

# RAK ŽELODCA, DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE – PREPREČEVANJE IN ZGODNJE ODKRIVANJE

Samo Plut, Borut Štabuc

## UVOD

Vsako leto na svetu na novo zbolijo za rakom več kot 10 milijonov ljudi. Število primerov raka prebavi obsega  $\frac{1}{4}$  vseh primerov rakavih bolezni v Sloveniji. Po podatki registra raka je v Sloveniji v letu 2004 za rakom prebavi zbolelo 2406 ljudi – 80 za rakom požiralnika, 477 za želodčnim rakom, 259 za rakom trebušne slinavke, 127 za rakom žolčnika in žolčevodov, 130 za rakom jeter, 1291 za rakom debelega črevesa in danke, 27 pa za redkimi raki v trebuhu. Najpogostejši nevarnostni dejavniki za raka v razvitem svetu so kajenje cigaret, čezmerno uživanje alkohola, neuravnotežena in kalorično bogata hrana ter premajhna telesna dejavnost. Delež rakov, povezanih z kajenjem, se z zadnjih letih zmanjšuje, delež povezanih z nepravilno prehrano in premajhno telesno dejavnostjo pa povečuje. Manj, a vendarle, so pomembni tudi genetski dejavniki. Zbolevnost narašča tudi s starostjo. Zaradi novih načinov zdravljenja se relativno preživetje izboljšuje, a za nadaljnje izboljšanje je najpreprostejši način zgodnje odkrivanje in preprečevanje raka. Želodčni in rak debelega črevesa ter danke sta najpogostejša med raki prebavi.

## NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

**Nevarnostni dejavniki za nastanek želodčnega raka** so starost, moški spol, nezdrava prehrana (preobilna, mastna, soljena hrana, malo svežega sadja in zelenjave), vnetje želodčne sluznice (kronični gastritis, okužba z bakterijo *Helicobacter pylori*), subtotalna gastrektomija, dednost (družinska obremenjenost, krvna skupina A). Ogroženost se večja z uživanjem močno slane hrane in hrane z veliko nitratov. Nitrati se v želodcu presnovijo v nitrozamine, ki so kancerogeni. Prekajena hrana vsebuje policiklične ogljikovodike, ki so prav tako karcinogeni. Energetsko bogata hrana z veliko vsebnostjo maščob in premalo vlakninami ter pomanjkanjem niacina, vitamina B6, železa in cinka večja grožnja raka kardije in distalnega požiralnika. Zaščitni učinek pa imata uživanje hrane z veliko svežega sadja in zelenjave, vitaminov in antioksidantov ter pitje zelenega čaja. Okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* za tri- do šestkrat zveča ogroženost z rakom. Po več letih okužbe se razvije atrofični gastritis, ki prek intestinalne metaplazije in displazije preide v raka. V dvajset letih po subtotalni gastrektomiji je ogroženost z želodčnim rakom dvakrat večja. Rak običajno nastane na anastomozi

zaradi intestinalne metaplazije in displazije, ki jo pospešujejo nitrozamini in žolčne kisline.

**Nevarnostni dejavniki za nastanek raka debelega črevesa in danke** so nezdrav način življenja (nezdrava prehrana, premajhna telesna dejavnost), dednost (družinska obremenjenost), vnetne črevesne bolezni in adenomatozni polipi črevesne sluznice. Zaradi neposrednih in posrednih škodljivih dejavnikov okolja in načina življenja nastane 65 % primerov raka debelega črevesa in danke, v 35% pa so posledica genetskih dejavnikov in družinske obremenjenosti. Energetsko bogata hrana z veliko mesa, maščob in beljakovin veča ogroženost z rakom – zveča se vsebnost žolčnih kislin, ki so promotorji cancerogeneze. Hrana z veliko vlakninami in vitamini A, C, D in kalcijem veča motiliteto črevesja in pospešuje iztrebljanje, s tem pa manjša izpostavljenost črevesne sluznice kancerogenim snovem in zato deluje zaščitno. Telesna dejavnost pospešuje peristaltiko in prav tako krajša prehodni čas vsebine skozi črevo. Vlaknine vežejo kancerogene in žolčne kisline. Kalcij se veže z žolčnimi kislinami v netopne soli. Populacijske raziskave so pokazale, da ima do 50 % ljudi, starejših od 50 let, polipe v debelem črevesu. Večina rakov debelega črevesa in danke nastane iz adenomatoznih polipov. Pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen) je verjetnost za raka debelega črevesa in danke večja za 8–30-krat.

## PATOLOGIJA

Najpogostejši maligni tumor v želodcu je adenokarcinom (žlezni rak). Raste infiltrativno in se širi v okolico. Zaseva hematogeno in limfogeno, z deskvacijami tvori peritonealne zasevke. Je lahko v zgodnji ali pa napredovali fazi. Zgodnji želodčni rak je invazivni adenokarcinom, omejen na mukozo in submukozo, z zasevki ali brez zasevkov v regionalnih bezgavkah. Makroskopsko delimo adenokarcinom želodca v štiri tipe: polipoidni tip, ekulcerirani omejeni tip, ekulcerirani infiltrativni in ter difuzno infiltrativni tip. Mikroskopska delitev po Laurenju obsega tri tipe – intestinalni, difuzni in neopredeljeni, po Mingu pa infiltrativni in ekspanzivni.

Več kot 90 % vseh rakov debelega črevesa in danke je adenokarcinom. Če je v karcinomu več kot polovica mucinozne komponente, govorimo o mucinoznem karcinomu, če več kot polovica pečatnocelične komponente, pa o pečatnoceličnem karcinomu. Redkejši so skvamozni, adenoskvamozni, drobnocelični in nediferencirani karcinom. Glede na stopnjo malignosti jih delimo v štiri skupine – gradus 1 (dobro diferencirani), gradus 2 (srednje diferencirani), gradus 3 (slabo diferencirani), gradus 4 (nediferencirani). Hiperplastične polipe debelega črevesa uvrščamo med prekanceroze. Običajno so manjši od 5 mm, sesilni in zelo redko maligno alterirajo. Vsi adenomski polipi so po definiciji displastični. Morfološko so pecljati, širokobazni, vgrez-

njeni ali sesilni. Histološko jih delimo na tubularne, tubulovilozne in vilozne. Glede na stopnjo displazije jih delimo v adenome z nizko stopnjo displazije, v adenome z visoko stopnjo displazije ter adenome z invazivnim rakom. Maligni polip je adenom z rakom, ki ne glede na odstotek preraščenosti polipa z rakom raste skozi plast muskularis mukoze v submukozo.

## DIAGNOSTIKA IN ZAMEJITEV BOLEZNI

Raka želodca običajno odkrijemo šele v napredovalem stanju bolezni, ker so dispeptične težave, ki ga spremljajo, neznačilne. Pri 70 % bolnikov sta najpogostejša simptoma hujšanje in blaga bolečina v zgornjem delu trebuha. Krvavitve, slabost in bruhanje se običajno pojavijo pri napredovali bolezni. Pri kliničnem pregledu običajno ne najdemo posebnosti. Pri napredovali bolezni lahko zatipamo povečano bezgavko levo nad ključnico (Virchowova bezgavka) ali pod levo pazduho (Irisheva bezgavka), tumor v epigastriju ali zgornjem delu trebuha (tumor sestre Marije Joseph) ali tumor v mali medenici (Krukenbergov tumor). Zaradi peritonealnih zasevkov v mali medenici nastane delna ali popolna zapora danke. Plevralni izliv ali ascites sta posledica karcinoze plevre ali peritoneja. Želodčni rak lahko povzroči karcinomski meningitis in številne paraneoplastične sindrome. Z laboratorijskimi preiskavami običajno odkrijemo blago mikrocitno ali megaloblastno anemijo. Rezultat hemotesta je pogosto pozitiven. Patološki jetrni testi so posledica jetrnih zasevkov. Pri napredovalem želodčnem raku sta pri več kot polovici bolnikov zvišana onkofetalna tumorska označevalca CEA in CA 19-9. Diagnozo postavimo z endoskopskim pregledom (gastroskopijo) in odvzetjem najmanj 5 vzorčkov za histološki pregled. Rentgenska kontrastna preiskava je manj specifična in ji skoraj vedno (če ni fizičnih ovir za endoskopski pregled) sledi še gastroskopija. Pred kirurškim zdravljenjem je potrebna zamejitev bolezni. Z ultrazvočni pregledom ali računalniško tomografijo ugotovimo zasevke v regionalnih bezgavkah in jetrih, ascites in vraščanje raka v sosednje organe. Z endoskopskim ultrazvočnim pregledom zelo dobro opredelimo tumor v želodčni steni, še posebej pri zgodnje odkritem raku. S klasifikacijo TNM (*T – tumour, N – nodes, M – metastases*) Ameriškega skupnega odbora za raka (AJCC – *American Joint Committee on Cancer*) opredelimo globino vraščanja tumorja ter regionalne in oddaljene zasevke.

Zgodnji simptomi kolorektalnega raka so neznačilni. Najpogostejši znaki so občasna bolečina v trebuhu, sprememba ritma iztrebljanja, občutek nepopolne izpraznitve črevesa, slabost, bruhanje, hujšanje, splošno slabo počutje. Pri napredovali bolezni lahko zatipamo zvečane dimeljske bezgavke, zvečana jetra in vranico, redkeje tumor v področju poteka debelega črevesa. Digitalni rektalni pregled mora biti sestavni del kliničnega pregleda – z njim lahko odkrijemo 30 % vseh rakov debelega črevesa in danke!

Tabela 1. TNM-klasifikacija, razlaga zapisa TNM (v stolpcu »tumorska infiltracija«) in petletno preživetje pri želodčnem raku

Stadij		TNM	Tumorska infiltracija	5-letno preživetje
Stadij 0		Tis, N0, M0	carcinoma in situ (Tis), ni prizadetih bezgavk (N0) ne oddaljenih metastaz (M0)	90-odstotno
Stadij I	A	T1, N0, M0	mukoza in submukoza (T1)	> 50-odstotno
	B	T1, N1, M0	prizadetih do 6 bezgavk (N1)	
		T2, N1, M0	muscularis propria (T2)	
Stadij II		T1, N2, M0	bezgavke > 3 cm od tumorja ali > 6 bezgavk (N2)	30-odstotno
		T2, N1, M0		
		T3, N0, M0	adventicija (T3)	
Stadij III	A	T2, N2, M0		20-odstotno
		T3, N1, M0		
		T4, N0, M0	vraščanje v sosednje organe (T4)	
	B	T3, N2, M0		15-odstotno
		T4, N1, M0		
Stadij IV		T4, N2, M0		5-odstotno
		vsak T vsak N, M1	oddaljene metastaze (M1)	

Pri vsakem bolniku, starejšem od 40 let, ki ima anemijo zaradi pomanjkanja železa, neznačilne bolečine v trebuhu, spremembe v iztrebljanju blata (zaprtje, daljše driska) in je na njegovem blatu opaziti kri, moramo posumiti na rakavo bolezen. V diagnostičnem postopku raka debelega črevesa in danke je na prvem mestu natančna družinska in osebna anamneza. s katero ugotovimo nevarnostne dejavnike in družinsko obremenjenost. S hemotestom odkrivamo prikrite krvavitve v blatu. Ker so pogosto le občasne, moramo test ponoviti vsaj trikrat. Pacientom svetujemo, da 2 do 3 dni pred testom uživajo hrano z veliko stročnicami, žitaric, sadja in zelenjave. Negativen rezultat hemotesta ne pomeni, da raka ni, saj je rezultat negativen pri 20–30 % bolnikov z kolorektalnim rakom. V krvi je pogosto mogoče najti sideropenično anemijo, vendar s krvnimi preiskavami bolezni ne moremo ugotoviti. Onko-

fetalni tumorski označevalec CEA je zvišan pri 60 % bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Diagnozo postavimo z endoskopsko preiskavo (kolonoskopija, sigmoidoskopija, rektoskopija), ki omogoča natančen makroskopski pregled črevesne sluznice in odvzem vzorčkov za histološko preiskavo. Dvojno kontrastno irigografijo v diagnostiki kolorektalnega raka le redko uporabljamo, ker ima velik delež lažno negativnih rezultatov in ne omogoča histološke potrditve. Z ultrazvočnim pregledom ali računalniško tomografijo lahko odkrijemo večje tumorje v trebuhu. Ultrazvočni pregled ima pomembno vlogo v zamejitvi bolezni – opredelitev morebitnih zasevkov v abdominalnih bezgavkah in jetrih. Z endoskopsko ultrazvočno ali z magnetnoresonančno preiskavo opredelimo lokalno razširitev tumorjev. S TNM-klasifikacijo opredelimo globino vraščanja tumorja ter regionalne in oddaljene zasevke.

*Tabela 2. TNM-klasifikacija (za primerjavo Dukesova klasifikacija) in petletno preživetje pri raku debelega črevesa in danke*

Stadij	TNM	Dukes	Tumorska infiltracija	5-letno preživetje
Stadij 0	T <sub>is</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>		<i>carcinoma in situ</i>	100 %
Stadij I	T <sub>1</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>	A	mukoza in submukoza	> 90 %
	T <sub>2</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>	B <sub>1</sub>	muskularis propria	85 %
Stadij II	T <sub>3</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>	B <sub>2</sub>	subseroza	70–80 %
	T <sub>4</sub> , N <sub>0</sub> , M <sub>0</sub>	B <sub>3</sub>	sosednje strukture	
Stadij III	vsak T, N <sub>1</sub> , M <sub>0</sub>	C <sub>1</sub>	N <sub>1</sub> 1–3 bezgavke	25–60 %
	vsak T, N <sub>2</sub> , M <sub>0</sub>	C <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> > 4 bezgavke	
Stadij IV	vsak T, vsak N, M <sub>1</sub>	D	metastaze	5–30 %

## PRESEJANJE

S presejanjem odkrivamo prekanceroze in zgodnje oblike raka. Na ta način lahko pomembno zmanjšamo zbolewnost in umrljivost za rakom debelega črevesa in danke. Kljub temu da presejanje zmanjša umrljivost za tem rakom, ga nimajo nikjer v Evropi. Od leta 2003 imamo v Sloveniji izdelana priporočila za zgodnje odkrivanje kolorektalnega raka, sistemski pregled presejanja pa še ne. Hemotest – test na prikrito krvavitev v blatu – priporočamo enkrat letno pri vseh ljudeh, starejših od 50 let. Vsekakor pa je kolonoskopija vsakih 10 let najboljša diagnostična metoda za zgodnje odkrivanje polipov in raka.

Če ob kolonoskopiji odkrijemo adenomske polipe z nizko stopnjo displazije, ki so manjši od 2 cm, naredimo kontrolno kolonoskopijo tri leta po odstranitvi polipa. Če ob kontrolnem pregledu novih polipov ne najdemo, je potrebna kolonoskopija čez 5 let. Če novih polipov ni niti ob drugem kontrolnem pregledu, se kontrolni čas podvoji.

Če ob kolonoskopiji odkrijemo adenomske polipe z visoko stopnjo displazije ali so večji od 2 cm, naredimo kontrolno kolonoskopijo 6–12 mesecev po odstranitvi polipa, nato pa na 2 leti do 3. Če ob drugem kontrolnem pregledu ne odkrijemo novih polipov, kontrolni čas podvojimo.

Pri potomcih staršev, ki so zboleli za rakom debelega črevesa in danke, napravimo hemotest in kolonoskopijo v starosti 35–40 let. Preiskavo ponavljamo na 5 let.

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom napravimo prvo kolonoskopijo 8–10 let po odkritju bolezni, nato pa na dve leti. Po 20 letih bolezni je kolonoskopija potrebna vsako leto.

Pri družinski adenomatozni polipozi in sindromu družinskega nepolipoznega raka so potrebni pogostejši kolonoskopski pregledi že v mladosti (15 in 25 let).

## ZDRAVLJENJE

Standardni operaciji pri omejenem želodčnem raku sta subtotalna resekcija in totalna gastrektomija z limfadenektomijo. V zadnjem času se pri zgodnjih oblikah uveljavljajo endoskopska mukozektomija, lokalna ekscizija in laserska fotokoagulacija. Kemoterapevtsko zdravljenje je pri želodčnem raku vse učinkovitejše. Pooperacijsko kombinirano zdravljenje z obsevanjem in kemoterapevtiki postaja standardni način zdravljenja pri bolnikih z operabilnim želodčnim rakom. V napredovali fazi bolezni se vse bolj uveljavljata predoperacijska in paliativna kemoterapija. Blažilna operacija (paliativna resekcija, gastroeneteroanastomoza) lahko izboljša kakovost življenja.

Kolorektalnega raka v zelo zgodnji fazi v celoti odstranimo s kolonoskopsko elektroresekcijo. Operacija je edini način, ki zagotavlja možnost ozdravitve. Pri bolnikih z drugim stadijem bolezni je predoperacijsko zdravljenje umestno le pri bolnikih z dobrimi drugimi prognostičnimi dejavniki. Pooperacijska kemoterapija je standardni način zdravljenja bolnika s tretjim stadijem raka debelega črevesa. Kombinacija predoperacijskega obsevanja in pred- ali pooperacijske kemoterapije je standardni način zdravljenja bolnika s tretjim stadijem raka danke. Tudi zdravljenje napredovelega oz. metastatskega raka s kemoterapevtiki in biološkimi učinkovinami je vse učinkovitejše in pomembno izboljša srednje preživetje.

## LITERATURA

- Incidenca raka v Sloveniji 2004. Ljubljana: Onkološki inštitut: Register raka za Slovenijo, 2007.
- Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, Pegan V, Repše S, Štabuc B, et al. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Repše S, editor. Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije Ljubljana 1997.
- Markovič S, Repše S, Hejinen S, Pegan V, Primic-Žaklelj M, Salobir U, et al. Management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije Ljubljana 2003.
- Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. Littera picta: Ljubljana, 2005.
- Rustgi AK. Gastrointestinal cancers. Saunders: Philadelphia, 2003.
- Yamada T. Handbook of gastroenterology. Lippincot Williams & Wilkins: Philadelphia, 2005
- Reddy B, Engle A, Katsifis S, Simi B, Bartram HP, Perrino P, et al. Biochemical epidemiology of colon cancer: Effect of types of dietary fiber on fecal mutagens, acid, neutral sterols in helathy subjects. Cancer Res 1989; 49 (16): 4629–35.