

PREVENCIJA I RANO OTKRIVANJE KARCINOMA DEBELOG CRIJEVA

BISERKA BERGMAN MARKOVIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Katedra za obiteljsku medicinu i Ordinacija opće medicine „prof. prim. dr. sc. Biserka Bergman Marković, spec. obiteljske medicine“, Zagreb, Hrvatska

Karcinom debelog crijeva je globalni svjetski problem zbog svoje pojavnosti i smrtnosti. Stoga su prevencija i rano otkrivanje bolesti od iznimne važnosti. U Hrvatskoj se od 2007. provodi nacionalni program za prevenciju karcinoma debelog crijeva, međutim odaziv stanovnika je oko 18 posto, ovisno o regiji. Takav veliki javnozdravstveni i socijalni problem zahtijeva multidisciplinarni pristup u kojem imaju svoje mjesto i liječnici obiteljske medicine. Bogatstvo dobro razvijene mreže primarne zdravstvene zaštite i dostupnost liječnika obiteljske medicine svakom stanovniku Hrvatske nisu još u dovoljnoj mjeri iskorišteni, pogotovo za ovakve preventivne aktivnosti u kojima bi liječnik obiteljske medicine bio nadzor nad provedbom.

Ključne riječi: karcinom debelog crijeva, obiteljska medicina, prevencija karcinoma debelog crijeva

Adresa za dopisivanje: Prof. dr.sc. Biserka Bergman Marković, dr. med.
Albaharijeva 4
10 000 Zagreb, Hrvatska
E pošta: bbergmanmarkovic@gmail.com

EPIDEMIOLOGIJA

Karcinom debelog crijeva je globalni svjetski problem, jedna je od najčešćih zloćudnih bolesti kod oba spola (1-4). Nalazi se na trećem mjestu zloćudnih bolesti u svijetu i kod muškaraca (iza pluća i prostate) i kod žena (iza dojke i pluća), a po smrtnosti se nalazi na drugom mjestu. Pojavnost raste s dobi, počinje rasti iznad 40. godine života, da bi značajnije porasla između 50. i 55. godine, a dalje raste s godinama života geometrijskom progresijom. Razlike među spolova u zadnjim se godinama izjednačavaju i u pojavnosti i u smrtnosti.

U Hrvatskoj se kao i u svijetu bilježi porast učestalosti i smrtnosti od raka debelog crijeva. God. 1990. bila je 34,5/100.000 stanovnika da bi se za 15 godina stopa povećala na 62,5/100.000 (4). Pojednostavljeno, u Hrvatskoj se svake godine pojavi 3000 novih slučajeva bolesti, a umre oko 1500. Unatoč napretku u terapijskim metodama (kirurškim i onkološkim), stopa smrtnosti se u zadnjem desetljeću nije promijenila, što ukazuje da bi aktivnost trebala biti usmjerena na smanjenje pojavnosti bolesti u smisli primarne i sekundarne prevencije raka debelog crijeva.

Zajednički cilj zemalja Europe je programom „Strategija Europe 2020“ i „EuropaColon“ smanjiti pojavnost raka debelog crijeva ispod 15 % do 2020. Inicijativa uključuje kako prevenciju tako i poboljšanje liječenja i skrbi pacijenata s rakom debelog crijeva te harmonizaciju postupaka unutar zemalja članica (3). EuropaColon traži najveće standarde za liječenje raka debelog crijeva i podržava zahtjev Europskog foruma pacijenata (engl. *European Patients Forum*) za legitimnim pravom pacijenta na dostupnosti svim informacijama o njihovom zdravlju, načinu liječenja, kao i najboljim uvjetima skrbi svih bolesnika, posebno bolesnika s rakom debelog crijeva. Međutim, EuropaColon poziva sve pacijente i na preuzimanje odgovornosti za vlastito zdravlje prije i nakon postavljanja dijagnoze. Svaki pacijent mora znati i razumjeti svoju bolest uključujući se u liječenje zajedno sa zdravstvenim radnicima (3). Također treba imati na umu i multidisciplinarni pristup skrbi za pacijente s malignim bolestima. Europsko partnersko društvo za aktivnosti protiv raka (engl. *European Partnership Activities Against Cancer*, EPAAC) izradilo je vrlo je važan dokument o zajedničkom multidisciplinarnom pristupu i podjeli uloga objavljenom na njihovoj web stranici (5).

Zbog stalnog porasta incidencije i lošeg rezultata liječenja koji izravno ovise o ranom otkrivanju, pokrenut je i nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Hrvatskoj (6).

ETIOLOGIJA

Točan uzrok bolesti nije poznat, varira od zemlje do zemlje, varira i od čovjeka do čovjeka, međutim postoje dokazi o čvrstoj povezanosti s drugim bolestima: polip debelog crijeva, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest i druge maligne bolesti (rak gušterače dojke, jajnika i maternice). Najznačajniji čimbenici rizika za pojavu bolesti su: prehrana bogata mastima i mesom, alkohol, pušenje i nedostatna tjelesna aktivnost. Prehrana je važan čimbenik za nastanak raka debelog crijeva, no sigurna uzročno-posljedična veza nije dokazana. Svi se slažu da dijeta s dosta voća i povrća smanjuje rizik. Namirnice s većom količinom vlakana povećavaju volumen stolice i ubrzavaju peristaltiku čime se odstranjuju potencijalno opasne karcinogene tvari te se skraćuje njihov kontakt sa sluznicom debelog crijeva (7). Neke studije ukazuju na važnost prekomjerne konzumacije "crvenog" mesa, bogatog mastima i proteinima za povećani rizik razvoja zloćudne bolesti debelog crijeva dajući veliku važnost i samoj termičkoj obradi mesa u pripremi hrane. Česta upotreba roštilja, čime se na visokoj temperaturi termički obrađuju proteini i masti, mogu proizvesti potencijalno štetne supstance koje se povezuju s rizikom za nastanak raka debelog crijeva.

Kao i kod drugih zloćudnih bolesti, sumnja na rak debelog crijeva je određena i naslijeđem. Tako određene osobe naslijeđuju stanja poznata pod imenom familiarna adenomatozna polipoza (FAP) ili Gardnerov sindrom u kojima se polipi crijeva javljaju neovisno o dobi bolesnika i gotovo redovito, unatoč terapiji, dovode do razvoja zloćudne bolesti. Isto tako i određene kemikalije, kao što je klor (najčešće se koristi u procesu pročišćavanja pitke vode) može povećati rizik razvoja raka debelog crijeva. Izlaganje azbestu povezano je s učestalijom pojavom polipa debelog crijeva (8).

KLINIČKA SLIKA

Koji su simptomi s kojima se pacijenti javljaju? Klinička slika ovisi o lokalizaciji tumora i stupnju razvoja. U ranoj fazi kolorektalni karcinom nema karakterističnih simptoma. Kod lokalizacije tumora u rektumu i sigmi najčešći znaci upozorenja su: promjene u pražnjenju crijeva, uključujući i zatvor i proljev uz osjećaj nepotpunog pražnjenja. Može se javiti i krvarenje iz

rektuma, tragovi krvi u stolici ili na stolici te promjena oblika stolice (stolica kao olovka). Potrebno je obratiti pozornost bolovima u trbuhu koji nastaju prolaskom stolice kroz lijevi dio debelog crijeva jer je uži, a sadržaj u crijevu je gušći, dok je karcinom obično cirkularan. To je razlog začepljenja stolice zbog otežanog prolaza kroz suženi dio crijeva, praćenog nadimanjem. Međutim, može se javiti i učestalo pražnjenje stolice, čak i proljev. Naizmjeničnost proljeva i zatvora također je karakteristika tumora. Koji puta je simptom samo anemija nepoznatog uzroka, ali i malaksalost, gubitak apetita i pad tjelesne težine. Skrivena, nevidljiva krv u stolici prisutna je i prije pojave simptoma, ali je pacijenti ne mogu primijetiti. Stoga se pretraga stolice na nevidljivu krv radi kod svih osoba starijih od 50 godina kao dio programa za rano otkrivanje i prevenciju raka debelog crijeva. Postojanje simptoma ima određenu prognostičku vrijednost tako da je stopa preživljavanja u bolesnika sa simptomima kraća od onih koji ih nemaju (9).

DIJAGNOSTIKA

Kako ćemo postupiti pri sumnji na karcinom debelog crijeva? Kada posumnjamo na karcinom debelog crijeva liječnik obiteljske medicine (LOM) treba napraviti osim kompletnog kliničkog pregleda i digitorektalni pregled. Tim pregledom se mogu dijagnosticirati hemoroidi i/ili karcinom, ako je nisko postavljen (60 % karcinoma debelog crijeva nalazi se u njegovom završnom dijelu). Kada pacijent ima pozitivni test stolice na okultno krvarenje uz nejasnu anemiju, promjene u pražnjenju i izgledu stolice, potrebno je učiniti osnovnu obradu koja uz obiteljsku i osobnu anamnezu obuhvaća klinički pregled i osnovne laboratorijske nalaze (KKS, bilirubin, AST, ALT, kreatinin, Na, K, CRP, CEA, CA 19-9, koagulogram). Zatim je potrebno učiniti endoskopiju debelog crijeva s uzimanjem materijala za patohistološku dijagnozu (PHD), te ultrazvuk trbuha, a kasnije po potrebi i MSCT abdomena i zdjelice s gastrografinom kod neoplazmi smještenih u zdjelici (rektosigmoidni prijelaz i analni kanal). Kod pacijenta s operabilnim karcinomom debelog crijeva predlaže se i transrektalni ultrazvuk. Kada se endoskopska pretraga ne može izvesti zbog bilo kojeg razloga ili je nedovoljno jasna, može se napraviti i irigografiju odnosno virtualnu kolonoskopiju (10). Potrebno je određivanje stadija bolesti prema TNM klasifikaciji iz 2009. (tablica 1) (11). Da bi se postigla uniformnost i konzistentnost u patohistološkim izvještajima Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučila je 2003. godine histološku klasifikaciju prema postojanju tumora, limfnih čvorova (*nodes*) i metastaza. Najpoznatija i najčešće korištena klasifikacija je ona koju je 1932. godine predložio Cuthbert Dukes, a koja prati transmuralnu

penetraciju invazivnog karcinoma prema okolnom tkivu, kao i prisustvo metastaza u limfnim čvorovima (tablica 2). Originalna Dukesova klasifikacija modificirana je i dopunjena Astler-Collerovom klasifikacijom s podskupinama B1 i C1.

Tablica 1.
TNM klasifikacija karcinoma debelog crijeva

T1 – T4	Dubina invazije
N0	Limfni čvorovi negativni
N1	Metastaze u 1 – 3 limfna čvora
N2	Metastaze u više od 3 limfna čvora
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Prisutne udaljene metastaze.

T – tumor, N – nodus (regionalne metastaze), M – metasta-za (udaljene metastaze)

Tablica 2.
Odnos proširenosti karcinoma debelog crijeva i stope preživljavanja

Klasifikacija prema Dukesu	Stopa preživljavanja
A - tumor ograničen na sluznicu	80-95 %
B - tumor proširen na cijelu stijenku • B1 tumor ograničen na mukozu i submukozu • B2 tumor zahvaća i mišićni sloj	65 %
C - tumor proširen na limfne čvorove • C1 mišićni sloj i regionalni limfni čvorovi • C2 tumor probija cijelu stijenku crijeva i ovojnicu uz regionalne limfne čvorove	50 %
D - postoje udaljene metastaze	< 0 %

Tablica 3.
Ocjena proširenosti bolesti upotrebom TNM klasifikacije i kriterija prema Dukesu.

TNM 0 ili karcinom in situ	Karcinomske stanice se nalaze samo na površini debelog crijeva bez probijanja bazalne membrane
Dukes A ili TNM I	Bolest ograničena na sluznicu ili podsluznicu
Dukes B ili TNM II	Bolest se širi u mišićni sloj bez zahvaćanja limfnih čvorova
Dukes C ili TNM III	Karcinom se proširio u limfne čvorove
Dukes D ili TNM IV	Udaljene metastaze

Tumorski biljezi

Niz tumorskih biljega povezan je s karcinomom debelog crijeva, primjerice karcinoembrijski antigen (CEA), CA-19,9, CA-50 i CA-195. Njihova dijagnostička vrijednost za otkrivanje primarnog karcinoma je niska, jer se javljaju u nizu dobroćudnih stanja. Njihova se uporaba ne preporučuje pri kontroli osoba bez simptoma, ali su vrlo vrijedni nakon postavljene dijagnoze za praćenje uspjeha terapije i prognozu. Pacijenti s vrijednostima CEA većim od 5 ng/mL prije

operacije imaju lošiju prognozu. Ako se povišene vrijednosti CEA nakon operacije ne normaliziraju, to upućuje na daljnju prisutnost bolesti te zahtijeva dodatni dijagnostički postupak.

Širenje i metastaziranje karcinoma debelog crijeva i kolona

Prosječno 15-20 %, a po nekim studijama i preko 30 % pacijenata u vrijeme dijagnoze ima metastaze. Karcinom se može širiti lokalnim infiltrativnim rastom koji prelazi zid crijeva, zatim limfogenu u mezokolon i stvaranjem udaljenih metastaza, hematogeno u jetru i ostala područja, perineuralnom infiltracijom te postoperativno kod neadekvatne resekcije.

LIJEČENJE

Prije odluke o potpunom liječenju bolesnika svakako se nameće nužnost multidisciplinarnog pristupa bolesniku. Iako je danas u ranoj dijagnostici i prepoznavanju bolesti LOM neizostavna karika u lancu, njegova uloga nije dovoljno iskorištena ni u prevenciji ni ranom otkrivanju bolesti, a ni kao dio tima u zajedničkom praćenju karcinoma debelog crijeva kao kronične nezarazne bolesti. Njegova uloga bi trebala biti veća. Njegovo znanje o pacijentu, njegovoj obitelji, radnom i socijalnom okruženju, mogućnosti potpore u kontroli bolesti je od velike važnosti. Prijeoperativno je potrebno utvrditi nutritivni status bolesnika i uvesti prijeoperativnu uravnoteženu visokokaloričnu prehranu specijaliziranim pripravcima, koja se može, ako treba nastaviti i kasnije. Zašto je to potrebno prije kirurškog zahvata? S enteralnom prehranom je potrebno krenuti što ranije kako bi se sačuvala i mišićna masa i snaga tijela, što je kasnije u razvoju bolesti jako potrebno.

Kirurško liječenje

Osnovni način liječenja karcinoma debelog crijeva je kirurško odstranjenje tumora. Kirurško liječenje može biti radikalno ili palijativno, ovisno o proširenosti bolesti. LOM će svakako prije kirurškog zahvata razgovarati s pacijentom i njegovom obitelji, upoznati ga s naravi njegove bolesti te svim opcijama liječenja. Obvezan je pacijentov pristanak na operaciju i medicinske intervencije tijekom liječenja. Takav obrazac treba sadržavati osnovne informacije o prirodi bolesti, planiranom kirurškom zahvatu i mogućim komplikacijama. Nakon razgovora s liječnikom takav pristanak je uvijek lakše potpisati.

Vrste kirurških zahvata ovise o lokalizaciji samog procesa. Dije se na operacije kolona i anorektuma. Standardni kirurški postupci kod operacije kolona opisani su u tablici 4.

Tablica 4.

Osnovni kirurški zahvati kod karcinoma debelog crijeva

Lokalizacija	Operacija
Cekum	Desna hemikolektomija
Hepatalna fleksura	Proširena desna hemikolektomija
Lijenalna fleksura	Subtotalna kolektomija
Silazni kolon	Lijeva hemikolektomija
Sigmoidni kolon	Resekcija sigme ili prednja resekcija rektuma

Osim odstranjivanja dijela crijeva u kojem se nalazi tumor, potrebno je odstraniti pripadajuće krvne žile i limfnu drenažu te limfne čvorove. Sadašnja preporuka je odstranjenje i analiza 12 ili 13 limfnih čvorova (12). Danas postoji mogućnost i laparoskopskih operacija da bi mutilacija organizma bila što manja.

Kao dio kirurškog zahvata ponekad je neizbježno postavljanje stome. LOM bi o tome trebao razgovarati s pacijentom prije same operacije, bez obzira je li stoma privremeno ili trajno rješenje. Trajne stome se postavljaju u slučaju diseminacije zloćudne bolesti radi osiguranja pražnjenja stolice. Stoga liječnik obiteljske medicine bi trebao znati po lokalizaciji tumorskog procesa za mogućnost postavljanja trajne stome, dok za privremenu stomu odluku donosi kirurg pri samoj operaciji. Privremene protektivne stome nakon kirurških zahvata, bez poslijeoperativnih komplikacija mogu se zatvoriti već nakon 3-4 tjedna. Zatvaranje privremenih stoma ovisi o poslijeoperativnom tijeku, općem stanju bolesnika, podnošenju stome, planu adjuvantnog liječenja te riziku novog kirurškog zahvata. Postavljanje stome je vrlo delikatan problem za pacijenta i teško se prihvaća. LOM ima vrlo veliku ulogu u kontroli zloćudne bolesti, pogotovo ako se kirurški zahvat završi s postavljanjem stome. Potrebno je organizirati njegovateljicu za obuku pacijenta i/ili ukućana oko zbrinjavanja stome s jedne strane, ali i pobrinuti se za suportivnu ulogu liječnika da se takav izrazito zahtjevan proces promjene života završi prihvaćanjem pacijenta.

Kemoterapija

Razumije se da je prognoza to bolja što se karcinom ranije otkrije. U stadijima B i C prema Dukesu karcinom bi se mogao ponovno pojaviti. Stoga je potrebno nakon odstranjenja tumora provesti kemoterapiju. Kemoterapija podrazumijeva primjenu određenih lijekova koji uništavaju tumorske stanice te zaustavljaju njihov rast i razmnožavanje. Za razliku od kirurškog liječenja i zračenja, kemoterapija ima sustavni učinak na tijelo pa u većoj mjeri osim na tumorske stanice djeluje i na zdrave stanice, posebice one koje se brzo dijele (primjerice, na stanice koštane srži, sluznice

probavnog sustava ili vlasništva). Zbog toga se u bolesnika liječenih kemoterapijom javljaju tegobe odnosno nuspojave pri čemu su najčešće mučnina, povraćanje, čelavost i pad broja krvnih stanica. Kemoterapija je korisna i kod karcinoma završnog dijela debelog crijeva. Ovdje se kemoterapija kombinira s radioterapijom (zračenjem) (13).

Kada se primjenjuje kemoterapija?

- Bolesnici u stadiju Dukes A i TNM I ne moraju biti podvrgnuti kemoterapiji.
- Bolesnici u stadiju Dukes B i TNM II.

Kod tih bolesnika stav je individualan, upotreba kemoterapije ovisi o diferenciranosti karcinoma, o invaziji vena malignim stanicama te prijeoperativnoj koncentraciji CEA u serumu .

- Bolesnici u stadiju Dukes C, TNM III moraju biti na kemoterapiji.

Radioterapija

Ako je tumor velik, radioterapija se provodi i prije kirurškog liječenja. Radijacijska terapija je uporaba zračenja za ubijanje tumorskih stanica i smanjenje tumorske mase. Razlikuje se vanjsko zračenje (uporaba aparata izvan tijela) i unutrašnje zračenje (postavljanje izvora zračenja, radioizotopa, u tjelesne šupljine putem plastičnih cjevčica). Karcinom debelog crijeva može se liječiti vanjskim zračenjem. Nakon terapije se radi krvni test kojim se mjeri razina karcinoembrijskog antigena (CEA) zajedno s drugim pretragama kako bi se utvrdilo eventualno ponavljanje bolesti.

Liječenje biološkim lijekovima

Danas su dostupni i lijekovi koji zbog svog mehanizma djelovanja imaju i manje nuspojave od klasičnih kemoterapeutika. Spadaju u skupinu ciljane biološke terapije. To je najmodernija metoda liječenja raka crijeva, učinkovito uništava tumorske stanice s osjetno manjom štetnošću za organizam u cijelosti. Naime, tumorima su za rast potrebni kisik i hranjive tvari. Nakon što naraste do određene veličine, tumoru je potrebna vlastita mreža krvnih žila. U tome važnu ulogu ima vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) koji proizvodi sam tumor. Pod utjecajem ovog čimbenika nastaju nove žile, što može dovesti do rasta tumora i pojave metastaza. (13).

Kontrola zloćudne bolesti nakon liječenja

Cilj nadzora nakon liječenja je otkrivanje ponovne pojave bolesti dovoljno rano kako bi se provelo ponovno liječenje s uspješnim ishodom. Trenutni protokol

obično uključuje redovite kliničke preglede, laboratorijske testove, radiološka snimanja i mjerenje razine karcinoembrijskog antigena (CEA). Ne postoji suglasje medicinskih stručnjaka o najboljem protokolu kontrole te se još ne zna jesu li sve navedene medicinske pretrage, s obzirom na njihovu agresivnost i visoku cijenu, uistinu potrebne. Četiri od pet randomiziranih istraživanja koja su usporedila intenzivan nadzor s rjeđim testiranjem nisu dokazala prednost intenzivnog nadzora te poboljšanje ukupnog preživljenja. Intenzivna testiranja su skupa i ne dovode do poboljšanja kvalitete života. Kako bi se riješilo dvojbu provode se daljnja istraživanja.

RASPRAVA

Kao osnovni razlog za kontinuirano visoku smrtnost u RH navodi se činjenica kako je u trenutku dijagnosticiranja manje od 10 % svih karcinoma debelog crijeva lokalizirano samo na stijenku crijeva, a preživljavanje ovisi o proširenosti tumora (tablica 3). Stoga je rana prevencija karcinoma debelog crijeva i njegovo rano otkrivanje prioritet. Problem karcinoma debelog crijeva je globalnih razmjera u čije se rješavanje trebaju uključiti svi segmenti zdravstvene zaštite: od primarne zdravstvene zaštite i obiteljskih liječnika i patronažne službe do javno-zdravstvenih aktivnosti za rano otkrivanje probirom i za edukaciju pacijenata. Specijalisti kliničari (gastroenterolozi, abdominalni kirurzi i onkolozi) trebaju biti organizirani za zdravstvene aktivnosti nakon što se utvrdi pozitivan hemokult test vezano za daljnju dijagnozu i liječenje. Dakle, trebaju biti uključeni svi aspekti zdravstva od medicinskih i etičkih do socioekonomskih, jer rješenje tog globalnog problema leži i ima potencijalno rješenje u boljoj organizaciji zdravstvene skrbi, osmišljavanju i provođenju preventivnih programa i programa probira ("screening"), te edukaciji stručne i opće populacije.

Prevenција i rano otkrivanje karcinoma debelog crijeva

Prema brojnim istraživanjima iz zemalja s dugogodišnjom provedbom programa, te meta-analizi *Cochrane Evidence Based Medicine*, provedba programa primjenom testa otkrivanja nevidljivog krvarenja u stolici u ranom otkrivanju raka debelog crijeva dovodi do smanjenja stope smrtnosti od 18 % do 33 % tijekom 13 godina. Testiranje stolice jednom godišnje sprječava nastanak karcinoma u 18-33 % osoba, sigmoidoskopija svakih 5 godina u 34-55 %, a kolonoskopija svakih deset godina u 75 % osoba (6).

Ovo su opće preporuke niza studija koje se koriste u Hrvatskoj (14):

- Neovisno o prisutnosti ili odsutnosti simptoma, svaka bi osoba u dobi od 50 do 74 godina u Hrvatskoj trebala učiniti test na nevidljivo, skriveno krvarenje. Međutim, postoji niz ograničenja kako bi taj test imao veću specifičnost i senzitivnost. Pacijenta je neophodno potrebno upozoriti da određenu hranu (posebno voće, povrće i crveno meso) ne bi smjeli uzimati i do tri dana prije testiranja. Senzitivnost je oko 50–60 % za jednokratnu upotrebu, ali ako se upotrebljava svake godine, povećava se na 90 %. Smanjena senzitivnost vodi prema velikom broju lažno negativnih rezultata što je opasno, dok loša strana lažno pozitivnih rezultata vodi k nepotrebnim dodatnim pretragama.
- Stoga je taj test u nekim zemljama zamijenjen s enzim-imunokemijskim testiranjem stolice što detektira hemoglobin specifičnim tehnikama i/ili DNA analizom stolice na karcinom debelog crijeva (13).
- Idealno bi bilo kombinirati obje tehnike i u slučaju pozitivnog nalaza pristupa se kolonoskopiji/ fleksibilnoj sigmoidoskopiji.
- Fleksibilna sigmoidoskopija direktno omogućava uvid u 60 cm sluznice debelog crijeva počevši od anusa. Pretraga je specifična za polipe i karcinome i omogućava resekciju polipa u istom aktu. Dok je specifičnost vrlo velika (98 % do 100 %), senzitivnost je mala (35-70 %). Kako više od 95 % karcinoma debelog crijeva nastaje iz polipa, kontrola polipa ima sve veću važnost i to ne samo kod nasljedne familijarne adenomatozne polipoze (FAP).
- Kolonoskopija pruža uvid u cijelo debelo crijevo, s velikom i specifičnošću i senzitivnošću (više od 95 %). U slučaju pozitivnog nalaza na okultno krvarenje u stolici nužna je daljnja dijagnostička obrada, fleksibilna sigmoidoskopija ili optička kolonoskopija.

Međutim nije svugdje na svijetu tako. U nekim razvijenim zemljama ipak preporučuju odraslim osobama starijim od 50 godina koji su prosječnog rizika za karcinom debelog crijeva, uz test na okultno krvarenje jednom godišnje i kolonoskopiju uz interval probira od 10 godina i/ili fleksibilnu sigmoidoskopiju u intervalima od 5 godina, zatim virtualnu kolonoskopiju i/ili klizmu dvostrukog kontrasta (irigografija). Na izbor tih dodatnih testova utječu prednosti, štete i dostupnost specifičnog testa kao i sklonosti pacijenta. Primjerice, prema preporukama *WHO Gastroenterology Organization* za rano otkrivanje karcinoma debelog crijeva trebalo bi se učiniti pregled kolonoskopijom, ako je bilo tko u bližjoj obitelji imao dijagnosticiran karcinom debelog crijeva već sa 40 godina. Prema njihovim smjer-

nicama (zahvaćena populacija su muškarci i žene u dobi od 50 do 74 godina života s uobičajenim rizikom za razvoj raka debelog crijeva), fleksibilna sigmoidoskopijska i/ili kolonoskopijska su osnovne dijagnostičke metode zbog svoje detaljnosti, dostupnosti, sigurnosti i mogućnosti brzog izvođenja, što omogućuje lakše uočavanje, praćenje i liječenje promjena na sluznici debelog crijeva. Rizici kolonoskopije su krvarenje, perforacija crijeva i negativne reakcije u vezi s pripremanjem za postupak (15).

Smjernice *American College of Gastroenterology* iz 2000. godine, potvrđuju kolonoskopiju kao metodu izbora kod svih starijih od 50 godina, jednom u deset godina (u crnaca počevši od 45 godine života), a fleksibilnu sigmoidoskopiju samo kao alternativu (15). *American College of Physicians* je sažeo sve smjernice izdate od *American Cancer Society* (ACS), *U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* (USMSTF) i *American College of Radiology* (ACR). U svojim preporukama preporučuju individualiziranu procjenu rizika za karcinom debelog crijeva kod svih odraslih, preventivne aktivnosti za sve starije od 50 godina, a rizične starije od 40 godina (ili deset godina ranije nego je najmlađem članu obitelji dijagnosticiran karcinom debelog crijeva). Probir se temelji na testu stolice na okultno krvarenje (jednom godišnje) i fleksibilnoj sigmoidoskopiji (svakih 5 godina) i/ili optičkoj kolonoskopiji (svakih 10 godina). Liječnik će odrediti koja vrsta probira je adekvatna pacijentu s obzirom na rizik koji ima. Nakon 75. godine života takav se probir kolonoskopijom treba prestati raditi zbog veće opasnosti od komplikacija nego koristi od pretrage (17). Osim toga, nema znanstvenih dokaza da bi češća upotreba tih pregleda u preventivnom smislu smanjila smrtnost povezanu s karcinomom debelog crijeva (18). Oko 60 % odraslih Amerikanaca u dobi od 50 godina i stariji sudjeluju u takvom probiru, što ACP smatra nedovoljno dobrim odazivom, jer je učinkovitost probira znanstveno dokazana. Rizici kolonoskopije su krvarenje, perforacija crijeva i negativne reakcije u vezi s pripremanjem za postupak.

Hrvatski Nacionalni program prevencije raka debelog crijeva

Od listopada 2007. godine u Hrvatskoj se provodi Nacionalni program za rano otkrivanje karcinoma debelog crijeva. Ciljna populacija su osobe između 50 i 75 godina s uobičajenim rizikom za razvoj karcinoma debelog crijeva. Osnovni su ciljevi programa smanjenje smrtnosti kao posljedice ove bolesti za 15 %, obuhvaćanje najmanje 60 % ciljane populacije, obuhvaćanje najmanje 75 % visokorizične populacije do 2015. godine, te produljenje preživljavanja oboljelih uz poboljšanje kvalitete njihova života. Probir se sastoji od testiranja na okultno krvarenje u navedenoj skupi-

ni ljudi. Poziv je upućen 1,056,694 osobi, a pozivu se odazvalo 210.232 (19,9 %). Pozitivnih nalaza stolice na nevidljivu krv bilo je 12, 477 (6,9 %) što je na granici očekivane vrijednosti prema Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete u probiru i dijagnozi karcinoma debelog crijeva, Smjernice Europske unije (engl. *European Guidelines for Quality Assurance in CRC Screening and Diagnosis [European Union (EU) Guidelines]*). Kolonoskopiju je napravilo 8541 (66 %) osoba koje su imale pozitivan nalaz na skrivenu krv, a probir je identificirao 472 osobe (5,5 od kolonoskopiranih), 3,8 % od test pozitivnih osoba i 0,26 % od svih osoba u probiru (19). Stoga je potrebno napraviti organizacijske promjene u izvođenju Nacionalnog programa za karcinom debelog crijeva prema uključivanju liječnika obiteljske medicine i patronažne sestre u program. Tako bi se omogućilo da liječnik obiteljske medicine koji je u neposrednom kontaktu sa svojom populacijom kontrolira predaju testova i vraćanje napravljenog uzorka.

ZAKLJUČAK

Ovo je samo mali uvod u veliku problematiku karcinoma debelog crijeva u našoj zemlji. Iako u Europi više od desetak zemalja provodi Program prevencije karcinoma debelog crijeva, Hrvatska je jedna od njih, ali rezultati u ovih osam godina nisu ni malo zadovoljavajući. Učestalost smrtnosti od karcinoma debelog crijeva je u porastu te je potreban smisleni, sustavni multidisciplinarni pristup tom problemu u koji će biti uključeni i obiteljski liječnici. I u ranom otkrivanju i u prevenciji karcinoma debelog crijeva potrebno je povezati javno-zdravstvene akcije s obiteljskom medicinom, patronažnim sestrama i specijalistima kliničarima. Tada bi odaziv bio neusporedivo veći, jer bi u provedbi i praćenju provedbe aktivno sudjelovala obiteljska medicina. Tada bi odaziv bio neusporedivo veći, jer bi nadzor nad izvođenjem preuzela obiteljska medicina. Za tu aktivnost bogatstvo mreže i dostupnosti LOM nije iskorišteno na pravi način.

L I T E R A T U R A

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155, 2002.
2. Berrino F, De Angelis R, Sant M i sur. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 773-83.
3. <http://www.europacoln.com/politicalactivities.php?Action=Politicalactivities>. Posjećeno 02.11.2015

4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis 2014. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2014.
5. <http://www.epaac.eu/news/351--policy-statement-on-multidisciplinary-cancer-care>.
6. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24; (1): CD001216 Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Haemoccult.
7. Bresalier RS. Malignant neoplasms of the large intestine. U: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006,2759-810.
8. <http://mesotheliomachemotherapyguide.net/cancer-asbestos-mesothelioma/>. Posjećeno 11. 1. 2016.
9. Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten years follow up after one-stage curative surgery. Dis Colon Rectum 2001; 44: 234-50.
10. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): 70-7.
11. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A. AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer-Verlag; 2002.
12. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population based study. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 219-25.
13. <http://hlpr.hr/rak/vijest/rak-debelog-crijeva>. Posjećeno 21.11.2015.
14. Vucelić B. Sprječavanje i rano otkrivanje kolorektalnog karcinoma. JAMA-Hr: 2003; 3: 327-8.
15. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/colorectal-cancer-screening>. Posjećeno 21.11.2015.
16. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. Colorectal Cancer Screening. Am J Gastroenterol 2009; 104: 739-50.
17. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. Ann Intern Med 2010; 153: 194-9.
18. Goodwin JS, Singh A, Reddy N, Riall TS, Kuo YF. Overuse of screening colonoscopy in the Medicare population. Arch Intern Med 2011; 171: 1335-43.
19. Katičić M, Antoljak N, Kujundžić M i sur. Results of National Colorectal Cancer Screening Program in Croatia (2007-2011). World J Gastroenterol 2012; 18: 4300-7.

SUMMARY

PREVENTION AND EARLY DETECTION OF COLORECTAL CANCER

B. BERGMAN MARKOVIĆ

University of Zagreb, School of Medicine, Andrija Štampar School of Public Health, Department of Family Medicine and Biserka Bergman Marković Family Medicine Office, Zagreb, Croatia

Colorectal cancer is a global problem worldwide because of its very high prevalence and mortality. Therefore, prevention of colorectal cancer and its early diagnosis is of great importance. In Croatia, the National Program for Colorectal Cancer has been carried out since 2007; however, the rate of response was about 18 percent, depending on the region. Such a great public health and social and economic problem requires multidisciplinary approach in which family physicians have an important role. The well spread and developed network of primary health care and the availability of family physicians to each inhabitant have not been sufficiently exploited, especially for such preventive activities where family physicians could supervise program implementation.

Key words: colorectal cancer, family medicine, prevention of colon cancer