ОРГАНИЗОВАНИ СКРИНИНГ КОЛОРЕКТАЛНОГ КАРЦИНОМА У СРЕМУ – Наша прва искустваРадован Зеџ¹, Нада Зеџ Петковић²**SCREENING OF COLORECTAL CARCINOMA IN SREM REGION –Our first experience**

Radovan Zec, Nada Zec Petković

Сажетак

Скрининг по својој дефиницији подразумева скуп активности и мера усмерених на рано откривање болести у пацијената који су на изглед здрави, тј. немају симптоматологију болести. Скрининг представља препознавање до тада неоткривене болести коришћењем скрининг тестова код привидно здравих, асимптоматских болесника. Препоруке Светске здравствене организације (СЗО) као и бројне научне студије указују да је спровођење организованог скрининга на читавој територији државе једна од најбољих метода у раном откривању рака. Разлози за масовно рано откривање рака су наведени и у националном програму Републике Србије „Србија против рака“ из 2009. године и одговарајућим националним смерницама. Усвајањем тих програма Србија је направила прве кораке у спровођењу организованог скрининга. Организована обука 50 гастроентеролога из 25 здравствених центара и болница у Србији је била маја 2012. године, а следеће године су започеле прве активности у скринингу колоректалног карцинома (обухватио је становништво оба пола старости од 50 до 74 године у 20 општина, у 7 од 24 округа у Србији).

Циљ: Превенирање настанка малигних болести, посебно код особа са повећаним ризиком за њихов настанак а самим тим и смањивање морталитета од болести и приказивање првих резултата и искуства скрининга колоректалног карцинома.

Summary

Screening by definition implies a set of activities and measures aimed at early detection of the disease in patients who are on the look healthy, that have no symptoms of disease. Screening is a hitting slump in recognition until then undetected disease using screening tests in apparently healthy, asymptomatic patients. Recommendations of World Health Organization (WHO) as well as numerous scientific studies show that the implementation of organized screening across the country is one of the best methods for early detection of cancer. Reasons of mass early detection of cancer are listed in the national program of the Republic of Serbia „Serbia Against Cancer“ in 2009 and the relevant national guidelines. The adoption of these programs, Serbia has taken the first steps in the implementation of organized screening. It was organised training of 50 gastroenterologists from 25 health centers and hospitals in Serbia in May 2012. The next year, 2013 began the first activity in screening for colorectal cancer (covered population of both sexes aged 50 to 74 years in 20 municipalities, 7 of 24 districts in Serbia).

Aim: Preventing the occurrence of malignant disease, especially in people with an increased risk for their development and consequently reduce mortality from the disease and show first results and experiences of screening for colorectal cancer.

Methods: We analyzed a group of 44 patients that were sent to gastrointestinal clinic after testing fecal occult blood and a positive

¹ Др Радован Зеџ, Општа болница Сремска Митровица (General Hospital Sremska Mitrovica).² Прим. др Нада Зеџ Петковић, Завод за јавно здравље Сремска Митровица (Institute of Public Health Sremska Mitrovica).

Метод: Анализирана је група од 44 пацијента која су упућена у гастроентеролошку амбуланту након тестирања столице на окултно крварење и позитивног теста (ФОВ тест позитиван). Рађено је тестирање на бази имунолошке реакције на хумани хемоглобин (имунохемијско тестирање – iFOB). Тестирањем су обухваћени пацијенти који су пристигли у гастроентеролошку амбуланту током прве половине 2015. године. Након прегледа гастроентеролога, пацијентима је заказивана колоноскопија најкасније у року од месец дана од дана тестирања на окултно крварење. У току колоноскопије се одмах приступало уклањању полипа. Коришћене су ендоскопске технике – полипектомија (првенствено за педункуларне полипе) и ендоскопске мукозне ресекције (EMR) која је коришћена за заравњене и сесилне промене. У карактеризацији полипа је коришћена Париска ендоскопска класификација неопластичних промена у колону.

Резултати: Обрађена је група од 44 пацијента који су први упућени у гастроентеролошку амбуланту након тестирања и позитивног ФОВ теста. У анализираној групи ФОВ позитивних пацијената од 23 мушкарца и 21 жене највећи број је у доби 60–69 година. Нађено је укупно четири аденокарцинома колоне и ректума, 18 пацијената је имало полипе који су електроресековани у тренутку прегледа. Велики број пацијената је имао хемороиде (21 пацијент) или комбинацију хемороида и дивертикулозе (20 пацијената). Највећи број полипа је био након хистопатолошке анализе тубуло-вилусних аденома са високим и ниским степеном дисплазије.

Закључак: 1) Карцином дебелог црева спада међу најчешће карциноме у људској популацији, а у нашој земљи је на високом другом месту по локализацији, иза карцинома плућа код мушкараца и карцинома дојке код жена. 2) Карцином дебелог црева се може спречити правовременим ендоскопским прегледом и уклањањем израштаја на

test (FOB test is positive). Testing was operated on the basis of an immune response against human hemoglobin (immunochemical testing-iFOB). The test included patients who arrived in the gastrointestinal clinic during the first half of 2015. After examination of gastroenterologist, colonoscopy is scheduled no later than one month from the day of testing for occult blood. During a colonoscopy immediately approached removing of polyps. Were used the technique of endoscopic polypectomy (primarily for pedunculated polyps) and endoscopic mucosal resection (EMR), which is used for flattened and sessile changes. Paris endoscopic classification of neoplastic changes in the colon was used in the characterisation of polyps.

Results: The study group consisted of 44 patients who were first sent to the gastroenterologist after positive FOB test. In the analyzed group of FOB-positive patients is the highest number in the age 60-69 years. There were 23 men and 21 women. It was found a total of 4 adenocarcinoma of the colon and rectum, 18 patients had polyps that are electoresected at the time of inspection. A large number of patients had hemorrhoids (21 pacijent) or a combination of hemorrhoids and diverticular disease (20 patients). The largest number of polyps was after histopathological analyzes characterised as tubulovillous adenomas with high and low degree of dysplasia.

Conclusions: 1) Cancer of the colon are among the most common cancer in the human population in our country. It is ranked at second places by location, behind lung cancer in men and breast cancer in women. 2) Colon cancer can be prevented by timely endoscopic examination and removal of growths on the lining of the large intestine, called polyps. 3) Screening for colorectal cancer is the purposeful action that aims at early detection of colorectal cancer in perspective what means and reducing morbidity and mortality from this disease.

Keywords: colorectal cancer screening.

слузници дебелог црева, тзв. полипа. 3. Скрининг колоректалног карцинома је сврсисходна акција која има за циљ рано откривање карцинома колоректума, што у перспективи значи и смањивање стопе морбидитета и морталитета од ове опаке болести.

Кључне речи: скрининг колоректалног карцинома.

УВОД

Скрининг по својој дефиницији подразумева скуп активности и мера усмерених на рано откривање болести у пацијената који су на изглед здрави, тј. немају симптоматологију болести. Скрининг представља препознавање до тада неоткривене болести коришћењем скрининг тестова код привидно здравих, асимптоматских болесника. Организовани скрининг представља масовно позивање циљне популације на тестирање и тумачење добијених резултата уз строгу контролу квалитета и редовног извештавања. Организовани скрининг се ради у циклусима од по неколико година (две или три године) у зависности од врсте скрининга и кадровских и материјалних могућности. Препоруке Светске здравствене организације (СЗО), као и бројне научне студије, указују да је спровођење организованог скрининга на читавој територији државе једна од најбољих метода у раном откривању рака. Разлози за масовно рано откривање рака су наведени и у националном програму Републике Србије „Србија против рака“ из 2009. године и одговарајућим националним смерницама. Усвајањем тих програма Србија је направила прве кораке у спровођењу организованог скрининга. Организована обука 50 гастроентеролога из 25 здравствених центара и болница у Србији је била маја 2012. године а следеће године су започеле прве активности у скринингу колоректалног карцинома (обухватио је становништво

оба пола старости од 50 до 74 године у 20 општина, у 7 од 24 округа у Србији).^(1, 3, 5)

Национални програм за превенцију колоректалног карцинома усвојен је у Србији 2009. године и заснован је на доказима и препорукама добре клиничке праксе међународних удружења и радних група за превенцију, рано откривање и лечење рака дебелог црева. Програм је у складу са Резолуцијом о превенцији и контроли карцинома коју је усвојила Светска здравствена организација на заседању у Женеви 2005. године (WHA, 58.22, „Превенција и контрола канцера“) и следи препоруке Већа Европске уније (2003/878/E3) од 2. децембра 2003. године. Програм значајно доприноси побољшању здравља становништва, јер се превентивним мерама могу открити злоћудни тумори дебелог црева у раним стадијумима када су изгледи за излечење велики. Програмом ће бити обухваћена циљна група становништва од 50 до 74 година. Препоруке добре клиничке праксе за скрининг односе се на популацију без симптома са просечним ризиком од оболевања.^(1, 3, 5)

Откривање болести у преканцерозном стадијуму – стадијуму доброћудног полипа или у стадијуму локализоване болести омогућава потпуно излечење у више од 85% оболелих. Стопа смртности од карцинома дебелог црева у Србији прелази просек ЕУ за 15 одсто код мушкараца, а за 19 одсто код жена. У Србији малигни тумори дебелог црева представљају другу најчешћу локализацију малигних тумора од које сваке

године приближно оболи 3.800 и умре 2.300 особа оба пола. Сремска Митровица по последњем попису из 2011. године има 80.325 становника, а у добној групи 50–75 година 22.558 становника оба пола. У Сремској Митровици је у 2013. години регистровано 28 оболелих са дијагнозом C18.0-C21.8. Највећи број оболелих су у категорији изнад 60 година.

Ризик од настанка рака дебелог црева значајно расте након 40. године, а 91% свих карцинома открије се у особа старијих од 50 година. Свака особа старија од 50 година носи 4,8% ризика да ће до 74 године имати рак дебелог црева, односно 2,3% ризика да ће умрети због рака дебелог црева. Једна четвртина (25%) оболелих има породичну анамнезу рака дебелог црева, од којих 15% код рођака првог реда. Неправилна исхрана (храна богата животињским мастима и протеинима, а оскудна влакнима), гојазност, пушење, позитивна породична анамнеза (породична аденоматозна полипоза, Линч и др. синдроми), постојање цревних полипа (ризик се повећава после педесете године старости), хроничне инфламаторне болести црева (улцерозни колитис и Кророва болест) и недостатак физичке активности представљају факторе ризика за настанак колоректалног карцинома.

Елементи скрининг програма карцинома дебелог црева

У скрининг програму се предвиђа да се уради тестирање на окултно крварење у столицу (ФОВ тест). Препоручује се употреба имунохемијских тестова код чије употребе није потребна тзв. бела дијета, а њихова висока сензитивност омогућава да се тест уради само у једном узорку. Циљна популација су мушкарци и жене у старости од 50 до 70 година. Познато је да ризик од настанка карцинома дебелог црева значајно расте након 40. године, а 91% свих карцинома дебелог црева се открије у популацији старијој од 50 година.⁽³⁾

Предвиђено је да се циљна популација тражи из података националног цензуса, листе бирача и листе осигураника.⁽³⁾

Предвиђа се да ће позитивних особа бити 5–10% од свих који су урадили ФОВ тестирање. Сви који су позитивни се морају упутити на колоноскопију како би се утврдио разлог присуства крви у столицу.⁽³⁾

Спровођењем теста на окултно крварење из дебелог црева и откривање промена у раном стадијуму болести, када је она излечива, желе се достићи следећи циљеви:

Дугорочни циљеви:

- Смањење морталитета од рака дебелог црева у Сремској Митровици код здравог становништва животне доби од 50 до 74 за 15% након 10–13 година спровођења скрининга;
- Смањење инвалидитета и побољшање квалитета живота оболелих од рака дебелог црева.

Специфични циљеви:

- Подизање свести становништва о значају редовних прегледа раног откривања рака дебелог црева.
- Постизање високог обухвата становништва скрининг програмом је пожељно 75%.
- Успостављање система прикупљања и управљања подацима из Програма скрининга.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је:

- Превенирање настанка малигних болести, посебно код особа са повећаним ризиком за њихов настанак, а самим тим и смањивање морталитета од болести.
- Приказати прве резултате и искуства скрининга колоректалног карцинома у општини Сремска Митровица.

МЕТОД

За рано откривање рака дебелог црева може се користити неколико метода појединачно или најчешће у комбинацији. Најчешће коришћени су тестови присуства окултне (голим оком невидљиве) крви у столици. „Златни стандард“ у коначном постављању дијагнозе је флексибилна ректосигмоидоскопија или колоноскопија. Други дијагностички поступци као што су одређивање специфичних ДНК мутација у столици и виртуелна колоноскопија су у фази испитивања ефикасности и поузданости.^(3, 5)

Тест на окултно крварење у столици. Рано откривање рака дебелог црева тестирањем присуства окултне крви у столици у асимптоматској популацији просечног ризика показао се као прикладан метод због једноставности примене и ниске цене коштања.^(1, 3, 5)

Колоноскопија. Колоноскопски преглед као почетни метод знатно је скупљи, али истовремено веома осетљив у откривању и најмањих лезија. Поред осетљивости, ендоскопске методе имају и ту предност да се уочене промене могу уклонити током самог прегледа и на тај начин уштедети и време и новац, а сам поступак постаје и метод лечења. Колоноскопски се, уколико је припрема адекватна и ендоскописта обучен да учини тоталну колоноскопију, у 90%–95% открива рак дебелог црева. Особе са позитивним тестом на окултну крв у столици треба упутити на колоноскопски преглед уз евентуалну ендоскопску терапију (нпр. по-

липектомију). Особама са високим ризиком за настанак рака дебелог црева предлаже се колоноскопија у ранијем животном добу и праћење у интервалу препорученом за то обољење без претходног тестирања присуства окултне крви у столици.^(3, 5)

Анализирана је група од 44 пацијента која су упућена у гастроентеролошку амбуланту након тестирања столице на окултно крварење и позитивног теста (ФОВ тест позитиван). Рађено је тестирање на бази имунолошке реакције на хумани хемоглобин (имунохемијско тестирање – iFOB). Тестирањем су обухваћени пацијенти који су пристигли у гастроентеролошку амбуланту током прве половине 2015. године. Након прегледа гастроентеролога, пацијентима је заказивана колоноскопија најкасније у року од месец дана од дана тестирања на окултно крварење. Пацијенти су се припремали за преглед по јединственом писменом упутству са препаратом „фортранс“. У току колоноскопије се одмах приступало уклањању полипа. Коришћене су ендоскопске технике – полипектомија (првенствено за педункуларне полипе) и ендоскопске мукозне ресекције (EMR) која је коришћена за заравњене и сесилне промене. У карактеризацији полипа је коришћена Париска ендоскопска класификација неопластичних промена у колону. По овој класификацији се све промене деле на полипоидне и неполипоидне. У полипоидне спадају педункуларни и сесилни полипи. У неполипоидне спадају лако издигнуте промене, заравњене и плитко удубљене.⁽²⁾

Слика 1. Париска ендоскопска класификација промена у колону.

Table 2. Neoplastic lesions with "superficial" morphology

Diagram 1. Schematic representation of the major variants of type 0 neoplastic lesions of the digestive tract: polypoid (Ip and Is), non-polypoid (IIa, IIb, and IIc), non-polypoid and excavated (III). Terminology as proposed in a consensus macroscopic description of superficial neoplastic lesions.¹⁵

Након урађене колоноскопије здрава популација се враћала у скрининг а појединци код којих су откривене патолошке промене су подвргнути даљим испитивањима и терапији.

РЕЗУЛТАТИ

Анализирана је група од прва 44 пацијента која су била позитивног ФОВ теста и они су били упућени у гастроентеролошку амбуланту у Сремској Митровици. Анализирана група се састојала од 21 жене и 23 мушкарца.

Графикон 1. Анализирана група по полној структури.

Табела 1. Старосна структура прегледаних мушкараца и жена.

	40–44 године	45–49 године	50–54 године	55–59 године	60–64 године	65–69 године	70–74 године
мушкарци		2	4	1	6	6	4
жене		1	4		4	8	4

Највише тестираних и прегледаних пацијената је било у групи која је имала 60–69 година. Најмлађи тестирани пацијент

је имао 48 година, а најстарији пацијент је имао 75 година.

Табела 2. Резултати колоноскопије.

Пол	Мушкарци	Жене
Карциноми	4	0
Полипи	9	9
Хемороиди	9	12
Дивертикулоза	0	0
Дивертикулоза+хемороиди	9	11
Полипи+дивертикулоза+хемороиди	3	2
Уредан налаз	0	0

Од 44 пацијента са позитивним ФОВ тестом, код четири је нађен аденокарцином (9,09% од прегледаних пацијената).

Аденокарциноми су дијагностиковани код четири мушкарца. Два мушкарца су имала преко 70 година, један је имао 58 година, а један 49 година.

Табела 3. Локализација полипа.

Пол	Мушкарци	Жене
Ректум	2	2
Сигмоидни колон	7	5
Десцендентни колон	0	1
Трансверзални колон	4	1
Асценденс+цекум	2	0
Синхрони Полипи (више од 1 полипа)	6	2

Полипи су најчешће били локализовани у тзв. левом колону и ректуму. Коришћена је Париска ендоскопска класификација по-

вршних неопластичних лезија полипа у колону.

Табела 4. Дистрибуција одстрањених полипа према Париској ендоскопској класификацији и локализацији.

	Ректум	Сигмоид- ни колон	Десцендент- ни колон	Трансверзал- ни колон	Асценден- тни колон+ цекум
Сесилни полипи		2		1	2
Сесилни полип пречника >1cm	2				
Педункуларни полипи	1	2			
Педункуларни полип пречника > 1cm	1	5	1	1	
Заравњени полипи					

Табела 5. Патохистолошки налаз одстрањених полипа.

Пол	Мушкарци	Жене
Аденокарцином	4	0
Карцином <i>in situ</i>	0	0
Тубуло-вилусни аденома са HGD	3	3
Тубуло-вилусни адном са LGD	2	4
Тубуларни аденома са HGD	2	0
Тубуларни аденома са LGD	2	2
Serrated adenoma	0	0
Хиперпластични полипи	0	0

У патохистолошкој анализи се највећи број тубуло-вилусних аденома са високим степеном дисплазије (HGD) и тубуло-вилусних аденома са ниским степеном дисплазије (LGD).

ДИСКУСИЈА

Скрининг представља скуп активности и мера усмерених на рано откривање до тада непрепознате, асимптоматске болести у привидно здравој популацији. Циљ скрининга је смањивање инциденце морталитета и морбидитета од болести за коју се скрининг организује. Карцином дебелог црева је у Србији на другом месту по учесталости, одмах после рака плућа код мушкараца и рака дојке код жена. То је болест на коју утиче велики број фактора, тј. има мултифакторијалну етиологију. Карцином дебелог црева настаје комбинованим генским факторима, односно променама у генском систему ћелија уз садејство фактора спољне средине и одређених животних навика. Ризик за оболевање од карцинома колона расте након 40. године, а чак 91% карцинома дебелог црева се открије у пацијената старијих од 50 година. Приближно четвртина оболелих има позитивну породичну анамнезу за карцином дебелог црева, а 15% оболелих има рођака са карциномом дебелог црева у првом степену сродства.^(1, 3, 5)

У раду су представљена прва искуства у скринингу колоректалног карцинома у општини Сремска Митровица. Обрађена је група од 44 пацијента који су први упућени у гастроентеролошку амбуланту након

тестирања и позитивног ФОБ теста. Пацијенти су по водичу добре клиничке праксе припремљени и подвргнути колоноскопији унутар месец дана од тестирања. У току колоноскопије су одстрањивани полипи са слузнице дебелог црева уколико су пронађени. Сваки полип је послат на хистопатолошку анализу.

У анализираној групи ФОБ позитивних пацијената од 23 мушкарца и 21 жене је највећи број у доби 60–69 година. Нађено је укупно четири аденокарцинома колона и ректума, 18 пацијената је имало полипе који су електроресековани у тренутку прегледа. Велики број пацијената је имао хемороиде (21 пацијент) или комбинацију хемороида и дивертикулозе (20 пацијената). Највећи број полипа је био након хистопатолошке анализе тубуло-вилусни аденом са високим и ниским степеном дисплазије.

У односу на спроведене скрининге колоректалног карцинома у земљама у окружењу нађено је процентуално много више карцинома него у поменутих земљама. Податак није репрезентативан због малог броја испитаника, али заслужује даље праћење и анализирање.

Сама чињеница да је дијагностикован аденокарцином колоректума код четири пацијента и да је нађен велики број полипа који су уклоњени оправдавају скрининг и још једном га потврђују као веома корисну акцију у циљу раног откривања карцинома колоректума, а самим тим у коначници утиче на смањивање морталитета и морбидитета од ове тешке болести.

ЗАКЉУЧАК

- 1) Карцином дебелог црева спада међу најчешће карциноме у људској популацији, а у нашој земљи је на високом другом месту по локализацији, иза карцинома плућа код мушкараца и карцинома дојке код жена.
- 2) Карцином дебелог црева се може спречити правовременим ендоскопским

прегледом и уклањањем израштаја на слузници дебелог црева, тзв. полипа.

- 3) Скрининг колоректалног карцинома је сврсисходна акција која има за циљ рано откривање карцинома колоректума, што у перспективи значи и смањивање стопе морбидитета и морталитета од ове опаке болести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радна група за израду водича: Превенција малигних болести. Национални водич за лекаре у примарној здравственој заштити. Београд, Медицински факултет Универзитета у Београду, 2005.
2. Теодоровић Ј. Малигни тумори колоне и ректума. У: Теодоровић и сар. Гастроентерологија, други део. Excelsior, Београд, 1998: 502–519.
3. Душан Кебер и сар. Теоријска и практична обука за скрининг колоноскопију. Подршка увођењу националног програма за рано откривање рака. Београд, 2012.

4. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. NEJM 2003; 348: 919–932.

5. Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе. Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење рака колоне и ректума (руководилац Зоран Кривокапић), Министарство здравља Републике Србије, Београд, 2012.

6. Влада Републике Србије. Национални Програм за превенцију колоректалног карцинома. Сл. гласник РС 16/2013.

Контакт: Др Радован Зеџ, MSc, интерниста-гастроентеролог, Општа болница Сремска Митровица, Стари шор 65, Сремска Митровица, тел. 0641656224, e-mail: radovanzec@yahoo.com