

NEVARNOSTNI DEJAVNIKI ZA RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Matjaž Koželj

UVOD

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je najpogostejši primarni malignom prebavil. Njegova pogostost narašča v razvitem svetu in prav tako pri nas. Moški zbolevajo nekoliko pogosteje kot ženske: pri slednjih je RDČD po pogostosti med malignomi na tretjem mestu, za rakom dojke in za kožnim rakom, pri moških pa na drugem mestu, takoj za pljučnim rakom.

V Sloveniji je bilo leta 1987 odkritih 670 bolnikov z RDČD, leta 1990 718 bolnikov, leta 2000 pa že 1.075. Leta 2000 je zbolevalo 490 žensk in 585 moških. Pomembno večja je incidenca RDČD na Dolenjskem, v Beli Krajini in na Štajarskem, pomembno manjša pa je v zahodni Sloveniji. Petletno preživetje bolnikov z RDČD je v Sloveniji slabše kot v večini držav razvitega sveta: v obdobju 1983–1987 je bilo petletno preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa 28-odstotno, z rakom danke pa 24-odstotno. V obdobju 1993–1997 je bilo nekoliko boljše: bolnikov z rakom debelega črevesa 34-odstotno, z rakom danke pa 33-odstotno. Izboljšanje preživetja pripisujemo boljšim diagnostiki, zdravljenju in sledenju bolnikov z RDČD.

Bolnike z RDČD odkrivamo z anamnezo in kliničnim pregledom, diagnozo potrdimo s preiskavami. Velika večina bolnikov je odkritih pozno, zato je uspeh zdravljenja slabši. Povprečno imajo bolniki pri odkritju vsaj tri alarmantne znake, ki opozarjajo na hudo bolezen. RDČD je tako pozno odkrit, ker bolniki odlašajo obisk pri zdravniku in ker je diagnostična obdelava alarmantnih znakov dolga. Obdobje od prvih simptomov do obiska pri zdravniku je nekoliko več kot dvakrat daljše kot obdobje do potrditve bolezni.

SKUPINE, KI SO BOLJ OGROŽENE Z RAKOM DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

V populaciji je skupina ljudi s standardno in večjo ogroženostjo z RDČD: v prvi so ženske in moški, starejši od 40 let. Po 40. letu začne grožnja RDČD naraščati, se vsako naslednje desetletje podvoji in doseže vrh med 70. in 80. letom.

V bolj ogroženi skupini so bolniki z adenomi debelega črevesa, s kronično vnetno črevesno boleznijo (KVČB), bolniki po operaciji RDČD, potomci bolnikov z RDČD in člani družin, v katerih se pojavlja dedna oblika RDČD.

Bolniki z adenomi debelega črevesa

Polip je klinično vsaka tvorba, ki se dviga nad površino sluznice v svetlino prebavne cevi. Glede na obliko so polipi ploščati in pecljati. Histološko so neneoplastični in neoplastični. Velika večina neoplastičnih polipov v črevesju so adenomi, ki so lahko tubularni ali vilozni. Pogostejši so tubularni (75–90%), ki imajo gladko, rdečo površino in niso hudo nagnjeni k maligni alteraciji. Vilozna oblika adenoma je redkejša: imajo resasto ali bradavičasto površino in so bolj nagnjeni k maligni alteraciji. Nekateri adenomi imajo tubularno in vilozno značilnost, zato jih imenujemo tubulovilozni ali mešani adenomi.

Le del adenomov v debnem črevesu in danki se spremeni v raka, vendar pa velika večina RDČD nastane prav iz njih. Nastanek raka iz črevesnega adenoma je dolgotrajen proces, saj v povprečju traja približno 10 let.

Bolnike, ki jim odstranimo adenome v debelem črevesu in danki, je treba obdobjo pregledovati s kolonoskopijo. Kako pogosto, je odvisno od histološke vrste, velikosti, števila in oblike adenomov. Verjetnost maligne alteracije je večja pri bolnikih, ki imajo številne, večje (> 1,5 cm), vilozne adenome z visoko stopnjo displazije. Bolnikom, ki smo jim odstranili enega ali dva tubularna adenoma brez hude displazije, naročimo, naj pridejo na kontrolno kolonoskopijo čez 5 let, tistim, ki so imeli številne vilozne adenome, pa čez 3 leta; če pri kontrolni kolonoskopiji ne odkrijemo novih adenomov, je naslednja kontrolna endoskopija potrebna čez 5 let.

Družinska adenomatozna polipoza

V preteklem stoletju je veljalo prepričanje, da je družinska adenomatozna polipoza (DAP) edina dedna predispozicija za nastanek RDČD. Deduje se avtosomsko dominantno. Bolniki imajo v debelem črevesu in danki stotine adenomatoznih polipov. Pojavijo se že v otroštvu in so vedno v danki. Nekateri bolniki z DAP imajo spremembe tudi zunaj debelega črevesa in danke, na primer novotvorbo v spodnji čeljustnici, prirojeno hipertrofijo pigmentnega epitelijske mrežnice, dezmoidni tumor v trebuhu, možganski tumor, polipe žlez v želodčnem fundusu ali tumor nadledvičnice. Tako obliko DAP nekateri imenujejo Gardnerjev sindrom.

Pri vseh bolnikih z DAP nastane RDČD, lahko že v zgodnji mladosti, vendar pa je njihov odstotni delež med vsemi bolniki z RDČD manjši od 1 %.

Potomce bolnikov z DAP začnemo endoskopsko nadzorovati že v zgodnji mladosti; preiskave ponavljamo na eno leto ali dve. Ob preiskavah odstranjujemo največje polipe, na osnovi stopnje displazije pa se odločamo za operacijo – totalno proktokolektomijo z ileoanalnim rezervoajem ali totalno kolektomijo z ileorektalno anastomozo.

Dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke

Henry Lynch je bil eden redkih raziskovalcev, ki je bil prepričan, da je dednost najpomembnejši dejavnik za nastanek dveh nepolipoznih oblik raka debelega črevesa in danke, ene, ki se pojavlja samo v debelem črevesu in danki in so jo po njem poimenovali *syndroma Lynch I*, ter druge, pri kateri se rak lahko pojavi še v endometriju, jajčniku, sečevodu in ledvičnem mehu (*syndroma Lynch II*). Odkar je bila vloga dednosti pri sindromu Lynch dokazana, se bolezen imenuje dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke (HNPCC – *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*). Pri HNPCC se rak pogosto pojavlja v proksimalnem delu debelega črevesa.

Mednarodna skupina za HNPCC je za poenotenje diagnostike HNPCC predlagala naslednja minimalna merila, ki so jih kasneje še dopolnili (*spremenjena amsterdamska merila*):

- trije ali več sorodnikov z rakom črevesa in danke, od katerih je eden drugima dvema sorodnik prvega reda;
- rak prizadene saj dve generaciji;
- vsaj en primer raka mora biti diagnosticiran pred 50. letom starosti;
- namesto RDČD se upošteva tudi endometrijski ali rak tankega črevesa;
- družinska adenomatozna polipoza mora biti izključena.

Da ne bi zgrešili katere od družin s HNPCC, priporočajo, da obravnavamo tudi družine, v katerih niso izpolnjena vsa gornja merila. Pri teh družinah ostaja glavno merilo zgodnji pojav bolezni.

Od 1–5 % RDČD je posledica HNPCC.

Člane družin s HNPCC začnemo endoskopsko pregledovati v starosti 20 let; do 40 leta hodijo na preiskavo vsako drugo ali tretje leto, od 41. dalje pa vsako leto. Ženske iz bolj ogroženih družin naj redno obiskujejo tudi ginekologa.

Družinsko pojavljanje raka debelega črevesa in danke

Ljudje, ki imajo med sorodniki v prvem kolenu dva ali tri bolnike z RDČD, od katerih je vsaj eden mlajši od 55 let, ali imajo enega sorodnika z RDČD, ki je mlajši od 45 let, so z RDČD bolj ogroženi.

Odstotni delež te skupine v skupini vseh z RDČD znaša 10–30 % in več.

V družinah, ki imajo bolnika z RDČD, je kolonoskopija priporočena vsem članom, ki so stari 50 let in več oziroma so vsaj 10 let mlajši od najmlajšega bolnika z RDČD v družini. Ob normalnem izvidu je umestna kontrolna kolonoskopija čez 5 let.

Kronična vnetna črevesna bolezen

Nevarnost za razvoj raka debelega črevesa narašča z dolžino trajanja kronične črevesne vnetne bolezni (KČVB). V veliki raziskavi (metaanalizi 116 prispevkov) so ugotovili, da je kumulativna verjetnost za nastanek RDČD pri bolnikih s KČVB po 10 letih 2-odstotna, po 20 letih 8-odstotna in po 30 letih celo 18-odstotna. Le danska raziskava navaja bistveno manjše vrednosti za verjetnost RDČD pri KČVB: kumulativno verjetnost po 10 letih ocenjuje na 0,2 %, po 20 letih na 1,4 % in po 30 letih na 3,1 %. Večina avtorjev meni, da je to posledica rednega vzdrževalnega zdravljenja s 5-ASA in zgodnjega kirurškega zdravljenja bolezni. V kliničnih in eksperimentalnih raziskavah so namreč ugotovili, da aminosalicilati, med katere spada tudi 5 ASA, zavirajo nastanek RDČD po raznih in zapletenih mehanizmih (pospešujejo apoptozo karcinomskih celic, zavirajo celično proliferacijo in zmanjšujejo oksidativne poškodbe DNA).

RDČD nekatere bolnike s KČVB bolj ogroža, posebej tiste, ki so za slednjo zboleli mlajši, in tiste, pri katerih je KČVB bolj razširjena.

V Sloveniji po posebnem preventivnem programu spremljamo bolnike z dolgoletnim razširjenim ulceroznim kolitisom in Crohnovim kolitisom. Prvo kolonoskopijo jim naredimo po 8 do 10 letih bolezni, nato pa preiskavo ponavljamo vsako drugo leto. Po 20 letih bolezni imajo preventivno kolonoskopijo vsako leto. Pri endoskopskem pregledu debelega črevesa naredimo številne biopsije. Preiskavo vedno poskušamo narediti v času remisije, ker je sicer ocena displazije ob hudem vnetju sluznice debelega črevesa zelo težka in nezanesljiva.

Od histopatološkega izvida je odvisno nadaljnje ukrepanje:

- ni displazije – sledijo redni kontrolni pregledi;
- ocena displazije je nezanesljiva – endoskopski kontrolni pregled v 3 do 6 mesecih;
- blaga displazija makroskopsko normalne sluznice – endoskopski kontrolni pregled v 3 do 6 mesecih;
- blaga displazija iz predela polipa ali stenoze – kirurško zdravljenje;
- huda displazija – kirurško zdravljenje.

Bolniki po operaciji zaradi raka debelega črevesa in danke

Bolnike z RDČD, ki so bili operirani, skrbno sledimo dve leti do tri. Ob kontrolnih kliničnih pregledih in z dodatnimi preiskavami poskušamo:

- odkriti morebitne metastaze, ki jih pri operaciji nismo zaznali;
- z endoskopsko preiskavo preostalega dela debelega črevesa iščemo ponovitve RDČD, nove adenome ali/in metahrone RDČD.

Bolniki so naročeni na pregled na 6 mesecev: vzamemo jim vzorec krvi za določanje karcinoembrionalnega antigena in napravimo ultrazvočni pregled trebuha, da bi odkrili morebitne metastaze. Poleg tega je kontrolni pregled priložnost za nudenje psihološke podpore in za razlago še morebitnih nejasnosti bolezni. Prvo kolonoskopijo po operaciji RDČD naredimo v prvem letu oziroma v 6 mesecih po operaciji, če pred njo ni bilo pregledano celotno črevo.

ZAKLJUČEK

Rak debelega črevesa in danke je najpogostejši maligni tumor prebavil in se v razvitem svetu in v Sloveniji pojavlja iz leta v leto pogosteje. Z odkrivanjem ljudi, ki so z njim bolj ogroženi, in z načrtno preventivno zdravstveno skrbjo zanje lahko pomembno prispevamo k boljšem zdravljenju, saj je uspešnost zdravljenja v zgodnji fazi veliko večja.

LITERATURA

- Beyers T, Levin B. Colorectal cancer: population screening and surveillance. In: McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG, editors. Evidence based gastroenterology and hepatology. London: BMJ Books, 1999: 231–40.
- Clarc ML, Silk DB. Gastrointestinal disease. In: Kumar PJ, Clarc M, editors. Clinical medicine. 5th ed. Edinburgh: Saunders, 2002: 315–9.
- Matko I. Polipi in polipoze v kolonu. In: Kocijančič A, Mrevlje F, editors. Interna medicina. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1998: 403–6.
- Ministrstvo za zdravje R Slovenije. Obravnava bolnikov s kolorektalnim rakom. Nacionalne smernice 2003.
- Monkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl 2): 1–5.
- Ravnik-Glavač M. Molekularna genetika v diagnostiki dednega raka debelega črevesa in danke. *Med Razgl* 2000; 39: 85–93.
- Sumit RM, Fletcher RH. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *AM J Gastroenterol* 1999; 94: 3039–45.