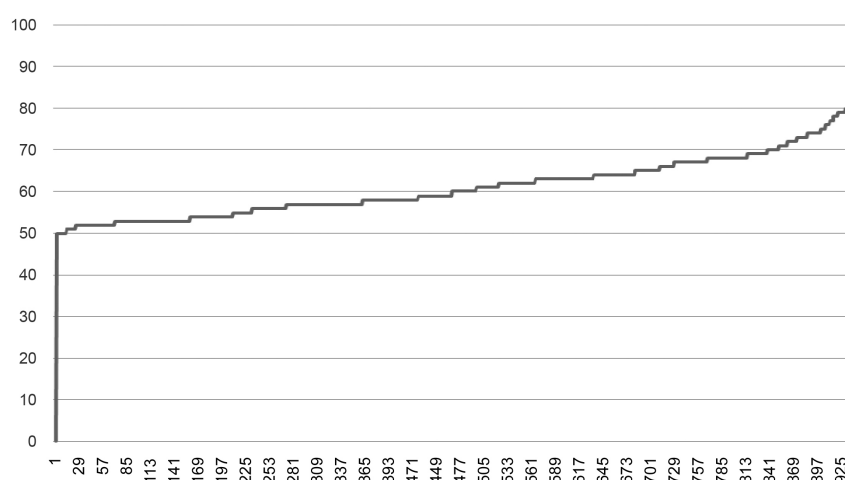
W pracy sprawdzono zależności dla wyników badań pacjentów (wywiad, wyniki badań endoskopowych) z podziałem na wiek i płeć. W dalszej części analizie poddano elementy ankiety, które wpływają na wystąpienie raka jelita grubego w rektoskopii lub kolonoskopii oraz objawy kliniczne i ich wzajemne zależności. Poniżej przedstawiono pełne wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej, w podsumowaniu części „Wyniki” na zakończenie rozdziału umieszczono ich zwięzłe podsumowanie.

Wiek pacjentów w grupie badanej

Grupa badana składała się z 941 chorych: 395 kobiet i 546 mężczyzn. Średni wiek badanej grupy wynosił $60,82 \pm 7,22$, przy czym średni wiek mężczyzn był statystycznie istotnie różny od średniego wieku kobiet ($p = 0,0001$). Dokładne dane dotyczące wieku osób w badanej grupie przedstawiono w tabeli 1. Rozkład wieku chorych przedstawiony jest na rycinie 16.

Tabela 1. Średni wiek badanych chorych.

Wiek grupy badanej						
	N	Średnia	Odch. stand.	Min	Max	p testu
Kobiety	395	62,17	7,16	50,00	88,00	0,0001 (< 0,05)
Mężczyźni	546	59,84	7,10	50,00	81,00	
Razem	941	60,82	7,22	50,00	88,00	



Rycina 16. Rozkład wieku osób badanych. Na osi pionowej wiek w latach, na osi poziomej kolejni pacjenci.

Wiek chorych nie był czynnikiem statystycznie istotnym dla występowania makroskopowo widocznej domieszki krwi i śluzu w stolcu, zarówno w całej badanej grupie (dla krwi w stolcu $p = 0,2693$, ns, dla śluzu w stolcu $p = 0,8273$ ns) jak i wśród kobiet (odpowiednio: $p = 0,5894$, ns oraz $p = 0,08663$, ns) i mężczyzn (odpowiednio: $p = 0,3821$, ns oraz $p = 0,4767$, ns). Również pozostałe objawy kliniczne, jak zaparcia, zaburzenia rytmu oddawania stolca, zmiana kształtu stolca czy dolegliwości bólowe przy oddawaniu stolca nie korelowały w sposób istotny z wiekiem pacjentów (Tabela 2).

Nie stwierdzono również statystycznie istotnych różnic dla wieku pacjentów, u których występowały żylaki odbytu a wiekiem pacjentów bez żylaków odbytu zarówno dla całej badanej grupy ($p = 0,2650$), jak i osobno dla kobiet i mężczyzn. Stwierdzono natomiast statystycznie istotną różnicę między występowaniem żylaków odbytu u kobiet występowaniem żylaków odbytu u mężczyzn ($p = 0,0003$). Wykazano również, że wiek pacjentów nie wpływa na występowanie zaparć u pacjentów, zarówno dla całej grupy ($p = 0,6016$) jak i osobno dla kobiet i mężczyzn. Natomiast zaparcia częściej występowały u kobiet niż u mężczyzn ($p = 0,0067$).

Tabela 2. Porównanie wieku pacjentów, którzy mieli makroskopowo widoczną krew w stolcu z wiekiem pacjentów, którzy makroskopowo widocznej krwi w stolcu nie mieli ($p = 0,2693$) – brak różnic. Porównanie wieku pacjentów, którzy mieli makroskopowo widoczną krew w stolcu z wiekiem pacjentów, którzy makroskopowo widocznej krwi w stolcu nie mieli: u kobiet ($p = 0,5894$), u mężczyzn ($p = 0,3821$) – brak różnic.

Wiek pacjentów w badanej grupie							
Krew w stolcu		N	Średnia	Odch. stand.	Min	Max	p testu
Krew w stolcu	Kobiety	47	62,63	7,25	50,00	79,00	0,1355 (Ns)
	Mężczyźni	57	60,68	6,96	52,00	77,00	
	Razem	104	61,56	7,13	50,00	79,00	
Brak krwi w stolcu	Kobiety	348	62,11	7,15	50,00	88,00	0,0001 ($< 0,05$)
	Mężczyźni	489	59,74	7,11	50,00	81,00	
	Razem	837	60,72	7,23	50,00	88,00	

Wiek okazał się natomiast czynnikiem istotnym statystycznie dla konieczności wykonania badania kolonoskopowego oraz stwierdzenia zmian patologicznych o charakterze gruczolaków pojedynczych, gruczolaków mnogich oraz nowotworów złośliwych.

Tabela 3. Porównanie wieku pacjentów, którzy mieli wykonane badanie kolonoskopowe z wiekiem pacjentów, którzy tego badania nie mieli ($p = 0,0009$). Porównanie wieku pacjentów, którzy mieli wykonane badanie kolon. z wiekiem pacjentów, którzy tego badania nie mieli: dla kobiet ($p = 0,0001$), dla mężczyzn ($p = 0,1753$). Ze względu na brak rozkładu normalnego zarówno dla kobiet jak i mężczyzn, porównania grup dokonano za pomocą testu Manna-Whitney'a.

		WIEK					
Kolonoskopia		N	Średnia	Odch. Stand.	Min	Max	p testu
Badanie nie wykonane	Kobiety	285	60,91	6,53	50	84	0,0063 ($< 0,05$)
	Mężczyźni	344	59,42	70,15	50	81	
	Razem	629	60,09	6,91	50	84	
Badanie wykonane	Kobiety	110	65,47	7,68	50	88	0,0001 ($< 0,05$)
	Mężczyźni	202	60,56	6,97	50	81	
	Razem	312	62,3	7,59	50	88	

Tabela 4. Porównanie wieku pacjentów z pojedynczym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w rektoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian polipowatych w rektoskopii ($p = 0,0001$) – istnieje różnica między grupami. Porównanie wieku pacjentów z pojedynczym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w rektoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian polipowatych w rektoskopii u kobiet ($p = 0,0081$), u mężczyzn ($p = 0,0001$).

		Wiek					
Adenoma poj. polip. rektoskopia		N	Średnia	Odch. stand.	Min	Max	p testu
0	Kobiety	371	61,87	6,93	50,00	88,00	0,0001 ($< 0,05$)
	Mężczyźni	516	59,48	6,92	5,00	81,00	
	Razem	887	60,48	7,03	5,00	88,00	
1	Kobiety	24	66,92	8,88	55,00	83,00	0,7890 (Ns)
	Mężczyźni	30	66,00	7,18	52,00	81,00	
	Razem	54	66,41	7,91	52,00	83,00	

Tabela 5. Porównanie wieku pacjentów z więcej niż jednym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w rektoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian w rektoskopii ($p = 0,0026$) – istnieje różnica między grupami. Porównanie wieku pacjentów z więcej niż jednym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w rektoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian w rektoskopii u kobiet ($p = 0,5355$), u mężczyzn ($p = 0,3097$).

		Wiek					
Adenoma > 1 polip. rektoskopia		N	Średnia	Odch. Stand.	Min	Max	P testu
0	Kobiety	390	62,16	7,19	50,00	88,00	0,0001 ($< 0,05$)
	Mężczyźni	534	59,78	7,08	50,00	81,00	
	Razem	924	60,79	7,22	50,00	88,00	
1	Kobiety	5	63,20	4,08	59,00	68,00	0,8332 (Ns)
	Mężczyźni	12	62,17	7,66	52,00	77,00	
	Razem	17	62,47	6,69	52,00	77,00	

Tabela 6. Porównanie wieku pacjentów z pojedynczym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w kolonoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian polipowatych w kolonoskopii ($p = 0,0001$) – istnieje różnica między grupami. Porównanie wieku pacjentów z pojedynczym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w kolonoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian polipowatych w kolonoskopii u kobiet ($p = 0,0008$), u mężczyzn ($p = 0,0001$).

		Wiek					
Adenoma poj. polip kolonoskopia		N	Średnia	Odch. stand.	Min	Max	p testu
0	Kobiety	367	61,80	6,95	50,00	88,00	0,0001 ($< 0,05$)
	Mężczyźni	504	59,43	6,91	50,00	81,00	
	Razem	871	60,43	7,02	50,00	88,00	
1	Kobiety	28	67,07	8,10	53,00	83,00	0,2721 (Ns)
	Mężczyźni	42	64,76	7,59	52,00	81,00	
	Razem	70	65,68	7,83	52,00	83,00	

Tabela 7. Porównanie wieku pacjentów z więcej niż jednym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w kolonoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian w kolonoskopii ($p = 0,0064$) – istnieje różnica między grupami. Porównanie wieku pacjentów z więcej niż jednym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w kolonoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian w kolonoskopii u kobiet ($p = 0,0440$), u mężczyzn ($p = 0,0051$).

		Wiek					
Adenoma > 1 polip. kolonoskopia		N	Średnia	Odch. Stand.	Min	Max	P testu
0	Kobiety	391	62,10	7,13	50,00	88,00	0,0001 ($< 0,05$)
	Mężczyźni	518	59,66	7,08	50,00	81,00	
	Razem	909	60,71	7,20	50,00	88,00	
1	Kobiety	4	69,50	7,32	59,00	75,00	0,0863 (Ns)
	Mężczyźni	28	63,17	6,65	52,00	77,00	
	Razem	32	63,96	6,94	52,00	77,00	

Tabela 8. Porównanie wieku pacjentów z rakiem stwierdzonym w kolonoskopii z wiekiem pacjentów bez raka w kolonoskopii ($p = 0,0001$) – istnieje różnica między grupami. Porównanie wieku pacjentów z rakiem stwierdzonym w kolonoskopii z wiekiem pacjentów bez raka w kolonoskopii u kobiet ($p = 0,0908$), u mężczyzn ($p = 0,0001$).

		Wiek					
Rak w kolonoskopii		N	Średnia	Odch. stand.	Min	Max	p testu
0	Kobiety	393	62,14	7,15	50,00	88,00	0,0001 ($< 0,05$)
	Mężczyźni	544	59,17	7,04	50,00	81,00	
	Razem	927	60,71	7,19	50,00	88,00	
1	Kobiety	2	69,50	0,70	69,00	70,00	0,5223 (Ns)
	Mężczyźni	12	67,33	5,49	59,00	77,00	
	Razem	14	67,64	5,12	59,00	77,00	

Płeć w grupie badanej

Analizę dla płci prowadzono z użyciem testu χ^2 . Płeć nie była czynnikiem, który istotnie wpływał na występowanie makroskopowo widocznej krwi w stolcu ($p = 0,4811$), występowanie śluzu w stolcu ($p = 0,2082$), wystąpienie chorób zapalnych jelit ($p = 0,0882$), obecność nowotworów jelit w wywiadzie ($p = 0,8747$), obecność innych nowotworów w wywiadzie ($p = 0,7663$), pojedynczego gruczolaka stwierdzonego w rektoskopii ($p = 0,7051$), mnogich (więcej niż jeden) gruczolaków stwierdzonych w rektoskopii ($p = 0,2894$), raka stwierdzonego w rektoskopii ($p = 0,1400$) i pojedynczych polipów stwierdzonych w kolonoskopii ($p = 0,7276$).

Płeć była natomiast czynnikiem, który istotnie wpływał na kwalifikację do kolonoskopii (częściej mężczyźni), wystąpienia mnogich (więcej niż jeden) polipów jelita grubego rozpoznanych w kolonoskopii oraz raka jelita grubego rozpoznanego w kolonoskopii (obydwie zmiany występują częściej u mężczyzn).

Tabela 9. Porównanie płci z koniecznością wykonania badania kolonoskopowego ($p = 0,0046 < 0,05$).

		Poddani kolonoskopii		
		0	1	Razem
Płeć	Mężczyźni	344 (36,77%)	202 (21,25%)	546 (58,02%)
	Kobiety	285 (30,29%)	110 (11,69%)	395 (41,98%)
	Razem	629 (67,06%)	312 (32,94%)	941 (100%)

Tabela 10. Porównanie płci z obecnością mnogich (> 1) polipów jelita grubego stwierdzonych w kolonoskopii ($p = 0,0005$).

		Adenoma > 1 polip kolonoskopia		
		0	1	Razem
Płeć	Mężczyźni	518 (55,05%)	28 (2,98%)	546 (58,03%)
	Kobiety	391 (41,55%)	4 (0,43%)	395 (41,98%)
	Razem	909 (96,60%)	32 (3,41%)	941 (100%)

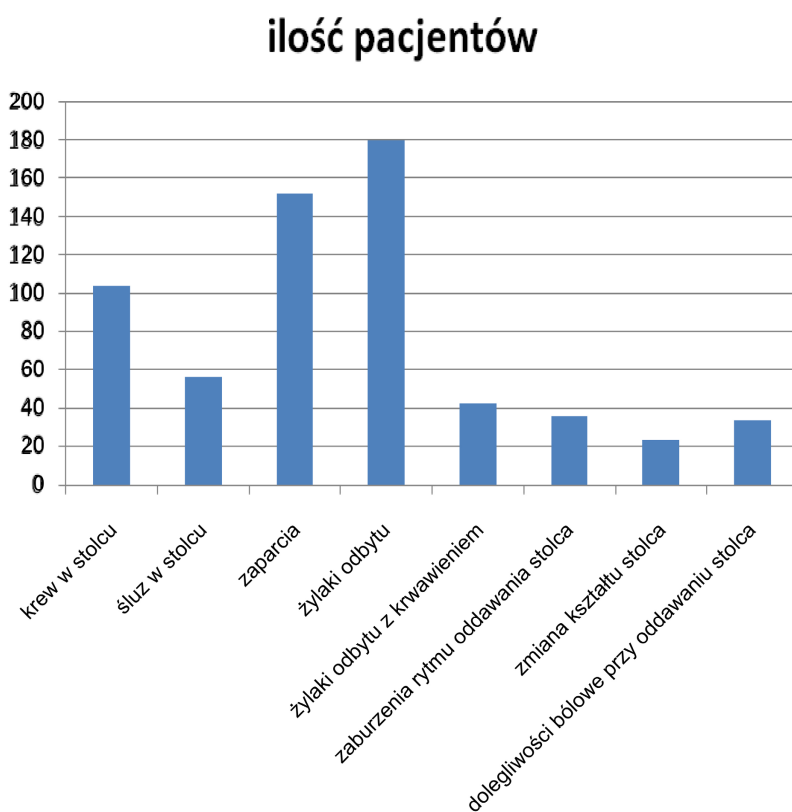
Tabela 11. Porównanie płci z rakiem jelita grubego rozpoznany w kolonoskopii ($p = 0,0344$).

		Rak w kolonoskopii		
		0	1	Razem
Płeć	Mężczyźni	534 (56,75%)	12 (1,28%)	546 (58,03%)
	Kobiety	393 (41,76%)	2 (0,21%)	395 (41,98%)
	Razem	927 (98,51%)	14 (1,49%)	941 (100%)

Objawy kliniczne i dane z wywiadu u chorych z rozpoznany rakiem jelita grubego

Analizowano kolejne elementy ankiety określając istotność statystyczną pomiędzy wystąpieniem określonych objawów lub obciążeń zgłaszanych przez chorych a obecnością raka stwierdzonego w rektoskopii lub kolonoskopii. Przyjęto ze względu na lokalizację, iż raki rozpoznane w rektoskopii określano dalej jako raki odbytnicy, natomiast raki rozpoznane w kolonoskopii jako raki okrężnicy/esicy. Uzyskano dużą zbieżność wyników dla raków odbytnicy i okrężnicy/esicy. Nie stwierdzono zależności między ocenianymi objawami klinicznymi (krew w stolcu, śluz w stolcu, zaparcia, zmiana rytmu wypróżnień, zmian kształtu stolca, dolegliwości bólowe przy defekacji, żylaki odbytu, żylaki z aktywnym krwawieniem) a wystąpieniem raka odbytnicy oraz okrężnicy/esicy. Również stosowanie leków przeciwkrzepliwych nie miało związku z rozpoznaniem raka jelita grubego.

Rak odbytnicy i okrężnicy/esicy występował częściej u chorych z wcześniej rozpoznanymi nowotworami, zarówno jelita grubego jak i innych narządów oraz u chorych z dziedzicznym niewiązanym z polipowatością, rakiem jelita grubego w wywiadzie rodzinnym. Obecność chorób zapalnych jelit nie miała wpływu na obecność raka odbytnicy, była natomiast statystycznie istotna dla wystąpienia raka okrężnicy/esicy.



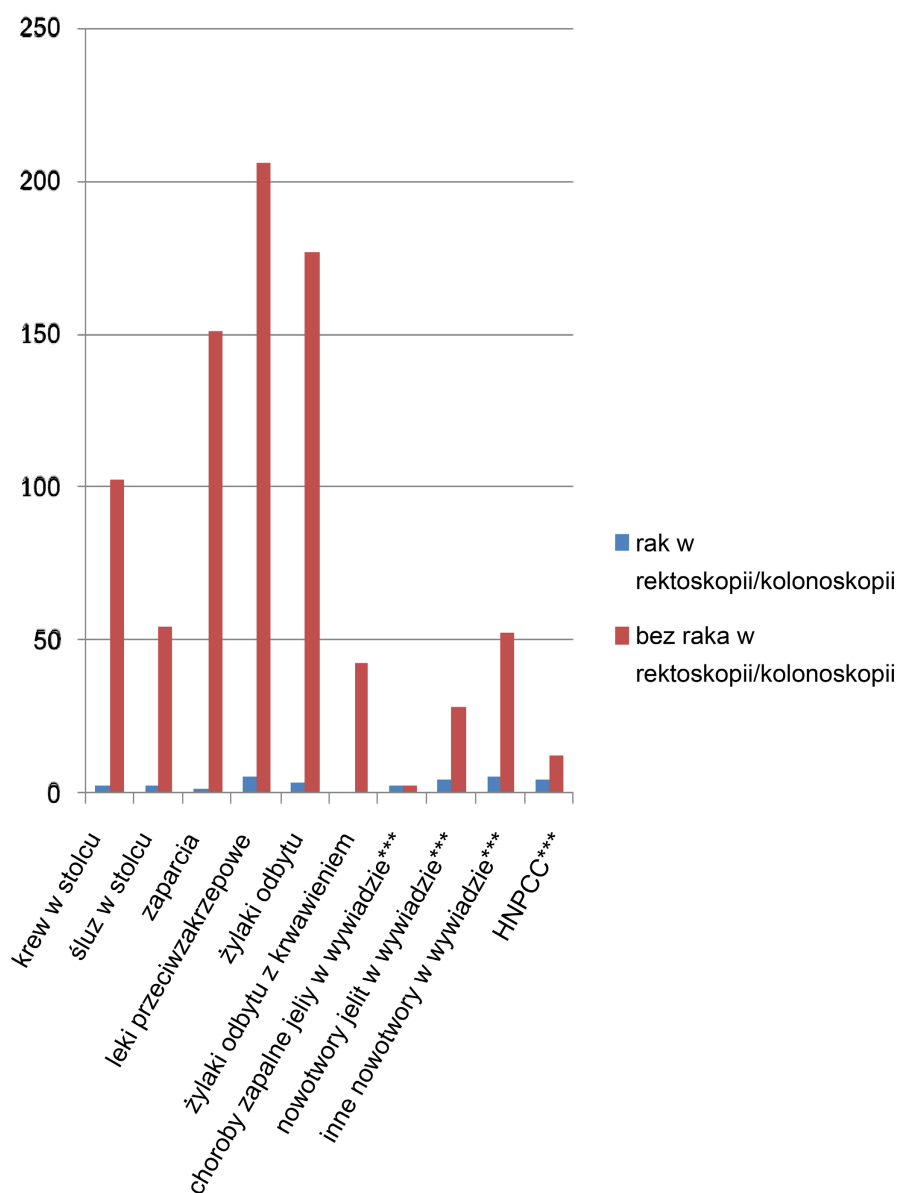
Rycina 17. Częstość występowania objawów klinicznych w badanej grupie chorych.

Tabela 12 Korelacja objawów i czynników ryzyka z ankiety z rozpoznaniem raka w rektoskopii.

		Rak w rektoskopii			p testu
		0	1	Razem	
Krew w stolcu	0	835 (88,74%)	2 (0,21%)	837 (88,95%)	0,2176 (Ns)
	1	103 (10,95%)	1 (0,11%)	104 (11,05%)	
Śluz w stolcu	0	882 (93,73%)	3 (0,32%)	885 (94,05%)	0,6625 (Ns)
	1	56 (5,95%)	0 (0,00%)	56 (5,95%)	
Zaparcia	0	786 (83,53%)	3 (0,32%)	789 (83,85%)	0,4463 (Ns)
	1	152 (16,15%)	0 (0,00%)	152 (16,15%)	
Leki przeciwkrzepliwe	0	728 (77,36%)	2 (0,21%)	730 (77,58%)	0,2059 (Ns)
	1	210 (22,32%)	1 (0,11%)	211 (22,42%)	
Żylaki	0	759 (80,66%)	2 (0,21%)	761 (80,87%)	0,5309 (Ns)
	1	179 (19,02%)	1 (0,11%)	180 (19,13%)	
Żylaki z krwawieniem	0	896 (35,22%)	3 (0,32%)	899 (95,54%)	0,7076 (Ns)
	1	42 (4,46%)	0 (0,00%)	42 (4,46%)	
Choroby zapalne jelit w wywiadzie	0	934 (99,26%)	3 (0,32%)	937 (99,57%)	0,9097 (Ns)
	1	4 (0,43%)	0 (0,00%)	4 (0,43%)	
Nowotwory jelit w wywiadzie	0	907 (96,39%)	2 (0,21%)	909 (96,60%)	0,0041 < 0,05
	1	31 (3,29%)	1 (0,11%)	32 (3,40%)	
Inne nowotwory w wywiadzie	0	882 (93,73 %)	2 (0,21%)	884 (93,44%)	0,0473 < 0,05
	1	56 (5,95%)	1 (0,11%)	57 (6,06%)	
HNPPC	0	923 (98,09%)	2 (0,21%)	925 (98,20%)	0,0002 < 0,05
	1	15 (1,59%)	1 (0,11%)	16 (1,70%)	

Tabela 13. Korelacja objawów i czynników ryzyka z ankiety z rozpoznaniem raka w kolonoskopii.

		Rak w kolonoskopii			p testu
		0	1	Razem	
Krew w stolcu	0	824 (87,57%)	13 (1,38%)	837 (88,95%)	0,6383 (Ns)
	1	103 (10,95%)	1 (0,11%)	104 (11,05%)	
Śluz w stolcu	0	873 (92,77%)	12 (1,28%)	885 (94,05%)	0,1841 (Ns)
	1	54 (5,74%)	2 (0,21%)	56 (5,95%)	
Zaparcia	0	776 (82,47%)	13 (1,38%)	789 (83,85%)	0,3560 (Ns)
	1	151 (16,05%)	1 (0,11%)	152 (16,15%)	
Leki przeciwkrzepliwe	0	720 (76,51%)	10 (1,06%)	730 (77,58%)	0,5783 (Ns)
	1	207 (22,00%)	4 (0,43%)	211 (22,42%)	
Żylaki	0	749 (79,60%)	12 (1,28%)	761 (80,67%)	0,6425 (Ns)
	1	178 (18,92%)	2 (0,21%)	180 (19,13%)	
Żylaki z krwawieniem	0	885 (94,05%)	14 (1,49%)	899 (95,54%)	0,4151 (Ns)
	1	42 (4,46%)	0 (0,00%)	42 (4,46%)	
Choroby zapalne jelit w wywiadzie	0	925 (98,30%)	12 (1,28%)	937 (99,57%)	0,0001 < 0,05
	1	2(0,21%)	2 (0,21%)	4 (0,43%)	
Nowotwory jelit w wywiadzie	0	898 (95,43%)	11 (1,17%)	909 (96,60%)	0,0001 < 0,05
	1	29 (3,08%)	3 (0,32%)	32 (3,40%)	
Inne nowotwory w wywiadzie	0	874 (92,88%)	10 (1,06%)	884 (93,94%)	0,0003 < 0,05
	1	53 (5,63%)	4 (0,43%)	57 (6,06%)	
HNPPC	0	914 (97,13%)	11 (1,17%)	925 (98,30%)	0,0001 < 0,05
	1	13 (1,38%)	3 (0,32%)	16 (1,70%)	



Rycina 18. Zbiorcze zestawienie objawów i czynników ryzyka z ankiety z rozpoznaniem raka w rektoskopii i kolonoskopia. Symbolem (***) zaznaczono zależność istotną statystycznie.

Wzajemna korelacja pozostałych danych klinicznych z wynikami przeprowadzonych badań endoskopowych

Makroskopowo obecna krew nie była czynnikiem, który w istotny sposób wpływał na występowanie pojedynczych gruczolaków w rektoskopii ($p = 0,3781$), mnogich gruczolaków w rektoskopii ($p = 0,3814$), raka w rektoskopii ($p = 0,2176$), pojedynczych gruczolaków w kolonoskopii ($p = 0,2782$), mnogich gruczolaków w kolonoskopii ($p = 0,7904$), raka w kolonoskopii ($p = 0,6383$). Również śluz nie był czynnikiem który w istotny sposób wpływał na występowanie pojedynczych gruczolaków w rektoskopii ($p = 0,8993$), mnogich gruczolaków w

rektoskopii ($p = 0,9903$), raka w rektoskopii ($p = 0,6625$), pojedynczych gruczolaków w kolonoskopii ($p = 0,9306$), mnogich gruczolaków w kolonoskopii ($p = 0,1111$), raka w kolonoskopii ($p = 0,1841$).

Ciekawy jest fakt, iż makroskopowa obecność krwi w stolcu nie była zależna z żadną z pozostałych analizowanych cech klinicznych, takich jak obecność śluzu, zaparcia, zażywanie leków przeciwkrzepliwych czy nawet żylaków odbytu.

Tabela 14. Korelacja makroskopowo widocznej krwi w stolcu z przyjmowaniem leków przeciwkrzepliwych. Brak istotności statystycznej ($p = 0,9226$).

		Krew w stolcu		
		0	1	Razem
Leki przeciwkrzepliwie	0	650 (69,08%)	80 (8,50%)	730 (77,58%)
	1	187 (19,88%)	24 (2,55%)	211 (22,43%)
	Razem	837 (88,95%)	104 (11,05%)	941 (100%)

Tabela 15. Korelacja makroskopowo widocznej krwi w stolcu z obecnością żylaków. Brak istotności statystycznej ($p = 0,4115$).

		Krew w stolcu		
		0	1	Razem
Żylaki	0	680 (72,26%)	88 (8,61%)	761 (80,87%)
	1	157 (16,68%)	23 (2,44%)	180 (19,12%)
	Razem	837 (88,95%)	104 (11,05%)	941 (100%)

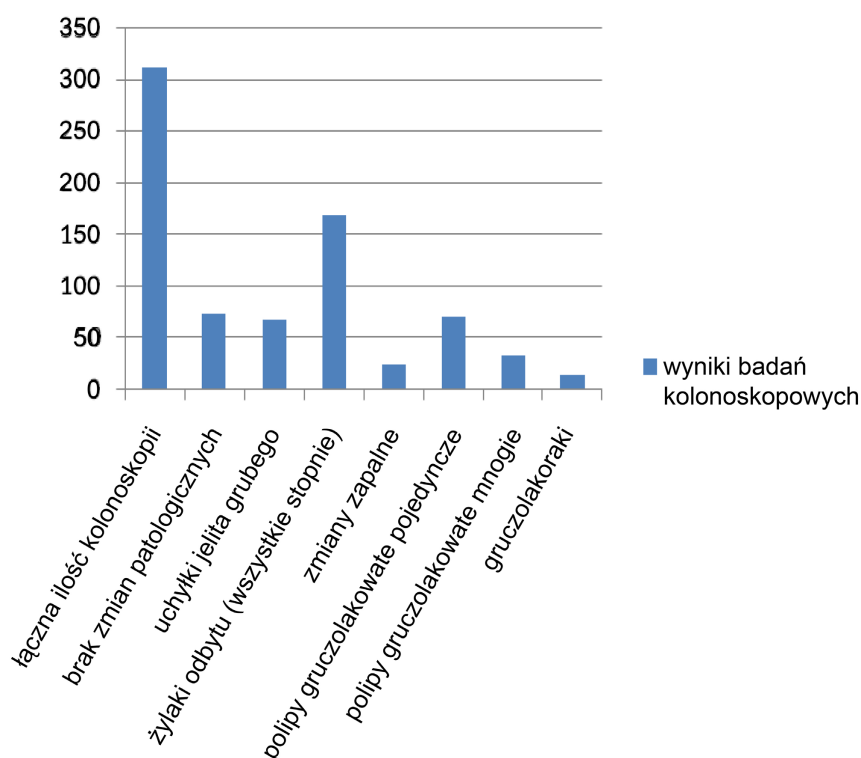
Wyniki badań kolonoskopowych

Łącznie badania kolonoskopowe wykonano u 312 osób. Wskazaniem były zmiany patologiczne (polipy, raki) stwierdzone w rektoskopii lub ponowny wynik dodatni testu na krew utajoną u chorych, u których w rektoskopii nie stwierdzono zmian patologicznych. Wyniki wykonanych badań przedstawiono w tabeli oraz na wykresie.

Tabela 16. Wyniki badań kolonoskopowych – rozpoznania u pacjentów objętych badaniem (uwaga: suma odsetka pacjentów wynosi powyżej 100%, gdyż u niektórych chorych stwierdzano równocześnie kilka schorzeń jelita grubego).

Rozpoznanie	Ilość pacjentów	Odsetek w grupie poddanej badaniu kolonoskopowemu
Łączna ilość kolonoskopii	312	100%
Brak zmian patologicznych	130	41,6%
Uchyłki jelita grubego	54	17,3%
Żylaki odbytu (wszystkie stopnie)	138	44,2%
Zmiany zapalne	24	7,7%
Polipy gruczolakowate pojedyncze	70	22,4%
Polipy gruczolakowate mnogie	32	10,2
Gruczolakoraki	14	4,5%

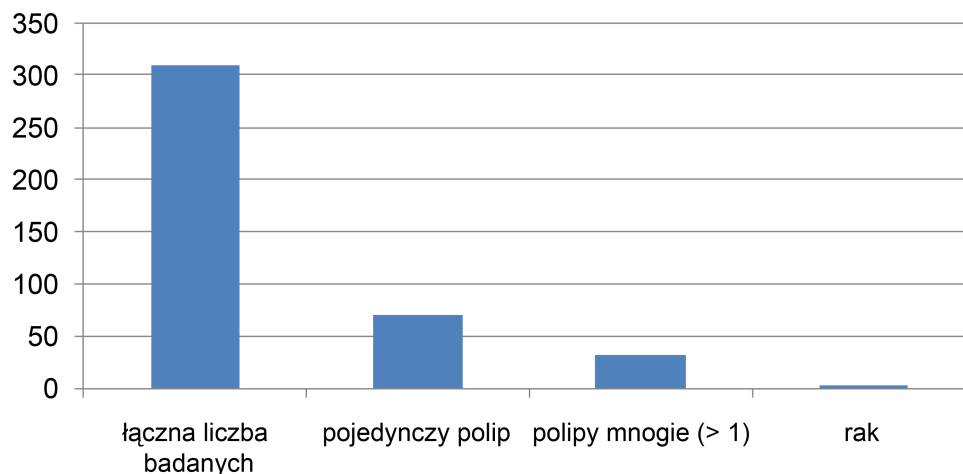
Wyniki badań kolonoskopowych



Rycina 19. Wyniki badań kolonoskopowych w grupie 312 pacjentów (uwaga: u niektórych chorych stwierdzano równocześnie kilka schorzeń jelita grubego).

Szczególną uwagę zwracano na zmiany o charakterze polipów, dążąc każdorazowo do ich usunięcia. W przypadkach zmian o charakterze przysadzystym, niemożliwych do usunięcia endoskopowo, pobierano głębokie wycinki celem ustalenia dalszej taktyki postępowania. W wykonanych badaniach kolonoskopowych stwierdzono obecność pojedynczych polipów gruczolakowatych u 70 chorych (52 polipy uszypułowane, 18 polipy przysadziste i płaskie), polipów gruczolakowatych mnogich (> 1) u 32 chorych (wszystkie polipy uszypułowane u 19 chorych, częściowo uszypułowane, częściowo przysadziste i płaskie u 7 chorych, wszystkie polipy przysadziste lub płaskie u 6 chorych) oraz raków (gruczolakoraków) jelita grubego u 14 chorych (forma polipa w 8 przypadkach była guzowata o średnicy > 3 cm, a w 6 przypadkach przysadzista o średnicy > 2 cm). Lokalizacja rozpoznanych raków (we wszystkich przypadkach gruczolakorak cewkowy) lokalizacja zmian była następująca: kątnica 3, wstępnica 1, poprzecznicą 2, zstępnica 2, esica 3, odbytnica 3. W 8 przypadkach rozpoznano raka in situ w usuniętym polipie, przy czym szypuła polipa wolna była od zmian nowotworowych. Chorzy ci zostali zakwalifikowani do kontrolnej kolonoskopii po 12 miesiącach. W 6 przypadkach, ze względu na zaawansowanie zmiany nowotworowej, chorzy zostali zakwalifikowani do leczenia operacyjnego, które we wszystkich przypadkach polegało na radykalnej resekcji zmiany wraz z od-

Wyniki badań kolonoskopowych



Rycina 20. Zestawienie wyników badań kolonoskopowych – obecność i rodzaj polipów gruczolakowatych oraz gruczolakoraków.

powiednim marginesem jelita.

Powikłania u chorych poddanych kolonoskopii wystąpiły w 5 przypadkach (1,6% chorych poddanych kolonoskopii), wymagając 1–2-dniowej hospitalizacji. W dwóch przypadkach doszło do krwawienia po polipektomii. W jednym z nich konieczna była ponowna interwencja

kolonoskopowa z ostrzyknięciem krwawiącego miejsca, w drugim doszło do samoistnego zatrzymania krwawienia. W pozostałych 3 przypadkach u chorych pojawiły się mierne i średnie dolegliwości bólowe jamy brzusznej z niewielkim odczynem otrzewnowym. Po zastosowaniu płynów dożylnie i leków rozkurczowych dolegliwości ustępowały po 4–36 godzinach. Wszystkie powikłania wystąpiły u chorych poddanych polipektomii endoskopowej. W żadnym przypadku nie pojawiła się konieczność wykonania laparotomii.

Podsumowanie wyników

Średni wiek badanej grupy wynosił $60,82 \pm 7,22$ przy czym średni wiek mężczyzn ($59,74 \pm 7,10$) był statystycznie istotnie różny od średniego wieku kobiet ($62,17 \pm 7,16$; $p = 0,0001$). Wiek pacjentów nie był czynnikiem istotnym dla badanych objawów klinicznych (krew, śluz w stolcu, zaparcia, żylaki, zmiana rytmu wypróżnień). W pracy wykazano, że wraz ze wzrostem wieku chorych wzrastało prawdopodobieństwo dla konieczności wykonania badania kolonoskopowego oraz stwierdzenia zmian patologicznych

o charakterze gruczolaków pojedynczych, gruczolaków mnogich oraz nowotworów złośliwych zarówno w rektoskopii jak i kolonoskopii.

Płeć pacjentów była czynnikiem, który w istotny sposób wpływał na kwalifikację do kolonoskopii (znamiennie częściej mężczyźni), wystąpienie mnogich (więcej niż jeden) polipów jelita grubego rozpoznanych w kolonoskopii oraz raka jelita grubego rozpoznanego w kolonoskopii (obydwie zmiany znamiennie częściej u mężczyzn) mężczyzn. Płeć nie miała wpływu na pozostałe analizowane objawy, czynniki ryzyka i wyniki badań.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych zależności między ocenianymi objawami klinicznymi (krew w stolcu, śluz w stolcu, zaparcia, żylaki odbytu, żylaki z aktywnym krwawieniem, przyjmowanie leków przeciwkrzepliwych) a wystąpieniem raka w rektoskopii lub kolonoskopii, odbytnicy oraz okrężnicy/esicy. Rozpoznanie raka, zarówno w rektoskopii jak i kolonoskopii, było natomiast znamiennie częstsze u chorych z wcześniej rozpoznanymi nowotworami, zarówno jelita grubego jak i innych narządów oraz u chorych z dziedzicznym niepolipowatym rakiem jelita grubego w wywiadzie rodzinnym. Obecność chorób zapalnych jelit nie miała wpływu na częstość rozpoznania raka w rektoskopii, była natomiast istotna dla rozpoznania raka w kolonoskopii.

Wśród wykonanych 312 kolonoskopii stwierdzono 70 polipów pojedynczych, 32 przypadki polipów mnogich i 14 przypadków raka jelita grubego.

VI. Omówienie wyników

1. Grupa badana

Wiek pacjentów

W przeprowadzonych badaniach zastosowano kryterium kwalifikacji wiekowej wynoszące minimum 50 lat. Standard ten jest dość powszechnie stosowany i odpowiada standardom większości badań przesiewowych raka jelita grubego w populacji bezobjawowej [110, 111]. Znaczna część badań oparta jest na zamkniętym przedziale wiekowym uczestników a jego górną granicę stanowi wiek 70 lat [81], 75 lat [62, 67, 111] lub nawet 80 lat [112]. Czasem przedział ten jest jeszcze bardziej ograniczany, np. 60–69 lat w badaniach kanadyjskich, ale najczęściej dotyczy to badań na mniejszą skalę, bardziej o charakterze epidemiologicznym niż narodowych programów przesiewowych [64]. W ocenianym programie badań przesiewowych nie przyjęto górnej granicy wieku. Działanie takie wydaje się być w pełni uzasadnione. Mimo otwartego charakteru badań zgłosiły się do niego jedynie 32 osoby powyżej 75. roku życia, co stanowi 3,2% badanej grupy. Nie wpłynęło to więc w sposób istotny na koszty czy też obciążenie organizacyjne programu, było natomiast formą dotarcia do jak najszerszej grupy uczestników badania oraz nie eliminowały osób starszych, co mogłoby stanowić czynnik obniżający ich poczucie wartości („jestem już zbyt stara/stary żeby mnie badać”). Zazwyczaj ograniczenia wiekowe w przyjętych programach przesiewowych wynikają z potencjalnych obciążeń osób w wieku powyżej 75 lat, które mogą ograniczać wskazania do dalszych badań endoskopowych czy działań operacyjnych, co znacznie zmniejsza efektywność programu. W ocenianej grupie na 94 osoby wyeliminowane z dalszej części badań jedynie u 18 pośrednią przyczyną był zaawansowany wiek chorych (inne choroby, zły stan ogólny, niezrozumienie założeń programu, brak zgody na dalsze badania). Warto też zauważyć, iż w grupie osób powyżej 75. roku życia stwierdzono w badaniach endoskopowych aż 8 polipów pojedynczych, 1 przypadek polipów mnogich oraz 1 nowotwór złośliwy (zmiana wczesna, usunięta endoskopowo). Jest to oczywiście związane z kumulującym się wraz z wiekiem ryzykiem występowania zmian o charakterze nowotworów niezłośliwych i złośliwych w jelicie grubym.

Przyjęty w ocenianych badaniach wczesnego wykrywania raka jelita grubego, opartych na ocenie krwi utajonej w stolcu, nieograniczanie górnej granicy wieku pacjentów wydaje się być jak najbardziej uzasadnione i rekomendowane w dalszej części programu.

Średni wiek nowotworu zdiagnozowanego u mężczyzn wynosił 67,11 lat, u kobiet 69,5 lat, średnio 67,64 dla obu płci. Ze względu na specyfikę badań opierających się jedynie na grupie osób z wynikiem dodatnim testu na krew utajoną brak jest bezpośredniej grupy kontrolnej, z którą można porównać wyniki analizujące wiek rozpoznania nowotworu złośliwego u badanych osób. Wydaje się, iż najbardziej poprawne i uzasadnione będzie odniesienie do populacji tego

samego regionu (województwo wielkopolskie), ocenianej pod kątem wystąpienia nowotworów złośliwych jelita grubego w porównywalnym przedziale czasowym (rok 2006). Możliwość taką daje zestawienie dotyczące liczby zachorowań i liczby zgonów na nowotwory złośliwe w Wielkopolsce według płci i 5-letnich grup wieku sporządzone na podstawie Regionalnego Rejestru Nowotworów w Poznaniu oraz z Krajowej Bazy Danych Nowotworowych [113]. Z opracowania tego wynika, iż szczyt zachorowań na raka jelita grubego u mężczyzn obserwuje się w grupie wiekowej 70-74, u kobiet zaś w grupach wiekowych 70–79. Widać więc, iż w grupie chorych z wynikiem dodatnim testu na krew utajoną nowotwór złośliwy rozpoznawany jest wcześniej. Wcześniejsze rozpoznanie nowotworu złośliwego wydaje się potwierdzać celowość programu wczesnego wykrywania raka jelita grubego – zmiany te wykrywane są we wczesnym, bezobjawowym lub skąpo objawowym okresie. Średni wiek rozpoznania raka jelita grubego w grupie pacjentów z dodatnim wynikiem testu na krew utajoną różni się o kilka lat od przeciętnego wieku rozpoznania nowotworu złośliwego, najczęściej pełnoobjawowego, w populacji mieszkańców województwa wielkopolskiego. Podkreślić również należy iż nowotwory złośliwe u chorych objętych programem rozpoznawano we wczesnym stadium, często w postaci ogniska raka w polipie (rak *in situ*). Wydaje się, biorąc pod uwagę biologię raka jelita grubego oraz jego wczesne stadium rozpoznane w grupie badanej, iż nowotwory te zostałyby rozpoznane objawowo właśnie po tych kilku latach, na etapie zmian zaawansowanych, często niemożliwych do poddania leczeniu radykalnemu.

Płeć pacjentów

W prezentowanych badaniach uwagę zwraca wyraźnie większy udział mężczyzn niż kobiet. (395 kobiet i 546 mężczyzn), mimo, iż w analizowanej grupie wiekowej całej populacji jest nieco więcej kobiet niż mężczyzn. W populacji Wielkopolski ryzyko zachorowania do 80 roku życia jest większe u mężczyzn niż u kobiet, powyżej 80. roku proporcje te się wyrównują. Różnice te są jednak relatywnie niewielkie. W przedziale wiekowym 60–64 na współczynnik częstości raków jelita grubego mężczyzn i kobiet wynosi odpowiednio jak 1:0,62, ten sam współczynnik w grupie wiekowej 65–69 wynosi 1:0,67. W prowadzonych w populacji polskiej badaniach przesiewowych opartych na kontrolnej kolonoskopii u bezobjawowych osób stwierdzono, iż zaawansowane zmiany złośliwe jelita grubego występują znamienne częściej u mężczyzn we wszystkich analizowanych grupach wiekowych [114].

Ciekawym jest fakt, iż w badanej grupie znalazło się znacznie więcej mężczyzn niż kobiet, mimo iż w analogicznej grupie wiekowej proporcje są wyrównane a nawet występuje niewielka przewaga ilościowa kobiet. Fakt większej ilości mężczyzn w grupie badanej tłumaczyć można częstszym występowaniem zmian przednowotworowych i nowotworowych u mężczyzn, co może rzutować na częściej występujące u nich wyniki dodatnie badania na krew utajoną [28]. Z drugiej jednak strony z pewnością odgrywają tu rolę czynniki społeczne, okazuje się, iż wiele aspektów udziału chorych w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania

nowotworów jelita grubego zależy od płci, czy stanu cywilnego osób biorących udział [81]. W badanej grupie zdecydowaną większość stanowili mężczyźni żonaci, przy czym co ciekawe ich żony często same nie brały udziału w badaniach, argumentując, iż choroby nowotworowe jelita grubego dotyczą głównie mężczyzn. Dokładna analiza tego zagadnienia nie jest jednak możliwa na podstawie ocenianej, konieczne byłyby informacje dotyczące całej poinformowanej o możliwości badania populacji, by móc wnioskować na temat zależności pomiędzy udziałem w badaniach a płcią czy stanem cywilnym.

2. Analiza skuteczności programu

Badania przesiewowe celem wczesnego wykrywania raka jelita grubego z założenia adresowane są do szerokiej grupy osób. Najczęściej jedynym kryterium (poza brakiem objawów sugerujących konieczność wykonania określonych badań diagnostycznych) jest omówione powyżej kryterium wiekowe. Programy te mają charakter wieloletni, ich efektywność zaś oceniana jest w długich, często kilkunastoletnich lub więcej, przedziałach czasowych. Przykładem może być jeden z pierwszych programów przesiewowych opartych o wykrywanie krwi utajonej, realizowany w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej „The Minnesota trial” [112]. Badania wykonano w latach 1975 do 1982 wśród 46 551 uczestników w wieku 50 do 80 lat, wyniki zaś oceniano po 18 latach. Stwierdzono obniżenie umieralności z powodu raka jelita grubego o 33% [112, 115]. Jednym z największych badań przesiewowych opartych na badaniu obecności krwi utajonej w stolcu było randomizowane badanie angielskie, prowadzone w latach 1981–1995 w obrębie Nottingham w grupie 152 850 osób. Wyniki oceniano po 14 latach, stwierdzając zmniejszenie umieralności z powodu raka jelita grubego o 12% [116]. Znaczną część populacji (1,15% mieszkańców kraju) objęło randomizowane badanie duńskie w rejonie Funen, prowadzone w latach 1985 to 2002 w grupie 61 933 osób. Wyniki tego badania, oceniane po 7 latach potwierdziły wcześniejsze obserwacje wykazując obniżenie umieralności z powodu raka jelita grubego u 18% [117].

Wyniki badań mają oczywiście ograniczony charakter ze względu na liczbę chorych zakwalifikowanych do programu. Nie jest więc możliwe, by na podstawie wyników tych badań formułować wnioski o charakterze populacyjnym i epidemiologicznym czy też określać wpływ programu na obniżenie zapadalności i umieralności z powodu raka jelita grubego. Przeprowadzone badania pozwalają jednak na określenie wpływu badania przesiewowego opartego o oznaczanie krwi utajonej w stolcu na częstość rozpoznania zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego, korelacji tych zmian z objawami klinicznymi i obciążeniami w wywiadzie oraz przydatności ankiety wstępnie kwalifikującej chorych do wykonania badań.

W analizowanej grupie stwierdzono obecność nowotworu złośliwego rozpoznanego na podstawie kolonoskopii u 1,5% osób z wynikiem dodatnim testu na krew utajoną, co jest wartością znacznie większą niż częstość występowania nowotworów w populacji wielkopolskiej

34,3/100 000 osób [113]. Oczywiście należy pamiętać, iż współczynnik dla Wielkopolski dotyczy całej populacji (wszyscy mieszkańcy niezależnie od wieku). Biorąc poprawkę dotyczącą wieku pacjentów w prowadzonych badaniach (predysponującego do wystąpienia zmian nowotworowych jelita grubego) oraz większy odsetek mężczyzn (bardziej narażonych na wystąpienie nowotworów jelita grubego), nadal widać iż częstość rozpoznania raka w badanej grupie jest bardzo wysoka. Potwierdza to skuteczność założeń programu, opartego o kwalifikację na podstawie obecności krwi utajonej w stolcu.

Z drugiej jednak strony należy wziąć pod uwagę, iż wykrywalność zmian nowotworowych u chorych poddanych badaniom przesiewowym opartych na oznaczaniu krwi utajonej a następnie kolonoskopii jest w niektórych programach wyższa, sięgająca nawet 27% [79]. Tak znaczna różnica może wynikać z przyjętej metodyki – w opisywanych badaniach była to wyselekcjonowana grupa chorych bezobjawowych, w której wykonywano 6-krotne oznaczanie krwi utajonej. W powyższych badaniach opierano się tylko na jednym oznaczeniu, badana grupa miała bardziej losowy charakter i było w niej wielu pacjentów z objawami innych chorób jelita grubego, mogącymi dawać wynik dodatni badania na krew utajoną.

Obserwacje innych autorów potwierdzają skuteczność i celowość programów przesiewowych wczesnego wykrywania raka jelita grubego opartych o oznaczanie krwi utajonej w stolcu [111]. W analizie skuteczności różnego rodzaju programów przesiewowych raka jelita grubego wykazano, iż możliwe jest zmniejszenie śmiertelności spowodowanej tą chorobą o 15–33%, lub nawet więcej w przypadku połączenia testu na krew utajoną z innymi badaniami, w tym endoskopowymi [111]. Skuteczność programów opartych na oznaczaniu krwi utajonej we wczesnym wykrywaniu raka jelita grubego, mierzona jako zmniejszenie śmiertelności spowodowanej tą chorobą, jest zbliżona również w innych publikacjach. W dużej metaanalizie określono ją w granicach 13–21% procent po 8 do 13 latach od rozpoczęcia badań [110]. Bardzo ciekawe są natomiast spostrzeżenia niektórych autorów dotyczące wpływu badań przesiewowych opartych na oznaczaniu krwi utajonej po długim czasie. Okazuje się, iż uzyskane korzystne efekty wydają się być w miarę upływu czasu coraz mniej istotne. W jednej z prac wykazano, iż po 15–18 latach od rozpoczęcia badań przesiewowych nie widać różnic w umieralności z powodu raka jelita grubego w grupie objętej oznaczaniem krwi utajonej w stolcu co dwa lata oraz w grupie kontrolnej [110]. Pewną trudność w porównywaniu wyników różnych badań sprawia odmienna metodyka. W niektórych badaniach ocenia się np. tylko zgony spowodowane zaawansowaną chorobą nowotworową, w innych bierze się również pod uwagę śmiertelność śród- i pooperacyjną, co w sposób oczywisty ma wpływ na ostateczną umieralność spowodowaną tą chorobą [98].

Osobnym, dość kontrowersyjnym, zagadnieniem pozostaje wpływ programów wczesnego wykrywania raka jelita grubego na całkowitą śmiertelność w ocenianych grupach. W porównaniu wielu randomizowanych badań wykazano brak wpływu badań przesiewowych opartych na oznaczaniu krwi utajonej w stolcu na całkowitą śmiertelność w grupie zakwalifikowanej do badań [110, 118]. Jako wytłumaczenie tego faktu podaje się często, iż grupy objęte badaniami są na tyle nieliczne, iż zgony spowodowane rakiem jelita grubego stanowią bardzo niewielki

odsetek wszystkich zgonów i nie mają statystycznie istotnego wpływu na ogólną śmiertelność. W związku z tym istnieją sugestie, by skuteczność programów przesiewowych oceniać na podstawie wyników różnego rodzaju badań, nastawionych na równoczesne wczesne wykrywanie kilku najbardziej powszechnych nowotworów złośliwych (płuca, jelito grube, piersi, prostata). Przedstawiana w moich badaniach grupa jest oczywiście zbyt mała a czas obserwacji zbyt krótki, by móc wyciągać jakiegokolwiek wnioski dotyczące wpływu programu wczesnego wykrywania raka na śmiertelność. Jednym z głównych parametrów oceniających skuteczność prowadzonego programu musi pozostać duża liczba wykrytych w badaniu polipów gruczolakowych oraz nowotworów złośliwych, często na bardzo wczesnym etapie zaawansowania. Szczególnie istotne jest, iż duża część chorych z wczesnie wykrytymi zmianami, nie zgłosiłaby się do lekarza celem badań kontrolnych czy nawet wystąpienia wczesnych, mało dolegliwych objawów. Można więc przyjąć, iż chorzy ci zgłosiliby się do kontroli dopiero w przypadku objawów zaawansowanych, często uniemożliwiających skuteczne, radykalne leczenie.

Osobnym zagadnieniem pozostaje specyfika i odmienność wynikająca z różnic narodowych i kulturowych. Zdecydowana większość danych dotyczących programów przesiewowych raka jelita grubego pochodzi z krajów Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Świadomość medyczna, określana choćby średnim stadium zaawansowania raka z jakim chory zgłasza się do lekarza, wydaje się być tam znacznie większa. W Polsce dochodzi dopiero do pewnej przemiany mentalnej, w której do lekarza nie idzie się już tylko gdy „jest bardzo źle”, ale również dlatego by pewnym chorobom zapobiegać lub wykonać badania diagnostyczne dla spokoju pacjenta. Dostęp do lekarzy, zwłaszcza szybkie dotarcie do specjalisty, w ramach państwowej służby zdrowia jest niestety wciąż niewystarczający. Wielu chorych byłoby zdecydowanych na badania kontrolne, w tym wczesne wykrywanie nowotworów jelita grubego, ale zniechęca ich czasochłonna procedura wykonania tych badań, o ile zresztą lekarz uzna za stosowne je zlecić. Stąd też programy podobne do przedstawianego w niniejszej pracy nie do końca realizują swoje pierwotne założenia – wczesne wykrywanie zmian nowotworowych w grupie bezobjawowej, która nie ma żadnych uchwytnych wskazań medycznych by zgłosić się do badania. Analiza ankiety wykazuje, jak wielu chorych zgłaszało objawy, które powinny niezależnie od programów przesiewowych uzasadniać diagnostykę przewodu pokarmowego. Szczególnie groźnym dla zdrowia pacjentów wydaje się być fakt, iż do badań zgłosiła się liczna grupa chorych, którzy powinni być objęci regularną kontrolą endoskopową (kolonoskopia) jelita grubego – stany po leczeniu nowotworów, w tym przewodu pokarmowego czy znacznego stopnia dziedziczne obciążenia nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego (HNPCC lub wysokie ryzyko HNPCC). Obecność w programie tych chorych, choć znacznie utrudnia analizę wyników i skuteczności programu, wydaje się również w pełni potwierdzać potrzebę jego funkcjonowania. Dla wielu osób jest on „furtką” pozwalającą dotrzeć w sposób relatywnie łatwy i szybki do specjalisty mogącego szybko zalecić wykonanie koniecznych badań kontrolnych i, co niezwykle ważne, poinformować pacjenta o zalecanym programie badań kontrolnych na przyszłość (rodzaj badania, odstępy czasowe).

W analizowanym programie bazowałem na immunochromatograficznym teście wykrywania krwi utajonej w stolcu. Jest to zgodne z założeniami aktualnie prowadzonych programów, gdzie odchodzi się od metod benzydynowych czy gwajakowych jako zbyt mało swoistych i czułych. W dużych pracach przeglądowych analizowane są przede wszystkim programy oparte na teście Hemoccult II. Podkreśla się jednak, iż użycie bardziej czułych testów stanowi element poprawiający skuteczność programów przesiewowych [111]. Również inni autorzy podkreślają, iż nowe, immunochromatograficzne testy wykrywania krwi utajonej o dużej czułości i swoistości, jak na przykład Magstream/HemeSelect; FlexSure OBT/Hemoccult ICT; OC-Hemodia; Monohaem, mające o 20–40% większą czułość w wykrywaniu zmian złośliwych lub dużych polipów gruczolakowatych jelita grubego mogą stanowić istotny element poprawiający skuteczność badań przesiewowych [110]. Coraz większą uwagę poświęca się też testom opartym na wykrywaniu specyficznych markerów nowotworowych w stolcu, takich jak myeloperoksydaza, S100A9, filamina A czy I-plastin [119]. Specyficzność tych testów jest bardzo wysoka, markery te obecne są praktycznie jedynie u chorych z nowotworami złośliwymi jelita grubego, problemem pozostaje natomiast wciąż niezadowalająca czułość oraz wysokie koszty badania, znacznie wyższe niż w programach opartych na badaniu krwi utajonej. Badanie te, w tym również badania oparte na badaniu DNA w stolcu (obecność mutacji) czy aktywności kinazy pirogronianowej (M2-PK; dostępny w Polsce w formie pełnopłatnej przez pacjenta) wymagają jednak znacznie większych grup objętych badaniem i dłuższego czasu obserwacji, by ocenić ich efektywność.

Wczesne wykrycie raka jelita grubego, najlepiej na etapie zmiany możliwej do usunięcia endoskopowego stanowi najlepszą metodę zmniejszenia śmiertelności spowodowanej tą chorobą. Jej powszechne występowanie, znaczne koszty leczenia operacyjnego oraz opieki, często wieloletnie, pooperacyjnej (badania kontrolne, leczenie uzupełniające, sprzęt stomijny) powodują konieczność znacznych nakładów finansowych na leczenie postaci zaawansowanych. Dlatego też programy wczesnego wykrywania raka jelita grubego stają się coraz powszechniejsze, analiza ekonomiczna wykazuje, iż właściwie każdy z przyjętych modeli, niezależnie czy oparty jest o badanie na krew utajoną, kontrolną kolonoskopię, kolografię KT (tzw. wirtualną kolonoskopię) czy będący kombinacją tych metod jest efektywny finansowo w skali globalnej [63].

W Polsce programy wczesnego wykrywania nowotworów, choć na szczęście coraz częstsze i bardziej dostępne, wciąż mają charakter działań ograniczonych do wybranych ośrodków czy grup chorych. Środki wydatkowane na ich prowadzenie są skromne a analiza ekonomiczna nie obejmuje całości kosztów leczenia i opieki nad chorym z zaawansowaną chorobą nowotworową, jak na przykład rent, świadczeń socjalnych czy przedwczesnego wyłączenia z aktywności zawodowej osób młodych. Dlatego też należy cenić wszelkie inicjatywy zmierzające do propagowania tego typu programów, które oprócz bezpośrednio zamierzonego wczesnego wykrywania nowotworów, w tym jelita grubego, pełnią również rolę edukacyjną i „oswajają” społeczeństwo z udziałem w różnego rodzaju badaniach kontrolnych. Należy podkreślić istotną

rolę mediów oraz lekarzy rodzinnych w propagowaniu programów przesiewowych wczesnego wykrywania nowotworów, w tym jelita grubego, i poprawie ich efektywności [67, 107].

3. Ocena objawów klinicznych i obciążeń w wywiadzie na występowanie gruczolaków i raków jelita grubego

Objawy kliniczne raka jelita grubego są niespecyficzne i bardzo zmienne, zależnie od zaawansowania i lokalizacji nowotworu. Do najczęściej wymienianych należą: obecność makroskopowo widocznej krwi w stolcu, widoczna obecność śluzu w stolcu, zmiana rytmu wypróżnień, naprzemienne zaparcia/biegunki, pojawienie się zaparć u osób, które ich wcześniej nie miały, stałe uczucie parcia, dolegliwości bólowe jamy brzusznej związane lub nie z defekacją czy zmiana kształtu stolca. Obecność wyżej wymienionych objawów powinna skłonić pacjentów do zgłoszenia się do lekarza, który z kolei powinien skierować na dalsze badania, zależnie od rodzaju dominujących objawów klinicznych.

Wystąpienie objawów z definicji kwalifikuje pacjenta do grupy chorych objawowych, którzy powinni być traktowani do czasu jednoznacznej diagnozy, jako podejrzenie choroby nowotworowej. Obecność objawów klinicznych związana jest zazwyczaj z większym zaawansowaniem choroby nowotworowej. Specyfiką programów przesiewowych, mających na celu wczesne wykrycie raka jelita grubego, jest badanie osób bez objawów sugerujących chorobę nowotworową, co ma na celu jej rozpoznanie na jak najwcześniejszym, umożliwiającym w pełni skuteczne leczenie, stadium.

Jednym z celów prowadzonych badań była ocena obecności objawów klinicznych w analizowanej grupie i ich korelacji z występowaniem zmian niezłośliwych i złośliwych jelita grubego rozpoznanych na podstawie badań endoskopowych. Pytania ankietowe starano się skonstruować tak, by były one jasne i zrozumiałe dla pacjentów, ograniczając się w związku z tym do objawów łatwych do stwierdzenia i na tyle jednoznacznych, by możliwa była odpowiedź tak lub nie (1–0).

W wykonanej analizie statystycznej nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem polipów pojedynczych, polipów mnogich, raków a badanymi objawami klinicznymi: krew w stolcu, śluz w stolcu, zaparcia, zmiana rytmu wypróżnień, zmian kształtu stolca, dolegliwości bólowe przy defekacji, obecność żylaków odbytu, obecność żylaków odbytu z aktywnym krwawieniem.

Powszechnie przyjmuje się, iż obecność objawów klinicznych, zwłaszcza krwi stanowi objaw zwiększający ryzyko wystąpienia raka jelita grubego. Brak takiej zależności w powyższych badaniach wydaje się być związany z dwoma czynnikami. Po pierwsze, chorzy zakwalifikowani do badań to chorzy z rozpoznąną obecnością krwi utajonej w stolcu. Stanowią więc z założenia grupę podwyższonego ryzyka, gdzie makroskopowo widoczna domieszka krwi nie wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia raka, stanowi bardziej wizualizację objawu niż sam objaw. Po

drugie zdecydowana większość chorych podających w ankiecie obecność makroskopowo widocznej krwi miała równocześnie żylaki odbytu, w tym krwawiące żylaki odbytu.

Również częściowo otwarte pytania ostatniej części ankiety, analizujące badanie ginekologiczne u kobiet i urologiczne u mężczyzn okazało się mało przydatne w określaniu ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych jelita grubego. Odpowiedzi miały bardzo zróżnicowany charakter, od ich braku po długie opisy na załączonych dodatkowo kartkach, stąd też nie udało się wykazać korelacji pomiędzy tymi odpowiedziami a obecnością zmian w kolonoskopii.

Odmiernym, ciekawym i wciąż dyskutowanym zagadnieniem jest wpływ stosowania leków przeciwkrzepliwych na wyniki testu na krew utajoną. Często używa się sformułowania, iż leki przeciwkrzepliwie prowadzą do zwiększenia odsetka wyników fałszywie dodatnich. Nie jest to określenie prawidłowe, albowiem stosowanie wyżej wymienionych leków może potencjalnie zwiększać ryzyko drobnych, subklinicznych krwawień z przewodu pokarmowego i faktycznie prowadzić do pojawienia się w stolcu domieszki krwi w ilości pozwalającej na jej wykrycie przy pomocy testów na krew utajoną. Jest to więc wynik rzeczywiście i faktycznie dodatni, nie pozostający natomiast w związku z obecnością lub brakiem zmian nowotworowych w obrębie jelita. Powszechnie wydaje się, iż przyjmowanie wyżej wymienionych leków zwiększa ryzyko wyniku dodatniego w badaniu na krew utajoną. Uczestniczący w programie pacjenci często podkreślali, iż zalecono im kilkudniową przerwę w przyjmowaniu leków przeciwkrzepliwych przed wykonaniem badania na krew utajoną w stolcu. W wykonanej analizie porównawczej, częstość występowania zmian nowotworowych niezłośliwych i złośliwych jelita grubego nie miała jednak związku z przyjmowaniem przez chorych leków przeciwkrzepliwych. To ciekawe spostrzeżenie potwierdzone jest przez badania innych autorów, analizujących przyjmowanie warfaryny na wyniki badań na krew utajoną, którzy nie stwierdzili wpływu tego leku na wyniki badań stolca [120].

O ile występowanie objawów klinicznych, o co pytano w pierwszej części ankiety wydaje się nie mieć wpływu na obecność zmian nowotworowych jelita grubego, tak czynniki ryzyka dotyczące obciążenia w wywiadzie okazały się być bardzo mocno związane z ryzykiem wystąpienia raka oraz gruczolaków jelita grubego. W wykonanej analizie wyników stwierdzono, iż rak odbytnicy i okrężnicy/esicy występował znamiennej częściej u chorych z wcześniej rozpoznanymi nowotworami, zarówno jelita grubego jak i innych narządów oraz u chorych z dziedzicznym niepolipowatym rakiem jelita grubego w wywiadzie rodzinnym. Obecność chorób zapalnych jelit nie miała wpływu na obecność raka odbytnicy, była natomiast statystycznie istotna dla wystąpienia raka okrężnicy/esicy. Spostrzeżenie to zgodne jest z licznymi obserwacjami innych autorów [121, 122]. Obecność chorób zapalnych zwiększa ryzyko wystąpienia raków jelita grubego i odbytnicy, przy czym ryzyko to rośnie wraz z czasem trwania choroby, szczególnie po 8–10 latach od wystąpienia pierwszych objawów choroby [123]. Ryzyko raka rośnie również u osób ze zdiagnozowanymi wcześniej polipami jelita grubego [124].

Szczególne uwagę należy zwrócić na chorych u których na podstawie analizy rodowodowej oraz cech klinicznych można podejrzewać występowanie w rodzinie HNPCC. Wcześniej

obecność nowotworów śródbrzuszych, występowanie polipów oraz występowanie kilku osób z chorobą nowotworową jelita grubego stanowią istotne sugestie dla rozpoznania HNPCC. W badanej grupie stwierdzono obecność zmian zapalnych u 4 chorych, obecność nowotworów, w tym niezłośliwych jelit w wywiadzie u 32 chorych, innych nowotworów w 57 przypadkach a cechy rodowodowe HNPCC lub podejrzenia o HNPCC u 16 chorych. Aż w 5 przypadkach stwierdzono równoczesne występowanie co najmniej dwóch z wymienionych powyżej obciążeń. Jest rzeczą jasną, iż chorzy ci nie powinni trafiać do programu badań przesiewowych opracowanych dla populacji bezobjawowej, albowiem występujące u nich czynniki ryzyka jednoznacznie nakazują objęcie ich regularną kontrolą endoskopową, opieką lekarską a w niektórych przypadkach objęciem poradnictwem genetycznym.

Oceniając przydatność oceny objawów i obciążeń w wywiadzie na możliwość wstępnej selekcji chorych ze zwiększonym ryzykiem nowotworów w obrębie jelita grubego należy podkreślić najistotniejszą rolę dotychczasowej historii medycznej pacjenta. Jak wynika z prezentowanej w części dotyczącej wyników korelacji występowanie chorób zapalnych, wcześniejszych zmian przednowotworowych i nowotworowych jelita i innych narządów oraz agregacja rodzinna nowotworów jelita grubego podnoszą znacznie ryzyko wystąpienia polipów i raków jelita. Dlatego też należy zwrócić szczególną uwagę na tą grupę chorych, u których nie powinien być stosowany program badań przesiewowych, lecz którzy powinni być od razu kierowani na kolonoskopię kontrolną.

4. Określenie częstości występowania zmian przednowotworowych i nowotworowych w obrębie jelita grubego rozpoznanych w kolonoskopii

Badania kolonoskopowe wykonano u 312 osób, co stanowi 33% pacjentów z badanej grupy z wynikiem dodatnim testu na krew utajoną. Tak znaczne ograniczenie konieczności wykonania badań kolonoskopowych wynikało z dokładnej selekcji osób z wynikiem dodatnim badania na krew utajoną. Była ona oparta o badanie podmiotowe, badanie przedmiotowe oraz każdorazowo wykonaną rektoskopię. W przypadku rozpoznania w rektoskopii zmian mogących mieć potencjalny wpływ na obecność krwi, w tym utajonej, w stolcu (żylaki odbytu, zmiany zapalne) chorzy poddawani byli 3–4-tygodniowej kuracji zależnie od wskazań klinicznych i ponownie poddawani badaniu w kierunku krwi utajonej. Ponowne badanie składało się z dwóch niezależnych oznaczeń z dwóch osobnych pobranych próbek stolca. W przypadku wyniku ujemnego w obydwu badaniach chorzy kończyli udział w badaniu przesiewowym, przy czym informowani byli o celowości powtarzania badań na krew utajoną co 12–24 miesiące. W przypadku, gdy choć jeden z wyników był dodatni chorzy kwalifikowani byli do kolonoskopii. W przypadku, gdy w badaniu podmiotowym stwierdzano wieloletnie, uporczywe zaparcia, chorzy poddawani byli 6–8-tygodniowej terapii mającej na celu normalizację oddawania stolca (odpowiednia podaż płynów, dieta, środki przeczyszczające) i po jej uzyskaniu poddawani byli po-

nownie dwukrotnemu oznaczaniu krwi utajonej w stolcu. Przy choć jednym wyniku dodatnim kwalifikowani byli do kolonoskopii. Do kolonoskopii kwalifikowani byli również pacjenci, u których w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i rektoskopowym nie stwierdzano istotnych odchyłań uzasadniających obecność krwi utajonej.

W wykonanych badaniach kolonoskopowych stwierdzono obecność polipów gruczolakowatych (pojedynczych i mnogich) u 102 chorych, gruczolakoraków zaś u 14 chorych. Łącznie zmiany o charakterze nowotworów niezłośliwych i złośliwych rozpoznano u 114 badanych, czyli 37,2% osób poddanych kolonoskopii i 11,9% całej badanej grupy z wynikiem dodatnim testu na krew utajona w stolcu. Odsetek ten można uznać za wysoki. W kontrolnych badaniach kolonoskopowych w populacji o małym ryzyku (bez obciążeń w wywiadzie, bez objawów klinicznych) zmiany gruczolakowate (gruczolaki i raki) jelita grubego stwierdza się w 0% do 4% przypadków [78].

Tak wysoki odsetek rozpoznania zmian nowotworowych wynika z pewnością z wcześniejszej dokładnej kwalifikacji chorych do badań kolonoskopowych i wykonanie ich w grupie o podwyższonym ryzyku wystąpienia zmian nowotworowych w jelicie grubym.

Podkreślić należy bezpieczeństwo wykonanych badań, tylko u 5 chorych poddanych kolonoskopii doszło do powikłań, przy czym nie wymagały one w żadnym przypadku laparotomii. Wyniki badań kolonoskopowych potwierdzają celowość wykonywania ich u wszystkich chorych, którzy spełniają kryteria kwalifikacji (powtarzające się wyniki krwi utajonej w stolcu, zmiany nowotworowe w rektoskopii). Wstępna selekcja chorych znacznie zwiększa skuteczność wykrywania zmian nowotworowych, prowadząc do zmniejszenia kosztów badań przesiewowych i ich optymalizacji.

Warto podkreślić, iż badania kolonoskopowe wykonywane w populacji bezobjawowej stanowią również jeden z wariantów programów przesiewowych celem wczesnego wykrywania raka jelita grubego. Podkreśla się ich wysoką skuteczność, połączoną niestety z wysokim kosztem badań oraz ryzykiem jatrogennych powikłań [62, 63, 84].

5. Zalecenia dotyczące kwalifikacji chorych do programów badań kontrolnych w kierunku wczesnego wykrycia raka jelita grubego

O ile potrzeba i celowość prowadzenia programów przesiewowych mających na celu poprawę wykrywalności nowotworów jelita grubego i zmniejszenie śmiertelności związanej z tą chorobą wydaje się być sprawą oczywistą, tak problemem pozostaje dobór optymalnej formy prowadzenia tych badań. Większość programów opartych na zastosowaniu testów do wykrywania krwi utajonej w stolcu opiera się na powszechnym, limitowanym najczęściej jedynie wiekiem, dostępie do tych badań i dalszej kwalifikacji zależnie od wyniku badania. Programy skierowane są do osób bezobjawowych, bez istotnych obciążeń w wywiadzie, gdyż przyjmuje się, iż ta grupa jest już objęta opieką medyczną i poddana właściwym badaniom, przede

wszystkim kolonoskopowym. Należy jednak podkreślić, iż badania te dotyczą głównie krajów z rozwiniętą opieką medyczną i wysoką świadomością chorych, powodującą szybkie zgłaszania się do lekarza w przypadku objawów lub obciążeń związanych potencjalnie z rakiem jelita grubego.

Prezentowane w niniejszej pracy badania wykazują, iż znaczna część chorych trafiła do programu oznaczania krwi utajonej w stolcu wskutek braku nieprawidłowo funkcjonującej opieki medycznej lub niepoinformowaniu ich przez lekarza o zwiększonym ryzyku choroby nowotworowej jelita grubego oraz konieczności regularnych badań kolonoskopowych. W programie wzięła również udział grupa chorych, u których nie było żadnych wskazań do oznaczania krwi utajonej w stolcu, ponieważ chorzy ci mieli w krótkim czasie przed badaniem (maksymalnie do dwóch lat) wykonane badanie kolonoskopowe lub obrazowe jelita grubego.

Wydaje się więc, iż istnieje zdecydowana potrzeba określenia sposobu naboru chętnych do wzięcia udziału w programie badań przesiewowych wczesnego wykrywania raka jelita grubego. Powinno to poprawić skuteczność tego programu, zmniejszając równocześnie jego koszty.

Podstawowe kryteria kwalifikacji powinny dotyczyć we wstępnym etapie wyłączenie z konieczności badań osób, które miały wykonane badania diagnostyczne przewodu pokarmowego wykluczające obecność zmian nowotworowych (kolonoskopia, wlew kontrastowy jelita grubego, kolografia KT). Oznaczanie obecności krwi utajonej u tych chorych nie ma uzasadnienia i niepotrzebnie zwiększa koszty programu. Z drugiej strony należy wyselekcjonować grupę osób, u których istnieje podwyższone ryzyko zmian nowotworowych jelita grubego i kierować ich bezpośrednio do kolonoskopii. Na podstawie obserwacji uczestników programu chorzy ci mają dużą świadomość zagrożenia i w zdecydowanej większości w pełni akceptują potrzebę badań kolonoskopowych. Część z tych chorych nie ukrywała, iż wzięła udział w badaniu przesiewowym jedynie po to by „dostać” się na kolonoskopię. Fakt, iż chorzy ci mieli kłopoty i ograniczenia w wykonaniu koniecznego u nich badania stanowi niestety odzwierciedlenie wciąż niewystarczająco sprawnie funkcjonującego systemu planowej i standardowej diagnostyki, często też jest to wyraz zbyt małej wiedzy lekarzy na temat predyspozycji do wystąpienia nowotworów jelita grubego.

W analizie wyników niniejszego programu wykazano brak korelacji pomiędzy obecnością badanych, najbardziej typowych objawów klinicznych a ryzykiem wystąpienia zmian przednowotworowych lub nowotworowych jelita grubego. Dlatego też wydaje się, iż próba kwalifikacji oparta na analizie objawów wydaje się być mało celowa. Istnieje duża subiektywność w ocenie objawów przez chorych, poza tym część z nich może nie rozumieć prostych, wydawałoby się, pytań (np. pytanie o zaparcia dla wielu osób oznaczało jedynie obecność twardego stolca bez względu na częstość jego oddawania). Należy również zwrócić uwagę, iż część chorych mając świadomość, iż obecność objawów klinicznych ze strony przewodu pokarmowego eliminuje ich z udziału w programie może objawy te celowo przemilczeć, nie chcąc stracić możliwości przyspieszenia i usprawnienia diagnostyki.

Analiza danych uzyskanych z ankiety może być dokonywana na wiele sposobów, bezpośrednio po wypełnieniu ankiety, w ośrodku kwalifikującym czy przy spotkaniu z pacjentem. Wydaje się, iż analiza w ośrodku kwalifikującym z możliwością telefonicznej informacji pacjentów o dalszym postępowaniu (kolonoskopia lub inne postępowanie medyczne zależnie od wskazań) oraz wyjaśnienia ewentualnych sytuacji wątpliwych. Opracowanie ankiet może być wykonane przez pracowników medycznych, niekoniecznie lekarzy, co spowoduje zaoszczędzenia czasu lekarzy z możliwością poprawy efektywności działań bezpośrednio lekarskich (badanie pacjenta, badania endoskopowe, ustalanie dalszych zaleceń). Również w analizie innych programów przesiewowych podkreśla się celowość analizy ankietowej opartej na rozmowie telefonicznej celem dalszej kwalifikacji do badań kolonoskopowych [61].

Biorąc pod uwagę wyniki badań należy stwierdzić, iż musi istnieć system kwalifikacji chorych z wynikiem dodatnim testu na krew utajoną w stolcu. Wynik ten może bowiem wystąpić u osób, które zgłaszają się do programu nie w pełni świadome kryteriów włączenia bądź przemilczają istotne informacje by „dostać” się do programu bezpłatnych badań. Może prowadzić to do sytuacji, gdy badania kolonoskopowe wykonywane będą niepotrzebnie a osoby im poddane narażone będą na ryzyko powikłań (np. perforacje, krwawienia) badań bez uzasadnienia do ich wykonania. Wydaje się, iż najlepszym sposobem wstępnej kwalifikacji powinna być prosta w wypełnieniu i analizie ankieta, której podstawowe założenia podano poniżej.

6. Propozycja ankiety

Jak wykazały obserwacje dotyczące wypełnienia ankiet przez pacjentów, zarówno w tym jak i szeregu prowadzonych w Ośrodku wcześniej badań, czym prościej sformułowane były pytania, tym większy był odsetek pełnych, prawidłowo wypełnionych ankiet. Istotnym kryterium była również liczba pytań, wzrost ich ilości ponad umowną granicę „jednej kartki” często zniechęcał pacjentów czy też stanowił utrudnienie na przykład dla ludzi starszych czy słabowidzących. Dlatego też skonstruowana jako wynik powyższych badań ankieta powinna charakteryzować się prostotą i relatywnie niewielką objętością. Jak wykazały wyniki korelacji statystycznych analiza objawów klinicznych wydaje się być mało przydatnym kryterium, które nie ma wpływu na występowanie lub nie nowotworów jelita grubego. Dlatego też w przypadku badań przesiewowych opartych na analizie krwi utajonej w stolcu należy skoncentrować się na:

- wykluczeniu z dalszych badań osób, u których brak wskazań do dalszej diagnostyki przewodu pokarmowego oraz osób deklarujących brak zgody na dalsze badania kolonoskopowe
- dyskwalifikacji z oznaczania krwi utajonej w stolcu u osób o wysokim ryzyku wystąpienia nowotworów jelita grubego (i bezpośrednio skierowanie tych chorych na badanie kolonoskopowe)

W przedstawionej poniżej proponowanej ankiecie pytania 1–3 mają na celu wykluczenie chorych z programu badań przesiewowych ze względu na brak wskazań do diagnostyki jelita

grubego. Jeśli w ciągu ostatnich kilku lat (maksymalnie do 10) wykonane było badanie jelita nie wykazujące patologii brak jest wskazań do ponawiania tego badania, podobnie jeśli chory został już do niego zakwalifikowany i oczekuje na jego wykonanie. Odpowiedź „tak” na którekolwiek pytanie 1–3 powoduje, iż chory zostaje poinformowany o wykluczeniu z dalszych badań, przyczynie takiej sytuacji oraz kiedy powinien poddać się badaniom kontrolnym.

Pytania 4–7 mają na celu wyłonienie grupy chorych o podwyższonym ryzyku wystąpienia zmian nowotworowych jelita grubego. W przypadku odpowiedzi „tak” na któreś z pytań chory poddany zostaje dalszej analizie (szczególnie punkty 4 i 6 wymagające bardziej szczegółowej weryfikacji), osobiście lub w rozmowie telefonicznej, zależnie od przyjętego modelu, i skierowany bezpośrednio do badań kolonoskopowych.

Chorzy, którzy udzielili odpowiedzi „nie” na wszystkie pytania 1–7 kwalifikowani są do oznaczania krwi utajonej w stolcu i dalszego postępowania zależnie od wyniku.

Załącznik 3. Proponowana ankieta dla osób zainteresowanych udziałem oznaczaniem krwi utajonej w stolcu

Imię i nazwisko..... data wypełnienia ankiety.....

Data urodzenia..... Adres zamieszkania

1) Czy była u Pani/Pana wykonana kiedyś kolonoskopia? TAK NIE
Kiedy?.....

2) Czy był u Pani/Pana wykonany wlew kontrastowy jelita grubego? TAK NIE
Kiedy?.....

3) Czy ma Pani/Pan zaplanowane badania kontrolne jelita grubego w najbliższym czasie?
Jeśli tak proszę podać jakie i orientacyjnie kiedy:.....

4) Czy występowały lub występują u Pani/Pana choroby zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego Crohna) TAK NIE

Proszę podać jakie i od jak dawna.....

5) Czy rozpoznano u Pani/Pana nowotwór jelita grubego (guz, polip, rak)? TAK NIE

Jeśli tak proszę podać jaki i kiedy?.....

6) Czy został u Pani/Pana rozpoznany nowotwór innego narządu? TAK NIE

Jeśli tak proszę podać jakiego i kiedy?.....

7) Czy w Pani w rodzinie występowały nowotwory przewodu pokarmowego? TAK NIE

Jeśli tak, proszę podać u kogo, w jakim wieku i jaki nowotwór?.....

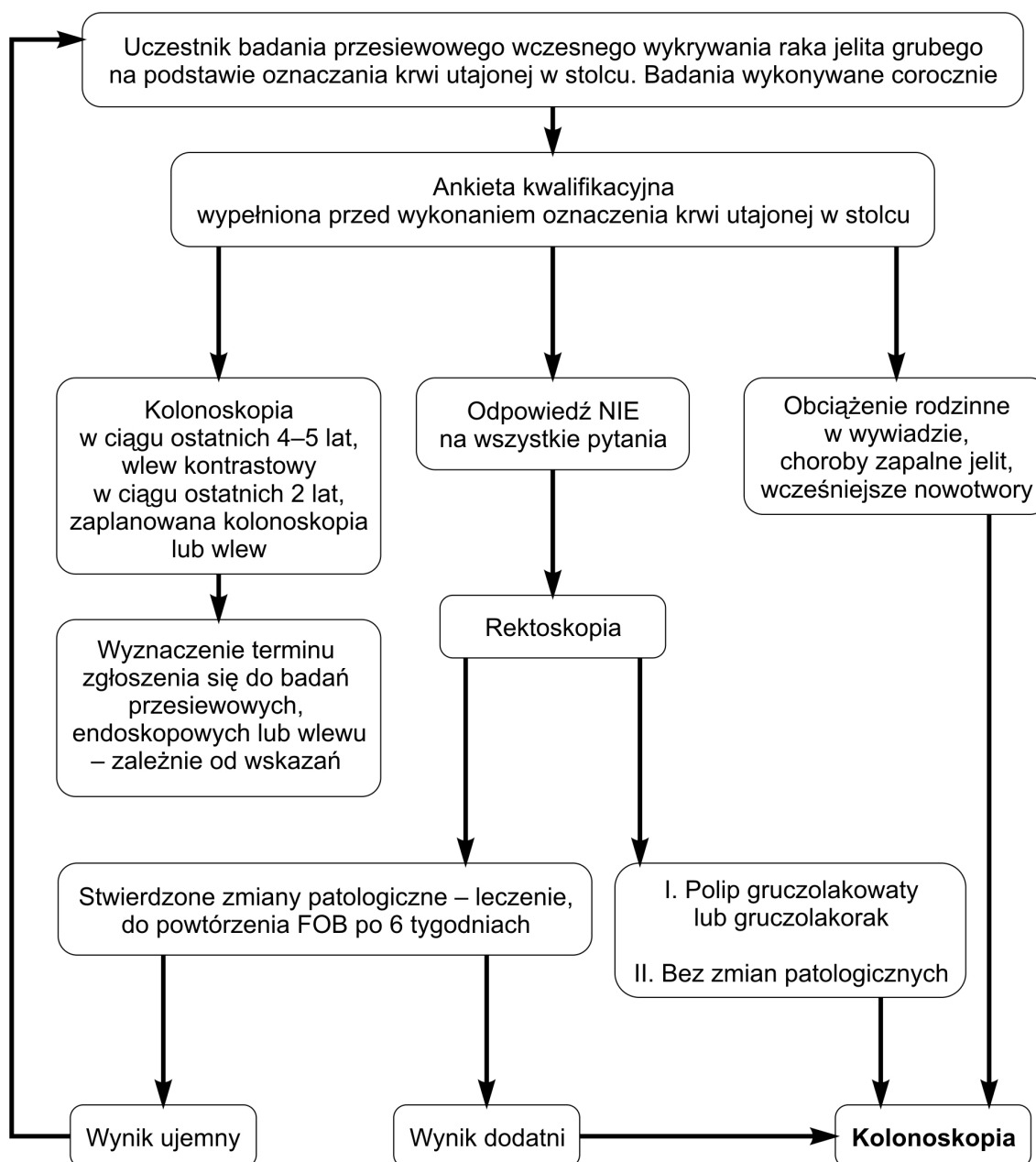
.....

Dziękujemy za wypełnienie ankiety

VII. Wnioski

1. Zmiany nowotworowe jelita grubego wystąpiły znamienne częściej u mężczyzn niż u kobiet ($p = 0,0001$). Ryzyko zachorowania na nowotwory jelita grubego (gruczolaki pojedyncze, gruczolaki mnogie, raki) wzrastało w badanej grupie wraz z wiekiem ($p = 0,0001$).
2. W grupie osób z wynikiem dodatnim badania na krew utajoną zmiany o charakterze nowotworów niezłośliwych jelita grubego wystąpiły u 11% badanych, natomiast nowotwory złośliwe jelita grubego u 1,5%. Częstość ta jest wyższa niż częstość populacyjna. Potwierdza to użyteczność badania na krew utajoną celem wyodrębnienia grupy z podwyższonym ryzykiem zmian nowotworowych niezłośliwych i złośliwych jelita grubego.
3. Żaden z badanych parametrów klinicznych (krew w stolcu, śluz w stolcu, zaparcia, zmiana rytmu wypróżnień, zmiana kształtu stolca, dolegliwości bólowe przy defekacji, żylaki odbytu, żylaki z aktywnym krwawieniem) nie był istotny statystycznie dla wystąpienia nowotworów niezłośliwych i złośliwych jelita grubego. Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia zmian nowotworowych jelita grubego były: wcześniejsze występowanie nowotworów jelita grubego i innych narządów, obciążony wywiad rodzinny. Przebyte choroby zapalne jelit zwiększały ryzyko raka okrężnicy i esicy, nie miały natomiast wpływu na częstość raka odbytnicy.
4. W grupie osób poddanych badaniom kolonoskopowym stwierdzono zmiany nowotworowe niezłośliwe u 32,7% badanych chorych, raki jelita grubego rozpoznano u 4,5% badanych. Wcześniejsze wyodrębnienie grupy podwyższonego ryzyka przy pomocy testu na krew utajoną mógł wpłynąć na wysoki odsetek rozpoznanych nowotworów.
5. Opracowanie prostej ankiety kwalifikującej do badań na krew utajoną pozwoli na optymalizację programu badań przesiewowych. Pytania powinny koncentrować się na elementach wywiadu pacjenta. Część chorych powinna być bezpośrednio kierowana na badanie kolonoskopowe ze względu na znacznie podwyższone ryzyko raka jelita grubego.
6. Analizowany program badań przesiewowych można ocenić jako skuteczny i bezpieczny. Rozpoznano i poddano skutecznemu leczeniu 102 osoby z polipami pojedynczymi lub mnogimi jelita grubego oraz 14 osób z rakami jelita grubego. Nie stwierdzono istotnych powikłań kolonoskopii, śmiertelność w grupie poddanej kolonoskopii wynosiła 0%.

VIII. Algorytm postępowania w badaniach przesiewowych wczesnego wykrywania raka jelita grubego na podstawie oznaczania krwi utajonej w stolcu



Algorytm określa:

- których pacjentów można wykluczyć z dalszych badań,
- których od razu zakwalifikować do kolonoskopii,
- których należy poddać badaniu na krew utajoną w stolcu i dalszemu postępowaniu zależnie od wyniku.

IX. Streszczenie

Rak jelita grubego to coraz powszechniejszy nowotwór u obu płci, występujący najczęściej u osób powyżej 60. roku życia. Jednym z najważniejszych czynników wpływających na skuteczność leczenia tego nowotworu jest jego wczesne wykrycie. Szczególnie istotne jest rozpoznanie i leczenie zmian o charakterze nowotworów niezłośliwych – polipów gruczolakowatych. W tym celu na całym świecie prowadzone są programy badań przesiewowych, mające na celu wczesne, przedobjawowe wykrycie i leczenie nowotworów jelita grubego.

Celem pracy było:

- Analiza kliniczna grupy chorych z wynikiem dodatnim testu na krew utajoną.
- Określenie częstości występowania zmian nowotworowych niezłośliwych i złośliwych w obrębie jelita grubego u chorych z dodatnim wynikiem testu na krew utajoną.
- Analiza statystyczna parametrów klinicznych (ankieta) z obecnością zmian nowotworowych złośliwych i niezłośliwych w obrębie jelita grubego u chorych z dodatnim wynikiem testu na krew utajoną.
- Określenie częstości występowania zmian nowotworowych złośliwych i niezłośliwych w obrębie jelita grubego rozpoznanych w kolonoskopii.
- Opracowanie ankiety kwalifikacyjnej do badania na krew utajoną w stolcu – optymalizacja wskazań do badań endoskopowych.
- Ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanego programu badań przesiewowych.

Wszyscy pacjenci objęci badaniem byli uczestnikami programu badań przesiewowych: „Profilaktyka i wczesne wykrywanie raka jelita grubego – badania na obecność krwi utajonej w kale”. Badania kontrolne chorych, wraz z badaniami endoskopowymi, przeprowadzono na podstawie Zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (Uchwała 700/08). U wszystkich uczestników programu, w celu wykrycia krwi utajonej w stolcu zastosowano metodę immunochromatograficzną. Próbkę stolca pobierano przy pomocy zestawu FOB Advance (ulti med Products, Niemcy, nr produktu 010A210-SC-9731). Po wykonaniu badania na krew utajoną chorzy z wynikiem dodatnim kwalifikowani byli do konsultacji lekarskiej w Poradni Chirurgicznej. Łączna ilość uczestników programu, u których stwierdzono wynik dodatni badania na krew utajoną w stolcu wynosiła 1066 osób. Osoby te wypełniały ankietę (ankieta 1; ankieta 2) oraz odbywały rozmowę z lekarzem. Ostatecznie, po wykluczeniu części chorych i/lub ich rezygnacji z badania analizie poddano wyniki 941 osób. Na podstawie ankiet zgromadzono podstawowe informacje kliniczne dotyczące tych osób. Informacje te zgromadzono w bazie danych, na podstawie której przeprowadzono dalszą analizę statystyczną.

Pacjenci z wynikiem dodatnim testu na krew utajoną poddawani byli standardowo rektoskopii. W przypadku braku zmian patologicznych, rozpoznaniu polipów gruczolakowatych lub raka chorzy kierowani byli do kolonoskopii. W przypadku rozpoznania zmian mogących potencjalnie dawać wyniki fałszywie dodatnie testu na krew utajoną (żylaki odbytu z aktyw-

nym krwawieniem, stany zapalne, nasilone zaparcia) chorzy poddawani byli leczeniu przez okres kilku tygodni. Następnie powtarzano badanie na krew utajoną, w przypadku powtórnego wyniku dodatniego chorzy kierowani byli do badania kolonoskopowego. Kolonoskopia wykonywana była w Pracowni Endoskopii Przewodu Pokarmowego Szpitala Miejskiego w Poznaniu. Badania kolonoskopowe wykonano u 312 chorych. Wszystkie badania kolonoskopowe prowadzone były w zabezpieczeniu anestezyjologicznym. Zdecydowana większość badań (97%) wykonywana była w znieczuleniu ogólnym. Badania wykonywane były sprzętem firmy OLYMPUS: CF 2T165L; CF-Q165L; CF-Q180AI; CF-Q180AL; CF-2T160L).

Średni wiek badanej grupy wynosił $60,82 \pm 7,22$, przy czym średni wiek mężczyzn ($59,84 \pm 7,10$) był znamienne niższy od średniego wieku kobiet ($62,17 \pm 7,16$; $p = 0,0001$). Wiek pacjentów nie był czynnikiem istotnym dla badanych objawów klinicznych (krew, śluz w stolcu, zaparcia, żylaki, zmiana rytmu wypróżnień). Wiek okazał się natomiast czynnikiem istotnym statystycznie, wraz ze wzrostem wieku chorych wzrastało prawdopodobieństwo dla konieczności wykonania badania kolonoskopowego oraz stwierdzenia zmian patologicznych o charakterze gruczolaków pojedynczych, gruczolaków mnogich oraz nowotworów złośliwych zarówno w rektoskopii jak i kolonoskopii.

Płeć pacjentów była czynnikiem istotnym dla kwalifikacji do kolonoskopii (znamienne częściej mężczyźni), wystąpienia mnogich (więcej niż jeden) polipów jelita grubego rozpoznanych w kolonoskopii oraz raka jelita grubego rozpoznanego w kolonoskopii (obydwie zmiany znamienne częściej u mężczyzn). Płeć nie miała wpływu na pozostałe analizowane objawy, czynniki ryzyka i wyniki badań.

Nie stwierdzono korelacji między ocenianymi objawami klinicznymi (krew w stolcu, śluz w stolcu, zaparcia, żylaki odbytu, żylaki z aktywnym krwawieniem, przyjmowanie leków przeciwkrzepliwych) a wystąpieniem raka w rektoskopii lub kolonoskopii odbytnicy oraz okrężnicy/esicy. Rozpoznanie raka, zarówno w rektoskopii jak i kolonoskopii, było natomiast znamienne częstsze u chorych z wcześniej rozpoznanymi nowotworami, zarówno jelita grubego jak i innych narządów oraz u chorych z dziedzicznym niepolipowatym rakiem jelita grubego w wywiadzie rodzinnym. Obecność chorób zapalnych jelit nie miała wpływu na częstość rozpoznania raka w rektoskopii, była natomiast statystycznie istotna dla rozpoznania raka w kolonoskopii.

Wśród wykonanych 312 kolonoskopii stwierdzono 70 polipów pojedynczych, 32 przypadki polipów mnogich i 14 przypadków raka jelita grubego.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono:

1. Zmiany nowotworowe jelita grubego wystąpiły znamienne częściej u mężczyzn niż u kobiet ($p = 0,0001$), ryzyko ich wystąpienia wzrastało w badanej grupie wraz z wiekiem ($p = 0,0001$).
2. W grupie osób z wynikiem dodatnim badania na krew utajoną zmiany o charakterze nowotworów niezłośliwych jelita grubego wystąpiły u 11% badanych, natomiast nowotwory złośliwe jelita grubego u 1,5%. Częstość ta w badanej grupie jest wyższa niż częstość popula-

cyjna. Potwierdza to użyteczność badania na krew utajoną celem wyodrębnienie grupy z podwyższonym ryzykiem zmian nowotworowych niezłośliwych i złośliwych jelita grubego.

3. Żaden z ocenianych objawów klinicznych (krew w stolcu, śluz w stolcu, zaparcia, zmiana rytmu wypróżnień, zmiana kształtu stolca, dolegliwości bólowe przy defekacji, żylaki odbytu, żylaki z aktywnym krwawieniem) w badanej grupie nie był istotny statystycznie dla wystąpienia nowotworów niezłośliwych i złośliwych jelita grubego. Ryzyko ich wystąpienia było większe przy wcześniejszym występowaniu nowotworów jelita grubego i innych narządów, obciążonym wywiadzie rodzinnym. Przebyte choroby zapalne jelit zwiększały ryzyko raka okrężnicy i esicy, nie miały natomiast wpływu na częstość raka odbytnicy
4. W grupie osób poddanych badaniom kolonoskopowym stwierdzono zmiany nowotworowe niezłośliwe u 32,7% badanych chorych, raki jelita grubego rozpoznano u 4,5% badanych. Wcześniejsze wyodrębnienie grupy podwyższonego ryzyka przy pomocy testu na krew utajoną mogło wpłynąć na wysoki odsetek rozpoznanych nowotworów.
5. Opracowanie prostej ankiety kwalifikującej do badań na krew utajoną pozwoli na optymalizację programu badań przesiewowych. Pytania powinny koncentrować się na elementach wywiadu i historii medycznej pacjenta. Część chorych powinna być bezpośrednio kierowana na badanie kolonoskopowe ze względu na znacznie podwyższone ryzyko raka jelita grubego.
6. Analizowany program badań przesiewowych można ocenić jako skuteczny i bezpieczny. Rozpoznano i poddano skutecznemu leczeniu 102 osoby z polipami pojedynczymi lub mnogimi jelita grubego oraz 14 osób z rakami jelita grubego. Nie stwierdzono istotnych powikłań kolonoskopii, śmiertelność w grupie poddanej kolonoskopii i/lub leczeniu operacyjnemu wynosiła 0%.

X. Summary

Colon cancer is becoming more and more frequent in both sexes. It usually affects people who are over sixty years old. The earlier the detection, the better the prognosis. Early diagnosis and treatment of adenomatous polyps is very important. Thus screening programs for adenomas and colon cancer are carried out worldwide.

Purposes

- Clinical analysis of patients with positive faecal occult blood test.
- Assessment of frequency of benign and malignant lesions of the large bowel in patients with positive blood in stool.
- Statistical analysis of the correlation between a clinical picture of patients with benign and malignant lesions of the large bowel and a positive faecal occult blood test.
- Assessment of frequency of large bowel benign and malignant lesions found in colonoscopy.
- Compilation of a special questionnaire qualifying for faecal occult blood testing – optimization of qualification criteria for endoscopic procedures.
- Assessment of efficacy and safety of the analyzed screening program.

All studied patients that took part in the screening program “Prophylaxis and early diagnosis of colon cancer – faecal occult blood testing”. Faecal occult blood testing together with endoscopic procedures were approved of by the Ethics Committee of University of Medical Sciences Poznań (agreement number 700/08). Faecal testing was based on immunochromatography. Stool samples were obtained with the FOB Advance kit (Ultimed Products, Germany, product number 010A210-SC-9731). After faecal occult blood test was performed, patients were referred to the surgical outpatient department. There were 1065 patients with blood in stool. They filled in questionnaire 1 and questionnaire 2. Out of this group 941 people were analyzed. The completed questionnaires were a source of clinical information. It was stored in the database and later used for clinical analysis.

Our standard was that patients with a positive faecal occult blood test underwent rectoscopy. Patients in whom no pathology was found or when adenomas were diagnosed, were qualified for colonoscopy. Finding the following lesions: actively bleeding haemorrhoids, proctitis and constipation that could potentially give false positive results of faecal occult blood test required medication for a few weeks. Next a faecal occult blood test was repeated. A positive result justified the qualification for colonoscopy. Colonoscopies were performed in Department of Endoscopy of ZOZ Poznań, Szwajcarska 3. Colonoscopies were performed in 310 patients with the Olympus: CF-2T165L; CF-Q165L; CF-Q18AI; CF-Q180AL; CF-2T160L. They were all assisted by anaesthesiologists. In the majority of cases (97%) patients were sedated.

The mean age of the studied group was 60.82 ± 7.22 . The mean age of males was 59.84 ± 7.10 and was significantly lower than the mean age of females (62.17 ± 7.16 ; $p = 0.0001$). The age

of studied patients was not essential for the symptoms such as: blood or mucus In stool, constipation, haemorrhoids or a change in bowel habit. It was statistically significant in detection of single and multiple adenomas and colon cancer both in rectoscopy and colonoscopy. The older the patient the higher the likelihood of their finding. The sex of patients was a very important factor qualifying for colonoscopy. Cancers were more frequently found in male patients. The sex had no influence on the remaining symptoms and risk factors. No correlation between the assessed clinical symptoms such as blood and mucus in stool, constipation, haemorrhoids, actively bleeding haemorrhoids, oral anticoagulants intake and colorectal cancer occurrence was found. Cancer diagnosis both in rectoscopy and colonoscopy was in turn significantly more frequent in patients with already diagnosed malignancy of the large bowel or other organs and in those with a family history of hereditary non-polyposis colorectal cancer. Inflammatory bowel diseases increased the risk of cancer identification in colonoscopy but not in rectoscopy.

Out of 312 colonoscopies, 70 of them revealed single polyps, 32 multiple polyps and 14 identified colon cancers.

Conclusions

1. Malignant lesions were significantly more frequent in male than in female patients ($p=0.0001$) and the risk of their occurrence kept rising with age ($p=0.0001$).
2. In the group of patients with positive faecal occult blood test benign tumours were found in 11% of patients and malignant lesions in 1,5% , with a higher frequency than the population one. It necessitates faecal occult blood testing in search of benign and malignant lesions.
3. None of the assessed clinical symptoms like blood or mucus in stool, constipation, change in bowel habit, haemorrhoids with active bleeding were statistically significant for colon benign or malignant tumours presence. The risk of their occurrence was higher in families with a positive colon cancer history. Inflammatory bowel disease increased the risk of colon cancer except the rectal one.
4. In 32,7% of patients in whom colonoscopy was performed, benign lesions were found. In 4,5% large bowel cancer was diagnosed. Earlier identification of a higher risk group with a positive faecal occult blood test could have increased the percentage of tumour finding.
5. Compilation of a simple questionnaire qualifying for faecal occult blood testing could help screening programs. Questions should be concentrated on a patient medical history. Some patients should be immediately qualified for colonoscopy because of a higher colorectal cancer risk.
6. The analyzed screening program should be considered as safe and efficient. 102 patients were diagnosed with single or multiple polyps and 14 with colorectal cancer and were suitably treated. No colonoscopy complications were recorded. Mortality rate of colonoscopies was 0%.

XI. Piśmiennictwo

- [1] Demols A., Van Laethem J.L., Gay F., Franchimont D., Adler M., Van Gossum A.: Individual screening for colorectal cancer: which strategy for which patient? *Rev. Med. Brux.*, 2001; 22 (4): A203-9.
- [2] Haller J.D., Turell R.: Early history anorectocolonic surgery W: R.Turell (red.): Diseases of the colon and rectum. Philadelphia, W.B. Saunders 1969.
- [3] Lisfranc J.: Observation sur une affection cancreuse du rectum quesié part l'excision. *Rev. Med. Franc. Etrang.*, 1826; 2: 380-384.
- [4] Localio S.A., Eng K., Coppa G.F.: Anorectal, presacral and sacral tumors. Anatomy, physiology, pathogenesis and management. Philadelphia, W.B. Saunders 1987; 1-3.
- [5] Parkin D.M., Laara E., Muir C.S.: Estimates of the world wide frequency of sixteen major cancers in 1990. *Int. J. Cancer*, 1988; 41: 184-188.
- [6] Parkin D.M., Muir C.S., Ehelan C.S.: Cancer incidence in five continents. Volume VI. IARC Scientific Publication. Nr 120. Lyon 1992.
- [7] Nowacki M. P.: Komentarz do: „Badanie przesiewowe oraz badania kontrolne u osób obciążonych przeciętnym i zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego. Zalecenia American Gastroenterology Association”. *Med. Praktyczna*, 1998; 4, 129-131.
- [8] Korniluk J., Wcisło G., Nurzyński P., Stec R., Bodnar L., Obrocka B., Szczylik C.: Epidemiologia raka jelita grubego. *Współcz. Onkol.*, 2006; vol. 10, 3 (136).
- [9] Olsen J., Kronborg O.: Coffee, tobacco and alcohol risk factors for cancer and adenoma of the large intestine. *Int. J. Epiddemo.*, 1993; 22: 398-402.
- [10] Wynder E.L., Reddy B.S., Weisburger J.H., Environmental dietary factors in colorectal cancer. Some unresolved issues. *Cancer*, 1992; 70 (suppl): 1222-1227.
- [11] Olsen J., Kronborg O., Lynggaard O., Ewertz N.: Dietary risk factors for cancer and adenomas of the large intestine. A case-control study within a screening trial in Denmark. *Eur. J. Cancer*, 1994; 30A: 53-61.
- [12] Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R.: Genetic alterations during colorectal tumor development. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 319: 525-531.
- [13] Aaltonen L.A., Peltomaki P., Mecklin J-P.: Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res.*, 1994; 54, 1645-8.
- [14] Lynch H.T., Smyrk T.C.: Identifying Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *New Engl. J. Med.*, 1998, 338, 1537-8.
- [15] Hamilton S.R.: The adenoma-adenocarcinoma sequence in the large bowel: variations on a theme. *J. Cell Biochem. Suppl.*, 1992; 16G: 41-6.

- [16] Yiao Y.F., Nakamura S.I., Arai T., Sugai T., Uesugi N., Habno W., Suzuki M., Tazawa H., Goukon Y.: Adenoma, adenocarcinoma and mixed carcinoid-adenocarcinoma arising in a small lesion of the colon. *Pathol. Int.*, 2003 Jul; 53 (7): 457-462.
- [17] Dukes C.E.: The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932; 35: 323-7.
- [18] Hemminki K., Li X.: Familial colorectal adenocarcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Br. J. Cancer*, 2001; 84 (7): 969-74.
- [19] Katballe N., Christensen M., Wikman F.P., Orntoft T.F., Laurberg S.: Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer in Danish colorectal cancer patients. *Gut*, 2002; 50 (1): 43-51.
- [20] Furukawa T., Konishi F., Shitoh K., Kojima M., Nagai H., Tsukamoto T.: Evaluation of screening strategy for detecting hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer*, 2002; 94 (4): 911-20.
- [21] Wang Z., Zhao B., Xu Y., Wan Y., Bu D., Huang Y.: Genealogical research of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2002; 40 (6): 411-3.
- [22] Groden J. et al.: Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*, 1991; 66 (3): 589-600.
- [23] Kinzler K.W. et al.: Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science*, 1991; 251 (4999): 1366-70.
- [24] Pławski A., Lubiński J., Banasiewicz T., Paszkowski J., Lipiński D., Strembalska A., Kurzawski G., Byrski T., Zajączek S., Hodorowicz-Zaniewska D., Gach T., Brożek I., Nowakowska D., Czkwaniac E., Krokowicz P., Drews M., Zeyland J., Juzwa W., Słomski R.: Novel germline mutations in the adenomatous polyposis coli gene in Polish families with familial adenomatous polyposis. *J. Med. Genet.*, 2004; 41 (1): e11.
- [25] Drews M., Banasiewicz T., Krokowicz P., Pławski A., Paszkowski J.: Zespoły polipowatości rodzinnych jelita grubego. *Współczesna Onkologia*, 2006; 8 (75): 395-400.
- [26] Ahsan H., Neugut A.I., Garbowski G.C. et al.: Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann. Intern. Med.*, 1998; 128 (11): 900-5.
- [27] Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Colditz G.A. et al.: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331 (25): 1669-74.
- [28] Smith R.A., von Eschenbach A.C., Wender R. et al.: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. oraz update 2001 – testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J. Clin.*, 2001 Jan-Feb; 51 (1): 38-75; quiz 77-80.

- [29] Levin B., Rozen P., Young G.P.: How should we follow up colorectal premalignant conditions? [In:] Rozen P., Young G., Levin B. et al.: Colorectal Cancer in Clinical Practice: Prevention, Early Detection, and Management. London, UK: Martin Dunitz, 2002, pp 67-76.
- [30] Winawer S.J., Fletcher R.H., Miller L. et al.: Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*, 1997; 112 (2): 594-642.
- [31] Muto T., Bussey H.J., Morson B.C.: The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, 1975; 36 (6): 2251-70.
- [32] Winawer S.J., Zauber A.G., Ho M.N. et al.: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329 (27): 1977-81.
- [33] Winawer S., Fletcher R., Rex D. et al.: Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*, 2003; 124 (2): 544-60.
- [34] Chen-Shtoyerman R., Theodor L., Harmati E., Friedman E., Dacka S., Kopelman Y., Sternberg A., Zarivach R., Bar-Meir S., Fireman Z.: Genetic analysis of familial colorectal cancer in Israeli Arabs. *Hum. Mutat.*, 2003; 21(4): 446-7.
- [35] Vasen H.F.A., Wijnen J.T., Menko F.H., Kleibeuker J.H., Taal B.G., Griffioen G., Nagengast F.M., Meijers-Heijboer E.H., Bertario L., Varesco L., Bisgaard M.-L., Mohr J., Fodde R., Meera Khan P.: Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*, 1996; 110: 1020-1027.
- [36] Atkin N.B.: Microsatellite instability. *Cytogenet. Cell Genet.*, 2001; 92 (3-4): 177-81.
- [37] Jass J.R.: Microsatellite unstable colorectal cancer. *J. Clin. Pathol.*, 2001; 54(7): 573-4.
- [38] Gryfe R., Swallow C., Bapat R., Redston M., Gallinger S., Couture J. Molecular biology of colorectal cancer. *Curr. Probl. Cancer*, 1997; 21 (5): 233-300.
- [39] Moslein G.: Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC): surgical aspects. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 2001; 90 (12): 483-9.
- [40] Mangold E., Friedl W., Propping P.: Hereditary colorectal carcinoma: predictive diagnosis and genetic counseling. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 2001; 90 (12): 490-6.
- [41] Guanti G., Bukvic N.: Hereditary colorectal cancer syndromes. *Acta Chir. Iugosl.*, 2000; 47(4 Suppl 1): 23-5.
- [42] Raedle J., Schaffner M., Esser N., Sahm S., Trojan J., Kriener S., Brieger A., Nier H., Bockhorn H., Berg P.L., Frick B., Schafer D., Zeuzem S.: Frequency of the Amsterdam criteria in a regional German cohort of patients with colorectal cancer. *Z. Gastroenterol.*, 2002; 40 (8): 561-8.
- [43] Cornaggia M., Tibiletti M.G., Albarello L., Taborelli M., Dalla Longa E., Capella C.: Low incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome in a selected area of the Lombardy Cancer Registry. *Tumori*, 2000; 86 (6): 439-44.

- [44] Cai S.J., Xu Y., Cai G.X., Lian P., Guan Z.Q., Mo S.J., Sun M.H., Cai Q., Shi D.R.: Clinical characteristics and diagnosis of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.*, 2003; 9 (2): 284-287.
- [45] Song Y.M., Zheng S.: Analysis for phenotype of HNPCC in China. *World J. Gastroenterol.*, 2002; 8 (5): 837-840.
- [46] Fishel R., Lescoe M.K., Rao M.R.S., Copeland N.G., Jenkins N.A., Garber J., Kane M., Kolodner R.: The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*, 1993; 75: 1027-1038.
- [47] Bronner C.E., Baker S.M., Morrison P.T., Warren G., Smith L.G., Lescoe M.K., Kane M., Earabino C., Lipford J., Lindblom A., Tannergard P., Bollag R.J., Godwin A.R., Ward D.C., Nordenskjold M., Fishel R., Kolodner R., Liskay R.M.: Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature*, 1994; 368: 258-261.
- [48] Nicolaides N.C., Papadopoulos N., Liu B., Wie Y-F., Carter K.C., Ruben S.M., Rosen C.A., Haseltine W.A., Fleishmann R.D., Fraser C.M., Adams M.D., Venter J.C., Dunlop M.G., Hamilton S.R., Petersen G.M., de la Chapelle A., Vogelstein B., Kinzler K.W.: Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature*, 1994; 371: 75-80.
- [49] Vasen H.F.A., Mecklin J.-P., Meera Khan P., Lynch H.T.: The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis. Colon. Rectum*, 1991; 34: 424-425.
- [50] Ponz de Leon M., Sassatelli R., Benati P., Roncucci L.: Identification of Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer in the general population. *Cancer* 1993, 71, 3493-3501.
- [51] Kunitomo K., Terashima Y., Sasaki K., Komi N., Yoshikawa R., Utsunomiya J., Yasutomi M.: HNPCC in Japan. *Anticancer Research*, 1992; 12: 1856.
- [52] Kładny J., Brzosko M., Lubiński J.: Kryteria kliniczne w wykrywaniu dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego. *Gastroenterologia Polska*, 1997; 4 (2): 149-156.
- [53] Terdiman J.P., Levin T.R., Allen B.A., Gum J.R. Jr, Fishbach A., Conrad P.G., Miller G.A., Weinberg V., Bachman R., Bergoffen J., Stembridge A., Toribara N.W., Sleisenger M.H., Kim Y.S.: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in young colorectal cancer patients: high-risk clinic versus population-based registry. *Gastroenterology*, 2002; 122 (4): 940-7.
- [54] Krokowicz P., Banasiewicz T., Paszkowski J.: Zespoły polipowatości jelita grubego. *Śłużba Zdrowia*, 1999; 67-68: 24-25.
- [55] Krokowicz P., Banasiewicz T.: Mnoga polipowatość rodzinna. *Nowa Medycyna*, 2000; VII, 103, 9-14.
- [56] Tappenden P., Chilcott J., Eggington S., Patnick J., Sakai H., Karnon J.: Option appraisal of population-based colorectal cancer screening programmes in England. *Gut*, 2007 May; 56 (5): 677-84.

- [57] Kerr J., Day P., Broadstock M., Weir R., Bidwell S.: Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer. *N. Z. Med. J.*, 2007 Jul 20; 120 (1258): U2629.
- [58] Weller D., Coleman D., Robertson R., Butler P., Melia J., Campbell C., Parker R., Patnick J., Moss S.: The UK colorectal cancer screening pilot: results of the second round of screening in England. *Br. J. Cancer*, 2007; 97 (12): 1601-5.
- [59] Atkin W.: Options for screening for colorectal cancer. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, 2003; (237): 13-6.
- [60] Zavoral M.: Colorectal cancer screening in the Czech Republic. *Z. Gastroenterol.*, 2008; 46 Suppl 1: S29-30.
- [61] Rodger J., Steele R.J.: Telephone assessment increases uptake of colonoscopy in a FOBT colorectal cancer-screening programme. *J. Med. Screen*, 2008; 15 (2): 105-7.
- [62] Vernon S.W., Tiro J.A., Vojvodic R.W., Coan S., Diamond P.M., Greisinger A., Fernandez M.E.: Reliability and validity of a questionnaire to measure colorectal cancer screening behaviors: does mode of survey administration matter? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008; 17 (4): 758-67.
- [63] Vijan S., Hwang E.W., Hofer T.P., Hayward R.A.: Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness, and compliance. *Am. J. Med.*, 2001; 111 (8): 593-601.
- [64] West N.J., Poullis A.P., Leicester R.J.: The NHS Bowel Cancer Screening Programme - a realistic approach with additional benefits. *Colorectal Dis.*, 2008; 10 (7): 708-14.
- [65] Loss J., Eichhorn C., Nagel E.: The effects of promoting colorectal cancer screening on screening utilisation: evaluation of the German Campaign "Aktiv gegen Darmkrebs" (Action against Colorectal Cancer). *Z. Gastroenterol.*, 2006; 44 (11): 1127-34.
- [66] Peterson N.B., Dwyer K.A., Mulvaney S.A., Dietrich M.S., Rothman R.L.: The influence of health literacy on colorectal cancer screening knowledge, beliefs and behavior. *J. Natl. Med. Assoc.*, 2007; 99 (10): 1105-12.
- [67] Schroy P.C. 3rd, Glick J.T., Robinson P.A., Lydotes M.A., Evans S.R., Emmons K.M.: Has the surge in media attention increased public awareness about colorectal cancer and screening? *J. Community Health*, 2008; 33 (1): 1-9.
- [68] Chapple A., Ziebland S., Hewitson P., McPherson A.: What affects the uptake of screening for bowel cancer using a faecal occult blood test (FOBT): a qualitative study. *Soc. Sci. Med.*, 2008; 66 (12): 2425-35.
- [69] Fath R.B., Winawer S.J.: Endoscopic screening by flexible fiberoptic sigmoidoscopy. *Front Gastrointest. Res.*, 1986; 10: 102-111.
- [70] Read T.E., Read J.D., Butterly L.F.: Importance of adenomas 5 mm or less in diameter that are detected by sigmoidoscopy. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 336 (1): 8-12.
- [71] Wallace M.B., Kemp J.A., Trnka Y.M. et al.: Is colonoscopy indicated for small adenomas found by screening flexible sigmoidoscopy? *Ann. Intern. Med.*, 1998; 129 (4): 273-8.

- [72] Winawer S.J., Zauber A.G., Ho M.N. et al.: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329 (27): 1977-81.
- [73] Rembacken B.J., Fujii T., Cairns A. et al.: Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet*, 2000; 355 (9211): 1211-4.
- [74] Gilbertsen V.A.: Proctosigmoidoscopy and polypectomy in reducing the incidence of rectal cancer. *Cancer*, 1974; 34 (3): suppl:936-9.
- [75] Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry C.P. Jr et al.: A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326 (10): 653-7.
- [76] Newcomb P.A., Norfleet R.G., Storer B.E. et al.: Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1992; 84 (20): 1572-5.
- [77] Lieberman D.A., Weiss D.G., Bond J.H. et al.: Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343 (3): 162-8.
- [78] Farraye F.A., Wallace M.: Clinical significance of small polyps found during screening with flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, 2002; 12 (1): 41-51.
- [79] Morikawa T., Kato J., Yamaji Y., Wada R., Mitsushima T., Shiratori Y.: A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology*, 2005; 129 (2): 422-8.
- [80] Paszat L., Rabeneck L., Kiefer L., Mai V., Ritvo P., Sullivan T.: Endoscopic follow-up of positive fecal occult blood testing in the Ontario FOBT Project. *Can. J. Gastroenterol.*, 2007; 21 (6): 379-82.
- [81] Sieverding M., Mattered U., Ciccarello L.: Gender differences in FOBT use: evidence from a large German survey. *Z. Gastroenterol.*, 2008 Apr; 46 Suppl 1: S47-51.
- [82] Winawer S.J., Stewart E.T., Zauber A.G. 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): 1766-72.
- [83] Gumaste V.V.: CT Colonography Can Be an Adjunct to Optical Colonoscopy in CRC Screening. *Dig. Dis. Sci.*, 2009; 54 (2): 212-7.
- [84] Vijan S., Hwang I., Inadomi J., Wong R.K., Choi J.R., Napierkowski J., Koff J.M., Pickhardt P.J.: The cost-effectiveness of CT colonography in screening for colorectal neoplasia. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007; 102 (2): 380-90.
- [85] Grotowski M.: Antigens (CEA and CA 19-9) in diagnosis and prognosis colorectal cancer. *Pol. Merkuriusz Lek.*, 2002; 12 (67): 77-80.
- [86] Duffy M.J., van Dalen A., Haglund C., Hansson L., Klapdor R., Lamerz R., Nilsson O., Sturgeon C., Topolcan O.: Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur. J. Cancer*, 2003; 39 (6): 718-27.

- [87] Sutherland A.D., Gearry R.B., Frizelle F.A.: Review of Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2008, 10: 1-9.
- [88] Kinzler K.W., Vogelstein B.: Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*, 1996; 87 (2): 159-70.
- [89] Dong S.M., Traverso G., Johnson C. et al.: Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2001; 93 (11): 858-65.
- [90] Ahlquist D.A., Skoletsky J.E., Boynton K.A. et al.: Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology*, 2000; 119 (5): 1219-27.
- [91] Traverso G., Shuber A., Levin B. et al.: Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346 (5): 311-20.
- [92] Traverso G., Shuber A., Olsson L. et al.: Detection of proximal colorectal cancers through analysis of faecal DNA. *Lancet*, 2002; 359 (9304): 403-4.
- [93] Guittet L., Bouvier V., Mariotte N., Vallee J.P., Arsene D., Boutreux S., Tichet J., Launoy G.: 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 (2): 210-4.
- [94] Levi Z., Rozen P., Hazazi R., Vilkin A., Waked A., Maoz E., Birkenfeld S., Leshno M., Niv Y.: A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann. Intern. Med.*, 2007; 146 (4): 244-55.
- [95] Allison J.E., Sakoda L.C., Levin T.R., Tucker J.P., Tekawa I.S., Cuff T., Pauly M.P., Shlager L., Palitz A.M., Zhao W.K., Schwartz J.S., Ransohoff D.F., Selby J.V.: Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2007; 99 (19): 1462-70.
- [96] Collins J.F., Lieberman D.A., Durbin T.E., Weiss D.G.: Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann. Intern. Med.*, 2005; 142 (2): 81-5.
- [97] Kewenter J., Björk S., Haglund E. et al.: Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer*, 1988; 62 (3): 645-51.
- [98] Hardcastle J.D., Thomas W.M., Chamberlain J. et al.: Randomised, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for first 107,349 subjects. *Lancet*, 1989; 1 (8648): 1160-4.
- [99] Kronborg O., Fenger C., Sondergaard O. et al.: Initial mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen in Denmark. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1987; 22 (6): 677-86.
- [100] Kronborg O., Fenger C., Olsen J. et al.: Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen, Denmark. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1989; 24 (5): 599-606.

- [101] Winawer S.J., Flehinger B.J., Schottenfeld D. et al.: Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1993; 85 (16): 1311-8.
- [102] Hewitson P., Glasziou P., Watson E., Towler B., Irwig L.: Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008; 103 (6): 1541-9.
- [103] Lee K.J., Inoue M., Otani T., Iwasaki M., Sasazuki S., Tsugane S.: Colorectal cancer screening using fecal occult blood test and subsequent risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in Japan. *Cancer Detect. Prev.*, 2007; 31 (1): 3-11.
- [104] Yang K.C., Liao C.S., Chiu Y.H., Yen A.M., Chen T.H.: Colorectal cancer screening with faecal occult blood test within a multiple disease screening programme: an experience from Keelung, Taiwan. *J. Med. Screen*, 2006; 13 Suppl 1: S8-13.
- [105] Chen Z.J., Kammer D., Bond J.H., Ho S.B.: Evaluating follow-up of positive fecal occult blood test results: lessons learned. *J. Health Qual.*, 2007; 29 (5): 16-20, 34.
- [106] Tong S., Hughes K., Oldenburg B.B., Mar C.D.: Colorectal cancer screening with faecal occult blood testing: community intention, knowledge, beliefs and behaviour. *Asia Pac. J. Public Health*, 2006; 18 (1): 16-23.
- [107] Tong S., Hughes K., Oldenburg B., Del Mar C.: Would general practitioners support a population-based colorectal cancer screening programme of faecal-occult blood testing? *Intern. Med. J.*, 2004; 34 (9-10): 532-8.
- [108] Hewitson P., Glasziou P., Irwig L., Towler B., Watson E.: Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007; (1): CD001216.
- [109] Moayyedi P., Achkar E.: Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A re-analysis of systematic review data. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006; 101 (2): 380-4.
- [110] Whitlock E.P., Lin J., Liles E., Beil T., Fu R., O'Connor E., Thompson R.N., Cardenas T.: Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 Oct.
- [111] Zauber A.G., Lansdorp-Vogelaar I., Knudsen A.B., Wilschut J., van Ballegooijen M., Kuntz K.M.: Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening – Age to Begin, Age to Stop, and Timing of Screening Intervals. A Decision Analysis of Colorectal Cancer Screening for the U.S. Preventive Services Task Force from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). Evidence Syntheses, No. 65.2.
- [112] Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R. et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *Minnesota Colon Cancer Control Study N. Engl. J. Med.*, 1993; 328: 1365-71.
- [113] Godlewski D., Wojtyś P.: „Nowotwory złośliwe w Wielkopolsce”. Ośrodek Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów 2009.

- [114] Regula J., Rupinski M., Kraszewska E., Polkowski M., Pachlewski J., Orłowska J., Nowacki M.P., Butruk E.: Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355 (18): 1863-72.
- [115] Mandel J.S., Church T.R., Ederer F., Bond J.H.: Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999; 91: 434-7.
- [116] Hardcastle J.D., Chamberlain J.O., Robinson M.H. et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*, 1996; 348: 1472-7.
- [117] Jorgensen O.D., Kronborg O., Fenger C.: A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut*, 2002; 50: 29-32.
- [118] Hewitson P., Glasziou P., Watson E., Towler B., Irwig L.: Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008; 103 (6): 1541-9.
- [119] Ang C.S., Nice E.C.: Targeted In-Gel MRM: A Hypothesis Driven Approach for Colorectal Cancer Biomarker Discovery in Human Feces. *J. Proteome Res.*, 2010; 9 (9): 82-99.
- [120] Iles-Shih L., Collins J.F., Holub J.L., Lieberman D.A.: Prevalence of Significant Neoplasia in FOBT-Positive Patients on Warfarin Compared With Those Not on Warfarin. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010; 105 (9): 2030-4.
- [121] Banasiewicz T., Krokowicz Ł., Borejsza-Wysocki M., Jażdżewska A., Krokowicz P., Drews M.: Rodzinne występowanie chorób zapalnych jelita grubego oraz nowotworów złośliwych jamy brzusznej u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Polski Przegląd Chirurgiczny*, 2005; 10: 127-132.
- [122] Banasiewicz T., Krokowicz P., Grochowalski M., Kaczmarek M., Żurawski J., Seraszek A., Kaczmarek E., Paszkowski J., Lisiecki T., Gronek P., Majewski P., Drews M.: Correlation of DNA ploidy and dysplasia in patients operated on for ulcerative colitis. *Prokologia*, 2009; 10 (20): 108-116.
- [123] Munkholm P.: Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2003 Sep; 18 Suppl 2: 1-5. Review.
- [124] Soetikno R.M., Lin O.S., Heidenreich P.A., Young H.S., Blackstone M.O.: Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.*, 2002 Jul; 56 (1): 48-54.

XII. Spis rycin, załączników i tabel

- Rycina 1. Drobny polip jelita grubego na krótkiej szypule. Materiał własny.
- Rycina 2. Rozległy polip płaski jelita grubego. Materiał własny.
- Rycina 3. Duży przysadzisty polip jelita grubego. Materiał własny.
- Rycina 4. Schemat zaawansowania klinicznego w klasyfikacji Dukes'a.
- Rycina 5. Rak jelita grubego, T2, materiał własny.
- Rycina 6. Załączony do zestawu FOB Advance opis sposobu pobrania próbki stolca.
- Rycina 7. Pojemnik do pobierania i utrwalania próbek stolca.
- Rycina 8. Zestaw proktosigmoidoskopowy KIT RTE (Heine, Niemcy).
- Rycina 9. Stanowisko endoskopii zabiegowej. Zdjęcie z ośrodka autora.
- Rycina 10. Stanowisko do badań kolonoskopowych. Wieża endoskopowa z kolonoskopem CF-Q165L, po stronie lewej aparat do znieczuleń anestezyjologicznych. Zdjęcie z ośrodka autora.
- Rycina 11. Polipektomia endoskopowa. Materiał własny autora.
- Rycina 12. Polipektomia endoskopowa. Polip nastrzyknięty roztworem błękitu metylenowego. Materiał własny autora.
- Rycina 13. Polipektomia endoskopowa. Stan po usunięciu polipa przedstawionego powyżej (Ryc. 12). Widoczne radykalne usunięcie szypuły polip wraz z fragmentem błony śluzowej. Materiał własny autora.
- Rycina 14. Polipektomia endoskopowa. Polip uszypułowany w pętli endoskopowej. Materiał własny autora.
- Rycina 15. Ten sam polip po koagulacji, usunięty pętlą przygotowany do wyciągnięcia celem dalszego badania histopatologicznego. Materiał własny autora.
- Rycina 16. Rozkład wieku osób badanych. Na osi pionowej wiek w latach, na osi poziomej kolejni pacjenci.
- Rycina 17. Częstość występowania objawów klinicznych w badanej grupie chorych.
- Rycina 18. Zbiorne zestawienie objawów i czynników ryzyka z ankiety z rozpoznaniem raka w rektoskopii i kolonoskopii. Symbolem *** zaznaczono zależność istotną statystycznie.
- Rycina 19. Wyniki badań kolonoskopowych w grupie 312 pacjentów (uwaga: u niektórych chorych stwierdzano równocześnie kilka schorzeń jelita grubego).
- Rycina 20. Zestawienie wyników badań kolonoskopowych – obecność i rodzaj polipów gruczolakowatych oraz gruczolakoraków.

Załącznik 1 – Ankieta 1 - Pacjentka

Załącznik 2 – Ankieta - Pacjent

Załącznik 3 – Proponowana ankieta dla osób zainteresowanych udziałem oznaczaniem krwi utajonej w stolcu

Tabela 1 Średni wiek badanych chorych.

Tabela 2. Porównanie wieku pacjentów, którzy mieli makroskopowo widoczną krew w stolcu z wiekiem pacjentów, którzy makroskopowo widocznej krwi w stolcu nie mieli ($p = 0,2693$ ns) – brak różnic. Porównanie wieku pacjentów, którzy mieli makroskopowo widoczną krew w stolcu z wiekiem pacjentów, którzy makroskopowo widocznej krwi w stolcu nie mieli: u kobiet ($p = 0,5894$ ns), u mężczyzn ($p = 0,3821$ ns) – brak różnic.

Tabela 3. Porównanie wieku pacjentów, którzy mieli wykonane badanie kolonoskopowe z wiekiem pacjentów, którzy tego badania nie mieli ($p = 0,0009 < 0,05$). Porównanie wieku pacjentów, którzy mieli wykonane badanie kolon. z wiekiem pacjentów, którzy tego badania nie mieli: dla kobiet ($p = 0,0001 < 0,05$), dla mężczyzn ($p = 0,1753$ ns). Ze względu na brak rozkładu normalnego zarówno dla kobiet jak i mężczyzn, porównania grup dokonano za pomocą testu Manna-Whitney'a.

Tabela 4. Porównanie wieku pacjentów z pojedynczym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w rektoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian polipowatych w rektoskopii ($p = 0,0001 < 0,05$) – istnieje różnica między grupami. Porównanie wieku pacjentów z pojedynczym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w rektoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian polipowatych w rektoskopii u kobiet ($p = 0,0081 < 0,05$), u mężczyzn ($p = 0,0001 < 0,05$).

Tabela 5. Porównanie wieku pacjentów z więcej niż jednym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w rektoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian w rektoskopii ($p = 0,0026 < 0,05$) – istnieje różnica między grupami. Porównanie wieku pacjentów z więcej niż jednym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w rektoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian w rektoskopii u kobiet ($p = 0,5355$ ns), u mężczyzn ($p = 0,3097$ ns).

Tabela 6. Porównanie wieku pacjentów z pojedynczym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w kolonoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian polipowatych w kolonoskopii ($p = 0,0001 < 0,05$) – istnieje różnica między grupami. Porównanie wieku pacjentów z pojedynczym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w kolonoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian polipowatych w kolonoskopii u kobiet ($p = 0,0008 < 0,05$), u mężczyzn ($p = 0,0001 < 0,05$).

- Tabela 7. Porównanie wieku pacjentów z więcej niż jednym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w kolonoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian w kolonoskopii ($p = 0,0064 < 0,05$) – istnieje różnica między grupami. Porównanie wieku pacjentów z więcej niż jednym polipem gruczolakowatym stwierdzonym w kolonoskopii z wiekiem pacjentów bez zmian w kolonoskopii u kobiet ($p = 0,0440 < 0,05$), u mężczyzn ($p = 0,0051 < 0,05$).
- Tabela 8. Porównanie wieku pacjentów z rakiem stwierdzonym w kolonoskopii z wiekiem pacjentów bez raka w kolonoskopii ($p = 0,0001 < 0,05$) – istnieje różnica między grupami. Porównanie wieku pacjentów z rakiem stwierdzonym w kolonoskopii z wiekiem pacjentów bez raka w kolonoskopii u kobiet ($p = 0,0908$ ns), u mężczyzn ($p = 0,0001 < 0,05$).
- Tabela 9. Porównanie płci z koniecznością wykonania badania kolonoskopowego ($p = 0,0046 < 0,05$).
- Tabela 10. Porównanie płci z obecnością mnogich (> 1) polipów jelita grubego stwierdzonych w kolonoskopii ($p = 0,0005 < 0,05$).
- Tabela 11. Porównanie płci z rakiem jelita grubego rozpoznany w kolonoskopii ($p = 0,0344 < 0,05$).
- Tabela 12. Korelacja objawów i czynników ryzyka z ankiety z rozpoznaniem raka w rektoskopii.
- Tabela 13. Korelacja objawów i czynników ryzyka z ankiety z rozpoznaniem raka w kolonoskopii.
- Tabela 14. Korelacja makroskopowo widocznej krwi w stolcu z przyjmowaniem leków przeciwkrzepliwych. Brak istotności statystycznej ($p = 0,9226$, ns).
- Tabela 15. Korelacja makroskopowo widocznej krwi w stolcu z obecnością żylaków. Brak istotności statystycznej ($p = 0,4115$, ns).
- Tabela 16. Wyniki badań kolonoskopowych – rozpoznania u pacjentów objętych badaniem (uwaga: suma odsetka pacjentów wynosi powyżej 100%, gdyż u niektórych chorych stwierdzano równocześnie kilka schorzeń jelita grubego).