

Značaj ranog otkrivanja raka debelog crijeva

Importance of early detection of colorectal cancer

Davor Štimac^{1*}, Miroslava Katičić², Milan Kujundžić³, Neven Ljubičić⁴, Goran Poropat¹, Tomislav Bokun³

SAŽETAK. Tijekom posljednjih dvadesetak godina zabilježen je značajan porast učestalosti i smrtnosti od kolorektalnog karcinoma. Unatoč stručnom i znanstvenom napretku medicine, nije se bitno promijenila činjenica da bolesnici žive dulje od pet godina. Spoznaja da je adekvatnom organizacijom zdravstvene skrbi i prevencijom moguće umanjiti ove poražavajuće podatke, potaknula je pokretanje nacionalnih programa s ciljem ranog otkrivanja karcinoma debelog crijeva. Nova saznanja na području dijagnostike i endoskopije omogućuju brže i sigurnije postavljanje dijagnoze. Osnovu liječenja čini kirurško liječenje poduprto stalnim tehničkim napretkom, a dodatnu i ne manje bitnu ulogu ima nova i sve učinkovitija kemoterapija i radioterapija. Navedene metode i saznanja ukazuju na mogućnost izlječenja sve većeg broja bolesnika i uspjeh u borbi protiv karcinoma debelog crijeva.

Ključne riječi: epidemiologija, kolorektalni karcinom, probir, rana detekcija

ABSTRACT. A significant increase in the incidence and mortality of colorectal cancer has been detected during the last twenty years. Despite the progress in medical practice and science there has been no indicative change in the 5-year survival of patients. The knowledge that an adequate health care organization and prevention can decrease these defeating data, prompted the start of national programs for early detection of colorectal cancer. New cognitions in the fields of diagnostics and endoscopy make diagnosis faster and more accurate. Surgical therapy, which is supported by constant technical progress, represents the basis of cancer treatment, while the new and more effective chemotherapy and radiotherapy have an additional and important therapeutical role. The above mentioned methods and knowledge indicate that there is a possibility in curing a large number of patients and succeeding in the struggle against colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, early detection, epidemiology, screening

¹Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka

²Gastroenterološki odjel, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

³Zavod za gastroenterologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

⁴Klinika za unutarnje bolesti, KB Sestre milosrdnice, Zagreb

Prispjelo: 20. 2. 2008.

Prihvaćeno: 9. 5. 2008.

Adresa za dopisivanje:

***Prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med,**
Zavod za gastroenterologiju,
Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka,
Tome Strižića 3, 51000 Rijeka
tel. +385 (0)51 407 149
e-mail: davor.stimac@ri.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Tijekom posljednjih dvadesetak godina zabilježen je značajan porast učestalosti kolorektalnog karcinoma (CRC) i malignih bolesti u svijetu uopće, a posebno u razvijenim zemljama zapada. Unatoč neprestanom obnavljanju znanstvenih spoznaja te dijagnostičkom i terapijskom napretku medicine, činjenica da oboljeli od kolorektalnog karcinoma žive najdulje pet godina nije se bitno promijenila. Osnovni uzrok tome je manjak preventivnih

Posljednja dva desetljeća u svijetu je zabilježen značajan porast učestalosti karcinoma probavnog trakta, od kojih najvišu incidenciju ima kolorektalni karcinom (CRC). Ovaj problem globalnih razmjera koji obuhvaća sve aspekte zdravstva, od medicinskih i etičkih do socioekonomskih, ima potencijalno rješenje koje leži u boljoj organizaciji zdravstvene skrbi, osmišljavanju i provođenju preventivnih i "screening" programa, te edukaciji stručne i opće populacije.

mjera i društvenih programa za rano otkrivanje karcinoma debelog crijeva u populaciji. Osim primarnih mjera prevencije, čija je osnovna uloga smanjenje ili čak sprječavanje djelovanja bitnih čimbenika u nastanku neoplastičnih promjena, neporecivu važnost imaju i mjere sekundarne prevencije bitne u pravovremenom otkrivanju novotvorina u ograničenom i kurativnom stadiju. U kontekstu kolorektalnog karcinoma važnost rane dijagnoze dodatno je poduprta izrazito visokim stupnjem mortaliteta od ove bolesti, ali i mogućnošću njezine redukcije.

EPIDEMIOLOGIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

U razvijenom zapadnom svijetu od ukupnog broja umrlih u jednoj godini otprilike polovicu čini smrtnost uzrokovana kardiovaskularnim bolestima, oko četvrtinu karcinomima, a preostalu četvrtinu ostalim uzrocima. Od ukupnog broja svih dijagnosticiranih karcinoma u svijetu u godini dana, karcinomi probavnog trakta su na vodećoj poziciji, a

među njima najvišu incidenciju ima kolorektalni karcinom. Ovi podatci čine karcinom debelog crijeva jednim od vodećih zdravstvenih problema, kako u svijetu tako i u Hrvatskoj¹.

U našoj domovini CRC je na drugom mjestu među svim karcinomima po broju dijagnosticiranih slučajeva; u muškaraca odmah iza karcinoma traheje, bronha i pluća, a kod žena iza karcinoma dojke. Tablica 1 prikazuje brojnost, incidenciju i smrtnost od kolorektalnog karcinoma u Hrvatskoj u 2005. godini².

Situacija u svijetu nešto je drugačija. Podatci za 2002. godinu navode oko milijun novih bolesnika s kolorektalnim karcinomom, te rangiraju CRC na četvrto mjesto u muškaraca i treće u žena među svim dijagnosticiranim karcinomima. Iste godine smrtnost od CRC-a bila je dvostruko manja od incidencije, što CRC svrstava u karcinome s relativno dobrom prognozom, zavisno o stadiju proširenosti u trenutku postavljanja dijagnoze³.

Općenito u podlozi većine bolesti, pa tako i CRC-a, nalaze se genetički i negenetički (okolišni) čimbenici, čija kompleksna interakcija može rezultirati neoplastičnom transformacijom stanica i dovesti do bolesti. Znanstvena javnost danas vjeruje da se 70-80% slučajeva CRC-a može objasniti okolišnim čimbenicima, tj. kulturološkim i socijalnim razlikama koje proizlaze iz stila života, navika, prehrane itd⁴. To u teoriji znači da bi se smrtnost uvelike mogla smanjiti promjenom životnih i prehrambenih navika.

Od preventabilnih rizičnih čimbenika spominju se prehrana bogata mastima životinjskog podrijetla, povećana konzumacija mesa (naročito crvenog), heterociklički amini (u prženim jelima i jelima s ražnja i roštilja), smanjena tjelesna aktivnost, prekomjerna tjelesna težina, pušenje te konzumacija alkoholnih pića³⁻⁵. Rizični faktori na koje se ne može utjecati su dob, prethodno preboljeli kolorektalni adenomi ili CRC, prisutnost različitih polipoznih sindroma u obitelji, pozitivna obiteljska anamneza za kolorektalni karcinom,

pozitivna obiteljska i osobna anamneza za upalne bolesti crijeva⁵.

Nasuprot rizičnim nalazima se protektivni čimbenici. Spominju se mnogi, no čvrsti dokazi postoje samo za tjelesnu aktivnost te prehranu koja sadrži veće količine povrća, voća i vlaknastih namirnica. Dokazano je da su osobe koje su redovito fizički aktivne u prosjeku zdravije te rjeđe obolijevaju od kardiovaskularnih bolesti i malignoma. Povezanost redovite i dostatne fizičke aktivnosti i niže incidencije CRC-a potvrđena je kroz mnoga epi-

nička manifestacija jednog ili više simptoma (slika 1) može upućivati na prisutnost karcinoma debelog crijeva, međutim bolesnici mogu biti i potpuno asimptomatski^{12,13}. U tom slučaju jedini način otkrivanja bolesti jest kolonoskopija kao dijagnostička metoda probira. Postojanje simptoma nosi određenu prognostičku vrijednost, tako da simptomatski bolesnici imaju kraće preživljavanje u okviru od pet godina od asimptomatskih (49:71 mj.)¹⁴. Kolonoskopski pregled (slika 2 i 3), uz biopsiju i patohistološku analizu uzoraka promijenjene

Tablica 1. Brojnost, incidencija i smrtnost od kolorektalnog karcinoma u Hrvatskoj u 2005. godini
Table 1. The number, incidence and mortality of colorectal cancer in Croatia in 2005

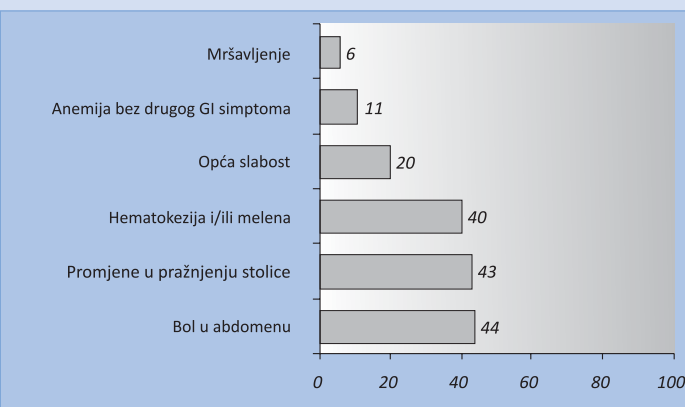
| | Ukupno | Muškarci | Žene |
|--|---------------|-----------------|-------------|
| Broj novootkrivenih CRC-a u Republici Hrvatskoj | 2 843 | 1 616 | 1 227 |
| Udio CRC-a u ukupnom broju svih novootkrivenih karcinoma | 14,1% | 14,2% | 13% |
| Incidencija novootkrivenih CRC-a na 100 000 stanovnika | 63,8 | 75,7 | 53,3 |
| Broj osoba umrlih od CRC-a u RH | 1 747 | 998 | 749 |
| Udio umrlih od CRC-a u ukupnoj smrtnosti od svih karcinoma | 13,8% | 13,4% | 14,3% |

демиолошка istraživanja⁶. Namirnice s većom količinom vlakana (povrće, voće i žitarice) povećavaju volumen stolice čime se ubrzava peristaltika, time pospješuje odstranjivanje potencijalno kancerogenih tvari i skraćuje njihov kontakt sa sluznicom probavnog trakta⁵. Za kalcij i nesteroidne anti-reumatike dokazano je protektivno djelovanje⁷⁻¹¹. Unatoč tome, dostupni znanstveni dokazi nisu dovoljno uvjerljivi da bi preporučili uzimanje istih u općoj populaciji.

Svjetska javnost prepoznala je problem kolorektalnog karcinoma, te su inicijative u smjeru smanjenja incidencije i smrtnosti pokrenute na nacionalnim razinama kao i globalno. Pozitivni pomaci u smislu smanjenja incidencije registrirani su u zemljama koje su pokrenule i uspješno provode nacionalne programe ranog otkrivanja i prevencije CRC-a, te promocije zdrave prehrane i redovite tjelesne aktivnosti.

DIJAGNOSTIKA I "STAGING" KOLOREKTALNOG KARCINOMA

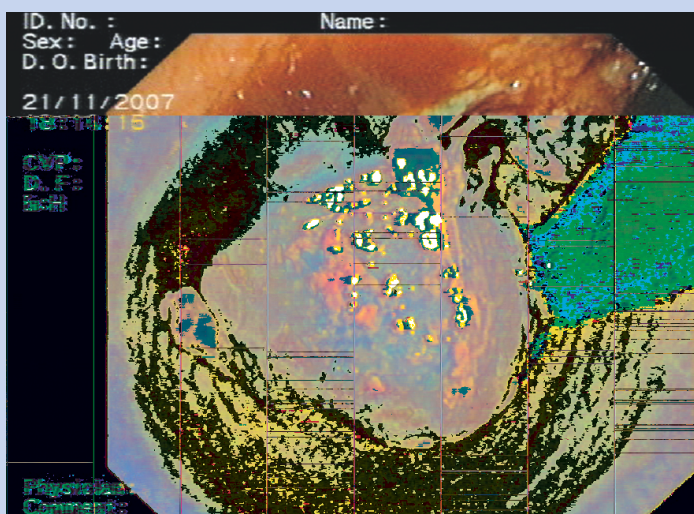
Gotovo 30–40% bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze ima proširenu metastatsku bolest. Kli-



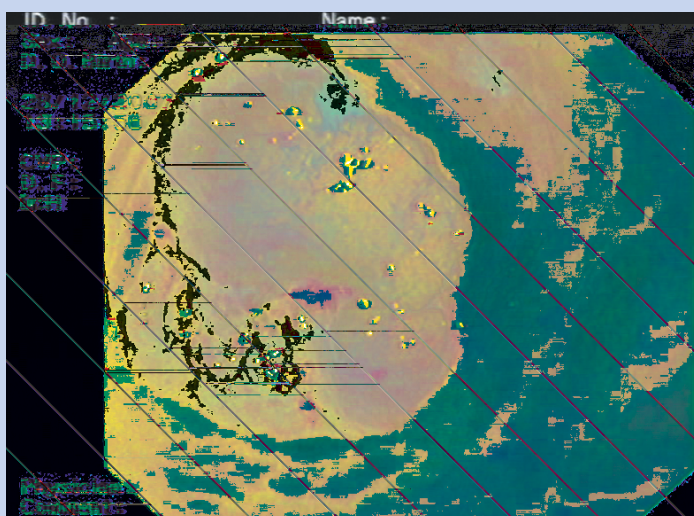
Slika 1. Učestalost inicijalnih simptoma kolorektalnog karcinoma (%)
Picture 1. Incidence of initial symptoms of colorectal cancer (%)

sluznice crijeva, predstavlja zlatni standard u dijagnostici CRC-a. Ova metoda omogućava otkrivanje promjena u ranoj fazi nastanka, u stadiju prekanceroznih lezija i karcinoma *in situ*, što tada za bolesnika praktički može značiti potpuno izlječenje. Kolonoskopija danas, naime, ne predstavlja samo dijagnostičku metodu, već omogućava direktnu interventnu proceduru u smislu odstranjenja patoloških promjena, odnosno polipek-

tomije. Uz kolonoskopiju, određenu ulogu u dijagnostici ima i irigografija, naročito u bolesnika kod kojih zbog tehničkih razloga ili odbijanja pretrage kolonoskopiju nije moguće učiniti. Nove metode poput virtualne kolonoskopije pomoću kompjutorizirane tomografije (CT) ili magnetne rezonancije (MR) još su uvijek u fazi evaluacije i istraživanja. Važnost serumskih tumorskih markera (CEA, CA 19-9) upitna je zbog njihove niske osjetljivosti i specifičnosti^{15,16}.



Slika 2. Karcinom rektuma (prikaz u retrofleksiji)
 Picture 2. Rectal cancer (retroflexion view)



Slika 3. Karcinom sigmoidnog kolona
 Picture 3. Sigmoid colon cancer

Dijagnozu maligne bolesti neizbježno prati utvrđivanje proširenosti bolesti. Stadij kolorektalnog karcinoma određuje se na temelju dvaju klasifikacijskih sustava – TNM i Dukesove klasifikacije. CT i MR su metode izbora pri utvrđivanju postojanja udaljenih presadnica (metastaza) i komplikacija tumora (opstrukcija, perforacija, nastanak fistula), dok je endoskopski ultrazvuk (EUS) vrlo značajna metoda u procjeni lokalne proširenosti tumora tj. dubine tumorske invazije stijenke crijeva, kao i procjeni zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova. Osjetljivost CT i MR u procjeni lokalne proširenosti bolesti iznosi 65-75%, odnosno 55-85%, dok za EUS ista iznosi 80-95%. Odnedavno i u Hrvatskoj dostupna pozitronska emisijska tomografija nije pokazala značajnu prednost pred CT-om. Unatoč dostupnim tehnologijama nerijetko se stadij bolesti može utvrditi tek intraoperativnim pregledom¹⁵⁻¹⁷.

ENDOSKOPIJA KAO TERAPIJSKA METODA

Karcinomi debelog crijeva se u pravilu razvijaju iz adenoma, benignih polipoznih tvorbi crijeva (slika 4). Ove lezije se kolonoskopski mogu pronaći u prosjeku u oko trećine zdrave populacije starije od 50 godina, no činjenica je da se iz svih polipa neće razviti karcinomi. Rizik je veći što su adenomi većih dimenzija, kada ih je brojačano više, kada imaju većinom viloznu građu, izraženu staničnu atipiju i displastične promjene, te, naravno, ako je riječ o već postojećem neinvazivnom karcinomu, odnosno karcinomu *in situ*¹⁸. Na veću mogućnost maligne alteracije utječe i čitav niz okolišnih čimbenika, poput vrste prehrane, pušenja, pretilosti, šećerne bolesti, nedostatne tjelesne aktivnosti itd¹⁹. Vremensko razdoblje potrebno za malignu pretvorbu adenoma traje u prosjeku oko 10 do 35 godina i upravo to razdoblje omogućava rano otkrivanje prekanceroznih lezija i njihovo liječenje.

Pozitivan nalaz malignih stanica nađe se u do 4% odstranjenih polipa kolona²⁰. Polipektomija, kao endoskopska metoda odstranjenja polipa, predstavlja elektroresekciju baze polipa pomoću omče, a pritom razlikujemo dvije osnovne vrste polipektomije – kompletnu (*“en bloc”*) i segmentalnu (*“piecemeal”*). Uz daleko najčešće primjenjivanu polipektomiju, valja spomenuti još jednu tehniku, a to je endoskopska mukozektomija. Radi se o endo-

skopskoj metodi terapijskog zbrinjavanja rano otkrivenih, površinskih novotvorina gastrointestinalnog trakta. Metoda se sastoji od potpune resekcije promijenjene sluznice kroz srednji ili duboki sloj podsluznice. Kod potpunog odstranjenja malignog polipa nužne su kolonoskopske kontrole bolesnika, i to prva nakon 3 do 6 mjeseci od samog zahvata. Svako se rezidualno tkivo pritom mora ukloniti²⁰. Navedeni postupci mogu u slučaju neinvazivnih karcinoma i karcinoma u ranom stadiju značiti metodu definitivnog izlječenja za bolesnika. Endoskopija ima vrlo važnu ulogu i kao metoda rješavanja malignih opstrukcija crijeva. Jedna od tih metoda jest ugradnja samoekspandirajućih metalnih stentova (SEMS) u lumen crijeva. Osim što služi kao metoda palijativne skrbi, SEMS omogućava i daljnju evaluaciju stadija bolesti, te planiranje daljnjeg tijeka liječenja²⁰⁻²³.

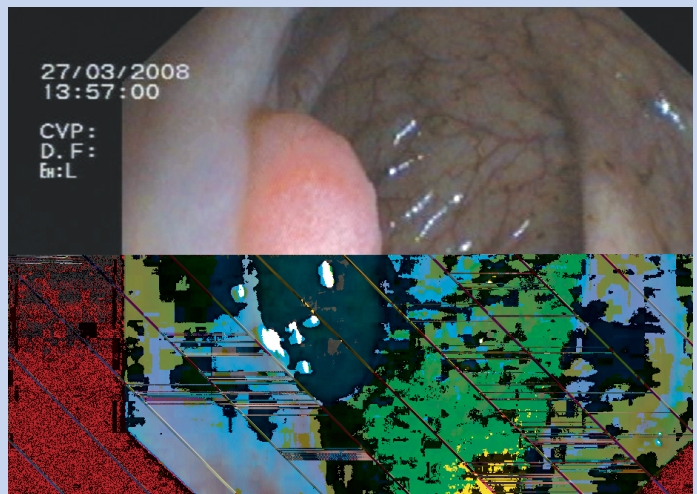
Moguća terapija malignih opstrukcija obuhvaća primjenu lasera i argon plazma koagulacije u smislu intraluminalne redukcije tumorske mase²⁴.

KIRURŠKA TERAPIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Neovisno o unapređenju endoskopskih tehnika i razvoju novih tzv. "pametnih" lijekova, uloga kirurgije u liječenju karcinoma debelog crijeva ostaje neprocjenjiva i predstavlja osnovu terapije. Između 85-90% bolesnika s karcinomom rektuma, odnosno kolona, liječi se kirurški^{25,26}.

Uz klasične operativne zahvate, danas postoji tendencija izvođenja laparoskopskih kirurških zahvata, s ciljem što manje invazivnosti i manjeg broja postoperativnih komplikacija. Vrste kirurških zahvata, odnosno resekcija, direktno su ovisne o lokalizaciji samog neoplastičnog procesa (tablica 2)²⁷. Uz samu resekciju određenog segmenta debelog crijeva nužno je i pravilno odstranjenje svih limfnih čvorova do ishodišta arterije "hranilice" resekcijskog područja. Kako bi se adekvatno odredio stadij bolesti, potrebno je analizirati minimalno dvanaest limfnih čvorova^{28,29}. Poseban problem u kontekstu kirurškog liječenja predstavlja karcinom rektuma. Uz osnovni cilj odstranjenja tumorske tvorbe i regionalnih limfnih čvorova, nužno je i očuvanje funkcije analnog sfinktera, kao i spolnih i urogenitalnih struktura i funkcija. Kirurške metode liječenja omogućavaju i potpuno izlječenje u slučaju otkrivanja bolesti u ranoj fazi

razvoja. Ova činjenica dodatno ističe važnost provođenja programa ranog otkrivanja malignoma debelog crijeva u populaciji. Ovakvim pristupom problematici značajno bi se smanjila stopa smrtnosti i komplikacija CRC-a, te bitno povećala stopa izlječenja bolesnika. Kirurške tehnike danas nisu ograničene ni u slučaju uznapredovale bolesti. Postojanjem preoperativnih kemoterapijskih i radioterapijskih protokola moguće je izazvati smanjenje tumorske mase i redukciju stadija bolesti ("downstaging", "downgrading"), te na taj način inoperabilni tumor učiniti operabilnim.



Slika 4. Polipozna tvorba u uzlaznom kolonu
Picture 4. Polyp in the ascending colon

KEMOTERAPIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Značajan napredak u terapiji kolorektalnog karcinoma prisutan je i na polju kemoterapijskog liječenja. Kemoterapija ima vrlo važnu ulogu u liječenju III. stadija karcinoma debelog crijeva, dok je njena uloga u terapiji II. stadija bolesti još uvijek upitna i kontroverzna.

Zlatni standard adjuvantnog kemoterapijskog liječenja u III. stadiju bolesti čini kombinacija 5-fluorouracila (5-FU) i leukovorina (LV), primijenjenih najčešće po protokolima Mayo Clinic i Roswell Park. Kao zamjena za tu kombinaciju danas se sve češće primjenjuje kapecitabin (Xeloda) i kombinacija ftorafura i uracila (UFT). Riječ je o peroralnim fluoropirimidinima koji se u organizmu konvertiraju u 5-FU. Dokazana je jednaka ili čak nešto

veća učinkovitost tih preparata, te značajno bolja suradnja (*"compliance"*) bolesnika, manji broj nuspojava i veća financijska isplativost^{30,31}. U svijetu se za tu indikaciju primjenjuje i oksaliplatin, što u Hrvatskoj još nije odobreno. Irinotekan se ne preporuča u adjuvantnoj terapiji III. stadija zbog manje učinkovitosti i težih nuspojava^{32,33}.

Kemoterapija ima važnu ulogu i u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma. Studije su pokazale značajno produljenje srednjeg preživljavanja ove skupine bolesnika, s prosječnih 5-6 mjeseci o-

kemoterapijska ciklusa. Značajan napredak u terapiji IV. stadija CRC-a čine novi biološki lijekovi, koji su po svom sastavu zapravo monoklonska antitijela. U navedenu skupinu spadaju bevacizumab kao blokator vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF), te cetuksimab i panitumumab kao blokatori receptora epidermalnog čimbenika rasta (EGFR). Osnovna prednost tih lijekova jest povećanje učinkovitosti standardne kemoterapije. Biološki lijekovi mogu u određenog broja bolesnika dovesti do *"downstaginga"* lezija i njihove operabilnosti. Njihov glavni nedostatak predstavlja visoka cijena³⁶.

U bolesnika s karcinomom rektuma jedina metoda izlječenja je radikalna resekcija tumora. Ona je, međutim, provediva u malog broja bolesnika, dok se u ostalih nastoji provesti neoadjuvantna kemoterapija koja bi omogućila eventualne poštedne kirurške zahvate i nastavak adjuvantnog liječenja³⁷. Adjuvantno liječenje temelji se na primjeni 5-FU/LV, odnosno kapecitabina, i to prije, tijekom i nakon radioterapije, uz napomenu da optimalan odnos još uvijek nije točno definiran. Nova istraživanja pokazuju još veću uspješnost kod primjene protokola s oksaliplatinom^{38,39}.

ULOGA RADIOTERAPIJE U LIJEČENJU KARCINOMA DEBELOG CRIJEVA

Radioterapija je odavno etablirani dio sustavnog pristupa liječenju malignih oboljenja. Njeno se djelovanje temelji na sposobnosti selektivnog uništavanja tumorskih stanica i to prvenstveno oštećenjem staničnog genskog materijala. Koristi se kako u svrhu palijativnog, tako i u svrhu radikalnog liječenja. Zbog anatomske razlike najvažniju ulogu ima u terapiji karcinoma rektuma. Kao i svaka terapija, i radioterapija ima svoje indikacije koje je potrebno poštivati, posebno zbog mogućih i potencijalno opasnih nuspojava tog oblika liječenja (tablica 3).

Palijativna radioterapija indicirana je u slučaju inoperabilnih tumora velikih dimenzija, u slučaju lokalnih recidiva bolesti, te u situacijama kad kliničko stanje bolesnika ne dopušta obavljanje kirurškog zahvata. Osnovni cilj tog vida terapije jest poboljšanje životne kvalitete bolesnika, posebno kad je riječ o ublažavanju tjelesne boli. Zračenjem se može djelovati bilo na sam primarni tumor ili na metastatske promjene u drugim organima.

Tablica 2. Temeljni zahvati u kirurgiji kolorektalnog karcinoma

Table 2. Basic procedures in surgical treatment of colorectal cancer

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

Tablica 3. Nuspojave radioterapije

Table 3. Adverse effects of radiotherapy

| Akutne | Kronične |
|--------------------------|--------------------------------|
| Mučnina | Stalne proljevaste stolice |
| Proljev | Proktitisi |
| Bolovi u trbuhu | Opstrukcija tankog crijeva |
| Krvave i sluzave stolice | Krvarenje iz mokraćnog mjehura |
| Tenezmi | Inkontinencija |
| Akutni proktitis | Atrofija mokraćnog mjehura |
| Leukopenija | Perinealna i skrotalna fibroza |
| Trombocitopenija | |
| Dizurija | |

liko preživljavanje iznosi uz isključivo suportivnu terapiju, do 20-24 mjeseci uz primjenu raznih kombiniranih kemoterapijskih protokola poput 5-FU/LV i irinotekan ili oksaliplatin^{34,35}. Međutim ne postoje jasne smjernice kemoterapijskog liječenja IV. stadija bolesti, pristup je individualan i temelji se na primjeni različitih kemoterapijskih protokola (FOLFIRI, FOLFOX, XELIRI, CapeOX protokoli). Praćenje i procjena terapijskog odgovora vrši se slikovnim metodama (ultrazvuk abdomena, CT abdomena i toraksa, RTG pluća) i to obično nakon svaka 2 do 3

Radikalno liječenje provodi se nakon operativnog zahvata. Prema literaturnim podatcima posljednjih 30-ak godina kombinacija navedenih oblika liječenja bitno smanjuje stopu mortaliteta i recidiva ($p < 0,001$), a statistički značajno smanjuje i petogodišnju stopu smrtnosti ($p = 0,03$)⁴⁰. Radikalna radioterapija indicirana je kod tumora dimenzija do 3 cm koji su ograničeni na stijenku crijeva, bez prodora u analni kanal i dostupni liječenju. Pritom se koristi zračenje visokih energija tijekom 5-6 tjedana kroz 20-30 frakcija pet dana u tjednu⁴¹.

Radioterapija se može provoditi preoperativno u svrhu redukcije tumorske mase i "downstaginga" tumora. Metoda je posebno djelotvorna kada je kombinirana s kemoterapijom^{42,43}. Postoperativni protokoli provode se nakon totalne resekcije tumora, te u slučajevima kada tumor zahvaća perirektalno tkivo, odnosno limfne čvorove. U II. (Duke's B; T3N0, T4N0) i III. (Duke's C; TN1-3) stadiju bolesti preporuča se kombinacija radioterapije i kemoterapije⁴⁴.

NACIONALNI PROGRAM RANOG OTKRIVANJA KOLOREKTALNIH KARCINOMA U HRVATSKOJ

Od listopada 2007. godine započeo je u Hrvatskoj nacionalni program za rano otkrivanje karcinoma debelog crijeva. Ciljna populacija obuhvaćena ovim programom su sve osobe između 50 i 75 godina s uobičajenim rizikom za razvoj kolorektalnog karcinoma. Probir se sastoji u testiranju okultnog fekalnog krvarenja (FOBT) u navedenoj skupini ljudi. Svi ispitanici s pozitivnim nalazom FOBT-a trebali bi biti podvrgnuti kolonoskopskom pregledu radi utvrđivanja uzroka krvarenja, te po potrebi biopsiji patoloških promjena sluznice i eventualnoj polipektomiji. Osnovni su ciljevi programa smanjenje smrtnosti od ove bolesti za 15%, obuhvaćanje najmanje 60% ciljne populacije, obuhvaćanje najmanje 75% visokorizične populacije do 2015. godine, te produljenje preživljavanja oboljelih uz poboljšanje kvalitete njihova života.

Program ne obuhvaća osobe s povišenim rizikom za razvoj kolorektalnog karcinoma poput osoba s pozitivnom osobnom anamnezom kolorektalnog adenoma ili karcinoma, pozitivnom obiteljskom anamnezom nasljednih polipoznih sindroma, osoba koje boluju od upalnih bolesti crijeva, te osoba čiji rođak u prvom koljenu boluje od CRC-a. Razlog tome je što u ovoj visokorizičnoj skupini program ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma mora započeti u ranijoj životnoj dobi adekvatnim i ponavljanim kontrolnim pregledima bolesnika.

Od 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 kolorektalnog karcinoma. Osnovni su ciljevi programa smanjenje smrtnosti kao posljedice ove bolesti za 15%, obuhvaćanje najmanje 60% ciljne populacije, obuhvaćanje najmanje 75% visokorizične populacije do 2015. godine, te produljenje preživljavanja oboljelih uz poboljšanje kvalitete njihova života.

ZAKLJUČAK

Ovaj kratak pregled nudi tek uvid u kompleksnu problematiku pristupa karcinomu debelog crijeva. Međutim potpuno je jasno da su promjene u tom pristupu potrebne, a pohvalno je da su u Hrvatskoj one nedavno i pokrenute, za razliku od mnogih svjetskih zemalja u kojima je to pitanje još uvijek otvoreno. Hrvatska je time postala trinaesta zemlja u Europi koja provodi nacionalni program prevencije kolorektalnog karcinoma. Kao što je na početku spomenuto, učestalost kolorektalnog karcinoma u stalnom je porastu. Uz sve dosadašnje i buduće znanstvene i stručne spoznaje, te činjenicu da je medicina utvrdila mogući način uspješne borbe protiv ove bolesti, nužno je težiti ostvarenju postavljenih ciljeva, bez obzira na postojeće financijske i organizacijske zapreke. Ovaj problem globalnih razmjera koji obuhvaća sve aspekte zdravstva, od medicinskih i etičkih do socioekonomskih, ima potencijalno rješenje koje leži u boljoj orga-

nizaciji zdravstvene skrbi, osmišljavanju i provođenju preventivnih i "screening" programa, te edukaciji stručne i opće populacije.

LITERATURA

1. World Health Organization Press Release. National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines. 2nd ed. Geneva: WHO, 2002.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj. Bilten br. 30 (2005). Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2007.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
4. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ* 2000;321:805-8.
5. Bresalier RS. Malignant neoplasms of the large intestine. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006:2759-810.
6. Ballinger AB, Anggiansah C. Colorectal cancer. *BMJ* 2007;335:715-8.
7. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Wallace K, Haile RW, Church TR, et al. Prolonged effect of calcium supplementation on risk of colorectal adenomas in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:129-36.
8. Wallace K, Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Karagas MR, Beach MA, et al. Effect of calcium supplementation on the risk of large bowel polyps. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:921-5.
9. Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:101-7.
10. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-9.
11. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:883-90.
12. Wauters H, Van Casteren V, Buntinx F. Rectal bleeding and colorectal cancer in general practice: diagnostic study. *BMJ* 2000;321:998-9.
13. Byers T, Levin B, Rothenberger D, Dodd GD, Smith RA. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:154-60.
14. Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum* 2001;44:243-50.
15. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur Radiol* 1999;9:78-84.
16. Imam K, Bluemke DA. MR imaging in the evaluation of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000;8:741-56.
17. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998;227:319-23.
18. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Stemberg SS, et al. Risk of CRC in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334:82-7.
19. Selby JV. Explaining recent decline in colorectal cancer incidence: was it the sigmoidoscope? *Am J Med* 2000;109:332-4.
20. Davila RE, Rajan E, Adler R, Egan J, Hirota WK, Leighton JA et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2005;61:1-7.
21. Simmons DT, Baron TH. Technology insight: Enteral stenting and new technology. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:365-74.
22. Binkert CA, Ledermann H, Jost R, Saurenmann P, Decurtins M, Zollikofer CL. Acute colonic obstruction: clinical aspects and cost-effectiveness of preoperative and palliative treatment with self-expanding metallic stents: a preliminary report. *Radiology* 1998;206:199-204.
23. Lo SK. Metallic stenting for colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999;9:459-77.
24. Gevers AM, Macken E, Hiele M, Rutgeerts P. Endoscopic laser therapy for palliation of patients with distal colorectal carcinoma: analysis of factors influencing long-term outcomes. *Gastrointest Endosc* 2000;51:580-5.
25. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD Jr, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer* 1996;78:918-26.
26. Beart RW, Steele GD Jr, Menck HR, Chmiel JS, Ocwieja KE, Winchester DP. Management and survival of patients in recurrent rectal cancer after resection and intraoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2002;45:585-92.
27. Posner MC, Steele GD Jr, Mayer RJ. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In: Schakelford's Surgery of the Alimentary Tract. 5th ed. Zuidema GD, Yeo CJ (eds). Philadelphia: WB Saunders Company, 2002.
28. Fazio VW, Church JM, Delaney CP. Current therapy in colon and rectal surgery. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005;379-88.
29. 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.
30. Cassidy J, Douillard YT, Twelves C, McKendrick JJ, Scheithauer W, Bustová I et al. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer* 2006;94:1122-9.
31. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2696-704.
32. Saltz LB, Niedzwicki D, Hoillis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin versus fluorouracil/leucovorin alone in stage III colon cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:246a.
33. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, Niederle N, Posinger K, Labianca R et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) versus 5-FU/FA in stage III colon cancer patients (abstract). *J Clin Oncol* 2005;23:1090s.

34. Anonymous. Expectancy of primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *J Clin Oncol* 1992;10:904-11.
35. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993;306:752-5.
36. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, Mitchell EP, Schwartz MA, Alberts SR et al. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E 3200. Abstracts from 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2005;A169a.
37. Anonymous. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International multicentre pooled analysis of colon cancer trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939-44.
38. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ Jr, Erlichman C, Shepherd L et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:295-300.
39. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
40. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;284:1008-15.
41. Cummings BJ, Rider WD, Harwood AR, Keane TJ, Thomas GM. Radical external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1983; 26:30-6.
42. Marsh RDW. Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronologically 5-fluorouracil infusion and radio therapy. *Cancer* 1996;78:217-25.
43. Onaitis MW, Noone RB, Fields R, Hurwitz H, Morse M, Jowell P et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann Surg Oncol* 2001;8:801-6.
44. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.