

Nacionalni program ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj

Rano otkrivanje bolesti u zdravoj asimptomatskoj populaciji (probir, engl. *screening*) jedan je od načina unaprjeđenja (promocije) zdravlja te ujedno temelj epidemiologije kao struke kojoj je primarni cilj prevencija (sprječavanje) bolesti. Primarne mjere prevencije usmjerene su na sprječavanje bolesti uklanjanjem poznatih čimbenika koji utječu na porast rizika. Sekundarna prevencija ima za cilj ranu i pravovremenu dijagnostiku i liječenje, a tercijarna smanjiti ili ukloniti komplikacije i posljedice. U bolestima koje imaju relativno dugo razdoblje između početka razvoja bolesti i pojave simptoma, te ukoliko postoji adekvatan test za rano otkrivanje, moguće je i opravdano provoditi probir. Pritom test ili pregled mora, također, zadovoljavati kriterije kliničke valjanosti (odgovarajuća osjetljivost i specifičnost), a rizik od pregleda biti minimalan, tj. pretraga mora biti sigurna za pacijenta. Nadalje, kako bi svaki probir ispunio krajnji cilj – smanjenje smrtnosti te poboljšanje kvalitete života oboljelih – mora biti osigurana kvalitetna skrb i liječenje novootkrivenih bolesnika.^{1,2}

Kad je riječ o zloćudnim novotvorinama, kriterije za mogućnost rane dijagnostike putem probira zadovoljavaju samo neka sijela – rak vrata maternice i dojke u žena te rak debelog crijeva u oba spola. Uz ta sijela moguće je provoditi probir i za rak usne šupljine te pregled kože u svrhu otkrivanja melanoma.

Postoje dvije osnovne vrste programa probira: organizirani (nacionalni ili regionalni) i oportunistički. U organiziranom probiru postoje definirane procedure svih postupaka, a ciljna populacija se aktivno poziva na pregled. U suvremeno organiziranim probirima obavezno je informatičko praćenje i nadzor provedbe jer je jedino tako moguće obavljati kontinuiranu kontrolu kvalitete i poboljšanje svih faza provedbe. Oportunistički probir se za razliku od toga obavlja na zahtjev pojedinaca prema preporuci liječnika primarne zdravstvene zaštite. Takav probir ne omogućava sustavni nadzor

Program probira kao metodu ranog otkrivanja raka moguće je provoditi za rak dojke i vrata maternice u žena te rak debelog crijeva u oba spola. U Hrvatskoj se provode sva tri programa, i to na nacionalnoj razini. Kao metoda pregleda primjenjuje se pregled Papa testom za otkrivanje raka vrata maternice, visokokvalitetna mamografija za rak dojke, a test na skriveno krvarenje u stolici za otkrivanje raka debelog crijeva, kojeg slijedi kolonoskopija za osobe s pozitivnim testom. Poboljšanjem svih segmenata provedbe tih programa, uvođenjem sustavne kontrole kvalitete i edukacijom stanovništva o značaju odazivanja na preglede moguće je utjecati na smanjenje smrtnosti od tih vrsta raka. Osim toga, moguće je pridonijeti kvaliteti života oboljelih ranom i pravovremenom dijagnostikom.

**doc. dr. sc. Nataša Antoljak, dr. med.^{1,2},
Melita Jelavić, dr. med.¹, Andrea Šupe Parun, dr. med.¹**

¹Služba za epidemiologiju, Hrvatski zavod za javno zdravstvo

²Katedra za medicinsku informatiku, epidemiologiju i medicinsku statistiku, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

niti nad provedbom, niti obuhvatom, a ne može se imati uvid u kvalitetu obavljanja probira te posljedično ne može ukazati na potrebe poboljšanja. Unatoč tome, u nekim segmentima i nekim državama s dobro organiziranom primarnom zdravstvenom zaštitom oportunistički programi mogu pružiti odličnu osnovu za prerastanje u organizirani nacionalni program (npr. probir za rak debelog crijeva u Njemačkoj).

Rak vrata maternice

Unatoč svim poznatim činjenicama o uspješnoj prevenciji bolesti, u Europi još uvijek godišnje od raka vrata maternice obolijeva oko 61.000, a umire oko 28.000 žena. Jugoistočna Europa je područje najviše incidencije (dobno-standardizirana stopa 20-24/100.000 žena) i smrtnosti od raka vrata maternice u Europi.³ U Hrvatskoj se rak vrata maternice nalazi na devetome mjestu ljestvice incidencije, te na osmome mjestu ljestvice smrtnosti od raka u žena. Prema posljednjim podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), u Hrvatskoj su zabilježene 323 novooboljele žene u 2010. godini, u istoj godini od te zloćudne bolesti umrle su 132 žene. Čak 2/3 novooboljelih žena mlađe je od 60 godina, što je posebno bitno jer je to dob u kojoj žene postižu puni obiteljski i društveni potencijal.

Oportunistički probir Papa testom u Hrvatskoj se uspješno provodi od pedesetih godina prošlog stoljeća. Hrvatska posljednjih 10-ak godina ima stabilne trendove kako incidencije tako i smrtnosti od raka vrata maternice. Najveća stopa incidencije raka vrata maternice u Hrvatskoj je u dobi od 40 do 59 godina i 85+.^{4,5}

Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice usvojen je na sjednici Vlade Republike Hrvatske 15. srpnja 2010. i u skladu je s odrednicama Nacionalne strategije razvoja zdravstva koja sadržava i odrednice o prevenciji i ranom otkrivanju raka. Ciljevi Nacionalnog programa su rano otkrivanje raka vrata maternice, smanjenje rizika njegova nastanka, održavanje zdravlja i poboljšanje kvalitete života žena. U ostvarenje ciljeva potrebno je uključiti čitavu zajednicu i sve mjerodavne institucije. Program je u skladu s Rezolucijom o prevenciji i kontroli karcinoma koju je usvojila skupština Svjetske zdravstvene organizacije 2005., slijedi preporuke Vijeća EK te smjernice EU-a za kontrolu kvalitete (*European guidelines for Quality assurance in cervical cancer screening*).⁸ Usvajanjem navedenih međunarodnih dokumenata Republika Hrvatska se priključila brojnim aktivnostima i preporukama koje se poduzimaju u borbi protiv zloćudnih bolesti.

Ciljna skupina su sve žene u RH (osigurane i neosigurane) u dobi 25-64 godina. Prema popisu stanovništva iz 2011. godine u Hrvatskoj u toj dobi ima oko 1,200.000 žena. Interval probira je svake tri godine, pa je godišnji obuhvat oko 400.000 žena

Test za probir. Konvencionalni Papa test provodi se prema zadanim smjernicama ginekoloških i citoloških društava koje su u skladu s EU smjernicama.⁸ Program je počeo u studenom 2012. godine pozivanjem prvih 100.000 žena koje po evidenciji HZ-ZO-a nisu u posljednje tri godine napravile kontrolni pregled Papa testom. Nositelj Programa je Ministarstvo zdravlja, koje je imenovalo Povjerenstvo za koordinaciju provedbe programa. Tijelo ima savjetodavnu funkciju za sve poslove vezane uz organizaciju, stručno praćenje i kontrolu kvalitete te druge poslove prema uputi ministra u okviru programa probira. Institucije koje sudjeluju u provođenju programa su Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Županijski zavodi za javno zdravstvo i Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, ginekolozi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, citološki laboratoriji, liječnici opće/obiteljske medicine, patronažna služba i Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.

Rak dojke

Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u Hrvatskoj u cjelini i u svim njenim županijama rak dojke najčešće je sijelo raka u žena. U Hrvatskoj su 2010. godine zabilježene 2492 novooboljele žene. U odnosu na 1968. godinu, to je povećanje od 2,5 puta. Rak dojke je i vodeći uzrok smrti zbog raka u žena, od kojeg je 2010. godine umrlo 983 žena. Dobno-standardizirana stopa incidencije (DSSI) raka dojke za Hrvatsku 2010. godine iznosi 81,3 na 100.000, dok dobno-standardizirana stopa mortaliteta (DSSM) raka dojke za Hrvatsku iznosi 27,4 na 100.000.

Svakoj jedanaestoj ženi u Hrvatskoj trenutačno prijete rak dojke, a u sljedećim je godinama za očekivati daljnji trend porasta broja oboljelih. Broj oboljelih i umrlih žena od raka dojke raste s dobi, značajnije nakon 45. godine života.^{3,4} Nosilac Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka

dojke je Ministarstvo zdravlja RH, a o stručnim pitanjima odlučuje Povjerenstvo za organizaciju, stručno praćenje i kontrolu kvalitete Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke koje obavlja poslove vezane uz organizaciju, stručno praćenje i kontrolu kvalitete te druge poslove prema uputi ministra u okviru programa mamografskog probira.

U organizaciji i provedbi programa sudjeluju brojne institucije: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Županijski zavodi za javno zdravstvo, radiološke jedinice, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, liječnici obiteljske medicine, patronažna služba. Organizacija i osiguranje kvalitete mamografskog probira provode se prema Europskim smjernicama (*European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*), u kojima su svi aspekti precizno opisani.⁹

Ciljna skupina su žene u dobi 50-69 godina, kojih u Hrvatskoj ima oko 680.000. Interval probira je svake dvije godine, pa je godišnji obuhvat pozivanja oko 340.000 žena.¹⁰ Dijagnostička metoda za probir je visokokvalitetna mamografija. To je nezamjenjiva, slikovna dijagnostička metoda u otkrivanju malignih bolesti dojke ranih stadija. Mamografijom je moguće otkriti rak jednu do tri godine prije no što žena može napipati tvorbu, a također otkriva rak koji je premalen da bi se našao kliničkim pregledom. Unatoč njenoj izuzetnoj vrijednosti i nezamjenjivosti u otkrivanju karcinoma, važno je naglasiti da se mamografijom ne može prikazati 15-20% karcinoma dojki, posebice ukoliko se radi o dojka-ma s gustom žljezdanom strukturom.

Za označavanje mamografskih nalaza koristi se standardizirana BI-RADS klasifikacija (*Breast Imaging Reporting and Data System*) prema kategorijama 0-5 (*American College of Radiology, „Illustrated Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)“; American College of Radiology, third edition, 1998*).

U slučaju suspektne nalaza ženu o tome obavještava radiolog te se upućuje izabranom liječniku obiteljske medicine u svrhu daljnje obrade. Dokazano je da se 15-20% karcinoma ne otkrije mamografijom te žene svojim potpisom na upitniku potvrđuju da su

o tome informirane. Uz program mamografskih pregleda, preporučljivo je obavljati i klinički pregled dojki, dok samopregled može biti samo dodatna aktivnost.

Klinički pregled dojki treba biti dio zdravstvenih pregleda svake treće godine za žene do 40 godine, a nakon toga svake godine (preporuka Američkog društva za borbu protiv raka, *American Cancer Society – ACS*). Klinički pregled provode liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti između probira, kao i za žene koje neće sudjelovati u organiziranom programu probira. Važno je da svaka žena, počevši od svoje četrdesete godine života, barem jednom godišnje učini klinički pregled dojki. Kliničke preglede dojki prije četrdesete godine života preporučuje se učiniti barem jednom u tri godine, počevši od dvadesete godine, a svakako ako postoji podatak o raku dojke u srodnika po ženskoj liniji.

Samopregled dojki (od dvadesete godine života) se ne propagira, nego se samo daju preporuke o mogućim dobrobitima i ograničenjima, a žene same trebaju odlučiti hoće li ga provoditi ili ne. Treba biti svjestan i činjenice da se samopregledom ne može napipati svaki tumor, osobito ne mali. Samopregled dojki nije dovoljna metoda u ranom otkrivanju raka dojke.

Rak debelog crijeva

U Hrvatskoj se, kao i u svijetu, posljednjih desetljeća bilježi porast incidencije i mortaliteta od te bolesti. Uzrok je dijelom bolja dijagnostika i registriranje oboljelih, ali postoje mnogi drugi mogući uzroci čiju povezanost je gotovo nemoguće dokazati (prehrana, aditivi, hormoni, lijekovi, navike, prekomjerna debljina itd.).¹¹ To sijelo je u Hrvatskoj na drugome mjestu po incidenciji za 2010. g. s 3068 novodijagnosticiranih (gruba stopa 69,4/100.000) te na drugome mjestu po smrtnosti u 2011. g. s 2009 umrlih (gruba stopa 45,5/100.000). Trend incidencije i mortaliteta pokazuje stalan porast.^{3,4}

Ukoliko se rak debelog crijeva otkrije u ranoj fazi, prognoza je povoljna i petogodišnje preživljenje dostigne 97% bolesnika. Postoje znanstveno utemeljeni i višestruko praktično potvrđeni dokazi da probir za rak debelog crijeva pridonosi ranijem i

pravovremenom otkrivanju te posljedično većem preživljenju kao i boljoj kvaliteti života bolesnika. Važno je ukazati da je pri ranom otkrivanju moguće naći i polipe na debelom crijevu, koji se kolonoskopski mogu i moraju ukloniti. Tim postupkom se, uz redovite kontrole gastroenterologa, tu vrstu raka može i spriječiti, pa je to jedan od rijetkih probira koga se može uvrstiti i u primarnu prevenciju. U uporabi su uglavnom dva načina otkrivanja: prvo se pristupa testiranju stolice na okultno (skriveno, oku nevidljivo) krvarenje, a zatim se dijagnoza potvrđuje kolonoskopskim pregledom. Moguće je i odmah primijeniti kolonoskopiju, no tada je odaziv na pregled redovito niži.

Velika europska istraživanja pokazala su da uvođenje testa na skriveno krvarenje u stolici svake dvije godine tijekom 13-15 godina dovodi do smanjenja smrtnosti od kolorektalnog karcinoma za 15-18%.¹² Izuzetno je povoljan odnos cijene/koristi (engl. *cost-effectiveness*) jer je procjena uštede 9950-13.200 eura po godini spašenog života.^{13,14} Prema preporukama Vijeća Europske unije od 2. prosinca 2003. (2003/878/EZ), a temeljem znanstveno-utemeljenih činjenica, potkraj 2007. g. u Hrvatskoj je započeo Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi (sadašnje Ministarstvo zdravstva). Program je u skladu s Rezolucijom o prevenciji i kontroli karcinoma (WHA, 58.22, „*Cancer prevention and control*“), koju je usvojila Svjetska zdravstvena skupština na 58. zasjedanju u Ženevi 2005. Program je

i u skladu sa Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnoze raka debelog crijeva.¹⁵

U provedbu programa uključena je mreža Zavoda za javno zdravstvo, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, bolnice, klinike, poliklinike te timovi primarne zdravstvene zaštite. Prvi ciklus je zbog pravno-financijskih poteškoća trajao dulje (od 2008. do 2012.), a u pripremi je drugi ciklus, čiji se početak očekuje u rujnu 2013. godine u reorganiziranom obliku.¹⁶ Ciljna skupina programa probira su sve žene i muškarci u dobi 50-74 godine (oko 1,400.000 osoba), jedan ciklus pozivanja traje dvije do tri godine, kao test u probiru se koristi test na golim okom nevidljivo (skriveno) krvarenje u stolici, a za osobe koje su na testu pozitivne i kolonoskopija.

Testiranje se u prvom ciklusu provodilo tako da su sukcesivno test-kartoni za skrivenu krv u stolici poslani na kućne adrese osoba ciljane populacije. Osobe su tri dana uzastopce (tri stolice zaredom) nanosile uzorak stolice na test-kartone te ih slale u priloženoj koverti. Analiza testova se obavlja u zavodima za javno zdravstvo. Osobe s pozitivnim testom dobiju zatim poziv za kolonoskopiju s datumom i satom pregleda na kućnu adresu, upute za pripremu i kupovnicu (*vaucher*) za kolonoskopiju te Purisan granule (sredstvo za čišćenje crijeva). O pozitivnom nalazu se obavijesti izabrani liječnik obiteljske medicine, a bolesnik sam preuzima nalaz uz objašnjenje i upute liječnika u kolonoskopskoj jedinici (nakon što pristignu i patohistološki nalazi, ukoliko ih je bilo).

Ciljevi programa su otkriti rak u početnom stadiju, otkriti i ukloniti polipe debelog crijeva te time povećati mogućnost izlječenja i poboljšati kvalitetu života već oboljelih osoba. Nadalje, cilj je i unaprijediti organizaciju programa te ojačati mrežu kolonoskopskih jedinica. Sljedeći je cilj smanjiti mortalitet raka debelog crijeva za 15%, 10-13 godina nakon početka provođenja programa.¹⁷⁻¹⁹ Zadovoljavajući odaziv prema EU smjernicama je 45%, a željeni 65%. Valja napomenuti da je u nekim državama tek nakon 10 i više godina provedbe došlo do porasta na 25% odaziva, no u državama s već razvijenim znanjem populacije o korisnosti prevencije ili onima s opsežnom edukativno-promotivnom kampanjom moguće je povisiti odaziv i znatno brže.

Do kraja 2012. godine poslano je 1,414.466 testova; na županijske zavode vratilo se 251.458 povratnih pošiljaka, što je odaziv od 20,3% (prema EU smjernicama odaziv u prvom krugu zemalja koje provode program je 17,2-70,8%). U sklopu programa napravljen je više od 10.000 kolonoskopskih pregleda (78% odaziv), a otkriveno 564 osobe s rakom debelog crijeva (2,1% ili 2,1/1000 od ukupno ispravno vraćenih i očitanih testova; očekivano prema EU smjernicama 1,2-2,3/1000). Otkriveno je 4117 osoba s polipom (39% od učinjenih kolonoskopija), koji su uklonjeni. U sljedećem razdoblju planira se jačanje resursa svih uključenih u provedbu programa te trajna edukativno-promotivna kampanja u organizaciji Ministarstva zdravstva, svih zavoda za javno zdravstvo te zainteresiranih udruga bolesnika.

LITERATURA

1. Fletcher RW, Fletcher SW. Prevention. In: Fletcher RW, Fletcher SW. Clinical Epidemiology: The Essentials. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 147-63.
2. Truman BI, Teutsch MS. Screening in the Community in: Brownson RC, Petitti DB. Applied Epidemiology: Theory to Practice. New York: Oxford University Press; 1998:213-47.
3. International Agency for Research on Cancer. Globocan, 2008. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) worldwide in 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>
4. Šamija M, Strnad M, Ebling Z, Kovačić L, Znaor A. „Prijedlog Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka u Hrvatskoj“; Zagreb, 2006.
5. Znaor A i sur. Incidencija raka u Hrvatskoj 2010., Bilten br. 35, Hrvatski zavod za javno zdravstvo.
6. Nacionalni program ranog otkrivanja raka vrata maternice. Zagreb, srpanj 2010. (www.vlada.hr/hr/content/download/137168/1987615/file/69-3.pdf).
7. Protokol Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka vrata maternice, studeni 2012.

8. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J. (technical editor), von Karsa L. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg; 2008.
9. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R & von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th Edition, Luxembourg 2006
10. Protokol Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke, studeni 2012
11. Riboli E, Norat T. Cancer prevention and diet: opportunities in Europe. Public Health Nutr. 2001;4 (2B):475-84.
12. Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. BMJ. 1998;317(7158):559-65.
13. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the faecal occult blood test (hemoccult): an update. Am J Gastroenterol. 2008;103(6): 1541-9.
14. Kerr J, Engel J, Eckel R, Hölzel D. Survival for rectal

cancer patients and international comparisons. Ann Oncol. 2005;16(4):664-72.

15. Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. 1st ed. European Commission. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2010.

16. Protokol Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva, studeni 2012

17. Whitlock EP, Lin J, Liles E, et al. Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20722162>

18. Jørgensen OD, 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(1):29-32.

19. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. Gut. 2002;50(6):840-4.