

**DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI VODIČ**

**VODIČ ZA  
PREVENCIJU I RANO OTKRIVANJE  
KARCINOMA DEBELOG CRIJEVA**



Sarajevo 2007.

**KARCINOM DEBELOG CRIJEVA**



Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo



Institut za naučnoistraživački rad i razvoj  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu



Ljekarska / liječnička komora Kantona Sarajevo



JU Opća bolnica Sarajevo



JU Dom zdravlja Kantona Sarajevo



JU Zavod za javno zdravstvo Kantona Sarajevo



ZZ Zavod zdravstvenog osiguranja Kantona Sarajevo

Predsjednik  
Radne grupe:

Mustafa Cuplov

Uređivački savjet:

Mustafa Cuplov

Mirza Dilić

Ismet Gavrankapetanović

Članovi Radne grupe:

Hajro Bašić

Marina Bera

Marko Bukša

Zehra Dizdarević

Šukrija Đozić

Mahmut Đapo

Ismet Gavrankapetanović

Faris Gavrankapetanović

Vjekoslav Gerc

Mehmed Gribajčević

Jasmina Gutić

Midhat Haračić

Bećir Heljić

Zuvdija Kandić

Adnan Kapidžić

Jasmina Krehić

Milan Mandilović

Davorika Matković

Bakir Mehić

Alija Mulaomerović

Bakir Nakaš

Zoran Riđanović

Habiba Salihović

Edina Stević

Slobodan Trninić

Hasan Žutić

Sekretarijat:

Edina Stević, Suada Švrakić, Marijana Jović

MINISTARSTVO ZDRAVSTVA KANTONA SARAJEVO

INSTITUT ZA NAUČNOISTRAŽIVAČKI RAD I RAZVOJ  
KLINIČKOG CENTRA UNIVERZITETA U SARAJEVU

**VODIČ ZA  
PREVENCIJU I RANO OTKRIVANJE  
KARCINOMA DEBELOG CRIJEVA**

**Mehmed Gribajčević  
Nenad Vanis  
Rusmir Mesihović**

Sarajevo, 2007.

Prof. dr sc. **Mehmed Gribajčević**, redovni profesor  
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu  
Šef Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Dr sc. dr **Nenad Vanis**, viši asistent  
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu  
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Doc. dr sc. **Rusmir Mesihović**, docent  
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu  
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

## **Predgovor**

Primjena dijagnostičko-terapijskih vodiča u pristupu i tretmanu određenih bolesti je opće prihvaćena praksa u savremenoj medicini.

U cilju obezbjeđenja kvalitetne zdravstvene usluge, kao i standardizacije dijagnostike i terapije, Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo je među prvima na području Federacije Bosne i Hercegovine pokrenulo proces pripreme i izdavanja dijagnostičko-terapijskih vodiča.

Formirani su stručni ekspertni timovi, koji su, svako iz svoje oblasti, dali prijedloge tema, odnosno procedura i postupaka, koji su prilagođeni situaciji u našoj zemlji, a koji su komparabilni sa savremenim procedurama koje se primjenjuju u svijetu. Dijagnostički i terapijski stavovi bazirani su na velikim multicentričnim studijama i/ili konsenzusima ekspertnih timova ili radnih grupa.

### **Cilj dijagnostičko-terapijskih vodiča je:**

- Primjena savremenih doktrinarnih stavova u dijagnostici i terapiji,
- Standardizacija dijagnostičkih i terapijskih procedura,
- Usvajanje standarda za medicinski nadzor,
- Racionalizacija troškova zdravstvene zaštite,
- Razvijanje nivelirane nacionalne liste esencijalnih lijekova,
- Razvijanje medicinskih i farmaceutskih nastavnih planova,
- Razvijanje internih edukacionih programa,
- Razvijanje i implementacija dobre liječničke prakse i dobre kliničke prakse,
- Edukacija medicinskog osoblja i pacijenata.

Uspostava dijagnostičko-terapijskih vodiča će olakšati i racionalizirati rad liječnika, posebno liječnika porodične/obiteljske medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, te omogućiti dobivanje podataka za izradu osnovnog paketa usluga koji se finansira kroz obavezno zdravstveno osiguranje.

Skupština Kantona Sarajevo je svojom Odlukom Br.01-05-23603/04 od 28.10.2004., kao i Odlukom o dijagnostičko-terapijskim vodičima „Sl.novine Kantona Sarajevo, 26/05, utvrdila osnovne principe dijagnostike i liječenja **koje su dužni primjenjivati zdravstveni radnici Kantona Sarajevo.**

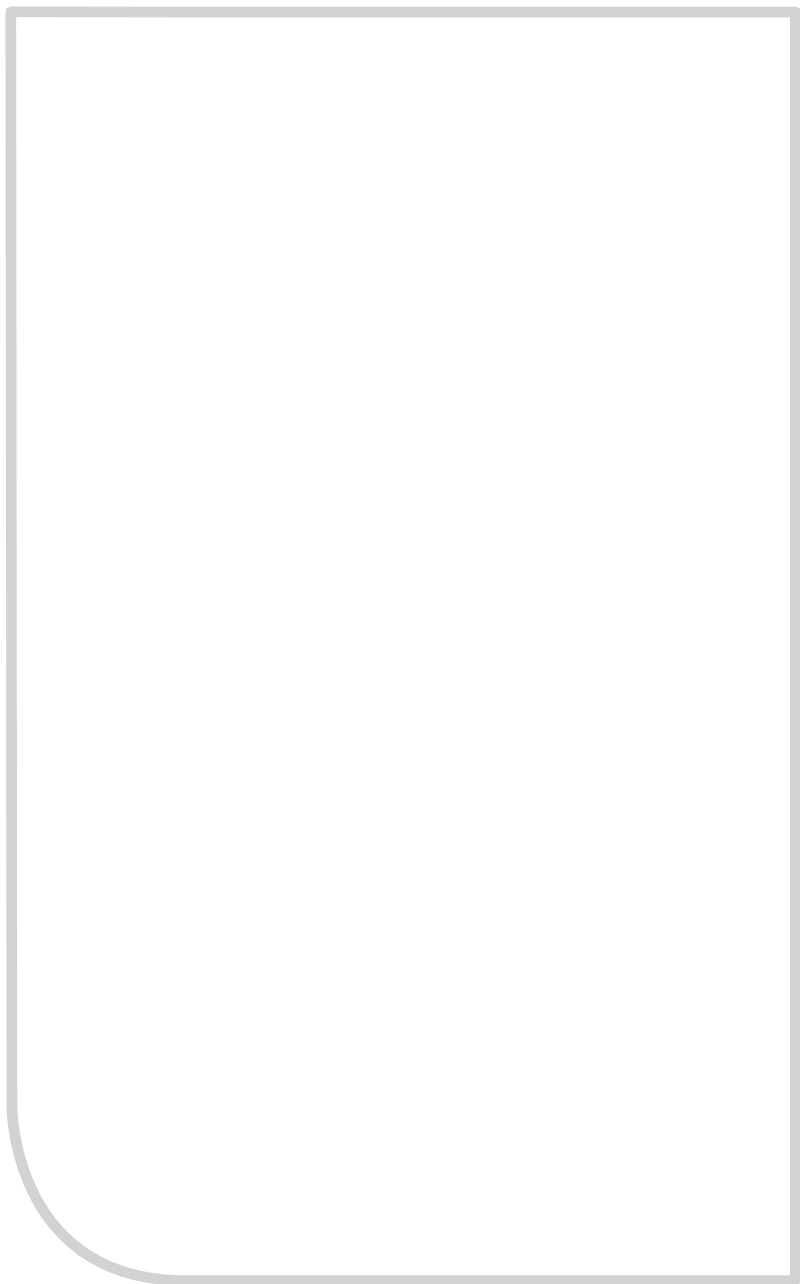
Dijagnostičko-terapijski vodiči su *in extenso* dostupni i na web stranici Kantona Sarajevo – **[www.ks.gov.ba](http://www.ks.gov.ba)**

**Radna grupa**

**[www.ks.gov.ba](http://www.ks.gov.ba)**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>7</b>
1.1. Epidemiologija .....	7
1.2. Karcinogeneza .....	7
1.3. Podjela karcinoma debelog crijeva .....	8
1.4. Ostali faktori rizika u nastajanju karcinoma debelog crijeva .....	9
<b>2. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA KOLOREKTALNOG KARCINOMA</b> .....	<b>9</b>
<b>3. METASTAZIRANJE KARCINOMA DEBELOG CRIJEVA</b> .....	<b>11</b>
<b>4. KLINIČKA SLIKA</b> .....	<b>11</b>
<b>5. DIJAGNOZA I RANO OTKRIVANJE</b> .....	<b>13</b>
5.1. Prevencija karcinoma debelog crijeva .....	13
5.2. Otkrivanje ranih promjena na debelom crijevu (skrining) ...	16
5.3. Testiranje stolice na okultno krvarenje .....	16
5.4. Kolonoskopija .....	17
5.5. Digitalni rektalni pregled .....	18
5.6. Karcinoembrionalni antigen (CEA) .....	18
5.7. Budući razvoj u skriningu karcinoma debelog crijeva .....	19
5.8. Osobe koju treba obuhvatiti skriningom .....	19
5.9. Postupak skrininga .....	20
<b>6. LIJEČENJE KOLOREKTALNOG KARCINOMA</b> .....	<b>20</b>
6.1. Hirurško liječenje .....	20
6.2. Hemoterapija .....	21
<b>7. LITERATURA</b> .....	<b>23</b>





## 1. UVOD

*Svako krvarenje na stolicu ili pojava anemije u osoba starijih od 45 godina (naročito muškarci) upućuje na mogućnost karcinoma debelog crijeva, dok se ne dokaže suprotno!*

### 1.1. Epidemiologija

Rak debelog crijeva je jedan od najčešćih oblika karcinoma, koji podjednako zahvata oba pola. Kod muškaraca najčešći je po učestalosti iza karcinoma pluća i želuca, a kod žena iza raka dojke i cerviksa uterusa. Ima dosta visoku stopu mortaliteta. Učestalost karcinoma debelog crijeva je u posljednjih dvadesetak godina u stalnom i značajnom porastu. Karcinom debelog crijeva ima tendencu da uskoro postane i najčešći oblik karcinoma u našoj populaciji.

Prema podacima iz 1997. u svijetu se svake četiri minute dijagnosticira jedan slučaj karcinoma debelog crijeva, a od iste bolesti svakih deset minuta umre jedan pacijent. Pojavnost bolesti raste sa starošću i u pravilu se udvostručuje u svakoj deceniji nakon 40. godine života jednako za muškarce i žene.

I pored prevencije i liječenja procenat mortaliteta se bitno ne smanjuje, čak se po nekim procjenama globalno u svijetu očekuje povećanje, i to u visoko industrijski razvijenim zemalja.

### 1.2. Karcinogeneza

Karcinogeneza kolorektalnog karcinoma je veoma dugotrajan proces. Osim vanjskih faktora (karcinogena) koji djeluju na epitelnu ćeliju, ona mora biti zahvaćena i nasljednim patološkim procesom koji će izazvati gensku alteraciju sposobnu za induciranje njene proliferacije i nekontrolisanog rasta. Važno je naglasiti da je ćelija u stanju pojačane abnormalne proliferacije mnogo osjetljivija na dejstvo karcinogena i daljnje genske promjene.

Za potpunu ćelijsku promjenu potrebno je više genskih defekata tipa mutacije, amplifikacije ili poremećaja ekspresije koji daju i modifikuju kliničku sliku te krajnji ishod bolesti.

Karcinogeneza je kontinuirani dugotrajni proces koji može trajati više godina. Tokom tog vremena na sluznici debelog crijeva nastaje adenom, kao mali benigni tumor, koji postepeno raste i povećava maligni potencijal. Samo kod nekih većih adenoma dolazi do potpune maligne transformacije, nastanka karcinoma i na kraju udaljenih metastaza. Krajnji ishod ovog dugotrajnog procesa više ovisi o broju nakupljenih promjena nego o redosljedu kojim se pojavljuju.

### **1.3. Podjela karcinoma debelog crijeva**

Karcinomi debelog crijeva dijele se na nasljedni ili familijarni oblik, te na nenasljedni ili sporadični tip. Oba oblika imaju genetičku podlogu nekog stepena, bilo da je ona nasljedna ili stečena.

Nasljedni nepolipozni oblik karcinoma debelog crijeva je autosomno dominantna nasljedna bolest debelog crijeva, kod koje karcinom nastaje iz malenih adenoma, dok se polipoza nikada ne razvija.

Da bi se «proglasio» nasljednim moraju biti ispunjeni tri uslova:

1. U porodici moraju biti bar tri oboljela od navedenog karcinoma, od kojih je jedan rođak u prvom koljenu ostale dvojice,
2. Bolest mora biti manifestna bar u dvije generacije srodnika
3. Barem u jednom slučaju oboljeli mora imati manje od 50 godina

Bolest ima dva sindroma:

Lynch –sindrom I – predstavlja oblik karcinoma debelog crijeva kada je bolest lokalizovana isključivo na području kolona i rektuma.

Lynch –sindrom II – je oblik kada se u familiji karcinom pojavljuje i na drugim organima.

#### **1.4. Ostali faktori rizika u nastajanju karcinoma debelog crijeva**

Rizik od nastanka se povećava iznad 40 godine starosti kod oba pola. U 90% slučajeva se pojavljuje iznad 50 godine starosti.

Prethodno dijagnosticirani adenom ili adenomi debelog crijeva predstavljaju veliki rizik za nastanak karcinoma debelog crijeva. Stepenn maligne alteracije raste sa brojem adenoma, veličinom adenoma i patohistološkom slikom. Nesteroidalni antiinflatamorni lijekovi kao što su piroxicam, sulindac i aspirin mogu prevenirati formiranje adenoma ili nastanka adenomatoznih polipa kod osoba sa ranije verificiranim kolorektalnim karcinomom. Pojačana fizička aktivnost smanjuje rizik dok gojaznost povećava dva puta rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma.

Bolesnici sa ulceroznim kolitisom imaju povećani rizik od nastajanja karcinoma debelog crijeva, pogotovu oko sedam godina nakon dijagnosticiranja ulceroznog kolitisa. Zato je kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom nakon tih godina potrebno praviti kolonoskopiju s biopsijama sluznice na više mjesta duž zahvaćenog crijeva, kako bi se otkrila eventualna mjesta sa displazijom, te hirurški odstranila.

## **2. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

U nastanka kolorektalnog karcinoma jasnu hereditarnu podlogu ima 5% slučajeva. Ona se odnosi na sindrom familijarne adenomatozne polipoze i hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom, porodični kolorektalni karcinom i sindrom hereditarne adenokarcinomatoze.

Mutacije gena koji su odgovorni za normalan rast ćelije, replikaciju i diferencijaciju, APC (adenomatous polyposis coli),

DCC (deleted colona cancer), ras gen ( H-ras, K-ras, N-ras) i gen p53 utiču na nastanak karcinoma.

Na sporadični kolorektalni karcinom otpada 95% slučajeva. On nastaje iz adenomatoznih polipa koji rastu i napreduju sporo. U invazivni karcinom prelaze "uznapredovali" adenomi koji imaju sljedeće karakteristike: veći su od 1 cm, imaju viloznu komponentu i tešku ćelijsku displaziju. Tubularni adenomi manji od 1 cm imaju malen maligni potencijal i nalaze se u 30-50% odraslih osoba.

U nastanku karcinoma kolona može biti evolutivni slijed adenom-karcinom ali u 80% slučajeva karcinom nastaje direktno iz ravne sluznice kolona. Ti karcinomi su mali, lagano depresivni ili lagano elevirani u odnosu na okolnu sluznicu i brzo napreduju u progresivni karcinom.

Epidemiološki podaci jasno ukazuju da je kolonična karcinogeneza pod jakim uticajem egzogenih činilaca, prvenstveno ishrane obogaćene mastima životinjskog porijekla, konzervansima, aditivima. Određeni sastojci hrane indukuju metaboličke i biohemijske abnormalnosti koje povećavaju nivo mutagena u kolorektalnom epitelu, povećavaju proliferativnu aktivnost epitela te djeluju kao karcinogeni ili promotori neoplastičnog procesa.

U opštoj populaciji rizik nastanka karcinoma kolona i rektuma povećava se sa starošću iznad 40 god. i udvostručuje se u svakoj sljedećoj dekadi.

Oboljeli od kolorektalnog karcinoma imaju povećan rizik za udruženi multipli primarni, sinhroni karcinom (0.7 – 7.6%) od kojih jedan može biti lokalizovan u proksimalnom a drugi u distalnom segmentu kolona ili jedan u želucu, a drugi u kolonu. Naknadni, metahroni karcinom, se može pojaviti u 1.1- 4.7% slučajeva 5-7godina nakon prvog karcinoma.

U 95% slučajeva u patohistološkoj slici riječ je o adenokarcinomima različitog stepena zrelosti žlijezda i s različitom sposobnosti lučenja mucina.

Mucin je visokomolekularni glikoprotein koji se nalazi u vakuolama ćelijske citoplazme i ćelijsku jezgru potiskuje prema rubu ćelije, te nastaju prepoznatljive ćelije poput prstena pečatnjaka.

U preostalih 5% slučajeva patohistološki nalazimo scirusni tip, skvamozni tip, melanokarcinom, te najrjeđe primarni limfom i karcinoid.

### **3. METASTAZIRANJE KARCINOMA DEBELOG CRIJEVA**

Karcinomi debelog crijeva bez obzira na patohistološke karakteristike obično sporo rastu. Rast može trajati u rasponu od 5-15 godina. Metastaziranje se odvija limfogeno i hematogeno. Zbog specifične limfne drenaže karcinom rektuma ima tipičan put metastaziranja. Zbog manjka seroze zahvata progresivno lokalne strukture. Zbog dvostruke prokrvljenosti donje trećine rektuma hematogeno metastazira u jetru preko gornje hemoroidalne vene i vene porte, te u pluća preko srednje hemoroidalne vene i donje šuplje vene.

Tumori lokalizovani u srednjoj i gornjoj trećini rektuma hematogeno metastaziraju u jetru.

### **4. KLINIČKA SLIKA**

Simptomi karcinoma debelog crijeva često se javljaju u odmaklom stadiju bolesti, tj. onda kada je došlo do napredovanja bolesti (metastaze). Nerijetko su metastaze prvi simptomi koji dovode bolesnika doktoru.

Najčešći simptomi, koji ovise o lokalizaciji i veličini tumora, su:

- krvarenje na debelo crijevo (svježa krv ili promjena boje u tamniju stolicu (boje mahagonija)
- bol u trbuhu
- promjene u načinu pražnjenja stolice
- anemija (sideropenična)

Rast i razvoj karcinoma debelog crijeva je veoma spor. Naveli smo već da može da traje i do 15 godina. U najvećem procentu prvi simptomi se javljaju tek nakon pet godina postepenog razvoja. Među prvim simptomima u laboratorijskim nalazima kod pacijenata je vidljiva anemija zbog okultnog krvarenja. Kao posljedica pacijenti se subjektivno žale na umor, malaksalost, dispneu i bol u grudnom košu poput anginoznog.

Ostala simptomatologija varira uglavnom u zavisnosti od lokalizacije karcinoma. Stolica tamno crevenkaste boje upućuje na proces u proksimalnom dijelu desnog kolona. Za tu je lokalizaciju tipična kasna pojava simptoma, jer zbog tečne stolice koja prolazi tim dijelom, širine cekuma i ascendentnog kolona, uglavnom nema znakova opstrukcije. Ako nastane opstrukcija Bauchinijeve valvule pojavi se opstrukcija distalnog dijela tankog crijeva. Mnogo češće se može palpirati tumorska masa. To je i razlog što između prve simptomatologije i postavljanja dijagnoze može proći i 1-2 godine.

Kada je karcinom lokalizovan duž lijevog kolona i sigme, opstrukcija se mnogo brže javlja, kako zbog užeg lumena tog dijela crijeva, tako i zbog toga što je promjena obično prstenasta i sužava se lumen. Klinički pacijenti navode bol, naročito poslije jela, jer nagutani zrak dilatira crijevo iznad opstrukcije. Zatim dolazi do poremećaja ritma pražnjenja stolice kao i smjena proliva i formirane stolice. Pojava hematohezije takođe ukazuje na ovu lokalizaciju. Krv je svjetlija što je karcinom bliži anusu. Karcinom lokalizovan u rektumu zbog opstrukcije takođe daje simptome poput opstipacije, dijarea i tenezama. Sa širenjem procesa na okolne strukture (mokraćni mjehur, genitalije i nerвне strukture) bol je jače izražena.

Navedena simptomatologija može se lako zanemariti ukoliko pacijent ima hemoroide, divertikulitis, iritabilni kolon, te je i kod takvih pacijenata, koji anamnestički navode i minimalne količine svježe krvi u stolici, obavezno učiniti distalni endoskopski pregled.

## 5. DIJAGNOZA I RANO OTKRIVANJE

Ukoliko imamo u anamnezi bilo koji od navedenih simptoma, pogotovo ukoliko se ponavljaju čak i kada pacijent ne pripada rizičnoj starosnoj grupi i nema genetske predispozicije, to zahtijeva kompletan pregled kako laboratorijski tako i endoskopski.

Kolonoskopija je dijagnostička metoda koja najobjektivnije pruža mogućnost postavljanja dijagnoze samim uvidom u lumen i zid debelog crijeva a i mogućnošću uzimanja bioptičkog materijala svake nađene promjene. Ukoliko je kolonoskopija tehnički neizvodljiva ili je pacijent odbija, slijedeća metoda za postavljanje dijagnoze je irigografija sa dvostrukim kontrastom (barijeva kaša i zrak).

Primarna prevencija predstavlja samo prenošenje saznanja stanovništvu o rizičnim skupinama, simptomatologiji bolesti i načinu liječenja, odnosno preporuka za pravilno hranjenje u smislu prevencije nastanka bolesti.

### 5.1. Prevencija karcinoma debelog crijeva

Prevencija karcinoma karcinoma debelog crijeva predstavlja skup postupaka koji sprečavaju nastanak bolesti. Ustanovljeno je i naučno dokazano da hrana bogata biljnim vlaknima mnogo brže prolazi kroz gastrointestinalni sistem, poboljšava kontrolu metabolizma glukoze i masti, što utiče na pravilnu peristaltiku i izaziva svakodnevnu redovnu i mekanu stolicu – dakle stvara preduslov za pravilan rad cijelog sistema i smanjenje morbiditeta.

Daljnijim proučavanjem uočeno je da ni sva biljna hrana nema identične karakteristike, te je sva hrana biljnog porijekla, tačnije biljna vlakna u njima podijeljena na dvije grupe: na ona koja su topljiva u vodi i ona koja to nisu.

*Tabela 1. Vrste biljnih vlakana*

	<b>VRSTE BILJNIH VLAKANA</b>	<b>IZVORI</b>	<b>FUNKCIJE</b>
<i>U VODI NETOPIVA VLAKNA</i>			
1.	celuloza	Mekinje, žitarice punog zrna, bijeli dio kore narandže, kore raznog voća itd.	Prave stolicu voluminoznom sprječavaju opstipaciju, divertikulozu i hemoroide, privlače vodu i bubre
2.	hemiceluloza	Voće, povrće, orasi, punozrnate žitarice, mahunarke	Isti efekat kao i celuloza
<i>U VODI TOPIVA VLAKNA</i>			
1.	pektini	Jabuke, kruške, drugo voće, mahunarke, orasi i neke vrste povrća	Snižavaju kolesterol u krvi, normaliziraju glukozu u krvi, dodati jelima zgušnjavaju ih
2.	gume i sluzi	Alge, morska trava, sjemenje i sekreti nekih biljaka	Isti efekat kao i pektini

Iz navedenog je lako zaključiti na koji način i kako uzimajući biljnu hranu svakodnevno, utičemo na prevenciju oboljenja gastrointestinalnog sistema u cijelosti, a samim tim i od najtežih oblika kao što je karcinom. Raznovrsnost i umjerenost u količini i ove vrste hrane najbolji su recept za iskorištavanje pozitivnih osobina biljnih vlakana u voću, povrću i žitaricama.

Davno je uočeno da među oboljelim od karcinoma gastrointestinalnog sistema ima mnogo više osoba koje u svojoj ishrani obilato koriste meso i mesne prerađevine, a manje hranu biljnog porijekla. Daljnjim istraživanjima je dokazano da sem «same» hrane na nastanak karcinoma utiču i neki drugi činioci koji hrani mogu biti dodati prilikom konzerviranja, pripreme ili načina pakovanja. Sve te faktore nazivamo kancerogenima. Postoji čak mnogo preciznija definicija kancerogena koja kaže da su to «sve supstance koje dovode do početnog oštećenja ćelija, a mogu se unijeti u organizam putem hrane».



Na svu sreću, spoznalo se da u samoj hrani postoje i mnogobrojni zaštitni faktori koji inhibiraju dejstvo karcionogena, dakle sami djeluju preventivno ili ako i dođe do oštećenja ćelije oni inhibiraju ili zaustavljaju rast tumorskih ćelija. Npr. karcinogena materija je masnoća životinjskog porijekla, a snažan inhibitor su vitamini iz biljne hrane. Ili protektivno dejstvo hrane životinjskog porijekla bogate omega-3 masnim kiselinama, za razliku od kancerogenog dejstva masti iz mliječnih proizvoda.

*Tabela 2. Najčešći izvori kancerogena u ishrani*

1.	SASTAVNI DIJELOVI HRANE	Derivati benzena Flavonidi-kancerogeni
2.	SUPSTANCE KOJE NASTAJU KUHANJEM	Karbonske supstance
3.	ADITIVI	Boje Umjetni šećeri Nitrati i nitriti
4.	KONTAMINIRANE SUPSTANCE	Pesticidi Dioksin

Sekundarna prevencija podrazumijeva edukaciju i organizovanje preventivnih pregleda (sve navedene radiološke i endoskopske dijagnostičke metode) kod rizične grupe pacijenata i kod pacijenata preko 50 godina starosti bez pozitivne anamneze. Uz ove metode preporučuje se godišnji digitorektalni pregled, test okultnog krvarenja u stolici i gensko testiranje na mutaciju APC gena.

Test okultnog krvarenja u stolici zasniva se na pseudoperoksidaznoj aktivnosti hemoglobina koji uz pomoć standardiziranog gvajakova reagensa kavalitativno pokazuje promjenu boje zbog oksidativne konverzije. Negativan test ne znači odsustvo karcinoma, s obzirom da krvarenje može biti intermitentno.

## **5.2. Otkrivanje ranih promjena na debelom crijevu (skrining)**

Skrining predstavlja proceduru u kojoj se traži postojanje karcinoma prije pojave bilo kakvih simptoma. Ta procedura može pomoći da se karcinom pronađe u ranom stadiju. Ako je rezultat skrining procedure pozitivan, može biti potreban niz dijagnostičkih procedura da se utvrdi definitivna dijagnoza maligne bolesti.

## **5.3. Testiranje stolice na okultno krvarenje**

Test fekalnog okultnog krvarenja temelji se na pseudoperoksidaznoj aktivnosti hemoglobina koji s pomoću standardnog gvajakovog reagensa kvalitativno pokazuje promjenu boje zbog oksidativne konverzije. Pouzdanost testa u otkrivanju okultne krvi zavisi o vlažnosti stolice, degradaciji hemoglobina pod dejstvom fekalne flore, odsutnosti askorbinske kiseline koje inhibiraju oksidaciju. Svaka hrana koja sadrži sastojke sa pseudoperoksidaznom ili peroksidaznom aktivnosti (hemoglobin nehumanog porijekla u crvenom mesu, nekuhano voće i povrće) može izazvati pozitivnu reakciju. Za što pouzdaniji rezultat potrebno je dva dana prije testiranja i za vrijeme uzimanja stolice na pregled smanjiti uzimanje vitamina C, aspirina i tonika. Uzima se po jedan uzorak stolice kroz tri dana, odnosno tri uzastopne stolice. Kod Hemocult testa ispitanik nanese mali uzorak stolice, uzete štapičem s dva različita mjesta na gvajak-papir test. Potrebno je ga je što prije poslati na dalju obradu. Ako se dvije kapljice reagensa nanesu na uzorak stolice, a nakon 30-60 sekundi pojavi se i neznatni trag plave boje, test se smatra pozitivnim na okultno krvarenje

Test baziran na gvajaku sproveden jedanput godišnje ili jedanput u dvije godine na uzorcima razblažene ili nerazblažene stolice u osoba starosti 50 do 80 godina smanjuje mortalitet kod kolorektalnog karcinoma. Mogući su međutim lažno negativni i lažno pozitivni rezultati o čemu treba posebno voditi računa.

## 5.4. Kolonoskopija

Pregled donjeg dijela probavnog sistema kolonoskopom predstavlja neizostavni pregled kod svake pojave fekalnog okultnog krvarenja, hematohezije, nerazjašnjelog gubitka serumskog željeza, te sumljivog nalaza irigografije. Terapijskom kolonoskopijom se zaustavljaju krvarenja iz neoplazmi, angi-displazija, vade se strana tijela, a polipektomija predstavlja danas rutinu u gastroenterologiji. Mogućnost praćenja visokorizičnih pacijenata za nastanak kolorektalnog karcinoma pomoću kolonoskopije povećalo je pojavnost otkrivanja neoplazme u ranoj operabilnoj fazi oboljenja.

Bolesti debelog crijeva i rektuma najbolje se otkrivaju video-kolonoskopima. Tim aparatima je moguće pregledati terminalni ileum i cijelo debelo crijevo sve do anusa. Za razliku od endoskopa za pregled gornjeg dijela probavnog sistema, kolonoskopi su duži, imaju širi radni kanal i izrađeni su tako da mogu izdržati jače savijanje i torziju. Zahvat je mnogo zahtjevniji od gastroskopije, a nužna je dobra priprema crijeva za pregled (čisto crijevo), što nerijetko izmuči bolesnika.

U pojedinim je slučajevima potrebno pregledati samo dio debelog crijeva. Tako se fleksibilna sigmoidoskopija predlaže kao screening test za otkrivanje kolorektalnog tumora kod asimptomatskih bolesnika starijih od 50 godina. Isto tako, ova se pretraga planira u i mladih bolesnika koji imaju vrlo mali rizik od nastanka tumora u slučaju simptoma koji opravdavaju pretragu. Ako se zbog bilo kojeg razloga planira irigografija kao prva metoda pretrage debelog crijeva, potrebno je prije toga učiniti rektosigmoidoskopiju. Općenito, rektosigmoidoskopija je važna metoda pretrage završnog dijela debelog crijeva tada kad klinička slika upućuje na bolest upravo tog dijela crijeva.

Uvijek treba težiti pregledu cijelog crijeva, posebno tada kad se nađu karcinom ili polipi u njegovom završnom dijelu. Tako se kolonoskopijom mogu otkriti polipi ili karcinomi u proksimalnim dijelovima debelog crijeva, takozvani sinkroni tumori. Bolesnicima iznad 40 godina sa simptomima bolesti bilo kojeg dijela debelog crijeva svakako treba potpuno pregledati crijevo, od-

nosno učiniti totalnu kolonoskopiju. Biopsije suspektnih lezija u debelom crijevu sa histološkom analizom upotpunjuju dijagnostičku vrijednost ove metode.

Uz dijagnostičku, kolonoskopija je i važna terapijska metoda. Njome se mogu odstraniti polipi sa dijetarnim omčama, zaustaviti krvarenje iz angiodisplazije, tumora ili nakon polipektomije sa elektrokoagulacijom, toplinskom sondom, fibrinskim ljepilom ili metalnim kvačicama, a benigne i maligne stenoze mogu se riješiti sa balonskom dilatacijom, laserom ili postavljanjem stentova.

Kolonoskopija je udružena sa vrlo rijetkim ali ozbiljnim komplikacijama, uključuje: perforaciju kolona, potrebu za hirurškim reparativnim procedurama. Krvarenje kao rezultat kolonoskopske polipektomije može zahtijevati transfuzije krvi, hospitalizaciju ili hiruršku intervenciju.

### **5.5. Digitalni rektalni pregled**

Ne postoji signifikantna redukcija mortaliteta uzrokovanog distalnim rektalnim karcinomom provođenem ove procedure.

### **5.6. Karcinoembrionalni antigen (CEA)**

Karcinoembrionalni antigen je tumorski marker otkriven 1965. godine (Gold i Freedman). Specifičan je u 60-70% slučajeva i kao takav pokazao se najboljim u postoperativnom praćenju i u toku hemoterapije. Normalna koncentracija u serumu iznosi 2.5 ng/mL. Povećanje koncentracije CEA u serumu 3-8 mjeseci nakon operativnog zahvata ukazuje na recidiv bolesti. Povišene vrijednosti se nevezano za karcinom debelog crijeva mogu naći kod pušača, kod ciroze jetre, hroničnog bronhitisa i drugih hroničnih oboljenja.

Ne mora biti povišen ukoliko je tumorska masa malena (do 3 cm.), pa kao takav nije dobar za rano otkrivanje tumorskog procesa na kolonu.

## 5.7. Budući razvoj u skriningu karcinoma debelog crijeva

- Virtualna kolonoskopija – CT kolonografija
- Detekcija DNA mutacija u stolici

## 5.8. Osobe koju treba obuhvatiti skriningom

### **Visoki rizik**

- Raniji adenomatozni polipi
- Upalne bolesti crijeva (ulcerozni kolitis ili M. Crohn)
- Familijarna polipoza
- Raniji kolorektalni karcinom
- Osobe sa simptomima i znacima koje pobuđuju sumnju na tumor debelog crijeva

### **Umjereni rizik**

Osobe starije od 45 godina bez simptoma i znakova koje pobuđuju sumnju na tumor debelog crijeva

### **Niski rizik**

Asimptomatske osobe mlađe od 45 godina

## 5.9. Postupak skrininga

Tabela 3. Preporuka prevencije kolorektalnog karcinoma

### PRIMARNA PREVENCIJA

- Ishrana sa manjom količinom životinjskih masti i mesa
- Ishrana koja sadrži mnogo vlakana (celuloza), oko 20-30 grama/ dnevno

### SEKUNDARNA PREVENCIJA

#### Asimptomatski pacijenti i osobe sa umjerenim rizikom

Pregled stolice na okultnu krv	Jedanput godišnje, počevši od 45. godine
Kolonoskopija	Početi od 45 godine; ako su dva pregleda u dvije godine negativna, pregled nastaviti svakih 3-5 godina

#### Osobe sa visokim rizikom

Svi pacijenti godišnji pregled stolice na okultnu krv (Hemoccult test)	
Raniji adenomatozni polipi	Kolonoskopija jedna godina nakon dijagnoze, a zatim svake tri godine
Upalne bolesti crijeva (ulcerozni kolitis ili M. Crohn)	Kako gastroenterolog indicira
Familijarna polipoza	Skrining započeti u 14. godini uključujući užu familiju
Raniji kolorektalni karcinom	Kolonoskopija 6-12 mjeseci nakon dijagnoze, a zatim svake dvije godine

## 6. LIJEČENJE KOLOREKTALNOG KARCINOMA

### 6.1. Hirurško liječenje

Nakon učinjene dijagnostike i dokazivanja karcinoma debelog crijeva, pristupa se hirurškom zahvatu, kao metodi izbora, u cilju otklanjanja zahvaćenog segmenta crijeva zajedno sa dražnim limfnim sudovima i čvorovima. Obim hirurške interven-

cije zavisi od veličine i lokalizacije tumorske mase. U osnovi pristupa se resekciji «do u zdravo» dakle minimum 5 cm proksimalno i distalno od promjene. Nekada je potrebno i više, zbog rasporeda krvnih sudova. Obično se operativni zahvati karcinoma debelog crijeva rješavaju u jednom aktu, sem u slučajevima akutne intestinalne opstrukcije, jake distenzije crijeva, kada se u prvom aktu učini kolostomija oralno od mjesta opstrukcije, a definitivno zbrinjavanje (resekcija) u drugom aktu nakon oporavka pacijenta.

Resekcija debelog crijeva kod karcinoma mora biti radikalna. Statistički bolju prognozu imaju karcinomi ascendentnog dijela, vjerovatno zbog «povoljnije limfne i krvne drenaže».

Ukoliko je tumorska masa široko infiltrirala okolne organe te dala udaljene metastaze obično se čini samo palijativni operativni zahvat u cilju uspostavljanja i održavanja intestinalnog kontinuiteta i izbjegle komplikacije tipa opstrukcija, perforacija i krvarenja.

U radikalnom liječenju karcinoma debelog crijeva u zavisnosti od lokalizacije čini se najčešće desna ili lijeva hemikolektomija, te resekcija transversuma, resekcija sigme te resekcija rektuma (sec. Quin Miles ili Lloyd-Davis, Hartman).

Najranije nakon 6 mjeseci od operativnog zahvata pristupa se kontrolnoj kolonoskopiji, koja ukaže na postoperativni tok ili na eventualne sinhronne tumore na drugom mjestu. U slučaju urednog nalaza slijedeće kontrole se pomiču na 1 godinu, te na 3 i 5 od operativnog zahvata. Istovremeno se vrši kontrola serumске vrijednosti CEA.

## **6.2. Hemoterapija**

Prognoza bolesnika sa karcinomom debelog crijeva zavisi od stadija primarno dijagnosticiranog tumora. Osnovni faktori za pojavu recidiva bolesti su prodor tumorske mase u okolno tkivo, te regionalne limfne čvorove i krvne sudove.

Na osnovu tog stava operisani bolesnici s Dukesovim A stadijem (TNM I) kolorektalnog karcinoma ne moraju biti podvrg-

nuti hemoterapiji. Isto vrijedi i za radikalno operisane pacijente sa Dukes C stadijem (TNM III).

Kod njih se preporučuje hemoterapija u kombinaciji levamisola i 5 – fluorouracila ili 5 – FU leukovorina.

Problem predstavljaju pacijenti sa Dukes B stadijem ili (TNM II), kod kojih nije došlo do prodora tumorskih ćelija u okolne limfne čvorove pa bi toksični efekat hemoterapije mogao imati veću štetu od koristi. U takvim slučajevima se pristupanje hemoterapiji indicira individualno pri čemu se koriste sve karakteristike nađenog tumora pogotovu patohistološku diferenciranost, preoperativnu koncentraciju CEA, deleciju tumorsupresorskih gena.

Hemoterapija kod recidiva karcinoma debelog crijeva vrši se sa istim citostaticima. Ukoliko nema odgovora na navedene citostatike ordinira se irinotekan koji dovodi do ireverzibilnog oštećenja DNK i prestanka razmnožavanja tumorskih ćelija.



## 7. LITERATURA

1. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2005. Last accessed November 1, 2005.
2. Edwards BK, Howe HL, Ries LA, et al.: Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 94 (10): 2766-92, 2002.
3. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al.: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 51 (1): 38-75; quiz 77-80, 2001 Jan-Feb.
4. Levin B, Rozen P, Young GP: How should we follow up colorectal premalignant conditions? In: Rozen P, Young G, Levin B, et al.: *Colorectal Cancer in Clinical Practice: Prevention, Early Detection, and Management*. London, UK: Martin Dunitz, 2002, pp 67-76
5. Young GP, Rozen P, Levin B: How does colorectal cancer develop? In: Rozen P, Young G, Levin B, et al.: *Colorectal Cancer in Clinical Practice: Prevention, Early Detection, and Management*. London, UK: Martin Dunitz, 2002, pp 23-37
6. Loeve F, Boer R, Zauber AG, et al.: National Polyp Study data: evidence for regression of adenomas. *Int J Cancer* 111 (4): 633-9, 2004.
7. Boyle P, Ferlay J, Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-8.
8. Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Cancer* 2005;
9. Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut* 2002;51(suppl V):17-20.

10. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. London: British Society of Gastroenterology, 2005.
11. Rockey RC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005;365:305-11.
12. Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:343-50.
13. Gill S, Blackstock AW, Goldberg RM. Colorectal cancer. *Mayo Clin Proc* 2007;82:114-29.
14. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1420-5.
15. Niv Y, Lev-El M, Fraser G, Abuksis G, Tamir A. Protective effect of faecal occult blood test screening for colorectal cancer: worse prognosis for screening refusers. *Gut* 2002;50:33-7.
16. Gatta G, Capocaccia R, Sant M, Bell CMJ, Coebergh JWW, Damhuis RAM, et al. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. *Gut* 2000;47:533-8.
17. Collins PD, Mpofo C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):
18. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemocult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):
19. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening. *Ann Intern Med* 2002;137:96-104.

DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI VODIČ  
**PREVENCIJA I RANO OTKRIVANJE  
KARCINOMA DEBELOG CRIJEVA**

**Autori:**

Prof. dr sc. Mehmed Gribajčević,  
Dr sc. dr Nenad Vanis,  
Doc. dr sc. Rusmir Mesihović

**Recenzenti:**

Prof. dr sc. Salahudin Dizdarević  
Prof. dr sc. Ratko Juričić

**Lektor:**

Biljana Jandrić

**Izdavač:**

Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo  
Institut za naučnoistraživački rad i razvoj  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

**Za izdavača:**

Prim. dr Mustafa Cuplov

**Štampa:**



**Za štampariju:**

Graf. ing. Muhamed Hrlović

**Tiraž:** 1 000 primjeraka

-----  
CIP - Katalogizacija u publikaciji  
Nacionalna i univerzitetska biblioteka  
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

616.345-006.6-071-085(036)

**GRIBAJČEVIĆ, Mehmed**

Vodič za prevenciju i rano otkrivanje karcinoma debelog crijeva / Mehmed Gribajčević, Nenad Vanis, Rusmir Mesihović. - Sarajevo : Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo : Institut za naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu, 2007. - 24 str. ; 19 cm  
(Dijagnostičko terapijski vodič)

Bibliografija: str. 23-24  
ISBN 978-9958-695-15-5 (Ministarstvo zdravstva KS)  
1. Vanis, Nenad 2. Mesihović, Rusmir  
COBISS.BH-ID 16144646  
-----

[www.ks.gov.ba](http://www.ks.gov.ba)



**KARCINOM DEBELOG CRIJEVA**