

NOVOSTI V DIAGNOSTIKI KOLOREKTALNEGA KARCINOMA

Ivo Ferkolj

Uvod

Kolorektalni karcinom (rak debelega črevesa in danke) je v zadnjem času v civiliziranem zahodnem svetu in tudi pri nas v stalnem porastu ter je najpogostnejši maligni tumor prebavil. Po pogostnosti sta pred njim samo še karcinom pljuč pri moških ter karcinom dojke pri ženskah. Je sicer bolezen starejših ljudi, vendar zadnje čase za njim vse pogosteje obolevajo tudi mladi ljudje. Navkljub razvoju novih diagnostičnih in terapevtskih postopkov pa umrljivost v zadnjih letih ni bistveno manjša.

Zgodnja diagnostika kolorektalnega karcinoma je namreč izjemnega pomena za prognozo bolnika, kajti preživetje je neposredno povezano z omejitvijo tumorjeve rasti. Če je le-ta omejen le na steno organa, je petletno preživetje tudi preko 70 %, če pa ga odkrijemo v napredovali fazi, je preživetje le še okoli 8 %. Zato je izjemnega pomena primarna in sekundarna (zgodnja diagnostika) preventiva.

Epidemiologija in etiologija

Kolorektalni karcinom se pogosteje pojavlja pri belcih kot pri črnih, pogostejši je tudi v razvitih in industrijskih deželah, razen na Japonskem. Neposredno je povezan s starostjo, incidenca začne strmo naraščati po štiridesetem letu, se vsakih pet let podvoji in doseže vrh pri osemdesetih letih starosti. Tudi v Sloveniji incidenca narašča, splošno petletno preživetje je okoli 50 %.

Vloga prehrane

Epidemiološke študije so pokazale, da so prehrabene navade pomemben dejavnik tveganja za nastanek raka debelega črevesa. Visoko obolenost so našli pri prebivalstvu, ki uživa hrano, bogato z maščobami ter revno z beljakovinami in balastnimi snovmi. Velike količine maščob v hrani naj bi povzročale večje izločanje kancerogenih snovi, vlaknine v hrani ter soli kacija pa naj bi delovale varovalno. Varovalno naj bi delovali tudi vitamini iz svežega sadja in zelenjave (A, C, E), morda tudi selen.

Vloga genetskih dejavnikov

Genetske preiskave članov družin, kjer se rak pojavlja pogosteje, so pokazale nekatere značilne spremembe genov – mutacij onkogenov in izgube ali mutacije nekaterih tumorsupresorskih genov. Ugotavljajo tudi spremembe genov pri bolnikih z adenomi. Verjetno je nastanek kolorektalnega karcinoma posledica kombinacije delovanja genetskih sprememb ter dejavnikov okolja, ki skupaj delujejo na sluznico debelega črevesa.

Prekancerozna stanja ter prekancerozne okvare

Prekancerozna stanja predstavljajo skupino bolezni, pri katerih se rak razvije pogosteje kot pri zdravih ljudeh. Sem sodijo nekatera genetska stanja (familiarna polipoza kolona, Gardnerjev, Türkotov ter Peutz-Jeghersov sindrom), familiarne oblike raka ter nekatere predhodne kronične bolezni.

Familiarna polipoza kolona

To je redka avtosomno dominantna bolezen, pri kateri se že zgodaj razvijejo številni adenomi v debelem črevesju. Polipi ob rojstvu še niso prisotni, pojavljati se začno med desetim in petnajstim letom starosti; pogosto so asimptomatski. Skoraj pri vseh bolnikih se do štiridesetega leta starosti razvije karcinom kolona, če predhodno niso bili operirani. Preventivno moramo pregledati vse krvne sorodnike prvega kolena, spremljati jih začnemo že v otroški dobi. Spremembe so na petem kromosomu, DNA markerji v serumu pa odkrijejo 95 % bolnikov s to boleznijo.

Cancer family syndrom

Je verjetno avtosomno dominantno dedno stanje članov nekaterih družin, pri katerih se pojavlja rak debelega črevesa pogosteje. Pri ožjih sorodnikih bolnika z rakom je tveganje, da se bo tudi pri njih razvilo enako obolenje, dva- do trikrat večje. Pojavljajo pa se tudi drugi sinhroni in metahroni karcinomi (pri ženskah rak rodil, sicer pa tudi rak želodca ter sečil). S člani teh družin načrtujemo redne preventivne preglede.

Prekancerozne lezije

so opredeljene kot histopatološke spremembe sluznice, iz katerih se lahko razvije rakavo obolenje. Pri kolorektalnem karcinomu poznamo dve

taki obliki. To sta adenom in displazija. Velika večina kolorektalnih karcinomov se verjetno razvije iz adenomov, zato govorimo o sekvenci adenom karcinom. Z velikostjo adenomov namreč narašča tudi verjetnost displazije in s tem večjega tveganja za razvoj raka. Histološko ločimo adenome v tubularne, tubulovilozne in vilozne, displazijo pa v blago, zmerno in hudo.

Glede na omenjene spremembe razdelimo te bolnike v dve skupini, in sicer: v skupino z majhnim tveganjem, kjer so polipi manjši kot 2 cm, pedunkularni, histološko tubularni adenomi, z nizko stopnjo displazije; druga pa je skupina z visokim tveganjem, kjer so polipi večji od 2 cm, pogosteje širokobazični, histološko običajno tubulovilozni ali vilozni adenomi, z visoko stopnjo displazije II ali III.

Prav tako opažamo, da se karcinom razvije pogosteje pri bolnikih, ki imajo več kot deset let trajajočo kronično vnetno črevesno bolezen, še posebej, če se je ta začela v otroški dobi in če je prizadeto celotno debelo črevo.

Klinična slika in diagnostika

V začetni fazi rasti rak debelega črevesja ne daje kliničnih simptomov, kasneje pa so le-ti odvisni od lokalizacije tumorja v črevesju ter od njegove oblike rasti. Pri večini bolnikov je obdobje od prvih znakov bolezni pa do postavitve diagnoze lahko zelo dolgo, tudi po več mesecih. Polipoidno rastoči tumorji desnega kolona pogosto okultno krvave, pri bolnikih je izražena klinična slika simptomatske anemije. Tumorji levega kolona pa pogosteje rastejo obstruktivno ter povzročajo znake naraščajočih motenj v prehodu blata. Najpogostejši klinični znaki so: krvavitve v blatu, sprememba defekacijskega ritma, občutek nepopolne izpraznitve črevesja, občasno tudi bolečine, ob tem pa splošni sistemski znaki, kot so hujšanje, anemija in slabo počutje. Pri nekaterih bolnikih se bolezen lahko prvič klinično pokaže z akutno zaporo črevesne vsebine (ileus).

Digitalno-rektalni pregled je poleg splošnega internističnega pregleda obvezno sestavni del pregleda, saj nemalokrat že v dosegu prsta odkrijemo svežo kri ali pa celo tumorozno formacijo. Že vrsto let skušajo ugotoviti diagnostično vrednost testov za odkrivanje prikritih krvavitvev v blatu (običajni Gvajak hematost, imunokemični hematost ter hemporfirinski test). Pozitivna reakcija se pojavi v prisotnosti 10 ali več mg Hb/g blata, kar je približno petkrat več, kot je povprečna fiziološka izguba krvi z blatom, vendar podatek, da le okoli 60 % karcinomov in manj kot 20 % adenomov zakrvari, bistveno zmanjšuje vrednost testa kot presejalni test. Krvavitve iz omenjenih sprememb so pogosto le občasne ter moramo zato test večkrat ponoviti, jemati pa ga moramo z rezervo ob upoštevanju omenjenih dejavnikov. Pozitivna reakcija testa je seveda indikacija za nadaljnjo endoskopsko diagnostiko. Vendar je hematost v presejalne

namene kljub temu smiseln, ker je enostaven ter lahko odkrije zgodnjo obliko raka. Po 40. letu starosti pa naj bi vsakemu pregledancu napravili enkrat letno hematest v blatu ter digitalno-rektalni pregled.

Izmed številnih serumskih tumorskih označevalcev se je edino karcinoembrionični antigen (CEA) pokazal kot klinično sprejemljiv, vendar nima zadovoljive specifičnosti in občutljivosti (pozitiven je le pri približno 60 % bolnikov s kolorektalnim karcinomom). Zato ga ne moremo uporabljati kot presejalni test za odkrivanje asimptomatskih bolnikov, je pa trenutno najboljša neinvazivna metoda za odkrivanje ponovitve bolezni pri bolnikih, ki so bili zaradi karcinoma že operirani. Je tudi dober indikator kompletnosti oz. nekompletnosti kirurške odstranitve tumorja ter učinka kemo- in radioterapije. Zaradi pooperativnega spremljanja bolnikov je nujno, da pred operacijo vsakemu bolniku določimo nivo serumske koncentracije CEA.

Endoskopija debelega črevesa ima ključen in odločilen pomen v diagnostiki kolorektalnega karcinoma. Z gibljivim fiberoptičnim ali video endoskopom lahko natančno pregledamo sluznico celotnega debelega črevesa, opišemo lego tumorja, njegovo velikost ter obliko rasti. Hkrati odvezamo material za histološko preiskavo.

V novejšem času naj bi rektoskopijo povsem opustili, uporabljali pa naj bi že za osnovni pregled fiberoptični proktosigmoidoskop, s katerim lahko sorazmerno enostavno pregledamo okoli 60 cm debelega črevesja; na tem mestu pa tudi raste približno 60 % kolorektalnih karcinomov.

Najpomembnejša in najzanesljivejša preiskovalna metoda pa je seveda totalna koloskopija, ki nam edina z zanesljivostjo lahko potrdi oz. izključi prisotnost tumorja.

Dvojno kontrastna irigografija ima za velike polipe in karcinome sicer dobro diagnostično vrednost, za manjše spremembe pa nam daje preveč lažno negativnih in lažno pozitivnih rezultatov, zato žal še vedno marsikdaj slabo nadomešča koloskopijo.

Predoperativno, v kolikor to ni mogoče, pa pooperativno, moramo obvezno vsakemu bolniku napraviti tudi koloskopski pregled celotnega črevesa, ker pri skoraj 10 % bolnikov najdemo v preostalih delih debelega črevesa še adenomatozne polipe ali pa celo istočasno – sinhrono še drugi karcinom.

Z ultrazvočno preiskavo trebuha lahko odkrijemo večje tumorozne spremembe v trebuhu ter zasevke v jetrih, v kratkem času pa bomo že imeli na voljo še endoskopski ultrazvok, s katerim bomo lahko ocenjevali stopnjo invazije v okolico ter razširitev tumorja, metoda je boljša kot CT in MR.

Imunoscintigrafija z označenimi protitelesi proti tumorskim celicam sicer ne odkriva majhnih primarnih tumorjev, uporabna pa je za pooperativno spremljanje.

Calprotectin, levkocitni protein odkrijemo v blatu bolnikov s kolorektalnim karcinomom ter obeta, da bo dober in dovolj specifičen pokazatelj, morda tudi v zgodnji fazi te bolezni.

Zaključek

Primarna preventiva ter zgodnja diagnostika sta v diagnostiki kolorektalnega karcinoma ključnega pomena. Pogostnost raka po 40. letu starosti začne strmo naraščati; po 40. letu starosti so tudi hematesti v blatu ter digitalnorektalni pregledi v presejalne namene smiselni, preventivni pregledi pa so nujni pri skupinah ljudi z visokim tveganjem za nastanek raka (famsilarna adenomatoza, bolniki z adenomi ter kronično vnetno črevesno boleznijo). Žal pa se več kot 90 % karcinomov pojavlja zunaj skupin ljudi z visokim tveganjem. Še posebej moramo biti pozorni na družinsko pojavljanje raka debelega črevesa in danke. Smiselno je tudi poopoperativno spremljanje bolnikov, redno jim je potrebno kontrolirati karcinoembrionični antigen ter ultrazvočno in endoskopsko nadzorovati njihovo stanje. V novejšem času se pojavljajo na tržišču tudi novejši tumorski označevalci, ki pa, žal, še nimajo take specifičnosti in senzitivnosti, da bi jih lahko uporabljali v presejalne namene za zgodnjo diagnostiko kolorektalnega karcinoma.

Literatura

1. Ferkolj I. Kolorektalni karcinom. In: Kocijančič A, Mrevlje F, eds. Interna medicina. Ljubljana: DZS, 1993: 388–9.
2. Ferkolj I. Koloskopija v onkologiji. In: Us J, ed. Onkološki vikend. Zbornik. Ljubljana: Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva, Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 1992: 4 str.
3. Hafner M, Koželj M. Preventiva karcinoma prebavil. Med Razgl 1991; 30 (suppl 3): 179–88.
4. Vatn HM, Hoff G. Colorectal cancer prevention. Scand J Gastroenterol 1989; 24: 1025–30.
5. Jarviken HJ, Mecklin JP. Screening for hereditary colorectal carcinoma. Scand J Gastroenterol 1989; 24: 1153–8.
6. Hadžič N. Značenje raka debelega crijeva u suvremenoj zaštiti zdravlja. In: Ebling Z, Hadžič N, Jakšič Ž, eds. Rak debelega crijeva. Osijek: Jugoslovenska akademija znanosti i umjetnosti, 1990: 9–12.