



# OPORTUNISTIČKI PROBIR RAKA DEBELOG I ZAVRŠNOG CRIJEVA U VISOKORIZIČNIH BOLESNIKA U ORDINACIJAMA OBITELJSKE MEDICINE U REPUBLICI HRVATSKOJ

Neven Ljubičić<sup>1,2,3,4,5</sup>, Goran Poropat<sup>6,7,8</sup>, Nataša Antoljak<sup>1,5</sup>, Nina Bašić Marković<sup>6,9,10</sup>,  
Vjekoslava Amerl Šakić<sup>11,12</sup>, Marko Rađa<sup>13,14</sup>, Dragan Soldo<sup>1,15,16,17</sup>, Davor Štimac<sup>1,3,4,5</sup>,  
Mirjana Kalauz<sup>1,4,5</sup>, Hrvoje Iveković<sup>4,5,18</sup>, Marko Banić<sup>1,4,5,6</sup>, Franjo Turalija<sup>5,19</sup>,  
Željko Puljiz<sup>4,5,20,21</sup> i Ivana Brkić Biloš<sup>5,22</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb;

<sup>2</sup>Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb;

<sup>3</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb;

<sup>4</sup>Hrvatsko gastroenterološko društvo, Zagreb;

<sup>5</sup>Nacionalno povjerenstvo za praćenje provedbe Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva  
Ministarstva zdravstva RH, Zagreb;

<sup>6</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka;

<sup>7</sup>Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka;

<sup>8</sup>Hrvatsko gastroenterološko društvo, Rijeka;

<sup>9</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Nina Bašić Marković, Rijeka;

<sup>10</sup>Društvo nastavnika opće-obiteljske medicine, Rijeka;

<sup>11</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Vjekoslava Amerl Šakić, Zagreb;

<sup>12</sup>Koordinacija hrvatske obiteljske medicine za preventivne programe, Zagreb;

<sup>13</sup>Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije, Split;

<sup>14</sup>Hrvatska udružba obiteljske medicine, Split;

<sup>15</sup>Dom zdravlja Zagreb-Centar, Zagreb;

<sup>16</sup>Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar", Zagreb;

<sup>17</sup>Hrvatsko društvo obiteljskih doktora Hrvatskoga liječničkog zbora, Zagreb;

<sup>18</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb;

<sup>19</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Franjo Turalija, Zaprešić;

<sup>20</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split;

<sup>21</sup>Klinički bolnički centar Split, Split;

<sup>22</sup>Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

**SAŽETAK** – Kolorektalni karcinom zloćudna je novotvorina incidencija kojega je u stalnom porastu i koja predstavlja globalni javnozdravstveni problem. U većine bolesnika ova se bolest dijagnosticira nakon 50. godine života, a rizik od njenog razvoja tijekom životnog vijeka iznosi oko 5%. Razvoj preventivnih, dijagnostičkih i terapijskih metoda rezultirao je značajnim smanjenjem smrtnosti i drugih negativnih kliničkih ishoda. Upravo zbog učinkovite metode prevencije i ranog otkrivanja ove bolesti u brojnim državama pa tako i u Republici Hrvatskoj organizirani su nacionalni programi probira i praćenja kolorektalnog karcinoma. Međutim, navedeni su programi prvenstveno organizirani za populaciju s uobičajenim, odnosno prosječnim rizikom obolijevanja od kolorektalnog karcinoma.

Adresa za dopisivanje. Prof. dr. sc. Neven Ljubičić, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska c. 29, HR-10000 Zagreb, Hrvatska  
E-adresa: neven.ljubicic@kbcsrn.hr

Visokorizične skupine obuhvaćaju osobe u kojih su endoskopski otkriveni, odnosno uklonjeni polipi debelog crijeva, osobe kirurški liječene zbog karcinoma debelog crijeva, osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom za kolorektalni karcinom, osobe oboljele od upalnih bolesti crijeva, pojedinci i obitelji s nasljednim poremećajima, odnosno genetskim mutacijama koje višestruko povećavaju rizik za razvoj ove bolesti, osobe oboljele od akromegalije te bolesnici u kojih je učinjen zahvat ureterosigmoidostomije. Preporuke za otkrivanje i praćenje visokorizičnih skupina često nisu jasno definirane, a neke od postojećih se temelje na uglavnom oskudnim znanstvenim dokazima. Opće je prihvaćeno mišljenje da bi probir u visokorizičnih skupina trebao započeti u ranijoj životnoj dobi uz kraće vremenske intervale između pojedinih pregleda. Osnovna dijagnostička metoda probira i praćenja u ovih skupina bolesnika je endoskopsko praćenje, odnosno kolonoskopija. Cilj ovoga preglednog rada je prikazati značajke navedenih rizičnih skupina i dati jasne preporuke za probir.

Ključne riječi: *Oportunistički probir; Rak debelog i završnog crijeva; Obiteljska medicina*

## Uvod

Karcinom debelog i završnog crijeva je globalni javnozdravstveni problem koji na svjetskoj razini predstavlja treće najčešće sijelo zloćudnog tumora u muškaraca i drugo u žena, dok u velikom broju zemalja Europe čini najčešće sijelo zloćudnog tumora o oba spola zajedno. U Hrvatskoj je prema podacima Registra za rak pojavnost (incidencija) u 2017. godini u oba spola bila 37,5/100.000 stanovnika<sup>1</sup>. Rizik od obolijevanja od kolorektalnog karcinoma tijekom životnog vijeka iznosi oko 5%, a većina slučajeva dijagnosticira se u osoba starijih od 50 godina. Novi terapijski pristupi poboljšali su kliničke ishode i smanjili smrtnost od ove bolesti, ali je navedeno praćeno značajnim porastom troškova liječenja<sup>2</sup>. Visoka pojavnost bolesti, dugotrajnost pretkliničke faze razvoja, poznati i izlječivi prekursori bolesti, kao i visoki troškovi liječenja te izravna povezanost smrtnosti sa stadijem bolesti čine kolorektalni karcinom prikladnom bolešću za probir na razini sveukupne populacije<sup>2</sup>.

Većina stručnih društava preporuča probir populacije s umjerenim rizikom za obolijevanje od kolorektalnog karcinoma, najčešće starijih od 50. godine života<sup>3</sup>. Osobe s povećanim rizikom kandidati su za raniji početak probira uz intenzivnije i češće praćenje. U skupinu visokorizičnih osoba ubrajaju se osobe u kojih su učinjenim kolonoskopskim pregledom utvrđeni i uklonjeni polipi debelog crijeva te osobe u kojih je provedeno kirurško liječenje karcinoma debelog crijeva, potom osobe s pozitivnom osobnom ili obiteljskom anamnezom tzv. uznapredovalih adenoma, odnosno kolorektalni karcinom, osobe koje boluju od upalne bolesti crijeva, osobe sa sindromom nasljednog nepolipoznog kolorektalnog karcinoma te osobe s genetski uvjetovanim polipoznim sindromima. Unatoč postojanju razli-

čitih načina provođenja probira danas sve dostupne smjernice i organizacije za navedene visokorizične populacije preporučuju kolonoskopiju kao osnovnu pretragu provođenja probira na kolorektalni karcinom. Fekalni imunokemijski test, a osobito DNA test predstavlja opciju testiranja visokorizičnih osoba koje nisu sklone kolonoskopiji s obzirom na relativno visoku dijagnostičku točnost (osjetljivost 93%, specifičnost 91%)<sup>3</sup>. Sažetak navedenih visokorizičnih stanja, kao i preporuke za početak probira i intervale praćenja prikazani su u tablici 1., dok su preporuke za praćenje osoba s otkrivenim polipima debelog crijeva zasebno prikazane u tablici 2.

S obzirom na to da je određeni dio kolorektalnih karcinoma u visokorizičnih skupina nasljednog tipa, odnosno posljedica specifičnih genetskih mutacija, genetsko testiranje također čini važnu sastavnicu probira i dijagnostike. Određene značajke koje upućuju na potrebu genetske analize uključuju pojavu kolorektalnog karcinoma prije 50. godine života, pozitivnu anamnezu multiplih karcinoma, osobnu i obiteljsku anamnezu suspektnu za Lynchov sindrom, otkrivanje specifičnih, tzv. *mismatch* mutacija u tkivu resektiranog tumora, prisustvo više od 10-20 adenoma kolona, prisustvo više od 3 hamartoma kolona ili 2 hamartoma tankog crijeva te članove obitelji s genetski utvrđenim nasljednim kolorektalnim karcinomom<sup>4</sup>.

## Post-postpolipektomijsko praćenje

Rizik za razvoj uznapredovalih neoplastičnih promjena debelog crijeva uvelike ovisi o nalazu početne, odnosno prethodne učinjene kolonoskopske pretrage, pri čemu se povećani rizik u bolesnika u kojih su otkriveni i uklonjeni polipi debelog crijeva definira na

Tablica 1. Sažeti prikaz stanja s povećanim rizikom za razvoj kolorektalnog karcinoma i preporuka praćenja<sup>3,20-22</sup>

Stanje	Osnovne značajke	Učestalost	Inicijalna kolonoskopija (godine)	Interval praćenja (godine)
Pozitivna obiteljska anamneza	2 oboljela u prvom srodstvu bilo koje dobi ili 1 oboljeli prije 50. godine	1/3-1/10	40	5
Upalna bolest crijeva	Ulcerozni kolitis ili Crohnova bolest sa zahvaćanjem kolona	84,3/100000	8 nakon postavljanja dijagnoze upalne bolesti crijeva	Nizak rizik = 5 Umjereni rizik = 2-3 Nizak rizik = 1
Lynchev sindrom	Dijagnoza se najčešće postavlja potvrdom specifičnih genetskih mutacija	1/300	<i>MLH1</i> , <i>MLH2</i> = 25 <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> = 35	2
Familijarna adenomatozna polipoza	≥100 kolorektalnih adenoma	1-9/100000	10-12	1
Atenuirana familijarna adenomatozna polipoza	10-99 sinkronih kolorektalnih adenoma	Nepoznato	18-25	1-2
<i>MUYTH</i> polipoza	Najčešće <100 kolorektalnih adenoma	<1/10000	20-25	1-3
Juvenilna polipoza	Višestruki hamartomi kolona i rektuma; neoplazme gornjeg dijela probavnog sustava i tankog crijeva	1/100000-1/160000	12	1-3
Peutz-Jeghersov sindrom	Hamartomatozna polipoza; mukokutane pigmentacije; ekstraintestinalne neoplazme	1/50000-1/200000	15-18	2-3
Cowdenov sindrom	Različiti broj i vrsta polipa debelog crijeva; glikogena akantoza jednjaka	1-9/1000000	15	2
Sindrom seratne polipoze	Najmanje 5 seratnih polipa proksimalno od sigmoidnog kolona (dva veća od 10 mm); seratni polipi proksimalno od sigmoidnog kolona s prvim srodnikom koji boluje od sindroma seratne polipoze; >20 seratnih polipa bilo kojih dimenzija i lokalizacije	1/2000-1/3000	40	1-3
Akromegalija	Povišena serumska koncentracija hormona rasta i inzulinu-sličnog čimbenika rasta 1	2,8-13,7/100000	40	3-5
Ureterosigmoidostomija	Kirurški zahvat kod karcinoma mokraćnog mjehura	/	10 nakon kirurškog zahvata	1

Tablica 2. Preporuke za drugu postpolipektomijsku endoskopsku kontrolu temeljem nalaza adenoma na inicijalnoj i prvoj kontrolnoj kolonoskopiji<sup>5</sup>

Inicijalni nalaz	Preporučeno razdoblje prve kontrole (godina)	Nalaz na prvoj kontroli	Preporučeno razdoblje sljedeće kontrole (godina)
1-2 tubularna adenoma <10 mm	7-10	Uredan nalaz	10
		1-2 tubularna adenoma <10 mm	7-10
		3-4 tubularna adenoma <10 mm	3-5
		adenomi ≥10 mm tubulovilozni/vilozni adenomi adenomi s visokim stupnjem displazije 5-10 adenoma <10 mm	3
3-4 tubularna adenoma <10 mm	3-5	Uredan nalaz	10
		1-2 tubularna adenoma <10 mm	7-10
		3-4 tubularna adenoma <10 mm	3-5
		adenomi ≥10 mm tubulovilozni/vilozni adenomi adenomi s visokim stupnjem displazije 5-10 adenoma <10 mm	3
Adenomi ≥10 mm Tubulovilozni/vilozni adenomi Adenomi s visokim stupnjem displazije 5-10 adenoma <10 mm	3	Uredan nalaz	5
		1-2 tubularna adenoma <10 mm	5
		3-4 tubularna adenoma <10 mm	3-5
		adenomi ≥10 mm tubulovilozni/vilozni adenomi adenomi s visokim stupnjem displazije 5-10 adenoma <10 mm	3

temelju broja i veličine utvrđenih polipa, njihove lokalizacije u debelom crijevu te histološke građe. Naravno, odgovarajuća procjena navedenog rizika, a time i preporuka za praćenje ovisi o kvaliteti i standardima učinjene kolonoskopije. U visokorizične osobe ubrajaju se bolesnici u kojih su otkrivena tri ili više adenoma ili tzv. uznapredovale neoplazme, odnosno adenomi dimenzija ≥10 mm, adenomi tubulovilozne ili vilozne histološke građe, oni u kojih je verificirana displazija visokog stupnja ili komponenta invazivnog karcinoma<sup>5</sup>. Osobe u kojih su utvrđeni isključivo hiperplastični polipi dimenzija <10 mm smatraju se u istom riziku obolijevanja od karcinoma debelog crijeva kao i osobe s urednim kolonoskopskim nalazom, dok se u skupinu s niskim rizikom obolijevanja ubrajaju osobe u kojih su endoskopski otkrivena 1 do 2 polipa tubularne histološke građe dimenzija <10 mm<sup>1</sup>. Prema podacima me-

ta-analize na 10.139 ispitanika u 8 uključenih studija rizik za razvoj metakronih adenoma je sličan kod osoba bez adenoma na inicijalnoj kolonoskopiji i osoba s 1 do 2 adenoma <10 mm i iznosi 3,3% odnosno 4,9% u 5-godišnjem razdoblju<sup>6</sup>. Nasuprot tome, u bolesnika s otkrivenim visokorizičnim adenomima kumulativni rizik tijekom 5 godina iznosio je 17,3%<sup>6</sup>.

Sukladno posljednjim objavljenim preporukama američkih stručnih gastroenteroloških udruženja i organizacija u slučaju urednog nalaza preporuča se kontrolna kolonoskopija ili primjena neke druge metode probira s odmakom od 10 godina, dok je u slučaju otkrivanja 1-2 tubularna adenoma <10 mm preporučeno kontrolno razdoblje od 7 do 10 godina<sup>5</sup>. U slučaju otkrivanja i uklanjanja 3-4 tubularna adenoma <10 mm kontrola se preporuča za 3 do 5 godina, a kod otkrivanja 5-10 tubularnih adenoma <10 mm kontrola se pre-

poruča za 3 godine<sup>5</sup>. Trogodišnja kontrola indicirana je također u slučaju otkrivanja i uklanjanja adenoma većih od 10 mm, adenoma tubulovilozne i vilozne histološke građe te adenoma s displazijom visokog stupnja<sup>5</sup>. Ako je kolonoskopijom utvrđeno više od 10 adenoma kontrola se preporuča nakon 1 godine<sup>5</sup>. U svim slučajevima tzv. komadne resekcije (engl. *piecemeal*) adenoma >20 mm preporuča se endoskopska kontrola u razdoblju od 6 mjeseci<sup>5</sup>.

U bolesnika u kojih je otkriveno do 20 hiperplastičnih polipa neovisno o lokalizaciji preporuča se kontrola u jednakom razdoblju kao za uredne nalaze, odnosno za 10 godina<sup>5</sup>. Ako su uklonjeni hiperplastični polipi dimenzija  $\geq 10$  mm kontrola se preporuča za 3 do 5 godina<sup>5</sup>. U slučaju sesilnih seratnih polipa razdoblje praćenja iznosi 5 do 10 godina ako je otkriveno 1-2 polipa, odnosno 3 do 5 godina ako je otkriveno 2-4 polipa manjih od 10 mm<sup>5</sup>. Razdoblje kontrole od 3 godine preporuča se u slučajevima otkrivanja 5-10 sesilnih seratnih polipa manjih od 10 mm, ako su dimenzija  $\geq 10$  mm ili su prisutni znakovi displazije<sup>5</sup>.

Daljnje praćenje bolesnika ovisi, naravno, o nalazu inicijalne i kontrolne kolonoskopije. Navedeni kontrolni intervali i preporuke navedeni su u tablici 2.

### Poslijeoperacijsko praćenje bolesnika liječenih od karcinoma debelog crijeva

Poslijeoperacijsko praćenje indicirano je u svih bolesnika s kolorektalnim karcinomom nakon kurativnog kirurškog liječenja i odgovarajućeg onkološkog liječenja. U osoba kirurški liječenih zbog karcinoma debelog crijeva postoji povišen rizik za razvoj metakronih karcinoma, naročito tijekom prve 2 do 3 godine nakon kirurškog zahvata<sup>7</sup>. Navedeni rizik je 1,5-2 puta veći u odnosu na opću populaciju, odnosno dugoročno iznosi 1%-2%<sup>7</sup>.

Prva kontrolna kolonoskopija preporuča se 1 godinu nakon provedenog kirurškog liječenja<sup>3</sup>. U slučaju kad su bolesnici kirurški liječeni zbog karcinoma debelog crijeva bez prethodno učinjene kolonoskopije istu je potrebno učiniti unutar 6 mjeseci od samog kirurškog zahvata<sup>7</sup>. Sljedeća kontrola, ako je poslijeoperacijski nalaz uredan, indicirana je nakon 3 godine, dok je treća kontrola u slučaju urednog nalaza indicirana nakon 5 godina<sup>7</sup>. Preporuča se prekinuti poslijeoperacijsko kolonoskopsko praćenje u dobi od 80 godina ili

ranije ako je očekivano trajanje života ograničeno su bolestima<sup>7</sup>.

### Pozitivna obiteljska anamneza

Prema postojećim smjernicama kolonoskopija u sklopu probira preporuča se prvim srodnicima oboljelih od kolorektalnog karcinoma ako su zadovoljeni kriteriji obiteljskog rizika za kolorektalni karcinom<sup>8</sup>. Navedeni kriteriji obuhvaćaju barem dva oboljela člana obitelji u prvom srodstvu bilo koje dobi ili jedan oboljeli prije 50. godine života<sup>8</sup>. Inicijalnu kolonoskopiju trebalo bi napraviti u 40. godini života ili 10 godina prije dobi najmlađeg slučaja karcinoma u obitelji<sup>8</sup>. U slučaju normalnog nalaza kontrolni pregled indiciran je u intervalu od 5 godina, dok se u slučaju nalaza polipa prate standardne smjernice za opću populaciju<sup>8</sup>.

U slučaju postojanja jednog srodnika s kolorektalnim karcinomom u drugom ili trećem koljenu rizik je oko 1,5 puta veći te se preporuča provođenje probira kao za opću populaciju, odnosno osobe s prosječnim rizikom obolijevanja<sup>3</sup>. Srodnici u drugom koljenu obuhvaćaju djedove i bake, ujake i ujne, odnosno stričeve i strine, dok treće koljeno obuhvaća pradjedove i prabake, kao i rođake.

### Upalne bolesti crijeva

Osobe koje boluju od upalne bolesti crijeva imaju povećani rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma. Rizik od obolijevanja je veći što je trajanje upalne bolesti dulje, ako se dijagnosticira u mladoj životnoj dobi te ako je upalni proces neprimjereno kontroliran, odnosno ako je riječ o teškim oblicima upalne bolesti crijeva. Učestalost obolijevanja nakon 30-godišnjeg trajanja upalne bolesti crijeva iznosi oko 18%, a povećani rizik prosječno nastaje nakon 7 godina trajanja upalne bolesti crijeva<sup>9</sup>. Poznata udruženost primarnog sklerozirajućeg kolangitisa s upalnim bolestima crijeva prema meta-analizi 16 opservacijskih studija pokazuje dodatno značajno povećanje navedenog rizika u bolesnika s ulceroznim kolitisom u odnosu na pojedince s ulceroznim kolitisom bez primarnog sklerozirajućeg kolangitisa<sup>10</sup>. Dodatno, pozitivna obiteljska anamneza neovisno povećava rizik za kolorektalni karcinom u osoba s upalnom bolesti crijeva 2 do 3 puta<sup>11</sup>.

Preporuča se učiniti inicijalnu kolonoskopiju u sklopu probira najkasnije 8 godina nakon početka bo-

lesti. Pregled bi trebao obuhvaćati sustavno uzimanje biopsija po kvadrantima sluznice kolona svakih 10 cm uz dodatno uzorkovanje vidljivih promjena sluznice. U odsutnosti rizičnih obilježja i čimbenika pregled treba ponoviti u intervalu od 5 godina<sup>12</sup>. U slučaju postojanja umjerenog rizika, odnosno ekstenzivni kolitis blagih do umjerenih upalnih promjena, postupalni polipi ili obiteljska anamneza na kolorektalni karcinom u srodnika prvog koljena starijeg od 50 godina potrebno je kolonoskopiju ponoviti za 2 do 3 godine<sup>12</sup>. U visokorizičnih bolesnika s ekstenzivnim kolitisom i teškim upalnim promjenama ili obiteljskom anamnezom za kolorektalni karcinom u srodnika prvog koljena mlađeg od 50 godina indicirana je kolonoskopija u jednogodišnjim intervalima<sup>12</sup>. U slučaju prisustva primarnog sklerozirajućeg kolangitisa gotovo sva stručna društva preporučuju kolonoskopiju jedanput na godinu neovisno o proširenosti i intenzitetu upalnih promjena te trajanju bolesti.

### Lynchev sindrom

Lynchev sindrom je najčešći sindrom nasljednog kolorektalnog karcinoma poznat još pod nazivom hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom, koji se nalazi u osnovi 2% do 4% kolorektalnih karcinoma<sup>8</sup>. Osobe koje boluju od navedenog sindroma imaju povećani rizik za razvoj niza drugih zloćudnih bolesti, a osobito su značajne po učestalosti karcinomi endometrija i želuca. Uobičajena sekvenca prijelaza adenoma u karcinom je u ove rizične skupine značajno ubrzana te prosječno vrijeme navedene transformacije iznosi oko 1,5 godinu, što je nerijetko i do 10 puta kraće od opće populacije. Životni rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma prelazi 70%, dok učestalost na populacijskoj razini iznosi 1/279<sup>3,8</sup>. Lynchev sindrom nastaje kao posljedica patogene varijante u jednom od reparacijskih gena *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* ili delecije na 3' završetku gena *EpcAM* (engl. *Epithelial Cell Adhesion Molecule*; adhezijska molekula epitelnih stanica).

Rezultati različitih programa probira i praćenja obitelji s Lynchevim sindromom ukazali su na to da je odgovarajuće praćenje ovih bolesnika rezultiralo smanjenjem incidencije kolorektalnog karcinoma za 62% i smrtnosti za 65% do 70%<sup>13</sup>. Dostupna klinička pomagala u identifikaciji bolesnika s Lynchevim sindromom obuhvaćena su tzv. Kriterijima Amsterdam II. (tablica

Tablica 3. Kriteriji Amsterdam II. za identifikaciju bolesnika s Lynchevim sindromom<sup>4</sup>

Kriteriji Amsterdam II. za Lynchev sindrom
Najmanje 3 srodnika oboljela od vrste karcinoma karakteristične za Lynchev sindrom (kolorektalni, endometriji, tanko crijevo, mokraćovod, bubreg-pijeloni); Svi navedeni kriteriji trebaju biti prisutni:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• osoba mora biti u prvom srodstvu s preostala dva oboljela</li> <li>• najmanje dvije uzastopne generacije moraju biti zahvaćene</li> <li>• dijagnoza vrste karcinoma udružene s Lynchevim sindromom u barem jednog srodnika postavljena prije 50. godine života</li> <li>• familijarna adenomatozna polipoza je isključena</li> </ul>

3.). Sukladno europskim smjernicama u nositelja mutacije *MLH1* i *MLH2* preporuča se početak probira u 25. godini života, dok se za nositelje mutacija *MSH6* i *PMS2*, s obzirom na nešto niži rizik, preporuča početak kolonoskopskog probira u 35. godini života<sup>8</sup>. Asimptomatični bolesnici s Lynchevim sindromom zahtijevaju kontrolne kolonoskopije svake 2 godine, a u slučaju neodgovarajućeg ili nepotpunog pregleda indicirano je ponoviti kolonoskopiju za 3 mjeseca<sup>8</sup>. U simptomatskih nositelja navedenih mutacija potrebno je inicijalnu kolonoskopiju učiniti i ranije od prethodno navedenih dobnih granica, odnosno intervala<sup>8</sup>.

### Nasljedni polipozni sindromi

Pravodobno otkrivanje i rano uključivanje bolesnika s nasljednim poremećajima koji povećavaju rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma zahtijeva izravno aktiviranje i suradnju liječnika obiteljske medicine i gastroenterologa. U tome pomaže nekoliko čimbenika, prvenstveno identifikacija opterećene obiteljske anamneze i specifičnih kliničkih, odnosno fizikalnih obilježja. Dodatnu potvrdu omogućavaju specifične genetske analize i potvrda prisustva određenih mutacija. Taj je pothvat zahtjevan, najvećim dijelom zbog rijetke pojave navedenih sindroma, pri čemu su od sveukupnog broja oboljelih od kolorektalnog karcinoma navedeni nasljedni sindromi odgovorni za 3% do 5% oboljelih<sup>14</sup>. Popis nasljednih polipoznih i nepolipoznih sindroma s osnovnim mutiranim genom i rizikom razvoja kolorektalnog karcinoma prikazan je u tablici 4.

Tablica 4. Kumulativni rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma u nasljednim sindromima (prema Syngal et al.<sup>16</sup>)

Sindrom	Gen	Rizik	Prosječna dob dijagnoze (godine)
Sporadični karcinomi		4,8%	69
Lynchev sindrom	<i>MLH1/MSH2</i>	M: 27-74% Ž: 22-61%	27-60
	<i>MSH6</i>	M: 22-69% Ž: 10-30% M/Ž: 12%	50-63
	<i>PMS2</i>	M: 20% Ž: 15%	47-66
Familijarna adenomatozna polipoza	<i>APC</i>	100%	38-41
Atenuirana familijarna adenomatozna polipoza	<i>APC</i>	69%	54-58
<i>MUYTH</i> polipoza	<i>MUYTH</i>	43-100%	48-50
Juvenilna polipoza	<i>SMAD4</i> <i>BMPR1A</i>	38-68%	34-44
Peutz-Jeghersov sindrom	<i>STK11</i>	39%	42-46
Cowdenov sindrom	<i>PTEN</i>	9-16%	44-48
Sindrom seratne polipoze	Nepoznato	~50%	48

M = muškarci; Ž = žene

### Familijarna adenomatozna polipoza

Familijarna adenomatozna polipoza je autosomno dominantna nasljedna bolest koju obilježava prisutnost više od 100 adenomatoznih polipa debelog crijeva. Nastaje kao posljedica mutacije gena *APC* na kromosomu 5q. U oko 25% oboljelih mutacija nastaje *de novo* te je u navedenim slučajevima obiteljska anamneza neupadna<sup>14</sup>. Bez profilaktičke proktokolektomije zapravo svi do 70. godine života oboljevaju od karcinoma debelog crijeva. Povećan je također i rizik od nastanka karcinoma dvanaesnika, koji iznosi oko 12% tijekom života te rizik od karcinoma želuca, koji je bitno manji i iznosi <1%<sup>15</sup>. Opisani su također i atenuirani oblici familijarne adenomatozne polipoze u kojih postoji manji broj sinkronih adenoma kolona, između 10 i 99, uz naglašenu proksimalnu distribuciju. Osim manjeg broja polipa, rizik za razvoj karcinoma je također manji od klasičnog oblika familijarne adenomatozne polipoze.

Probir je potrebno započeti između 10. i 12. godine života s intervalnim pregledima od 1 godine do trenutka kada se zbog broja i rizičnosti polipa ne javi potreba za kirurškim liječenjem<sup>16</sup>. Profilaktička proktokolekto-

mija najčešće je indicirana prije 25. godine života s obzirom na to da nakon navedene dobi rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma značajno raste. U slučaju odgode kirurškog liječenja zbog odluke bolesnika ili manjeg broja adenoma koji ne pokazuje znakove displazije visokog stupnja potrebno je praćenje u vidu 6-mjesečnih endoskopskih kontrola. I nakon učinjenog profilaktičkog kirurškog zahvata potrebna su jednogodišnja endoskopska praćenja s obzirom na postojeći rizik za razvoj karcinoma u ostatnoj anorektalnoj sluznici<sup>16</sup>. Navedeni rizik iznosi i do 29% u slučaju kolektomije s ileorektalnom anastomozom, dok je bitno manji pri učinjenoj proktokolektomiji s ileoanalnom vrećicom (engl. *pouch*)<sup>14</sup>.

Zbog već spomenutog rizika razvoja karcinoma gornjeg probavnog trakta preporuča se započeti endoskopsko praćenje između 25. i 30. godine u vidu ezofagogastroduodenoskopije s intervalnim kontrolama svakih 6 mjeseci do 4 godine, ovisno o rizičnim čimbenicima koji se odnose na broj, veličinu i histologiju polipa te prisustvo displazije<sup>16</sup>. Sve bolesnike trebalo bi podvrgnuti pregledu štitnjače, poželjno uz primjenu ultrazvuka jedanput na godinu.

### *Polipoza MUYTH*

Ova se mutacija u istoimenom genu nasljeđuje prema autosomno recesivnom načelu i nosi visok rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma. Učestalost je 1/10.000, a karcinomi se prezentiraju najčešće između 50. i 70. godine života<sup>3</sup>. Kolonoskopsko praćenje treba započeti između 20. i 25. godine života uz ponavljanje pretrage svake 1 do 3 godine<sup>14,15</sup>. Preporuča se također od 30. godine života započeti endoskopsko praćenje gornjeg probavnog trakta uz razdoblje praćenja od 3 do 5 godina<sup>14,15</sup>.

### *Peutz-Jeghersov sindrom*

Nasljeđuje se autosomno dominantnim putem i obilježen je razvojem hamartomatoznih polipa tankog i debelog crijeva uz pojavu mukokutanih pigmentacija, najčešće perioralnog područja i bukalne sluznice. Prilično je rijedak sindrom s učestalošću koja se procjenjuje između 1:50.000 i 1:200.000<sup>16</sup>. Prema dostupnim smjernicama endoskopsko praćenje gornjeg i donjeg dijela probavnog sustava trebalo bi započeti u kasnoj adolescenciji uz ponavljanje svake 2 do 3 godine ako je nalaz uredan<sup>17</sup>. Procjena tankog crijeva obavlja se primjenom kompjutorizirane tomografije (CT) ili magnetske rezonancijske (MR) enterografije, odnosno endoskopije videokapsulom tankog crijeva, također s intervalnim kontrolama svake 2 do 3 godine<sup>17</sup>. Zbog povećanog rizika razvoja karcinoma gušterače indicirano je učiniti MR kolangiopankreatografiju ili endoskopski ultrazvuk gušterače između 30. i 35. godine uz ponavljanje svake 1 do 2 godine<sup>17</sup>. Rizik za razvoj karcinoma dojke prelazi 50%, zbog čega je jedanput na godinu u žena od 25. godine nadalje indicirana mamografija i/ili MR dojki<sup>14</sup>.

### *Juvenilni polipozni sindrom*

Juvenilni polipozni sindrom je također hamartomatozni polipozni sindrom, a ova terminologija odnosi prije svega na vrstu polipa, a ne na životno razdoblje u kojem se javlja. Riječ je o pojavi multiplih hamartoma kolona i rektuma koji su obilježeni glatkom površinom uz naoko normalni epitel sluznice, gustu stromu i prisutnost upalnog infiltrata. Ovaj poremećaj ne smije se zamijeniti za izoliranu pojavu juvenilnih polipa u djece, gdje najčešće ne postoji nasljedna komponentna bolesti i nema povećanog rizika za razvoj zloćudne bolesti. Incidencija iznosi između 1:100.000 i 1:160.000<sup>18</sup>. Probir i praćenje obuhvaćaju endoskopski pregled gornjeg dijela probavnog sustava, tankog crijeva i kolona.

Inicijalnu kolonoskopiju i gastroduodenoskopiju trebalo bi učiniti oko 12. godine života, potom ju ponoviti svake 1 do 3 godine<sup>16</sup>. Pregled tankog crijeva obuhvaća primjenu MR ili CT enterografije, odnosno endoskopiju videokapsulom ili enteroskopiju. U slučaju nemogućnosti endoskopskog liječenja polipa ili polipima uzrokovanih simptoma indicirano je kirurško liječenje koje najčešće obuhvaća kolektomiju sa stvaranjem ileorektalne anastomoze.

### *Cowdenov sindrom*

Cowdenov sindrom je najrjeđi od tri hamartomatozna polipozna sindroma, koji obuhvaća i varijante kao što su Bannayan-Riley-Ruvalcabaov sindrom i *PTEN* hamartomatozni tumorski sindrom. Ovaj sindrom obuhvaća različit broj i vrstu polipa debelog crijeva, uključujući juvenilne polipe, adenome, ganglioneurone, lipome, upalne polipe i dr. Prisustvo navedenih polipa kolona uz glikogenu akantozu jednjaka predstavlja patognomoničnu kliničku sliku Cowdenova sindroma. Endoskopski probir za gornji i donji dio probavnog sustava indicirano je započeti u 15. godini života uz praćenje u intervalima od 2 godine<sup>16</sup>.

### *Seratni polipozni sindrom*

Seratni polipozni sindrom se prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije definira kao prisustvo  $\geq 5$  seratnih polipa proksimalno od sigmoidnog kolona, pri čemu su 2 ili više veći od 10 mm; ili bilo koji broj seratnih polipa proksimalno od sigmoidnog kolona uz prisustvo prvog srodnika sa sindromom seratne polipoze; ili  $>20$  seratnih polipa bilo kojih dimenzija<sup>16</sup>. Genetska pozadina bolesti nije utvrđena. U bolesnika koji zadovoljavaju dijagnostičke kriterije indicirano je kolonoskopsko praćenje s polipektomijom u intervalima od 1 do 3 godine<sup>16</sup>. U prvih srodnika oboljelih od ovoga sindroma preporuča se učiniti inicijalnu kolonoskopiju s 40 godina ili 10 godina prije najmlađe dobi postavljanja dijagnoze u prvog srodnika<sup>14</sup>.

### *Akromegalija*

Akromegalija je endokrinološki poremećaj obilježen povišenom serumskom koncentracijom hormona rasta i njegova tkivnog medijatora, inzulini-sličnog čimbenika rasta 1 (engl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1). U bolesnika s akromegalijom zabilježen je 2,4 puta veći rizik



od razvoja kolorektalnih adenoma i čak 7,4 puta veći rizik od razvoja karcinoma u odnosu na opću populaciju, uz sveukupnu učestalost kolorektalnog karcinoma od oko 3,7%<sup>19</sup>. Zbog toga je u ovih pojedinaca indiciran kolonoskopski probir s početkom u 40. godini života<sup>14</sup>. Intervalno razdoblje praćenja ovisno je o nalazu inicijalne kolonoskopije i aktivnosti osnovne bolesti. U slučaju otkrivanja adenoma na inicijalnoj kolonoskopiji ili povišenih vrijednosti IGF-1 praćenje se provodi svake 3 godine, dok je u slučaju urednog nalaza inicijalne kolonoskopije i urednih vrijednosti IGF-1 i hormona rasta praćenje potrebno svakih 5 do 10 godina<sup>14</sup>. Nastanak većeg broja neoplastičnih promjena u uzlaznom i poprečnom dijelu kolona zathijeva u praćenju izvođenje totalne kolonoskopije, što je često otežano u ovih bolesnika zbog povećane duljine kolona i sporije tranzicije crijevnog sadržaja, zahtijevajući intenzivniju pripremu produljenog trajanja.

### Bolesnici s ureterosigmoidostomijom

Rizik za razvoj adenoma i karcinoma povećan je u području anastomoze uretera i sigmoidnog kolona u bolesnika kod kojih je učinjen navedeni kirurški zahvat. Navedene komplikacije javljaju se u čak 24% bolesnika nakon 20 godina praćenja<sup>14</sup>. S obzirom na lokalizaciju anastomoze, u praćenju se preporuča sigmoidoskopija te je inicijalni pregled potrebno učiniti 10 godina nakon kirurškog zahvata s kontrolnim pregledima u jednogodišnjim intervalima<sup>14</sup>.

### Zaključak

Unatoč postojanju nacionalnog programa probira na karcinom debelog crijeva u Republici Hrvatskoj usmjerenog ka osobama s prosječnim rizikom obolijevanja, razvoj i provedba oportunističkog probira u visokorizičnih skupina bolesnika postaje prijeka potreba, naročito zbog općenito nedostatnog odziva ciljane populacije u

programu nacionalnog probira, slabe osviještenosti o postojanju i otkrivanju visokorizičnih osoba te također zabilježenog trenda porasta incidencije kolorektalnog karcinoma u mladih odraslih osoba tijekom posljednjih desetak godina. Pravodobno identificiranje osoba koje spadaju u visokorizične skupine i postojanje jasnih preporuka postupanja omogućilo bi liječnicima obiteljske medicine da takve bolesnike upute izravno na endoskopski pregled. Time bi se omogućio brži izravni kontakt sa specijalistom, točnije gastroenterologom, uz izbjegavanje upućivanja na nepotrebne i u ovom slučaju neindicirane preglede u sklopu nacionalnog programa probira, a sve s ciljem pravodobnog otkrivanja osoba s visokim rizikom i njihova odgovarajućeg daljnjeg praćenja sa svrhom prevencije nastanka raka debelog i završnog crijeva, odnosno otkrivanja karcinoma u ranoj fazi, sa zajedničkim ciljem smanjenja smrtnosti i poboljšanja kliničkih ishoda.

### Zabvala

Niže navedene sekcije i stručna društva uložili su velik napor i dali nemjerljiv doprinos izradi ovih smjernica:

- Sekcija za preventivne aktivnosti Hrvatskoga gastroenterološkog društva
- Endoskopska sekcija Hrvatskoga gastroenterološkog društva
- Koordinacija hrvatske obiteljske medicine
- Društvo nastavnika opće-obiteljske medicine
- Hrvatsko društvo obiteljskih liječnika
- Hrvatska udružba obiteljske medicine
- Povjerenstvo za koordinaciju provedbe Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske

### LITERATURA