

Rak debelega črevesa in danke pri mladih Colorectal cancer in young people

dr. Neva Volk, dr.med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

V zadnjih treh desetletjih se incidenca raka debelega črevesa in danke med mlajšimi v razvitem svetu povečuje. Predvidevajo, da bo v naslednjih desetih letih vsak deseti bolnik z rakom debelega črevesa in vsak četrti z rakom danke mlajši od 50 let. Vzrokov za zbolevanje vse mlajših generacij še ne poznamo. Bolezen se pri mlajših pogosteje odkrije pozno, v napredovalem stadiju. Pogosto bolniki, včasih tudi zdravstveni izvajalci, resnosti opozorilnih simptomov in znakov dlje časa ne prepoznajo. Osveščanje strokovne in laične javnosti o pojavljanju te bolezni med mlajšimi je zato ena od prioritet pri izboljšanju obravnave in preživetja bolnikov. V pripravi so tudi smernice, ki bodo zaobjele široko področje diagnostike, genetske obravnave, zdravljenja in širše oskrbe mlajših bolnikov.

Ključne besede: rak debelega črevesa in danke, trendi incidence, mladi, dejavniki tveganja

Abstract

Over the past three decades, the incidence of colorectal cancer has been increasing among younger people in the developed world. It is predicted that in the next ten years, one in ten patients with colon cancer and one in four patients with rectal cancer will be under the age of 50. We still don't know the reasons why younger generations are developing cancer. In younger people, the cancer disease is more often discovered late, in an advanced stage. Often, patients, and sometimes also medical providers, do not recognize the seriousness of warning symptoms and signs for a long time. Raising the awareness of the professionals and public about the occurrence of the cancer disease among younger people is therefore one of the priorities in improving the treatment and survival of this patients. Guidelines are also being prepared, which will cover the broad field of diagnostics, genetic analysis, treatment and wider care of younger patients.

Key words: colorectal cancer, incidence trends, youth, risk factors

1. Uvod

Rak debelega črevesa in danke (RDČD), ena najpogostejših malignih bolezni, je dolgo veljal za bolezen starejšega življenjskega obdobja. V zadnjih treh desetletjih se v razvitem svetu pogosteje pojavlja tudi pri mlajših od 50 let, kar v angleško govorečem svetu imenujejo early onset colorectal cancer (eoCRC). Bolezen je pri mlajših običajno ugotovljena pozno, bolniki opozorilnih znakov in simptomov pogosto ne zaznajo ali povežejo z možnostjo maligne bolezni. Velik vpliv na izboljšanje prognoze mladih bi imelo primarno zdravstvo in klinična obravnava z zgodnjim prepoznavanjem bolezni, izključitvijo resnih vzrokov za opozorila kot so hemohezije, bolečine v trebuhu, spremembe v načinu odvajanja blata, slabokrvnost. Potekajo številne epidemiološke, molekularno-genetske in klinične raziskave za razkritje vzrokov tega fenomena in oblikovanje prioritet ter smernic za izboljšanje obravnave. Ameriška združenja za raka so v 2018 že priporočila znižanje starosti za presejalne programe na 45 let v splošni populaciji z običajnim tveganjem in na 40 let v populaciji z družinsko obremenitvijo z vsaj enim sorodnikom s RDČD.

2. Epidemiološke značilnosti raka debelega črevesa in danke pri mladih

Rak debelega črevesa in danke je v letu 2020 globalno predstavljal tretji najpogostejši novoodkriti rak pri obeh spolih skupaj, za raki dojke in pljuč, hkrati pa je bil za pljučnim rakom drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Eden od najpomembnejših dejavnikov tveganja za razvoj RDČD je starost, incidenca se strmo poveča po 50. letu starosti. Zahvaljujoč uvedbi presejalnih programov, boljše diagnostike, zdravljenja in preventive, je incidenca pri starejših v razvitem marsikje po svetu začela upadati. Nasprotno pa opažajo

večanje incidence od 1990 dalje med mlajšimi od 50 let. Ta starost je tudi splošno sprejeta meja in definicija za zgodaj nastali RDČD (early-onset colorectal cancer). Večanje incidence med mlajšimi opažajo v raznih delih razvitega sveta od 1990 dalje. Povprečna starost ob diagnozi se je tako v ZDA znižala z 72 na 66 let. Projekcije kažejo, da bo v naslednjih desetih letih kar 25 % rakov danke in 10-12 % rakov debelega črevesa ugotovljenih pri bolnikih, mlajših od 50 let. Do leta 2030 bo največji porast incidence raka danke, za 124 % pri mladih v skupini 20-34 let, za 46 % v skupini 35-49 let. Pri raku debelega črevesa pričakujejo v skupini 20-34 let 90-% porast in v skupini 35-49 let 27,7-% porast incidence.

Večanje incidence raka pri mlajših v večini zahodnih držav od osemdesetih let prejšnjega stoletja kaže na učinek rojstne kohorte. Ta pojav lahko razlagamo z izpostavljenostjo dejavnikom tveganja v zgodnjem življenjskem obdobju ali z izpostavljenostjo, ki jo mlajše generacije pogosto doživljajo, njen učinek se kumulira in poveča tveganje za zgodnji nastanek RDČD.

3. Klinične značilnosti

Strokovnjaki si niso enotni, ali RDČD pri mlajših predstavlja novo bolezensko entiteto. Ugotovili so, da pri mlajših bolnikih raka kar v 70 % diagnosticirajo na levi strani črevesa (danka, sigma, descendenti kolon), pri starejših na teh lokacijah 55 % rakov črevesa in danke. Ugotavljajo, da imajo mlajši pogosteje od starejših še sinhrono (5.8 % vs. 1.2 %) in metahrono rake debelega črevesa in danke (4.0 % vs. 1.6 %). Bolezen je pri mlajših v 71 % diagnosticirana v napredovalih stadijih (III in IV), pri starejših pa v 63 %. Opozorilni znaki RDČD so ob diagnozi prisotni kar pri 70-95% mlajših bolnikih, najpogosteje so to hemohezije, sledijo bolečine, spremembe pri odvajanju blata z izmenjavo zaprtja in driske, nepojasnjena izguba teže, slabokrvnost. Mlajši težave redkeje zaznajo kot resne, zato je diagnoza ugotovljena kasneje. Pri več kot 50 % mlajših bolnikov mine leto od začetka simptomov do diagnoze, obiščejo povprečno tri zdravstvene izvajalce, saj le-ti opozorilne simptome pogosto ne povežejo z možnostjo maligne bolezni. Velik vpliv na izboljšanje prognoze mladih ima zato primarno zdravstvo in kliniki, ki zgodaj prepoznajo in izključijo resne vzroke za navedene težave.

Histopatološke in molekularne značilnosti

Pri mlajših bolnikih so v več raziskavah ugotovili večji delež boj agresivnih pečatnoceličnih, mucinoznih, slabo diferenciranih anaplastičnih karcinomov, pogosteje prisotnost perinevralne in venske invazije, manj infiltracije z imunskimi celicami.

RDČD je skupina molekularno heterogenih tumorjev. Delež MSI-H rakov je v populacijskih raziskavah 17,0 %, v kliničnih pa 8,1-26%. Večino MSI-H rakov pri mlajših najdemo pri bolnikih s sindromom Lynch. Molekularni profil MSS rakov pri mlajših kaže, da je manj KRAS, BRAF in APC mutacij, več pa TP53 in CTNNB1, pogosteje so prisotne epigenetske spremembe (promotorska metilacija CpG otočkov). Raziskovalci niso našli razlik v obsegu tumorskega mutacijskega bremena med mlajšimi in starejšimi bolniki.

4. Dejavniki tveganja

Večina, okoli 80 % RDČD, pri mlajših je sporadičnih. Družinska anamneza in dedne oblike raka so dejavniki tveganja: 20 % ima zarodne patogene genske variante povezane z RDČD, od teh je 50% povezanih z Lynch sindromom. 25-30 % bolnikov ima pozitivno družinsko anamnezo s sorodnikom z RDČD v prvem kolenu. Če pa izključimo dedne oblike, ima 16% bolnikov sorodnika v prvem kolenu z RDČD.

Raziskovalci predpostavljajo, da je vse pogostejši pojav RDČD med mlajšimi posledica delovanja več različnih zunanjih dejavnikov, vključno z življenjskim slogom in okolijskimi izpostavljenostmi, ki v več desetletjih lahko spremenijo črevesno mikrobiom. Za slednjega vemo, da je v razvoju RDČD pomemben. Glavni znani dejavniki tveganja za RDČD so prekomerna telesna teža, kajenje, eksczesno uživanje alkohola, visok vnos rdečega mesa, telesna nedejavnost, prisotni pa so v vseh starostnih skupinah. Nekatere observacijske raziskave so pokazale celo manjši delež debelosti med mladimi bolniki, ki so večinoma v dobri telesni zmogljivosti, aktivni, brez spremljajočih bolezni. Tudi vloga metabolnega sindroma in sladkorne bolezni še ni dokončno pojasnjena. Potekajo obsežne raziskave, ki zajemajo izpostavljenosti posameznikov raznim dejavnikom tveganja od spočetja dalje, vključno z načinom poroda, prehrano v otroštvu, uporabo antibiotikov, sintetičnih barvil, titanijevega oksida, sladil kot je visokofruktozni koruzni

sirup, nezdravih načinov priprave hrane. Domnevajo, da več teh dejavnikov vpliva na črevesni mikrobiom, ki se spremeni, poveča se tveganje za vnetje in prehod v maligno transformacijo črevesne sluznice.

5. Smernice zdravljenja in izzivi za prihodnost

Mlajši bolniki se zaenkrat zdravijo po enakih smernicah kot starejša populacija. Specifičnosti njihovega življenjskega obdobja zahtevajo dodatno skrb za potrebe kot so vprašanja seksualnosti, fertilitnosti in reprodukcije, duševno zdravje, spremljanje poznih posledic pri ozdravljenih. Posamezne velike ustanove po svetu so ustanovile posebne multidisciplinarne centre za mlajše bolnike z RDČD. Skupina mednarodnih strokovnjakov DIRECt je nedavno predstavila osnutke prvih smernic za mlajše bolnike z RDČD s poudarkom na pravočasni postavitvi diagnoze pri simptomatskih bolnikih. Zgodnejša postavitev diagnoze je prepoznana kot takojšnja možnost za zmanjšanje umrljivosti. Vsi mlajši naj bi bili tudi deležni genetskega testiranja, optimalno še pred kirurškim posegom. Trenutno so smernice za endoskopijo, kirurško in sistemsko onkološko zdravljenje še enotne, razen za bolnike z genetskimi okvarami.

Literatura

- Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, Gupta S. An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1041-1049. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.068. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33417940; PMCID: PMC8273929.
- Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Advanced-Stage Colorectal Cancer in Persons Younger Than 50 Years Not Associated With Longer Duration of Symptoms or Time to Diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;15(5):728-737.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.038. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27856366; PMCID: PMC5401776.
- Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed 10.01.2022.
- Hofseth LJ, Hebert JR, Chanda A, Chen H, Love BL, Pena MM, Murphy EA, Sajish M, Sheth A, Buckhaults PJ, Berger FG. Early-onset colorectal cancer: initial clues and current views. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;17(6):352-364. doi: 10.1038/s41575-019-0253-4. Epub 2020 Feb 21. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;17(8):517. PMID: 32086499.
- Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol*. 2019 Feb;13(2):109-131. doi: 10.1002/1878-0261.12417. Epub 2018 Dec 22. PMID: 30520562; PMCID: PMC6360363.
- Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 Mar;40:1-14. doi: 10.1200/EDBK_279901. PMID: 32315236.
- Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, Hayes RB, Bray F, Weber TK, Jemal A. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut*. 2019 Dec;68(12):2179-2185. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319511. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31488504.
- Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):341-353. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.055. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31394082; PMCID: PMC6957715.
- Vuik FER, Nieuwenburg SAV, Nagtegaal ID, Kuipers EJ, Spaander MCW. Clinicopathological characteristics of early onset colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Dec;54(11-12):1463-1471. doi: 10.1111/apt.16638. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34637541; PMCID: PMC9292775.