

Programi prevencije kolorektalnog karcinoma

Colorectal Cancer Prevention Programmes

Tomislav Brkić

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutarnje bolesti

KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Kolorektalni karcinom nalazi se na trećem mjestu po učestalosti među svim zloćudnim novotvoreninama u svijetu, ali isto tako to je jedan od rijetkih tumora čiju pojavu možemo na vrijeme spriječiti. Da bismo smanjili pobol i smrtnost od ove bolesti, trebaju se razviti i provesti učinkovite mjere primarne i sekundarne prevencije. Strategijske mjere sekundarne prevencije u općoj populaciji (probira) još su predmetom mnogobrojnih studija. Ciljevi su probira smanjiti pojavnost bolesti u općoj populaciji otkrivanjem bolesti u ranoj, latentnoj fazi, što omogućuje mnogo uspješnije liječenje.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, prevencija, probir

Summary Colorectal cancer is the third most common malignant neoplasm worldwide, but also one of the few preventable cancers. Effective primary and secondary preventive approaches must be developed to reduce morbidity and mortality. The best prevention strategy (screening) is still under investigation (cost/benefit studies). Screening aims to lower the burden of cancer in the population by discovering latent disease in its early stages and treating it more effectively than if diagnosed later when symptoms have appeared.

Key words: colorectal cancer, prevention strategy, screening

Epidemiologija i kliničko značenje

Kolorektalni karcinom zbog stalno rastuće pojavnosti sve je važniji dijagnostički i terapijski problem. Pojavnost (incidencija) i smrtnost u posljednjih tridesetak godina u stalnom su porastu s prosječnom godišnjom stopom rasta od oko 3% te je po učestalosti ovo treći najčešći maligni tumor u svijetu, a po smrtnosti na drugome mjestu u razvijenim zemljama. Rizik od razvoja ovog tumora ovisi o dobi te je znano da počinje rasti nakon četrdesetih sa značajnim porastom između 50. i 55. godine života. Svakom daljnjom dekadom života rizik se udvostručuje, da bi u konačnici dosegao eksponencijalni rast. Već više godina se u svijetu primjećuje i izjednačavanje pojavnosti kolorektalnog karcinoma u oba spola. Isti je trend uočen i za stopu smrtnosti.

Najbolji statistički podaci mogu se iščitati iz biltena *National Cancer Institute* SAD-a. Procjenjuje se (jer statistička godina još nije zaključena) da će u ovoj godini od kolorektalnog karcinoma u SAD-u oboljeti 103.170 osoba. Od toga 53.250 muškaraca i oko 51.690 žena.

Unatoč svojoj dostupnoj terapiji bolesti će podleći oko 51.690 osoba (oko 26.470 muškaraca i 25.220 žena).

Slična je situacija u svim drugim razvijenim zapadnim zemljama.

U Hrvatskoj, kao i u svijetu, posljednjih desetljeća bilježi se porast pojavnosti i smrtnosti od ove bolesti. Uzrok su jednim dijelom bolja dijagnostika i registriranje, ali postoje i drugi brojni mogući uzroci čije je otkrivanje gotovo nemoguće (1).

Pojavnost:

- u 1990. god. – 1648 ili 34,5/100.000
- u 2006. god. – 2771 ili 62,5/100.000 (1) (1595 muškaraca i 1176 žena); porast 68,1%

Smrtnost:

- u 1990. god. – 1049 ili 21,9/100.000

Unatoč napretku u kirurškim tehnikama i razvoju onkoloških terapija stopa preživljavanja bolesnika s uznapredovalim stadijem bolesti u posljednjem desetljeću nije se bitno promijenila te se naglašava važnost primarne i sekundarne prevencije kao najvažnijeg "oružja" u borbi za smanjenje morbiditeta i mortaliteta ove bolesti (2, 3).

Kad se karcinom otkrije u ranoj fazi, prognoza je povoljna i 5-godišnje preživljavanje postigne do 97% bolesnika. Ot-

krivanje bolesti u kasnijoj fazi povećava rizik od postojanja metastaza pripadajućih limfnih čvorova s 2-3% na 8-12% ako je tumor prodro u mišićni sloj (3).

Postoje znanstveno utemeljeni i višestruko praktično potvrđeni dokazi da probir za kolorektalni karcinom pridonosi ranijem i pravodobnijem otkrivanju te posljedično dužem preživljavanju i boljoj kvaliteti života bolesnika, što je vrlo važno (1-5).

Etiologija i patogeneza

Genske, eksperimentalne i epidemiološke studije sugeriraju zaključak da je za nastanak kolorektalnog karcinoma odgovorna složena interreakcija između nasljedne sklonosti i vanjskih činitelja (6).

Adenomatozni polipi

“Dobra vijest” ove bolesti je u činjenicama da većina kolorektalnih karcinoma nastaje iz benignih **adenoma**, što otvara mogućnost vremenskog prostora u kojem se može preventivno djelovati.

U patogenezi ove bolesti još vrijedi pravilo da većina kolorektalnih karcinoma nastaje iz adenoma – tzv. **adenomsko-karcinomski slijed**. Ove potencijalno premaligne lezije treba razlikovati od juvenilnih polipa, hamartoma i upalnih polipa koji nemaju maligni potencijal. Adenomatozni polipi su “gljivaste” izrasline iznad razine okolne sluznice, a po obliku mogu biti pedunkularni (na peteljci) ili sesilni (širom bazom priliježu uz sluznicu).

Histološki mogu biti tubularni, vilozni i miješani (vilotubularni). Što je veći promjer polipa, veća je i šansa da u polipu bude i vilozna histološka slika. Mnogobrojnim radovima dokazano je da vilozni tip polipa ima veću učestalost zloćudne pretvorbe od tubularnog tipa polipa jednakih dimenzija, no bez obzira na histološki tip, veliki polipi – posebno oni veći od 10 mm – učestalije imaju displastičan epitel.

Dobro je poznato da je učestalost adenomatoznih polipa u općoj populaciji veoma visoka. Ovo je dokazano i autopsijskim studijama. Naime, u obduciranih osoba starijih od 50 godina adenomi su nađeni u više od 30% slučajeva, no na sreću samo oko 1% ovih polipa maligno alterira.

Kao što je već izneseno, rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma iz adenomatoznog polipa ovisi o histološkom tipu i veličini polipa, ali i o broju polipa nađenih pri prvom pregledu. U oko 30% slučajeva nađu se sinkrone lezije pa endoskopski uvijek treba prikazati cijelo debelo crijevo. Sljedeća važna varijabla adenomsko-karcinomskog slijeda jest vrijeme – opći je dogovor da je razdoblje rasta > 5 godina granica kada benigni adenomi počinju svoju zloćudnu pretvorbu (6).

Prevencija – probir populacije (screening)

Primarna prevencija kolorektalnog karcinoma označava prepoznavanje i uklanjanje okolišnih i metaboličkih karcinogena, kao i medicinski nadzor nad genskim čimbenicima.

Sekundarna prevencija obuhvaća sve intervencije kojima možemo dijagnosticirati bolest u ranom – izlječivom stadiju ili dijagnosticirati premaligne lezije (polipe debelog crijeva).

Metode primarne prevencije za ovu bolest još nisu dovoljno razrađene, a odabir metoda probira u sekundarnoj prevenciji mnogo je složeniji nego za druge karcinome. Primjerice, za karcinom dojke postoji jedan standardni test probira, mamografija, koji se preporučuje određenoj dobnoj skupini žena.

S obzirom na učestalost i smrtnost te negativne statističke trendove, potpuno je razvidno da je probir opće populacije za kolorektalni karcinom ne samo opravdan već i nuždan, no unatoč brojnim studijama i dalje ostaje otvoreno pitanje najbolje strategije (1, 2, 4, 6).

Izbor metoda probira ovisi o organizacijskim i financijskim mogućnostima zdravstvene službe u nekoj zemlji.

Prvi korak u svakom preventivnom programu jest podjela populacije prema riziku od razvoja bolesti (stratificiranje populacije). U općoj populaciji prepoznajemo ove tri skupine determinirane rizikom od razvoja ove maligne bolesti:

Osobe prosječnog rizika – dob > 50 godina. Negativna osobna i obiteljska anamneza za kolorektalni karcinom ili adenome te negativna osobna anamneza za upalne bolesti crijeva (IBD);

Osobe s povišenim rizikom – kolorektalni karcinom ili adenomi u najbližoj obitelji u dobi mlađoj od 60 godina ili u dvoje ili više rođaka bez obzira na dob;

Osobe s visokim rizikom – obiteljska anamneza obiteljske polipoze – FAP-a (engl. *familial adenomatous polyposis*) ili nasljednoga nepolipoznog karcinoma – HNPCC (engl. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*) ili osobe s upalnom bolesti crijeva – posebice dugotrajnim ulceroznim kolitisom (trajanje bolesti dulje od 10 godina).

Za stratifikaciju populacije nužno je kreiranje upitnika s bodovanjem činitelja rizika od ove bolesti. Ovakve upitnike mogu primjenjivati studenti medicine i/ili liječnici primarne zdravstvene zaštite, a na osnovi njih stvara se baza podataka i određuju daljnji preventivni postupci.

Osobe prosječnog rizika ciljna su populacija Nacionalnog programa

Kako je najčešći simptom kolorektalnog karcinoma krvarenje iz tumorske lezije, osnovna metoda probira je testiranje prikrivene krvi u stolici (FOBT – *fecal occult blood test*).

Testovi koji se danas rabe temelje se uglavnom na peroksi-

dativnoj aktivnosti hemoglobina i njegovih razgradnih produkata, koji oksidiraju fenolske gvajakove spojeve i stvaraju plave boje. Ovi su testovi jednostavni i jeftini za uporabu na velikom broju osoba (*cost/benefit* analiza pozitivna) te su dobro prihvaćeni od ispitanika.

Specifičnost i senzitivnost gvajakova testa pokazuju varijacije u različitim studijama. Te razlike vjerojatno su odraz različitih populacija koje su testirane, kao i primijenjene metode za prepoznavanje neoplazije (kvalitete rada kolonoskopičara koja se mjeri njegovom sposobnošću da zamjećuje vrlo male polipe). Gvajakov test vrlo je pogodan, jer je nanoseni uzorak stabilan, kartica je praktična za slanje poštom, uzima se dovoljno uzoraka po ispitaniku, ne mijenja se ovisno o temperaturi okoline. Za razliku od toga imunotest, pri višim vanjskim temperaturama, osobito ako se šalje poštom (npr. poštanski sandučić izložen cijeli dan sunčevoj toplini) može uzrokovati lažno negativne rezultate. Ovaj test očitava se automatizirano i centralizirano, što umanjuje i gotovo uklanja subjektivnost očitavanja, ali test je znatno skuplji. Stoga je u mnogim programima drugih država i dalje gvajakov test prvi test koji se primjenjuje (1, 7).

Novost koja će najvjerojatnije ući u nacionalne programe sljedećih godina jest test određivanja izoenzima M2 piruvat kinaze u stolici (*fecal M2-PK test*). Radi se o *in vitro* testu visoke specifičnosti i senzitivnosti kojim se otkrivaju ne samo krvareće lezije već i one koje se ne prezentiraju ovim simptomom. Naime, ovaj se test koristi specifičnim metaboličkim karakteristikama proliferirajućih stanica i za nje-

govo izvođenje dovoljan je uzorak od samo 4 mg stolice. Njime se mogu prepoznati adenomi i karcinom debelog i stražnjeg crijeva senzitivnošću od 95 do 98%, što je na razini totalne kolonoskopije u ekspertnim rukama (7).

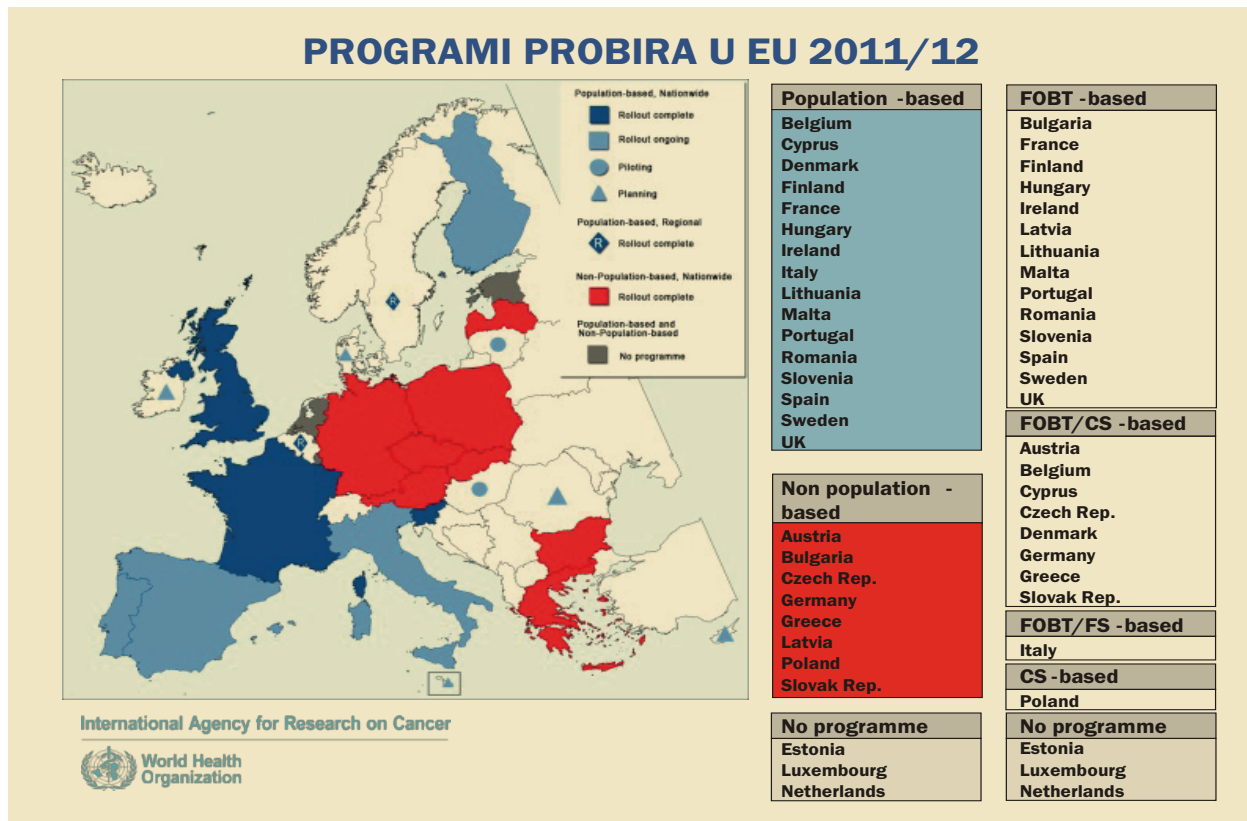
Opće preporuke niza studija i nacionalnih programa provedenih diljem svijeta pa tako i u Europskoj Uniji (slika 1) jesu da u program probira treba uključiti:

1. osobe prosječnog rizika u dobi od 50 do 75 godina treba testirati testovima na prisutnost oku nevidljive krvi u stolici svake 1 – 2 godine;
2. bolesnici s pozitivnim nalazom upućuju se na kolonoskopiju.

Osobe s povišenim rizikom, odnosno pozitivnom obiteljskom anamnezom treba testirati na isti način s time da testiranje počinje nakon navršene 40. godine života ili u dobi 10 godina mlađoj od najmlađeg slučaja razvoja bolesti u obitelji.

Sve bolesnike s otkrivenim adenomatoznim polipom ili kolorektalnim karcinomom treba kolonoskopirati u roku od godine dana nakon endoskopskog zahvata ili kirurške resekcije. Ako je nalaz uredan, sljedeća se kontrola preporučuje za 3 godine, a zatim svakih 5 godina.

Osobe s visokim rizikom (FAP, HNPCC i IBD) izlučene probirom populacije posebno se dijagnosticiraju (gensko testiranje), prate i liječe ovisno o dijagnozi.



Slika 1. Programi probira u Europskoj Uniji. Legenda: FOBT - fecal occult blood test; CS - kolonoskopija; FS - fleksibilna sigmoidoskopija

Velike europske studije pokazale su da uvođenje samo testiranja stolice na prikriveno krvarenje (FOBT) u probir vodi do smanjenja smrtnosti od kolorektalnog karcinoma od 15 do 18%.

O analizi cijena/učinkak (engl. *cost-effective*) da i ne govori-mo – prosjek uštede je od 9.950 do 13.200 eura po godini spašenog života. Prema predviđanjima na iskustvu drugih studija, ovisno koji FOBT test se izvodi, od 2 do 15% osoba u probiru će trebati kolonoskopiju (1).

Kolonoskopija kao metoda ima osjetljivost iznad 95%, pod uvjetom da je izvodi iskusan endoskopičar. Prema stan-dardima EU-a minimum za uključivanje nekog liječnika u program prevencije jest najmanje 200 učinjenih samostal-nih kolonoskopija do cekuma (totalnih kolonoskopija). Ve-oma važno pitanje je i kontrola kvalitete učinjenih kolono-skopija koja se obično izražava postotkom dijagnostičar-nih polipa čiji je promjer manji od 10 mm, kao i postot-kom polipa većih od 10 mm koji nisu dijagnosticirani tije-om pretrage.

Osim iskustva endoskopičara ovo uvelike ovisi i o kvaliteti pripreme, odnosno načinu čišćenja debelog crijeva.

Moramo biti svjesni da osim samog otkrivanja karcinoma i polipa, provođenjem ovog programa usputno se otkriva-ju i drugi uzroci kolorektalnog krvarenja kao npr. hemoro-idi, dotad nepoznata upalna bolest crijeva, divertikuli i dr. FOBT pozitivan u ovih ispitanika ne možemo smatrati laž-no pozitivnim u dijagnostičkom smislu. Također jedan bo-lesnik može imati hemoroide, ali istodobno i karcinom bi-lo gdje na kolorektumu, pa je kolonoskopija nezaobilazna za konačnu potvrdu.

Već na osnovi ovoga kratkog pregleda teoretskih i praktič-nih iskustava i spoznaja jasno je koliko je složen proces or-ganiziranja i provođenja ovakvog programa probira koji uk-ljučuje liječnike nekoliko vrsta specijalizacija i struka (1).

Nacionalni program rane dijagnostike raka debelog crijeva

u Republici Hrvatskoj službeno je započeo krajem 2007. godine, a prvi testovi odaslani su početkom 2008. godi-ne. Nositelj programa bilo je Ministarstvo zdravstva i soci-jalne skrbi do 2012. godine, a od tada nositelji postaju Hr-vatski zavod za javno zdravstvo i Ministarstvo zdravlja Re-publike Hrvatske.

U svakoj županiji zavodi za javno zdravstvo osiguravaju obavljanje testiranja na krvarenje u stolici skriveno oku. U svih pozitivnih osoba (1 pozitivan od 12 prozorčića na tri kartona) dogovara se kolonoskopija. Rabi se veoma osjet-ljiv test s granicom otkrivanja 0,2 ml krvi u 500 g stolice. Test i kratki upitnik dostavljaju se na kućne adrese svih građana u dobi od 50 do 74 godine. Svaki sudionik dužan je ispuniti upitnik i poslati ga zajedno s uzorcima stolice na daljnju analizu, a pozitivni ispitanici pozivaju se na kolono-skopski pregled u regionalne endoskopske centre.

Zbog malih sredstava uloženi u promidžbenu kampanju prva faza provođenja Nacionalnog programa, koja se sada privodi kraju, bila je opterećena slabim odazivom ispitanika te nedovoljnim postotkom ispunjenih i vraćenih testova na prikriveno krvarenje u stolici.

Odaziv na kolonoskopiju međutim bio je iznad svakog oče-kivanja te se na pregled javilo oko 70% ispitanika s pozi-tivnom prikrivenom krvlju u stolici. U oko 3% bolesnika di-jagnosticiran je karcinom debelog crijeva, dok je postotak premalignih lezija – polipa bio značajno veći. Svim ispitanici-ma učinjen je zahvat endoskopske polipektomije (ili dru-gi potrebni zahvat) te je tako izbjegnuta rizik od razvoja kar-cinoma.

Svjedoci smo da ovih dana kreće druga, redizajnirana fa-za Nacionalnog programa potpomognuta javnom kampa-njom u svim medijima.

Nakon prikupljenih iskustava prve faze primarni je cilj povećati postotak povratka testova na oko 60%, što je i osnovni prediktor uspjeha Nacionalne kampanje.

Literatura

1. ANTOLJAK N. Nacionalni program rane dijagnostike raka debelog crijeva u Republici Hrvatskoj 2008-2011. HČZ Vol 7, Broj 28, 7. listopada 2011.
2. BRKIĆ T. Metode probira u ranom otkrivanju kolorektalnog karcinoma. Knjiga sažetaka 9. godišnjeg sastanka Hrvatskoga gastroenterološkog društva, 2003:18-20.
3. BRKIĆ T, GRGIĆ M. Kolorektalni karcinom. Medicus Vol. 15, No. 1 89-97.
4. KNEŽEVIĆ S, JEREB B, POPIJAČ S, PAVLETIĆ Ž, BRKIĆ T. Prilog ranom otkrivanju kolorektalnog karcinoma hemde-ct testom. Acta Med Lug 1989;43:3-12.
5. VUCELIĆ B. Sprječavanje i rano otkrivanje kolorektalnog karcinoma. JAMA-Hr: 2003;3:327-8.
6. ČUKOVIĆ-ČAVKA S, BRKIĆ T. Polipi probavnog sustava. U: Vrhovac Božidar ; Jakšić Božidar ; Reiner Željko ; Vuce-lić Boris (ur.) Interna medicina Zagreb: Ljevak, 2008. Str. 823-8.
7. TONUS C, SELLINGER M, KOSS K, NEUPERT G. Faecal pyruvate kinase isoenzyme type M2 for colorectal cancer screening: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2012 August 14; 18(30): 4004-11.

Adresa za dopisivanje/Corresponding Address:

Prim. Tomislav Brkić, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Klinika za unutarnje bolesti
KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Primljeno/Received:

7. 1. 2013.
January 7, 2013

Prihvaćeno/Accepted:

10. 1. 2013.
January 10, 2013