

DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE

Borut Štabuc

Uvod

Rak debelega črevesa in danke je tretji najpogostejši rak na svetu, pri moških takoj za pljučnim in želodčnim rakom, pri ženskah za rakom dojke in materničnega vratu. Po incidenci in po umrljivosti je v številnih državah med malignomi prebaval na prvem mestu. Najvišjo incidenco so zabeležili v Severni Ameriki, v državah Evropske skupnosti in v Avstraliji. V ZDA predstavlja rak debelega črevesa in danke enega največjih zdravstvenih problemov, saj predstavlja 15% vseh rakov. Največjo incidenco beležijo v Connecticutu, najmanjšo v Nigeriji in pri mormonih (1,2).

V obdobju 1963-90 je zbolelo v Sloveniji za rakom debelega črevesa 2475 moških in 3081 žensk, za rakom danke 3641 moških in 3363 žensk. V opazovanem 28-letnem obdobju je incidenca raka debelega črevesa in danke naraščala pri obeh spolih (3).

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je bilo leta 1992 200 novih primerov raka debelega črevesa pri moških in 198 pri ženskah (incidenca 20,7 za moške in 19,3 za ženske) ter 216 novih primerov raka danke pri moških in 180 pri ženskah (incidenca 22,3 za moške in 17,5 za ženske). Obolevnost narašča s starostjo. Opazen je strm dvig incidence po 45. letu starosti. Največ primerov raka debelega črevesa in danke pri moških je zabeleženih po 70 letu starosti, pri ženskah po 75 letu (4).

Dejavniki tveganja

Neposrednega vzroka za nastanek raka debelega črevesa in danke ne poznamo. Najpomembnejši dejavniki tveganja so: prehrana, adenomatozni polipi črevesne sluznice, črevesni polipozni sindromi, sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka, vnetne bolezni črevesa, hormonski in genetski dejavniki, kirurški posegi in obsevanje (1,2,5).

1. **Prehrana:** Tveganje zbolevanja za rakom debelega črevesa in danke povečuje energetsko bogata prehrana, ki vsebuje veliko mesa, maščob in beljakovin. Zaščitno vlogo ima prehrana z žitaricami, zelenjavo in sadjem, ki vsebuje veliko vlaknin in vitaminov A, C, D ter kalcija. Zaradi boljše gibnosti črevesa in hitrejšega odvajanja blata taka hrana zmanjša nezaželene vplive kancerogenov, kot so fecapenteni, 3-ketosteroidi in heterociklični amini, na črevesno sluznico. Vlaknine vežejo žolčne kisline, poleg tega pa zaradi večje mase blata skrajšajo čas prehajanja skozi črevo, zaradi česar je črevesna

sluznica dokaj krajši čas izpostavljena delovanju žolčnih kislin. Kalcij v prehrani se veže z žolčnimi kislinami v netopne soli in ima zato zaščitno vlogo pred nastankom črevesnega raka.

Raziskovalci niso enotnega mnenja glede škodljivega vpliva alkohola na pojavljanje raka debelega črevesa in danke, bolj ga povezujejo s kajenjem in zmanjšano telesno aktivnostjo. Telesna aktivnost zmanjšuje tveganje zato, ker pospešuje peristaltiko, skrajša prehodni čas črevesne vsebine in poveča energetske porabe.

2. Adenomatozni polipi: Pri več kot 50% bolnikov nastane kolorektalni rak iz posameznega (sporadičnega) adenomatoznega polipa črevesne sluznice. Polipe uvrščamo med prekanceroze oz. displazije črevesne sluznice. Riziko nastanka raka je odvisen od velikosti, števila in tipa polipa (tabela 1). Nekaj milimetrov veliki hiperplastični polipi so sicer najbolj pogosti, vendar iz njih redko nastane rak.

Tabela 1. Pogostnost pojavljanja posameznih polipov in verjetnost nastanka raka glede na tip in velikost polipa

značilnosti polipov	pogostnost (%)	pogostnost (%)
tip polipa		
adenomatozni	60 - 75	1 - 5
viloglandularni	15 - 20	5 - 20
viloadenom	10 - 15	30 - 70
velikost polipa		
1 cm	90	1
1 - 2 cm		10
>2 cm	10	30 - 50

3. Črevesni polipozni sindromi: Dedno pogojene bolezni z adenomatoznimi polipi (dedne polipoze, dedni sindromi z manjšim številom polipov, sporadični polipi, pri katerih ugotavljajo določeno družinsko povezanost) so vzrok za nastanek 10 do 20% rakov debelega črevesa in danke. Delimo jih v predmaligne, kamor uvrščamo družinsko adenomatozno polipozo kolona, Gardnerjev sindrom in Turcotov sindrom, in v nemaligne polipoze, kamor uvrščamo juvenilno polipozo, Oldfieldov in Cronkhite-Canada sindrom.

Družinska adenomatozna polipoza debelega črevesa je redka avtosomno dominantna bolezen. Pri 25% bolnikov je družinska anamneza negativna. Rak debelega črevesa in danke se razvije pri vseh bolnikih s to boleznijo. Polipi nastanejo v drugem desetletju življenja, verjetnost nastanka raka pa strmo narašča po 30. letu starosti.

Za Gardnerjev sindrom so značilni številni adenomatozni polipi v debelem črevesu, benigni in maligni tumorji v ščitnici, nadledvičnici in tankem črevesu

ter retroperitonealna fibroza po kirurških posegih. Za Turcotov sindrom so značilni: polipoza debelega črevesa, glioblastom in meduloblastom.

4. Sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka (Lynch I in II): Je avtosomno dominantna bolezen in je po nekaterih avtorjih vzrok za nastanek 6 do 25% črevesnega raka. Črevesni rak nastane v starosti med 30. in 50. letom, običajno v ascendentnem delu debelega črevesa. Velikokrat se v debelem črevesu pojavi hkrati več tumorjev. Za sindrom je značilna višja incidenca raka v endometriju, jajčnikih, želodcu, koži in dojki.

5. Vnetne bolezni črevesa: Ulcerozni kolitis poveča tveganje za zgodnji razvoj raka debelega črevesa za 8- do 30-krat, to je odvisno od razširjenosti in trajanja bolezni. Tudi Crohnova bolezen in radiacijski kolitis povečata tveganje za nastanek črevesnega raka.

Klinični znaki

Zgodnji simptomi raka debelega črevesa in danke so neznačilni. 12% zdravih ljudi brez raka išče zdravniško pomoč zaradi motenj v odvajanju blata, občasnih bolečin v trebuhu in ker so opazili kri v blatu.

Najpogostejši znaki bolezni so občasna bolečina v trebuhu, sprememba izpraznjevalnega ritma, občutek nepopolne izpraznitve črevesa, slabost, bruhanje, hujšanje in splošno slabo počutje zaradi krvavitve iz tumorja, predtja črevesa in delne ali popolne zapore izločanja črevesne vsebine (1,2). Krvavitev je običajno neopazna (okultna krvavitev), predvsem pri tumorjih v predelu ascendentnega debelega črevesa. Zaradi take krvavitve se razvije anemija zaradi pomanjkanja železa, ki je pri tovrstnih tumorjih običajno prvi znak, zaradi katerega pride bolnik k zdravniku. Včasih je krvavitev lahko tudi akutna. Takrat je blato pomešano s svetlo krvjo. Prisotnost temne krvi v blatu nam zbudi sum na divertikulitis. Zelo redko je vzrok melene rak ascendentnega dela debelega črevesa. Če bolnik, zdravljen z antikoagulacijskimi sredstvi, prične krvaveti iz danke, je zelo verjetno, da je vzrok krvavitve črevesni rak.

Delno ali popolno zaporo črevesne vsebine največkrat povzročijo tumorji v descendentnem in sigmoidnem delu debelega črevesa. Klinični znaki, kot so: motnje v odvajanju blata, povečana uporaba odvajal, stanjšanje blata (blato v obliki svinčnika), pojav hemeroidov in bolečih krčev, so pri starejšem bolniku sumljivi za rak v predelu levega dela debelega črevesa. Zaradi akutne maligne zapore črevesne vsebine nastane ileus s tipično klinično sliko. Če je ileocekalna valvula okvarjena, so zaradi distenzije tankega črevesa simptomi ileusa kasni in običajno nastanejo neopazno.

Predtje (perforacija) debelega črevesa zaradi raka je lahko akutna ali kronična. Klinična slika pri akutnem predtju je podobna tisti pri apendicitisu ali divertikulitisu. Za njo je značilna bolečina, defans, zvišana telesna temperatura, in otipljiva zatrdlina. Kronična predtja črevesa nastanejo neopazno, če se napravi fistula v tanko črevo, drugi del debelega črevesa, v nožnico ali sečni mehur. Prvi znak takega predtja so lahko pneumaturija (uhajanje plina s sečem) ali pogostejše urinarne infekcije.

Diagnostični postopki

V diagnostičnem postopku je na prvem mestu natančna družinska in osebna anamneza. S pomočjo usmerjene anamneze ugotovimo morebitne dejavnike tveganja. Pri vsakem bolniku, starejšem od 40 let, ki ima anemijo zaradi pomanjkanja železa, neznačilne bolečine v trebuhu, spremembe v izpraznjevalnem ritmu in ki je opazil kri na blatu, moramo posumiti na raka debelega črevesa in danke.

Pri kliničnem pregledu lahko zatipamo povečane dimeljske bezgavke, povečana jetra in vranico in tumor v področju debelega črevesa. Digitalni rektalni pregled je poleg splošnega kliničnega pregleda obvezno sestavni del pregleda. Z enostavno in nebolečo preiskavo lahko ugotovimo 50% tumorjev danke in svežo kri na blatu; zaradi prikrite krvavitve napravimo hemotest (2).

S hemotestom (Gvajak hemotest, imunokemični hemotest, hemoporfirinski test) odkrivamo prikrite (okultne) krvavitve v blatu. Zaradi slabe občutljivosti (80%) in specifičnosti (35%) hemotesta moramo biti pri vrednotenju rezultatov zelo previdni. S hemotestom odkrijemo prikrito krvavitev le pri majhnem številu bolnikov z rakom, saj je krvavitev prisotna le pri 60% bolnikov. Krvavitve iz tumorja so pogosto le občasne, zato moramo test večkrat ponoviti. Bolniki naj dva do tri dni pred izvedbo testa uživajo hrano, ki vsebuje veliko stročnic, žitaric, sadja in zelenjave. Negativen rezultat ne pomeni, da bolnik nima raka in da ob kliničnem sumu na raka niso potrebne nadaljnje diagnostične preiskave. Rezultati zadnjih kliničnih raziskav so pokazali da je hemotest negativen pri 20 do 30% bolnikov z rakom debelega črevesa in danke in pri 80% bolnikov z adenomatoznimi polipi (6,7). Pozitivna reakcija testa je indikacija za nadaljnjo endoskopsko diagnostiko.

Zaradi velikega števila lažno pozitivnih rezultatov hemotesta, in zaradi njih povečanega števila endoskopij je presejanje (screening) zelo drago, čeprav je sam hemotest zelo poceni. Zadnje raziskave so pokazale, da je hemotest v presejalne namene pri bolnikih, starejših od 40, let smiseln, ker je enostaven in lahko odkrije zgodnje oblike raka. Raziskovalci iz Minesote so ugotovili, da se je umrljivost za rakom debelega črevesa in danke zmanjšala za 33%, ko so izbrani skupini ljudi napravili hemotest 1-krat letno, v obdobju 4 let (7).

S krvnimi preiskavami ne moremo ugotoviti bolezni. Spremembe v celotni krvni sliki, diferencialni beli krvni sliki in sedimentaciji eritrocitov so neznačilne. Včasih je prvi simptom anemija zaradi pomanjkanja železa, ki nastane zaradi okultne krvavitve. Običajno je mikrocitna in hipohromna, serumsko železo in feritin sta znižana, TIBC (celotna sposobnost vezave železa) zvišana (8). Spremembe v biokemičnih izvidih so običajno posledica razširjene bolezni: povišana LDH pri zasevkih v pljučih in plevri, povišane aminotransferaze, alkalna fosfataza in gama GT pri zasevkih v jetrih. Med tumorskimi označevalci se je edino karcinoembrionični antigen (CEA) pokazal klinično sprejemljiv, vendar je povišan le pri 60% bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Zaradi premajhne občutljivosti ga ne smemo uporabljati v zgodnji diagnostiki ali kot presejalni test za odkrivanje asimptomatskih bolnikov (1,2).

Endoskopija debelega črevesa in danke (rektoskopija, sigmoskopija, koloskopija) je najbolj pomembna diagnostična metoda v odkrivanju raka debelega črevesa in danke. Omogoča natančen pregled sluznice črevesa in bioptični odvzem tkiva ter polipov za histološko preiskavo. Z pomočjo endoskopije lahko opišemo velikost in lego tumorja ter obliko tumorske rasti.

Zadnja leta rektoskopijo z rigidnim rektoskopom opuščamo. Zamenjujemo jo s sigmoskopijo s fiberoptičnim proktosigmoidoskopom, s katerim lahko pregledamo do 60 cm debelega črevesa. S to preiskavo lahko odkrijemo 2/3 vseh rakov debelega črevesa in danke. Pri bolnikih, pri katerih smo z sigmoidoskopijo odkrili in jim odstranili adenomatozni polip, je treba nujno napraviti totalno koloskopijo, saj so taki posamezni polipi pogosto znanilci raka v ascendentnem delu debelega črevesa.

Totalna koloskopija je najbolj zanesljiva preiskovalna metoda, ki z največjo verjetnostjo potrdi ali izključi prisotnost tumorja. Velike multicentrične raziskave so pokazale, da je le pri 5 do 10% koloskopskih preiskav mogoč lažno negativen rezultat (1,2,9).

Endoluminalni endoskopski ultrazvok uporabljamo v specializiranih ustanovah za določitev lokalne razširjenosti raka, kar je pomembno za načrtovanje zdravljenja.

Dvojno kontrastne irigografije zaradi velikega odstotka lažno negativnih rezultatov in zaradi tega ker ne omogočajo histološke potrditve bolezni, le redko uporabljamo v diagnostiki raka. Negativen rezultat ne izključuje možnosti obstoja raka debelega črevesa, pri pozitivnem rezultatu pa je potrebna koloskopija z biopsijami, zaradi histološke potrditve raka. Kontraindikacije za irigografijo so vnetne črevesne bolezni, sum na perforacijo črevesa in ileus.

Z ultrazvočno preiskavo trebuha lahko odkrijemo večje tumorje v trebuhu ter zasevke po peritoneju, v retroperitonealnih bezgavkah in jetrih. Čeprav nam ta preiskava lahko pokaže, da je črevesna stena zadebeljena, kar posredno vzbudi sum, da gre za črevesni rak, je za ugotavljanje črevesnega raka ne uporabljamo (10).

Diagnostični algoritem v ambulantni splošni medicini:

- družinska in osebna anamneza (dejavnih tveganja, bolezenska znamenja)
- kliničen pregled, digitalni rektalni pregled
- hemotest, 3x
- laboratorijske preiskave: KKS, Fe, TIBC, feritin, AF, gamaGT, aminotransferaze, kreatinin in sečnina
- sigmoskopija in/ali koloskopija z biopsijo
- bolnišnica (kirurški oddelek ali Onkološki inštitut)

Smernice za preventivne preglede pri ljudeh, pri katerih obstaja velika možnost, da bodo zboleli za rakom debelega črevesa in danke (11)

Ekspertna skupina zdravnikov iz Onkološkega inštituta, Gastroenterološke interne klinike in Gastroenterološke kirurške klinike Kliničnega centra je leta

1995 pripravila priporočila za obravnavo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke in za preventivne preglede ljudi z velikim tveganjem za nastanek raka.

Družinska adenomatozna polipoza kolona: Prvo koloskopijo bi morali opraviti pri otrocih staršev z družinsko adenomatozno polipozo pri 15 letih, od tedaj dalje pa 1xkrat letno, vse do 40 leta starosti. Adenome je treba odstraniti z endoskopsko elektroresekcijo. Pri displaziji III stopnje je potrebno kirurško zdravljenje. Po 30. letu starosti se običajno napravi totalna kolektomija z ileorektoanastomozo ali ileostomo.

Bolniki s posameznimi adenomatoznimi polipi: Če so adenomatozni polipi manjši od 2 cm v premeru in je stopnja displazije nizka (I-II) napravimo prvo kontrolno koloskopijo 6 do 12 mesecev po odstranitvi polipa, nato pa na vsakih 4 do 5 let.

Če so polipi večji od 2 cm v premeru in so histološko adenomi z visoko stopnjo displazije (III) ali vilozni adenomi, napravimo prvo kontrolno koloskopijo 6 do 12 mesecev po odstranitvi polipa, kasneje pa jo ponovimo na vsaki 2 do 3 leta.

Če ob drugi kontrolni koloskopiji ne odkrijemo novih adenomov, podvojimo kontrolni čas (v prvi skupini na 8 do 10 let, v drugi na 4 do 6 let). Po 75. letu starosti naredimo le kontrolno koloskopijo 6 do 12 mesecev po odstranitvi polipa. Če takrat ne odkrijemo novih adenomov, kontrolne koloskopije niso več potrebne.

Vnetne bolezni črevesa: Pri bolnikih z ulceroznim pankolitisom napravimo prvo koloskopijo po 8 do 10 letih bolezni, nato pa vsaki 2 leti. Po 20 letih bolezni je treba koloskopijo napraviti vsako leto. Pogostnost koloskopskih pregledov in indikacijo za operacijo določa stopnja displazije črevesne sluznice. Koloskopijo napravimo v obdobju mirovanja bolezni.

Sindrom družinskega nepolipoznega črevesnega raka (Lynch I in II): Prvo koloskopijo napravimo ob 25 letu starosti ali pet let pred tem, ko je za rakom zbolel najmlajši bolnik v družini. Ponavljamo jo na 2 do 3 leta. Če odkrijemo adenomatozne polipe, je treba koloskopsko kontrolo opraviti vsako leto.

Potomci staršev, ki so imeli rak debelega črevesa in/ali danke: V obdobju med 35. in 40. letom moramo napraviti hemotest, digitalni rektalni pregled in sigmoidoskopijo ali koloskopijo vsake 3 do 5 let. Če sta imela rak debelega črevesa in danke oba starša, postopamo kot pri sindromu družinskega nepolipoznega raka.

Literatura:

1. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Colon cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles & practice of oncology. Vol 2. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 829-77.
2. Cohen AM, Minsky BD, Friedman MA. Rectal cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles & practice of oncology. Vol 2. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 978-1005.

3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N in sod. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana, Onkološki inštitut, 1995.
4. Incidenca raka v Sloveniji 1992. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo 1995.
5. Boyle P, Ponz de Leon M, Hermanek P. Risk factors. In: Colorectal cancer (advance course symposium). European Institute of Oncology. Milan, 1995.
6. Allison J, Feldman R, Tekawa I. Hemocoult screening in detecting colorectal neoplasm. *Ann Intern Med* 1990;112: 328-33.
7. Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, Whynes DK. Prevention of colorectal cancer by once only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993; 341; 736-40.
8. Bohinjec J. Temelji klinične hematologije. Dopolna delavska univerza Univerzum. Ljubljana, 1983.
9. Ferkolj I. Novosti v diagnostiki kolorektalnega karcinoma. *Onkološki vikend. Krka*, 1994;6;25-29.
10. Portlock CS, Goffinet DR. Manual of clinical problems in oncology. Little Brown and Company (2nd edition) Boston, Toronto. 1986.
11. Markovič S in sod. Rak debelega črevesa in danke. Malignomi prebavil. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z malignomi prebavil v republiki Sloveniji (v tisku).