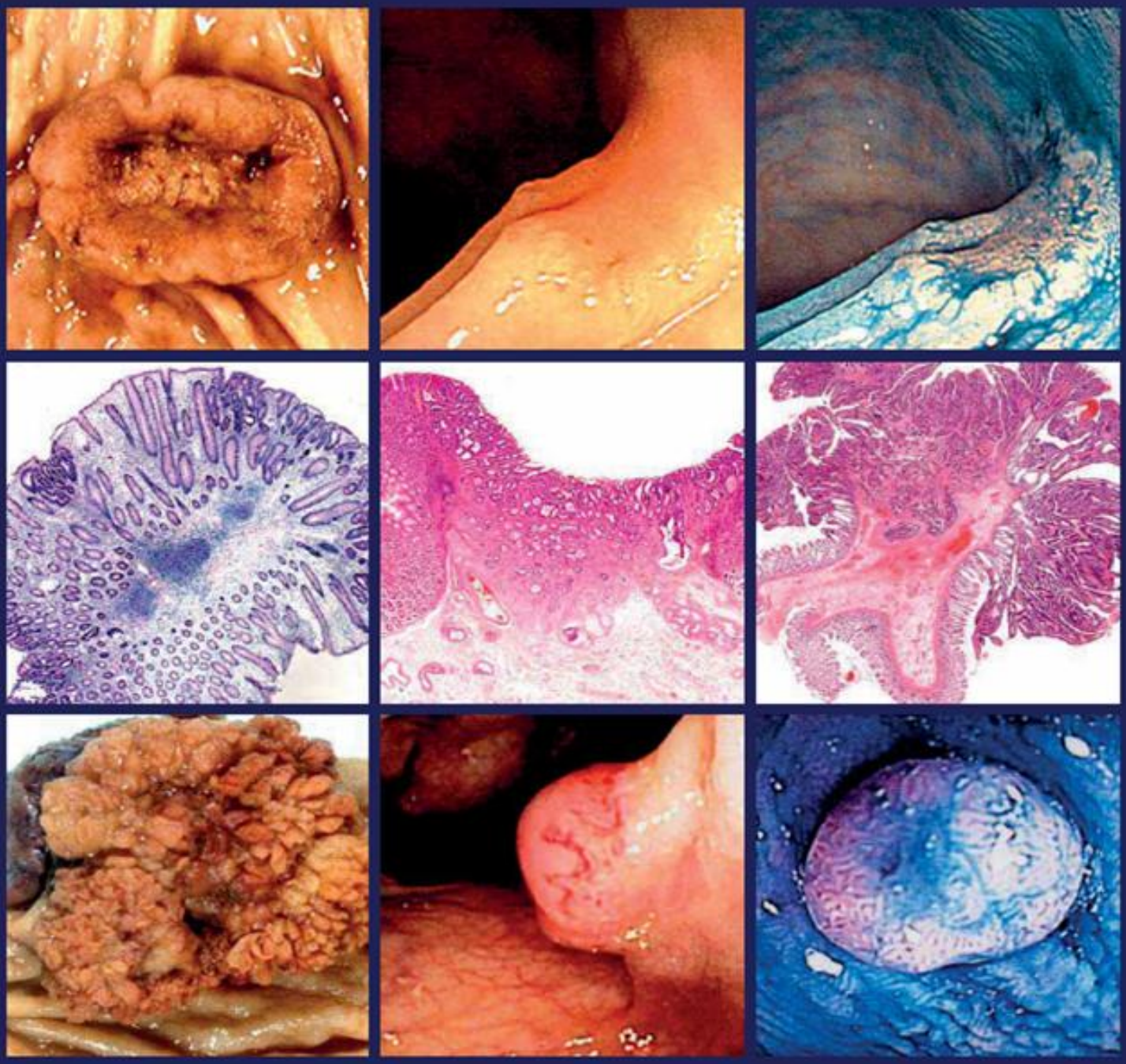


Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira raka debelog crijeva

Prvo izdanje

European Commission

Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka debelog crijeva

Prvo izdanje

Urednici:
N. Segnan
J. Patnick
L. von Karsa

Impressum

Prijevod europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka debelog crijeva, Prvo izdanje

Izdavač: © Hrvatski zavod za javno zdravstvo 2014.
Odgovornost za prijevod u potpunosti preuzima Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Originalni tekst objavljen je prvi puta na engleskom jeziku pod naslovom:
European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis First Edition
Izdavač: Ured za publikacije, © Europska Unija, 2010.

Sredstva za prijevod ovog dokumenta osiguralo je Ministarstvo zdravlja

Prijevod za izdavača: Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Sandra Belko Leović, C5 koncept, Zagreb

Lektura za izdavača: Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Branka Sabo, 33pt jd.o.o., Zagreb

Stručna lektura i usklađivanje:

prof.dr.sc. Nataša Antoljak, dr. med., specijalist epidemiolog

doc.dr.sc. Mirjana Kalauz, dr.med., specijalist internist, gastroenterolog

Grafičko oblikovanje: Hrvatski zavod za javno zdravstvo

ISBN 978-953-7031-53-4

Zahvale originalne publikacije:

Zahvaljujemo na financijskoj potpori Europskih zajednica osiguranoj kroz javnozdravstvene programe EU (razvoj Europskih smjernica za osiguranje kvalitete ranog otkrivanja raka debelog crijeva (skrać. KRK), broj ugovora o financijskoj potpori: 2005317), potpori Odbora za odnose s javnošću Ujedinjene europske gastroenterološke federacije te potpori osiguranoj ugovorom o suradnji Američkog društva za borbu protiv raka i Jedinice za sprečavanje i suzbijanje pri Centru za suzbijanje i sprečavanje.

Stavovi izraženi u ovom dokumentu predstavljaju stavove autora i ne odražavaju nužno službeni stav Europske komisije.

Niti Komisija, a niti bilo koja osoba koja nastupa u njeno ime ne može se smatrati odgovornom za bilo koji oblik uporabe informacija dostupnih u ovom dokumentu.

Posebna zahvala IARC djelatnicima skupina za komunikaciju, osiguranje kvalitete i probir koji su pružili tehničku potporu.

Europe Direct usluga je koja Vam može pomoći u pronalasku odgovora na pitanja o Europskoj uniji
Besplatni broj telefona(*):
00 800 6 7 8 9 10 11

(*) Neki mobilni operateri ne dopuštaju pozive brojeva koji počinju s 00 800 ili naplaćuju ove pozive.

Daljnje informacije o zdravstvenim programima EU dostupni su na:
http://ec.europa/health/index_en.htm

Joan Austoker (1947 – 2010)

Ovo izdanje posvećeno je sjećanju na našu kolegicu i prijateljicu Joan Austoker koja je svojim pionirskim radom na području komunikacije u probiru i prevenciji raka dala značajan doprinos razvoju Europskih smjernica za probir raka.

Popis urednika:

Nereo Segnan
Unit of Cancer Epidemiology, Department of Oncology
CPO Piemonte (Piedmont Centre for Cancer Prevention) i S. Giovanni University Hospital
Turin, Italy

Julietta Patnick
NHS Cancer Screening Programmes
Sheffield, United Kingdom
i
Oxford University Cancer Screening Research Unit
Cancer Epidemiology Unit
University of Oxford
Oxford, United Kingdom

Lawrence von Karsa
Quality Assurance Group
Section of Early Detection and Prevention
International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Adresa za korespondenciju

Quality Assurance Group
Section of Early Detection and Prevention
International Agency for Research on Cancer
150 cours Albert Thomas
F-69372 Lyon cedex 08, France

Popis autora, suradnika, urednika i recenzenata[1]

Lars Aabakken, Rikshospitalet University Hospital
Oslo, Norway

Lutz Altenhofen, Central Research Institute of Ambulatory Health Care
Berlin, Germany

Rosemary Ancelle-Park, Direction Generale de la Sante
Paris, France

Nataša Antoljak, Croatian Institute of Public Health Zagreb, Croatia (Hrvatski zavod za javno zdravstvo)

Paola Armaroli[2], CPO Piemonte
Turin, Italy

Silvina Arrossi, Centro de Estudios de Estado y Sociedad - CEDES/Consejo Nacional de Investigaciones Cientificas y Tecnicas - CONICET, Buenos Aires Argentina

Wendy Atkin, Imperial College London
Harrow, United Kingdom

Joan Austoker†, University of Oxford
Oxford, United Kingdom

Johannes Blom, Karolinska Institutet
Stockholm, Sweden

Hermann Brenner, German Cancer Research Centre
Heidelberg, Germany

Michael Bretthauer, Rikshospitalet University Hospital
Oslo, Norway

---

[1] Autori, suradnici, urednici i recenzenti djeluju kao stručnjaci pojedinci, a ne kao predstavnici vlada svojih država ili bilo koje druge organizacije s kojom su povezani. Afilijacije su dane samo u svrhu identifikacije.
Nisu navedeni manji interesi. Oni uključuju posjedovanje dionica ukupne vrijednosti manje od 10000 USD te povremene stipendije za putovanja koja iznose manje od 5% vremena, te kompenzacije za konzultacije o neregulatornom području ukupnog iznosa manje od 2% vremena.
Izjave o sukobu interesa, stručnjaci su dali za period od listopada 2008. do listopada 2010. Nisu prijavljeni drugi potencijalni sukobi interesa od značaja za ovu publikaciju.
2 Jedinica za Epidemiologiju raka, Odjel onkologije, CPO Piemonte (Centar za prevenciju raka Piedmonta) i Sveučilišna klinika S. Giovanni u kojima su zaposleni N. Segnan, P. Armaroli, R. Banzi, C. Bellisario, L. Giordano,S. Minozzi i C. Senore bila je suprimatelj financijske potpore 2006. i 2009. osigurane od sredstava za razvoj Europskih smjernica za osiguranje kvalitete ranog otkrivanja raka debelog crijeva.

Guido Costamagna, A. Gemelli University Hospital,
Rome, Italy

Jack Cuzick, Cancer Research UK
London, United Kingdom

Min Dai, National Office for Cancer Prevention & Control
Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China

John Daniel[3], International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Marianna De Camargo Cancela[3], International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Evelien Dekker, Academic Medical Centre in Amsterdam
Amsterdam, the Netherlands

Nadine Delicata, National Breast Screening Centre
Valleta, Malta

Simon Ducarroz[3], International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Henning Erfkamp, University of Applied Sciences FH Joanneum
Graz, Austria

Josep Espinàs Piñol, Catalan Cancer Plan
L'Hospitalet de Llobregat, Spain

Jean Faivre, Digestive Cancer Registry of Burgundy
Dijon, France

Lynn Faulds-Wood[4], European Cancer Patient Coalition
Twickenham, United Kingdom

Anath Flugelman, National Israeli Cancer Control Centre (NICCC)
Haifa, Israel

---

[3] Međunarodna agencija za istraživanje raka (Lyon, Francuska) u kojoj su zaposleni L. von Karsa, J. Daniel, M. De Camargo Cancela, S. Ducarroz, C. Herrmann, R. Lambert, T. Lignini, E. Lucas, R. Muwonge, J. Ren, C. Sauvaget, D. Sighoko i L. Voti bila je suprimatelj financijske potpore 2006. i 2009. osigurane od sredstava za razvoj Europskih smjernica za osiguranje kvalitete ranog otkrivanja raka debelog crijeva.
4 Europska koalicija oboljelih od raka (ECPC), Utrecht, Nizozemska, bila je suprimatelj financijske potpore 2006. i 2009. osigurane od sredstava za razvoj Europskih smjernica za osiguranje kvalitete ranog otkrivanja raka debelog crijeva. Lynn Faulds Wood bila je predsjednica koalicije tijekom provedbe projekta.

Snježana Frković-Grazio, Department of Pathology, Institute of Oncology
Ljubljana, Slovenia

Berta Geller, University of Vermont
Burlington, Vermont, USA

Livia Giordano[2], CPO Piemonte
Turin, Italy

Grazia Grazzini, CSPO Istituto Scientifico Regione Toscana
Florence, Italy

Jane Green[5], University of Oxford
Oxford, United Kingdom

Stephen Halloran, Royal Surrey County Hospital - NHS Trust
Guildford, United Kingdom

Chisato Hamashima, National Cancer Centre
Tokyo, Japan

Christian Herrmann[3], International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Paul Hewitson[5], University of Oxford
Oxford, United Kingdom

Geir Hoff, Norwegian Colorectal Cancer Screening Programme
Oslo, Norway

Iben Holten, Danish Cancer Society
Copenhagen, Denmark

Rodrigo Jover, Hospital General Universitario de Alicante
Alicante, Spain

Michal Kaminski, Centre of Oncology Institute
Warsaw, Poland

Lawrence von Karsa[3], International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

[5] Sveučilište Oxford, čiji je suradnik J. Patnick i na kojem su zaposleni J. Green, P. Hewitson, P. Villain i J. Watson bilo je suprimatelj financijske potpore 2006. i 2009. osigurane od sredstava za razvoj Europskih smjernica za osiguranje kvalitete ranog otkrivanja raka debelog crijeva.

Ernst Kuipers, Erasmus MC
Rotterdam, the Netherlands

Juozas Kurtinaitis†, Lithuanian Cancer Registry
Vilnius, Lithuania

René Lambert3, International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Iris Lansdorp-Vogelaar, Erasmus MC
Rotterdam, the Netherlands

Guy Launoy, INSERM
Caen, France

Won Chul Lee, The Catholic University of Korea College of Medicine
Seoul, Korea

Roger Leicester, St. George's Hospital
London, United Kingdom

Marcis Leja, University of Latvia
Riga, Latvia

David Lieberman, Oregon Health & Science University
Portland, Oregon, USA

Tracy Lignini[3], International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Eric Lucas[3], International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Elsebeth Lynge, University of Copenhagen,
Copenhagen, Denmark

Szilvia Madai[6], MaMMa Healthcare Institute
Budapest, Hungary

Nea Malila, Finnish Cancer Registry
Helsinki, Finland

[6] Javna udruga za zdrave ljude (PAHP), Budimpešta, Mađarska, čiji je suradnih S. Madai bila je suprimatelj financijske potpore 2006. i 2009. osigurane od sredstava za razvoj Europskih smjernica za osiguranje kvalitete ranog otkrivanja raka debelog crijeva.

José Carlos Marinho, Health Administration Central Region Portugal
Aveiro, Portugal

Giorgio Minoli, Italian Society of Gastroenterology
Montorfano, Italy

António Morais, Administracai Regional Sude do Centro
Coimbra, Portugal

Sue Moss, The Institute of Cancer Research - Royal Cancer Hospital
Sutton, United Kingdom

Richard Muwonge[3], International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Marion Nadel, Division of Cancer Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

Luciana Neamtiu, Institutul Oncologic "I. Chiricuta"
Cluj, Romania

Julietta Patnick[5], NHS Cancer Screening Programmes
Sheffield, United Kingdom

Mercè Peris Tuser, Cancer Prevention and Control Unit Catalan Cancer
L'Hospitalet de Llobregat, Spain

Michael Pignone, University of North Carolina
Chapel Hill, North Carolina, USA

Christian Pox, Medizinische Klinik – Ruh Universitat
Bochum, Germany

Maja Primic-Žakelj, Epidemiology and Cancer Registries, Institute of Oncology
Ljubljana, Slovenia

Joseph Victor Psaila, Ministry of Health, the Elderly, and Community Care
Valleta, Malta

Phil Quirke, Leeds Institute of Molecular Medicine – St James' University Hospital
Leeds, United Kingdom

Linda Rabeneck, University of Toronto and Cancer Care Ontario
Toronto, Canada

David F. Ransohoff, University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, North Carolina, USA

Morten Rasmussen, Bispebjerg University Hospital
Copenhagen, Denmark

Jaroslaw Regula, Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Centre
Warsaw, Poland

Jiansong Ren[3], International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Gad Rennert, National Israeli Breast and Colorectal Cancer Detection
Haifa, Israel

Jean-François Rey[7], Institut Arnault Tzanck
St Laurent du Var, France

Robert H. Riddell, Mount Sinai Hospital
Toronto, Canada

Mauro Risio, Institute for Cancer Research and Treatment
Candiolo-Torino, Italy

Vitor José Lopes Rodrigues, Breast Cancer Screening Programme
Coimbra, Portugal

Hiroshi Saito, Research Centre for Cancer Prevention and Screening
Tokyo, Japan

Catherine Sauvaget[3], International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Astrid Scharpantgen, Ministry of Health
Luxembourg, Luxembourg

Wolff Schmiegel[8], Ruhr Universitat
Bochum, Germany

Nereo Segnan[2], CPO Piemonte
Turin, Italy

---

[7] F. Rey je primatelj istraživačkih stipendija od proizvođača endoskopske opreme.
[8] W. Schmiegel vlasnik je patenata za supstance koje se koriste u probiru i dijagnostici raka debelog crijeva, ali od tih patenata ne prima prihode.

Carlo Senore[2], CPO Piemonte
Turin, Italy

Maqsood Siddiqi, Cancer Foundation of India
Kolkata, India

Dominique Sighoko[3], International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Robert Smith, Cancer Screening, National Home Office, American Cancer Society
Atlanta, Georgia, USA

Steve Smith, University Hospitals Coventry & Warwickshire NHS Trust
Coventry, United Kingdom

Robert J. Steele, Ninewells Hospital and Medical School
Dundee, United Kingdom

Stepan Suchanek, Charles University and Central Military Hospital
Prague, Czech Republic

Eero Suonio, International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Wei-Min Tong, Department of Pathology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, China

Sven Törnberg, Karolinska University Hospital, Cancer Screening Unit
Stockholm, Sweden

Roland Valori, NHS Endoscopy
Leicester, United Kingdom

Eric Van Cutsem, University of Leuven
Leuven, Belgium

Michael Vieth, Institute of Pathology, Klinikum Bayreuth
Bayreuth, Germany

Patricia Villain[5], University of Oxford
Oxford, United Kingdom

Lydia Voti[3], International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Hidenobu Watanabe, Niigata University,
Niigata, Japan

Sidney J. Winawer, Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre
New York, New York, USA

Graeme Young[9], Gastrointestinal Services - Flinders University
Adelaide, Australia

Jožica Maučec Zakotnik, Health Care Centre
Ljubljana, Slovenia

Viaceslavas Zaksas, State Patient Fund
Vilnius, Lithuania

Marco Zappa, Centre for Study and Prevention of Cancer (CSPO)
Florence, Italy

[9] G. Young je primatelj financiranja za istraživanja probira raka debelog crijeva osiguranih od proizvođača fekalnih imunokemijskih testova.

Skupina za literaturu

Silvia Minozzi[2], CPO Piemonte
Turin, Italy

Paola Armaroli[2], CPO Piemonte
Turin, Italy

Rita Banzi[2], CPO Piemonte
Turin, Italy

Cristina Bellisario[2]**,** CPO Piemonte
Turin, Italy

Paul Hewitson[5], University of Oxford
Oxford, United Kingdom

Clare Monk, Imperial College,
London, United Kingdom

Carlo Senore[2], CPO Piemonte
Turin, Italy

Patricia Villain[5], University of Oxford
Oxford, United Kingdom

Luca Vignatelli, AUSL Bologna
Bologna, Italy

Joanna Watson[5], University of Oxford
Oxford, United Kingdom

Nereo Segnan[2], CPO Piemonte
Turin, Italy

Predgovori

Predgovor

John Dalli*

Rak debelog crijeva drugo je najčešće sijelo po incidenciji raka te drugi najčešći uzrok smrti od raka u EU. Međutim, mnoge od ovih smrti mogle su se izbjeći ranim otkrivanjem, učinkovitom uporabom testova probira, nakon kojih treba slijediti prikladno liječenje.

Iz ovog razloga, prema Europskom kodeksu protiv raka, koji se temelji na znanstvenim dokazima, preporučuje se da muškarci i žene od 50. godine života sudjeluju u probiru na rak debelog crijeva. Ovo je također dobilo na snazi unutar EU donošenjem Preporuka vijeća o probiru na rak debelog crijeva 2003. No, provedba ovog probira ovisi i o prikladnom osiguranju kvalitete na svim razinama.

Ovo je cilj „Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka debelog crijeva“. Smjernice su rezultat neumornog dugogodišnjeg truda od strane velikog broja europskih stručnjaka te predstavljaju veliko ostvarenje, s potencijalom davanja značajne vrijednosti državama članicama u unaprjeđenju suzbijanja raka debelog crijeva.

Ovo će spasiti živote i pomoći u unaprjeđenju kvalitete života milijuna građana Europske unije, njihovih obitelji i prijatelja.

Ova će publikacija osigurati da bilo koja organizacija, program ili vlast, država članica kao i svaki građanin Europe, može dobiti pristup preporučenim standardima i postupcima. Ona predstavlja konkretni doprinos Europske komisije našem zajedničkom europskom cilju sprečavanja bolesti u ljudi.

Želio bih zahvaliti urednicima, autorima, suradnicima i recenzentima ovih smjernica na sastavljanju, analizi i bilježenju ogromnog broja dokaza na kojima se temelji ova publikacija. Uvjeren sam da će ona tijekom sljedećih godina postati neizbježan vodič za probir raka debelog crijeva.

Brussels, 2010

*Europski povjerenik za politiku zdravlja i zaštite potrošača

Predgovor

Christopher Wild*

Rak debelog crijeva je treći po incidenciji i četvrti najčešći uzrok smrti od raka u svijetu, s procijenjenim brojem novih slučajeva od 1.2 milijuna te 609 000 smrti u 2008. Temeljem demografskih trendova, očekuje se godišnji rast incidencije za gotovo 80% na 2.2 milijuna slučajeva tijekom sljedeća dva desetljeća, a većina ovog porasta dogodit će se u slabije razvijenim regijama svijeta. Ove regije slabo su pripremljene za odgovor na sve veću potrebu za liječenjem raka koja je rezultat rasta populacije te duljeg životnog vijeka. Može se očekivati i veći porast tereta ove bolesti na svjetskom nivou ukoliko slabije razvijene regije prihvate „zapadnjački“ način života. Stoga je usklađeni napor u suzbijanju raka debelog crijeva od sve veće važnosti za cijeli svijet.

Na sreću, iskustvo Europe pokazalo je da sistematski provedeno rano otkrivanje i liječenje kolorektalnih lezija prije nego što postanu simptomatske ima potencijal unaprjeđenja suzbijanja bolesti, posebice ukoliko je učinkovito integrirano u općeniti program sveobuhvatnog suzbijanja raka. Potrebni su koordinirani resursi, ne samo za provedbu probira i programe primarne prevencije već i za daljnji razvoj i izgradnju kapaciteta u dijagnostici i liječenju raka debelog crijeva, posebice u slabije razvijenim dijelovima svijeta zbog gore spomenutih promjena. Politička obaveza i prikladno investiranje u ranom stadiju ne samo da će vjerojatno umanjiti budući teret bolesti, već će i ostvariti značajnu uštedu resursa kada se u potpunosti postave organizirani populacijski programi.

Autori i urednici novih Europskih smjernica za osiguranje kvalitete pobrinuli su se da istaknu kako se preporučuju organizirani za razliku od „oportunističkih“ programa probira, budući da uključuju administrativnu strukturu koja je odgovorna za provedbu programa, osiguranje kvalitete i evaluaciju. Populacijski programi obično zahtijevaju visok stupanj organizacije kako bi se identificiralo i osobno pozvalo svaku osobu iz ciljne populacije koja ispunjava kriterije za uključivanje u program. Cilj individualnog pozivanja u program je svakoj osobi dati jednaku šansu za dobrobit od probira te time smanjiti nejednakosti u zdravstvenoj skrbi. Ovi napori trebali bi imati potporu učinkovite komunikacije za skupine s ograničenim pristupom programu probira, kao što su skupine slabijeg socioekonomskog statusa. Time bi se trebalo omogućiti donošenje informirane odluke o sudjelovanju, zasnovano na ciljevima, odvagnutim informacijama o rizicima i dobrobitima probira. Populacijski pristup programu probira također se preporučuje jer daje organizacijski okvir za učinkovito upravljanje i kontinuirano unaprjeđenje procesa probira, kao što je kroz povezanost s populacijskim registrima i registrima raka za optimizaciju pozivanja na probir te u svrhu evaluacije provedbe probira i njegova učinka. U ovom kontekstu provedba istraživanja nakon provedbe probira trebala bi biti integralni dio populacijskih programa.

Ključno za uspjeh bilo kojeg programa probira raka je dostupnost sveobuhvatnih smjernica za osiguranje kvalitete, temeljenih na dokazima koji se odnose na sve korake postupka ranog otkrivanja raka, ne usmjeravajući se samo na testiranje, već i na informiranje i pozivanje, dijagnostičku obradu lezija otkrivenih probirom, liječenje, praćenje i bilo kakvu daljnju potrebnu skrb. Široka primjena standardiziranih pokazatelja preporučenih u Smjernicama poduprijet će

rukovođenje kvalitetom i promovirati međunarodnu razmjenu informacija i iskustava među programima koja je nužna za kontinuirano unaprjeđenje kvalitete.

Na kraju, kao ravnatelj međunarodne agencije, želio bih naglasiti nevjerojatnu međunarodnu suradnju koja je uložena u pripremu ovih Smjernica. Također, kako geografska pojavnosti raka evoluira i postavlja sve veći teret raka debelog crijeva na nove regije koje su suočene s povećanjem incidencije uslijed starenja populacije i „zapadnjačkog“ načina života, ključno je da se odličnost prikazana u ovom slučaju i dalje nastoji postići te da postane smjernica najvećoj mogućoj publici na globalnoj razini.

Lyon, listopad 2010.

* Ravnatelj, Međunarodna agencija za istraživanje raka

Predgovor

Jean-François Rey, Colm O'MOrain, René Lambert

Osiguranje kvalitete oduvijek je bilo važno u endoskopiji probavnog trakta. Na sreću, ova važna tema također je nedavno dobila visok prioritet kod zdravstvene uprave, pružatelja zdravstvenih usluga te udruga bolesnika. Glavni razlog ovome je pojačana svjesnost da će učinkoviti programi ranog probira imati vitalnu ulogu te će nam pomoći da izađemo na kraj s rastućim problemom raka debelog crijeva u Europi. Učinkovit probir trebao bi biti dopuna postojećim naporima unaprjeđenja primarne prevencije, kako dijagnoze tako i liječenja simptomatske bolesti. Međutim, kako bi potencijal probira smanjio teret bolesti većine čestih karcinoma u Europi, bit će potrebno ogromno povećanje broja osoba koje pristupaju nacionalnim programima probira. Ovo će pak zahtijevati znatne resurse i proširenje napora na području osiguranja kvalitete.

Kolonoskopija ima centralnu ulogu u svakom programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva jer predstavlja zlatni standard kojim se evaluira status osoba čiji je probirni test pozitivan. Isto vrijedi i za skrb o bolesnicima sa simptomima. Kako je naglašeno u novim Europskim smjernicama, napori za unaprjeđenjem kvalitete i proširenjem probira trebali bi biti dobro planirani i trebali bi dovesti do unaprjeđenja ne samo u probiru, već i u rutinskoj skrbi simptomatskih bolesnika. Ovi će napori imati pozitivan učinak na dostupnost visoko kvalitetne endoskopije za simptomatske usluge, pružajući dovoljne resurse kako bi se postigla i održala prikladna vremena čekanja.

Međunarodna suradnja u razvoju novih Europskih smjernica za probir i dijagnostiku probira i dijagnostike raka debelog crijeva također je pokazala da se razvijaju dodatni alati koji će gastroenterolozima pomoći pri evaluaciji njihove sadašnje razine rada u okviru probira. Međutim, treba imati na umu da ovakve inicijative, iako su važne, mogu biti učinkovite jedino ukoliko stimuliraju da se akcije kontinuirano unaprjeđuju te da se održavaju visoke razine profesionalnog rada.

Sljedeći činitelji ostaju ključni za postizanje visoke kvalitete u endoskopiji:

Prvi obavezni korak je temeljito čišćenje debelog crijeva. Ukoliko osoba endoskopičar nema jasan pregled, male ili ravne lezije bilo gdje u debelom crijevu, posebice sesilne lezije u desnom kolonu, mogu ostati neotkrivene.

Tolerancija bolesnika te prihvaćanje endoskopskog pregleda također je od glavne važnosti te se može povećati uporabom sedativa. Nacionalne ili kulturološke razlike u ovoj domeni trebale bi se imati na umu.

Edukacija, prikladna oprema te eksterna evaluacija jedinica za endoskopiju pokazala se nužnom tijekom započinjanja nacionalnih programa probira. Ovakve aktivnosti vjerojatno će imati sve veću ulogu u osiguranju kvalitete simptomatske endoskopije u nadolazećem razdoblju.

Nice, Irska, Lyon, listopad 2010.

Jean-Francois Rey Koatuor Institut Arnault Tzanck	Colm O'Morain Izabrani predsjednik UEGF Vijeća Trinity College Dublin	Rene Lambert Koautor Međunarodna agencija za istraživanje raka

Predgovor

J Patnick, N Segnan, L von Karsa (Urednici)

Urednički odbor želi zahvaliti autorima, recenzentima i ostalima koji su dali doprinos i naporno radili na razvoju ovih prvih Smjernica za nove programe probira na rak debelog crijeva koji se pojavljuju diljem EU. Ovo je bio značajan pothvat jer mnoga poglavlja predstavljaju prekretnicu na području europske suradnje i izazov za ustaljenu praksu. Poglavlja su osmišljena u obliku protokola temeljenog na dokazima koji će od sada biti u upotrebi u mnogim EU smjernicama programima ranog otkrivanja raka što je autorima i recenzentima također predstavljalo svjež izazov.

Međutim, mora se također reći da je razvoj ovih smjernica bio vrlo stimulirajuće iskustvo onima koji su u taj proces bili uključeni te da je evolucija ovih smjernica stvorila snažnu povezanost za budući zajednički rad.

Smjernice su osmišljene kako bi u budućnosti svaka država članica mogla provesti program ranog otkrivanja raka visokog standarda čak i ako se nalaze na samom početku njegova uvođenja. Dužni smo još jednu zahvalu, i to građanima EU i onim bolesnicima na čijim su dosadašnjim iskustvima probira i endoskopije ove smjernice utemeljene.

Oxford, Torino, Lyon, listopad 2010.

Julietta Patnick
Director, NHS Cancer Screening Programmes
Visiting Professor, Cancer Screening Research Unit
University of Oxford

Nereo Segnan
Director, Unit of Cancer Epidemiology
CPO Piemonte and AOU San Giovanni Battista Hospital

Lawrence von Karsa
Head, Quality Assurance Group
Section of Early Detection and Prevention
International Agency for Research on Cancer

Sadržaj

Sadržaj

Popis urednika: 4
Popis autora, suradnika, urednika i recenzenata 6
Skupina za literaturu 14
Predgovori 15
Sažetak 39
Principi ocjene dokaza i metode donošenja preporuka 55
1 Uvod 66
Vodeći principi 68
Preporuke i zaključci 69
1.1 Pregled situacije 70
1.1.1 Rak debelog crijeva u Europi 71
1.1.2 Populacijski probir na rak debelog crijeva 72
1.1.3 Principi populacijskog probira 73
1.1.4 EU politika ranog otkrivanja raka 75
1.1.5 Provedba ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Europi 76
1.2 Dokazi za učinkovitost TOKS probira 77
1.2.1 Gvajakov TOKS 77
1.2.1.1 Dokazi za učinkovitost 77
1.2.1.2 Dokazi za inteval 78
1.2.1.3. Dokazi za raspon dobi 78
1.2.1.4. Dokazi o rizicima u odnosu na korist i ekonomsku isplativost 79
1.2.2. Imunokemijski TOKS 80
1.2.2.1. Dokazi za učinkovitost 80
1.2.2.2. Dokazi za interval 81
1.2.2.3. Dokazi za raspon dobi 81
1.2.2.4. Dokazi o rizicima u odnosu na korist i ekonomsku isplativost 81
1.3. Dokazi za učinkovitost endoskopskog probira 82
1.3.1. Sigmoidoskopija 82
1.3.1.1.Dokazi za učinkovitost 82
1.3.1.2. Dokazi za interval 83

1.3.1.3. Dokazi za raspon dobi 84
1.3.1.4. Dokazi o rizicima u odnosu na korist i ekonomsku isplativost 84
1.3.2.1. Kolonoskopija 86
1.3.2.1. Dokazi za učinkovitost 86
1.3.2.2. Dokazi za interval 86
1.3.2.3. Dokazi za raspon dobi 87
1.3.2.4. Dokazi o rizicima u odnosu na korist i ekononsku isplativost 87
1.4. Dokazi učinkovitosti kombinacije testa na okultno krvarenje u stolici TOKS i sigmoidoskopije 88
1.5. Nove metode probira čija je evaluacija u tijeku 89
1.5.1. CT kolonografija 89
1.5.2. DNK test iz stolice 90
1.5.3. Endoskopija videokapsulom 90
1.6 Literatura 92
2 Organizacija 104
Vodeći principi za organizaciju programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva 106
Preporuke i zaključci 107
2.1 Uvod 110
2.2 Organizirani i neorganizirani probir 110
2.2.1 Oportunistički probir ili otkrivanje slučajeva 111
2.2.2 Usporedba obuhvata i učinkovitosti 111
2.2.3 Preduvjeti za organizirani program ranog otkrivanja raka debelog crijeva 112
2.3 Provedba programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva 113
2.3.1 Identifikacija i definiranje ciljne populacije 113
2.3.1.1 Kriteriji uključenja i isključenja 114
2.3.1.2 Obiteljska anamneza 115
2.4 Sudjelovanje u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva 116
2.4.1 Prepreke 116
2.4.2 Intervencije za promicanje sudjelovanja 117
2.4.2.1 Uklanjanje financijskih prepreka 117
2.4.3 Poziv 117
2.4.3.1 Pozivno pismo 117
2.4.3.2 Podsjetnici 118

2.4.3.3 Dostavljanje informacija o probiru 119
2.4.3.3.1 Informacija prenesena uz poziv (vidi također Poglavlje 10) 119
2.4.3.4 Uloga pružatelja primarne zdravstvene zaštite 120
2.4.3.4.1 Uloga liječnika opće medicine/obiteljske medicine 120
2.4.3.4.2. Intervencije u cilju promicanja sudjelovanja pružatelja usluga (vidi također Poglavlje 10) 121
2.5. Protokol testiranja 122
2.5.1. Test na okultno krvarenje u stolici TOKS 122
2.5.1.1. Dostavljanje testova i uzimanje uzoraka stolice 122
2.5.1.2. Provedba testa: ograničenja prehrane i broj uzoraka 124
2.5.1.3. Pregled uzoraka, interpretacija i nalazi 124
2.5.2. Endoskopija 125
2.5.2.1. Nabavljanje sredstava za pripremu crijeva za endoskopski probir 125
2.5.2.2. Priprema crijeva za sigmoidoskopiju (vidi također Poglavlje 5) 125
2.5.2.3. Priprema crijeva za kolonoskopiju (vidi također Poglavlje 5) 126
2.5.2.4. Interpretacija i nalazi testa 126
2.5.2.4.1. Neadekvatan test 126
2.5.2.4.2. Definicija negativnog testa i nalaza probira 126
2.5.3. Liječenje osoba s pozitivnim nalazima probira i sigurnosni mehanizam 127
2.5.4. Praćenje populacije i intervalni karcinomi (vidi također Poglavlje 3) 128
2.6. Politika probira u okviru zdravstvenog sustava 128
2.6.1. Lokalni uvjeti na početku provedbe programa 129
2.6.2. Definiranje mjerodavnih/nadležnih zdravstvenih stručnjaka i ustanova 130
2.6.2.1. Centri za dijagnostiku i liječenje 130
2.6.2.2. Javnozdravstveni stručnjaci 130
2.6.3. Koje činitelje valja uzeti u obzir kod odabira primarnog testa 130
2.6.3.1. Razlike u spolu i dobi (vidi također Poglavlje 1) 131
2.6.3.2. Sudjelovanje 131
2.6.3.3. Interval probira i stope oktrivanja neoplazije prema distribuciji sijela (vidi također Poglavlje 1) 132
2.6.3.4. Ekonomska isplativost (vidi također Poglavlje 1) 132
2.6.3.5. Resursi i održivost programa 133
2.6.4. Razdoblje implementacije (korak po korak) 133

2.6.5. Prikupljanje podataka i praćenje (vidi također Poglavlje 3) 134
2.6.5.1. Izvori podataka 134
2.6.5.2. Odgovor na ishode praćenja 135
2.7 Literatura 136
3 Evaluacija i interpretacija ishoda probira 146
Preporuke 148
3.1 Uvod 150
3.2 Podaci nužni za provedbu evaluacije 151
3.2.1 Programski uvjeti 151
3.2.2 Varijable poziva 152
3.2.3 Procesne varijable primarnog probira i praćenja 153
3.2.3.1 Procesne varijable kod probira testom okultnog krvarenja u stolici (TOKS) i drugim *in vitro* testovima 153
3.2.3.2 Varijable endoskopskog probira 154
3.2.4 Varijable ishoda programa 155
3.2.5 Tablični prikaz podataka 156
3.3 Rani pokazatelji provedbe 157
3.3.1 Obuhvat programa i odaziv 159
3.3.2 Ishodi testa okultnog krvarenja u stolici (TOKS) kod primarnog probira 160
3.3.3. Ishodi fleksibilne sigmoidoskopije (FS) ili kolonoskopije (CS) kao primarnih testova probira 167
3.3.4. Organizacija probira 174
3.4. Pokazatelji dugoročnog učinka 175
3.4.1. Intervalni karcinomi 176
3.4.2. Stope incidencije kolorektalnog karcinoma 177
3.4.3. Stope bolesti u uznapredovalom stadiju 177
3.4.4. Stope smrtnosti od kolorektalnog karcinoma 177
3.5 Literatura 179
4 Testiranje okultnog krvarenja u stolici 183
Preporuke 185
4.1 Uvod 191
4.2 Biokemijski testovi za rak debelog crijeva 192
4.2.1 Karakteristike testa za populacijski probir raka debelog crijeva 192

4.2.2 Gubitak krvi stolicom 193
4.2.3 Uzimanje uzoraka za testiranje okultnog krvarenja u stolici 194
4.2.4 Gvajakov test okultnog krvarenja u stolici – gTOKS 195
4.2.5 Imunokemijski testovi – iTOKS testovi 196
4.2.6 Drugi testovi 197
4.2.7 Preporuke 198
4.3 Analitičke karakteristike i izvedba 199
4.3.1 Analitička osjetljivost 199
4.3.1.1 Analitička osjetljivost i prijelomne vrijednosti 199
4.3.2 Analitička specifičnost i međudjelovanje 201
4.3.2.1 Analitičko međudjelovanje 201
4.3.2.2 Biološko međudjelovanje 202
4.3.2.3 Ograničenja prehrane i ograničenja za uzimanje lijekova 205
4.3.3 Drugi činitelji koji utječu na analitičke performanse 205
4.3.3.1 Prozonski učinak 205
4.3.3.2 Kvaliteta uzorka 205
4.3.3.3. Dosljednost testova 207
4.3.3.4. Osiguranje kvalitete analitike–unutarnja kontrola kvalitete (IQC) i planovi vanjske kontrole kvalitete (EQAS) 207
4.3.4. Preporuke 210
4.4. Klinička učinkovitost 214
4.4.1. Opis pojmova kojima se opisuje učinkovitost testa 214
4.4.2. Usporedbena klinička učinkovitost – gTOKS i iTOKS 216
4.4.3. Optimizacija kliničke učinkovitosti primjenom prijelomnih vrijednosti testova i algoritama 219
4.4.3.1. Prijelomne vrijednosti 219
4.4.3.2. Broj uzoraka stolice 220
4.4.3.3. Sekvencijalno testiranje 223
4.4.3.4. Stopa sudjelovanja i odabir testa 223
4.4.4. Preporuke 223
4.5. Zaključci 224
4.6 Literatura 226
5 Osiguranje kvalitete u endoskopiji kod ranog otkrivanja i liječenja raka debelog crijeva 236

Vodeći principi za endoskopsku uslugu kod probira na rak debelog crijeva 238
Preporuke 239
5.1 Učinak načina probira na pružanje endoskopskih usluga za rano otkrivanja raka 244
5.1.1 Kliničko okruženje 244
5.1.2 Kvaliteta i sigurnost 244
5.1.3 Potreba za davanjem sedativa 246
5.1.4 Razmatranja vezana uz bolesnike 247
5.1.5 Mogući destabilizirajući učinak na usluge koje se pružaju bolesnicima sa simptomima 247
5.1.6 Infrastruktura i učinkovitost 248
5.1.7 Kompetencije endoskopičara i pomoćnog osoblja 248
5.1.8 Pomoćne službe 248
5.1.9 Zaključak 248
5.2 Vanjsko ocjenjivanje i unaprjeđenje kvalitete 249
5.3 Prije postupka 249
5.3.1 Informiranje i pristanak bolesnika 249
5.3.2 Preliminarna ocjena 250
5.3.3 Čišćenje debelog crijeva 251
5.3.4 Dogovor termina i odabir 253
5.3.5 Vremenski okviri 253
5.3.6 Okruženje 253
5.4 Tijekom provedbe postupka 253
5.4.1 Čišćenje i dezinfekcija 254
5.4.2. Oprema – tehnologije za poboljšano uvođenje kolonoskopa 255
5.4.3. Oprema – metode i tehnologije za unapređenje otkrivanja, karakterizacije i uklanjanja visokorizičnih lezija 255
5.4.4. Sedacija i ugodnost 258
5.4.5. Metode i radni učinak endoskopičara 260
5.4.5.1. Ishodi kvalitete 261
5.4.5.2. Ishodi sigurnosti 264
5.5. Nakon postupka 265
5.5.1. Prostorije i postupci za oporavak 265
5.5.2. Oprema i protokoli za hitne slučajeve 265

5.5.3. Informacije za bolesnike – nakon provedbe postupka 265
5.4.5. Povratne informacije dobivene od bolesnika 265
5.5.5. Komunikacija s drugim zdravstvenim stručnjacima 265
5.5.6. Trenutni i kasniji sigurnosni ishodi 266
5.6. Smjernice 266
5.7. Smjernice i postupnici 266
5.8. Literatura 267
Dodatak 5.1 Predloženi pokazatelji kvalitete i ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem 275
Dodatak 5.2. Minimalni uvjeti za nalaz endoskopije 278
6 Stručni uvjeti i edukacija 281
Preporuke 283
6.1 Uvod 286
6.2 Opći zahtjevi 286
6.3 Upravno i administrativno osoblje 288
6.4 Epidemiolog 289
6.5 Laboratorijsko osoblje 290
6.6 Liječnici primarne zdravstvene zaštite 291
6.7. Endoskopičari 292
6.8. Radiolozi 294
6.9. Patolozi 295
6.10. Kirurzi 296
6.11. Medicinske sestre 297
6.12. Javno zdravstvo 298
6.13 Literatura 299
7 Osiguranje kvalitete u patologiji kod ranog otkrivanja i liječenja raka debelog crijeva 301
Preporuke 303
7.1 Uvod 306
7.2 Klasifikacija lezija u sekvenci adenom-karcinom 307
7.2.1 Mjerenje veličine adenoma 308
7.2.2 Tubularni, tubulovilozni i vilozni adenomi: tipizacija viloznosti 308
7.2.3 Nepolipoidni adenomi 308
7.2.4 Nazubljene lezije 309

7.2.4.1 Nazivlje 309
7.2.4.2 Hiperplastični (metaplastični) polip 309
7.2.4.3 Sesilne nazubljene lezije 309
7.2.4.4 Tradicionalni nazubljeni adenomi 310
7.2.4.5 Miješani polip 310
7.3 Određivanje stupnja neoplazije 310
7.3.1 Neoplazije niskog stupnja 311
7.3.2 Neoplazije visokog stupnja 311
7.4 Druge lezije 313
7.4.1 Upalni polipi 313
7.4.2 Juvenilni polipi 313
7.4.3 Peutz-Jeghersovi polipi 313
7.4.4 Nazubljena (hiperplastična) polipoza 314
7.4.5 Cronkhite-Canada sindrom 314
7.4.6 Neuroendokrini tumor 314
7.4.7 Kolorektalni intramukozni tumori sa zarobljenim epitelom i nazubljenom površinom 314
7.4.8 Neepitelni polipi 314
7.5. Procjena stupnja invazije pT1 kolorektalnog carcinoma 315
7.5.1 Definicija invazije 315
7.5.2. Izmještanje/premještanje epitela 315
7.5.3. pT1 adenokarcinom visokog rizika 315
7.5.3.1. Određivanje podstadija pT1 316
7.5.3.2 Gradus tumora u pT1 lezijama 317
7.5.3.3 Limfovaskularna invazija kod pT1 adenokarcinoma 318
7.5.3.4 Zahvaćenost ruba resekcije kod pT1 adenokarcinoma 318
7.5.3.5 Pupanje tumorskih stanica kod pT1 adenokarcinoma 318
7.5.3.6 Sijelo 318
7.6 Postupanje s uzorcima 319
7.6.1 Dostavljanje uzoraka 319
7.6.2 Fiksacija 319
7.6.3 Disekcija 319
7.6.3.1 Polipoidne lezije 320

7.6.3.2 Uzorci mukoznih lezija dobiveni ekscizijom 320
7.6.3.3 Piecemeal resekcija 320
7.6.4 Seciranje i slojevi 320
7.6.5 Kirurški uklonjene lezije 320
7.6.5.1 Klasifikacija 320
7.6.5.2 Praktična pitanja 324
7.7. Standardi i pokazatelji kvalitete 325
7.8 Prikupljanje podataka i praćenje 325
7.9. Slike 326
7.10 Literatura 327
7A Dodatak – Napomene uz kolorektalne lezije 333
7A.1 Uvod 335
7A.2 Određivanje stupnja neoplazije 335
7A.3 Klasifikacija nazubljenih lezija 336
7A.3.1 Nazivlje 336
7A.3.2 Hiperplastični polip 337
7A.3.3 Sesilna nazubljena lezija 338
7A.3.4 Tradicionalni nazubljeni adenom 340
7A.3.5 Miješani polip 340
7A.3.6 Rizik od progresije 341
7A.4 Procjena T1 adenokarcinoma 341
7A.4.1 Veličina 341
7A4.2 Gradus tumora 341
7A4.3 Pupanje 342
7A4.4 Sijelo 342
7A4.5 Definicija invazije 344
7A.5 Literatura 346
8 Liječenje lezija otkrivenih probirom na rak debelog crijeva 353
Preporuke 355
8.1 Uvod 358
8.2 Opći zahtjevi za liječenje kolorektalnog raka i premalignih lezija 358
8.3 Liječenje premalignih kolorektalnih lezija 359

8.3.1 Male lezije 359
8.3.2 Pedunkularni adenomi/polipi 359
8.3.3 Veliki sesilni adenomi/lezije kolona 360
8.3.4 Veliki sesilni adenomi/lezije rektuma 360
8.3.5 Uzimanje lezija 361
8.3.6 Liječenje nepotpune endoskopske ekscizije 361
8.3.7 Liječenje premalignih lezija u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse/antiagreganse 361
8.3.8 Sinopsis 362
8.4 Liječenje pT1 karcinoma 363
8.4.1 Primarno liječenje 363
8.4.2 Kirurška resekcija 364
8.4.3 Praćenje 365
8.4.4 Sinopsis 365
8.5. Liječenje karcinoma kolona 366
8.5.1. Predoperativno određivanje stadija 366
8.5.2 Kirurško liječenje 366
8.5.3 Sinopsis 367
8.6 Liječenje karcinoma rektuma 367
8.6.1. Predoperativno određivanje stadija 368
8.6.2. Neoadjuvantna terapija 368
8.6.3. Kirurško liječenje 368
8.6.4 Postoperativna radioterapija 369
8.6.5 Liječenje malih karcinoma rektuma 369
8.6.6 Sinopsis 370
8.7 Literatura 372
9 Kolonoskopski nadzor nakon uklanjanja adenoma 378
Vodeći principi 380
Preporuke 381
9.1 Uvod 385
9.2 Rizični faktori za uznapredovale adenome i karcinom nakon (baseline removal of adenomas) uklanjanja adenoma pri prvom probirnom pregledu 386
9.2.1 Proceduralni faktori 386

9.2.1.1 Kvaliteta kolonoskopije 386
9.2.1.2 Nepotpuna ili neadekvatna kolonoskopija 387
9.2.1.3 Liječenje nepotpuno uklonjenog adenoma 387
9.2.2 Karakteristike baseline adenoma (baseline adenomas – adenomi uklonjeni pri prvom probirnom pregledu?) 388
9.2.2.1 Broj adenoma 388
9.2.2.2 Veličina adenoma 388
9.2.2.3 Histologija adenoma 389
9.2.2.4. Gradus neoplazije 389
9.2.2.5. Lokalizacija 390
9.2.3. Karakteristike bolesnika 390
9.2.3.1. Dob i spol 390
9.2.3.2. Obiteljska anamneza 390
9.3. Rizične skupine i intervali nadzora 391
9.3.1. Skupine niskog rizika 392
9.3.2. Skupine srednjeg rizika 393
9.3.3. Skupine visokog rizika 393
9.4. Prilagodba nadzora tijekom praćenja 394
9.4.1. Značenje normalnog kolonoskopskog nadzora 394
9.4.2. Prestanak nadzora 395
9.4.3. Pojava simptoma između nadzornih pregleda 395
9.4.4. Uloga testiranja fekalnog okultnog krvarenja 395
9.5. Smjernice za kolonoskopski nadzor nakon uklanjanja drugih kolorektalnih lezija 395
9.5.1. Lokalno uklonjeni pT1 karcinomi 395
9.5.2. Nazubljeni adenomi 396
9.5.3. Hiperplastični polipi i druge neneoplastične nazubljene lezije 396
9.6. Oportuni troškovi 396
9.7. Standardi kvalitete i mjerljivi ishodi 397
9.7.1. Pridržavanje preporuka smjernica 397
9.7.2. Pravovremenost postupaka nadzora 398
9.7.3. Incidentni karcinomi 398
9.8 Literatura 399

10 Komunikacija 407
Preporuke 409
10.1 Uvod 413
10.1.1 Uporaba komunikacijskih strategija u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva: ciljevi i izazovi 413
10.1.2 Svrha ovog poglavlja 413
10.2 Opći principi 414
10.2.1 Informirano donošenje odluka, etički principi 414
10.2.2 Otkrivanje i uklanjanje prepreka/poteškoća u informiranom donošenju odluka 414
10.2.2.1 Prepreke vezane uz same bolesnike 415
10.2.2.2 Uklanjanje prepreka 416
10.3 Komunikacijski alati/intervencije u uporabi u programima ranog otkrivanja raka debelog crijeva 418
10.4.1 Intervencije koje se koriste kako bi osobe pozvali da se podvrgnu testu 420
10.4.1.1 Poticaj od strane obiteljskog liječnika/liječnika opće medicine 420
10.4.1.2 Pisma 420
10.4.1.3 TOKS: dostava testa i upute za uporabu 421
10.4.2 Druge intervencije koje se mogu koristiti uz poziv: pismeno, vizualno, intervencije uživo 421
10.4.2.1 Pisma i knjižice 421
10.4.2.2 Videovrpce/DVD-i, interaktivni kompjuterski alati za pomoć pri donošenju odluke, ICT (tehnologije informiranja i komunikacije) i Internet 424
10.4.2.2.1 Videovrpce/DVD-i 424
10.4.2.2.2 Interaktivni kompjuterski alati za pomoć pri donošenju odluke 426
10.4.2.2.3 Tehnologije informiranja i komunikacije: buduća obećanja i izazovi za unaprjeđenje dostave probira na rak debelog crijeva 427
10.4.2.2.4 Internet 429
10.2.4.3. Intervencije telefonom, intervencije usmjeravanja bolesnika (UB) i druge usmene intervencije uživo osim UB 430
10.4.2.3.1. Intervencije telefonom 430
10.4.2.3.2. Usmjeravanje bolesnika/bolesnik koji usmjerava drugog bolesnika 432
10.4.2.3.3 Druge usmene intervencije uživo osim usmjeravanja bolesnika: razgovor s liječnikom obiteljske medicine, medicinskom sestrom ili drugim educiranim zdravstvenim ili educiranim nezdravstvenim djelatnikom 433
10.4.2.4 Promidžba sredstvima javnog priopćavanja 435

10.4.2.5 Interesne skupine 437

10.4.3. Komunikacijska sredstva/intervencije za informiranje pojedinca o nalazu testa probira i širenje praćenja pozitivnog nalaza 438

10.5.1 Opće preporuke 440

10.5.2 Kada se TOKS koristi za probir: sadržaj pisama i letaka 441

10.5.2.1 TOKS pozivno pismo 441

10.5.2.2 TOKS pozivni letak 442

10.5.2.3 TOKS nalaz/pismo za daljnje praćenje 444

10.5.2.4 Letak o kolonoskopiji (vidi odlomak 10.5.3.2) 444

10.5.3 Kada se fleksibilna sigmoidoskopija (FS) ili kolonoskopija koriste za probir, ili kao primarni probirni test (FS ili CS) ili u svrhu praćenja pozitivnog TOKS rezultata (samo CS): sadržaj pisama i letaka 444

10.5.3.1 Pozivno pismo za endoskopiju 444

10.5.3.2 Pozivni letak za endokospiju: primjer za kolonoskopiju 445

10.5.3.3 Pismo za javljanje nalaza/praćenje endoskopije 446

10.6 Savjeti o stilu pisanja 447

10.7 Evaluacija kvalitete javno dostupnih materijala: zadovoljavaju li materijali postavljene standardne kvalitete? 448

10.8 Literatura 449

Dodaci 460

Dodatak 1 460

Sustavni pregled dokaza: 460

Sažeci dokumenata i tablični prikaz dokaza za ključna klinička pitanja sastavljeni za Europske smjernice osiguranja kvalitete ranog otkrivanja i liječenja raka debelog crijeva 460

Za korisnike tiskane verzije Smjernica, potpuni sadržaj Dodatka 1 dostupan je na priloženom CD-u. ... 461

Dodatak 2 464

Preporuka Vijeća Europe od 2. prosinca 2003. o ranom otkrivanju raka dojke (2003/878/EZ) 464

Dodatak 3 472

Izvještaj Europske komisije Vijeću, Europskom parlamentu, Europskom gospodarskom i socijalnom odboru i Odboru regija 472

Dodatak 4 485

Popis internetskih stranica 485

Popis slika i tablica 486

Popis kratica 488
Pojmovnik 491

Sažetak

Autori
Lawrence von Karsa, IARC
Julietta Patnick, Ujedinjeno kraljevstvo
Nereo Segnan, Italija

Uloga probira u suzbijanju raka debelog crijeva

Kolorektalni karcinom (KRK) jedan je od najčešće dijagnosticiranih karcinoma, te je drugi najčešći uzrok smrti uslijed raka u Europi. U 27 država članica Europske unije, KRK zauzima drugo mjesto po učestalosti i smrtnosti u oba spola, s otprilike 330.000 novih slučajeva i 149.000 smrti procijenjenih zajedno kod žena i muškaraca u 2008. (Ferlay, Parkin i Steliarova-Foucher 2010.). Čak i u onim državama članicama s nižim dobno standardiziranim stopama KRK, teret bolesti je značajan u usporedbi s drugim regijama svijeta (vidi Ferlay et al. 2010.). KRK stoga predstavlja važan zdravstveni problem diljem Europe.

Cilj probira je smanjiti opterećenje rakom u populaciji otkrivanjem bolesti u njenim ranim, asimptomatskim stadijima. Ovo omogućava učinkovitije liječenje nego da je bolest dijagnosticirana kada se već pojave simptomi. Rano liječenje invazivnih lezija, primjerice endoskopskom resekcijom ranog KRK, može općenito biti manje štetno po kvalitetu života. Endoskopsko uklanjanje premalignih lezija također smanjuje incidenciju KRK zaustavljajući progresiju u rak. Randomizirane studije osoba pod prosječnim rizikom pozvanih u probir pokazale su smanjenje smrtnosti od KRK (Hardcastle et al. 1996.; Kronborg et al. 1996.; Mandel at al. 1999., Atkin et al. 2010.) i incidencije (Mandel et al. 2000; Atkin et al. 2010).

Preporuke vijeća o probiru na rak

Potencijal probira u unaprjeđenju suzbijanja KRK prepoznato je od Vijeća Europske unije. Vijeće je 2. prosinca 2003. preporučilo provedbu populacijskih programa probira uporabom testova temeljenih na dokazima za rak dojke, vrata maternice i debelog crijeva u zemljama članicama EU (Vijeće Europske unije 2003.) (Dodatak 2). Preporuka vijeća ispunjava kriterije za probir koje je definirala Svjetska zdravstvena organizacija (Wilson i Jungner 1968.) te u obzir uzima znatno iskustvo u provedbi populacijskih programa probira na rak u EU. Preporuka sadrži glavne principe najbolje prakse u ranom otkrivanju raka. Poziva države članice da zajedničkom akcijom provedu programe probira organiziranim, populacijskim pristupom i s prikladnim osiguranjem kvalitete na svim razinama, uzimajući u obzir Europske smjernice osiguranja kvalitete za probir na rak, tamo gdje postoje (von Karsa et al. 2008.).

Do kraja 2007., deset država članica EU nalazile su se u postupku provedbe nacionalnih populacijskih programa probira na KRK (Cipar, Finska, Francuska, Mađarska, Italija, Poljska, Portugal, Rumunjska, Slovenija i Ujedinjeno kraljevstvo Velike Britanije i Sjeverne Irske) (vidi Dodatak 3 (Komisija Europskih zajednica 2008.)). Nadalje sedam država članica ustanovilo je nacionalne ne-populacijske programe. U međuvremenu, deset je zemalja članica uspostavilo nove ili unaprijedilo postojeće programe probira na KRK (Republika Češka, Francuska, Irska, Litva, Portugal, Slovačka, Slovenija, Španjolska, Švedska i Ujedinjeno kraljevstvo). Danska i Nizozemska trenutno se nalaze u postupku odlučivanja za provedbu populacijskih programa probira na KRK.

Potreba za učinkovitim osiguranjem kvalitete

Potencijalna šteta koju može uzrokovati probir na KRK uključuje stvaranje nepotrebne anksioznosti i morbiditet, neprikladne ekonomske troškove i izlaganje riziku od invazivnih

postupaka radi otkrivanja i dijagnoze, kao i radi uklanjanja lezija otkrivenih probirom. Kako je pokazano provedbom programa probira na rak dojke i vrata maternice, ukupni ishod probira i kvaliteta ovise o izvedbi svakog koraka procesa probira. Stoga, kako bismo postigli potencijalne dobrobiti probira na KRK, moramo osigurati optimalnu kvalitetu pri svakom koraku procesa. Ovo uključuje identifikaciju ciljne populacije, provedbu probirnog testa te, ukoliko je potrebno, dijagnostičku obradu, liječenje, praćenje i postoperativno liječenje probirom otkrivenih lezija (Perry et al. 2008., von Karsa et al. 2010., Arbyn et al. 2010.).

Probir se provodi većinom na zdravim osobama; sveobuhvatne studije osiguranja kvalitete također su potrebne kako bi se održala prikladna ravnoteža između koristi i štete kod velikog broja osoba koje zadovoljavaju kriterije uključivanja u program probira na rak. Vijeće Europske unije stoga preporučuje prikladne, sveobuhvatne standarde kvalitete i najbolje prakse kod provedbe programa probira na rak. Stručnjaci su razvili Europske smjernice za osiguranje kvalitete probira na rak dojke i vrata maternice, te su one izdane od EU (Europska komisija 2006.; Europska komisija 2008.). Dostupnost novih Europskih smjernica za osiguranje kvalitete rane dijagnostike i liječenja kolorektalnog karcinoma, sada će državama članicama u kojima se trenutno provode ili uspostavljaju programi probira na rak debelog crijeva, dostupnima učiniti slične standarde.

Primarni probirni test preporučen od EU

Preporuka Vijeća poziva na uvođenje novih probirnih testova na rak u okviru rutinske zdravstvene skrbi tek nakon što su evaluirani randomiziranim kontroliranim ispitivanjima (RKI). Do danas, jedini test koji preporučuje EU za probir na KRK je test okultnog krvarenja u stolici (TOKS) za muškarce i žene dobi od 50-74 godine starosti (Dodatak 2). Uz ovo, bilo koja politika probira na kolorektalni karcinom u obzir bi trebala uzeti dostupne dokaze i brojne druge principe i standarde najbolje prakse koji su navedeni u Preporukama Vijeća. Iako se uporaba endoskopskih metoda probira povećava, većina probirnih pregleda na rak debelog crijeva u EU koristi test utemeljen na dokazima kojeg preporučuje Vijeće EU.

Svrha EU smjernica za osiguranje kvalitete

Svrha novih EU smjernica nije preporučiti druge načine koji možda mogu trenutno također biti prikladni za probir na KRK u EU. Umjesto toga, Smjernice pružaju vodeće principe i preporuke temeljene na dokazima o osiguranju kvalitete koje valja slijediti kada se provode programi probira uporabom različitih načina koji su trenutno prihvaćeni u javno naloženim programima probira na KRK u državama članicama.

Urednici su svjesni važnosti podizanja i održavanja standarda kvalitete u svim zemljama članicama. Nikada ne napuštajući standarde ključne za smanjenje smrtnosti, nastojali smo koliko je god moguće postići nepristranu ravnotežu najboljih praksi i pokazatelja provedbe koji se mogu koristiti u širokom spektru kulturnih i ekonomskih okruženja zdravstvene zaštite. Kao što je slučaj sa svim smjernicama i preporukama, i ove valja neprekidno revidirati u svjetlu budućih iskustava. Svrha ovih smjernica nije promovirati recentne rezultate istraživanja sve dok se isti ne dokažu korisni u kliničkoj praksi, niti se ovo izdanje treba smatrati udžbenikom ili na bilo koji način zamjenom za praktičnu kliničku edukaciju i iskustvo.

Smjernice su sastavljene kako bi informirale Europske donositelje politika i javnozdravstvene stručnjake i bilo koju drugu zainteresiranu stranu o osnovnim problemima, vodećim principima, standardima i postupcima osiguranja kvalitete i najboljim praksama koje valja uzeti u obzir kada provodimo i uvodimo programe probira na rak debelog crijeva u državama članicama EU.

Smjernice su specifično sastavljene za probir populacije pod prosječnim rizikom u kojoj se KRK najviše pojavljuje. Pojedinci pod visokim rizikom trebali bi biti upućeni sukladno protokolima za osobe pod visokim rizikom, ukoliko takvi protokoli postoje. Budući da je relativna varijacija umjerenog rizika za razvoj KRK kod većine osoba s obiteljskom anamnezom KRK manja nego geografska varijacija prosječnog rizika među zemljama članicama, nije se pokušavalo razviti smjernice koje bi bile po mjeri ove populacijske podskupine. Međutim, osobe bez nasljednih sindroma, kod kojih je pozitivna obiteljska anamneza KRK-a, ne treba isključiti iz probira namijenjenog osobama prosječnog rizika (vidi poglavlje 2). Potencijalne koristi i štete probira usmjerenog na osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom mogle bi se detaljnije proučiti kod priprema sljedećeg izdanja Smjernica.

Proces razvoja smjernica

Ove smjernice razvijene su u okviru međunarodnog suradnog projekta koji je bio sufinanciran od EU programa javnog zdravstva[10]. U projekt je bilo uključeno preko 90 stručnjaka u ulozi autora, suradnika, urednika ili recenzenata iz 32 države, uključujući 21 državu članicu EU, od kojih je 13 pristupilo EU prije 2004 (Austrija, Belgija, Danska, Finska, Francuska, Njemačka, Italija, Luksemburg, Portugal, Španjolska, Švedska, Nizozemska i Ujedinjeno Kraljevstvo) te osam koje su Eu pristupile kasnije (Republika Češka, Mađarska, Litva, Malta, Poljska, Rumunjska i Slovenija), kao i jedna zemlja kandidat za pristupanje (Hrvatska). Ostale države čiji su predstavnici bili uključeni kao suradnici uključuju: Argentinu, Australiju, Kanadu, Kinu, Indiju, Izrael, Japan, Koreju, Norvešku i Sjedinjene Američke Države.

Nove EU smjernice osiguranja kvalitete temelje se na uspješnom razvoju prethodnih izdanja drugih EU smjernica za provedbu probira. Sveobuhvatne smjernice za KRK uključuju cjelokupni postupak probira od pozivanja do zbrinjavanja probirom otkrivenih lezija. Iako su smjernice usmjerene na elemente nužne za probir, priznato je da su neki principi jednako važni pri postavljanju dijagnoze. Na edukaciju, rad u multidisciplinarnom timu, praćenje i evaluaciju, ekonomičnost, smanjenje neželjenih posljedica na najmanju moguću razinu te pravovremenost daljnjih pretraga, neprekidno opetovano se pozivamo tijekom poglavlja smjernica. Primjenjivost mnogih preporučenih standarda i postupaka osiguranja kvalitete kako kod probira tako i kod postavljanja dijagnoze, reflektiralo se i na naslov prvog izdanja. Varijacije stila i značaja neizbježne su s obzirom na velik broj izvora i doprinosa. Međutim, urednici su sačuvali visok stupanj usklađenog pristupa.

[10] Ugovor br. 2005317: Razvoj Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira na kolokrektalni karcinom, Suradne ustanove: Oxford University Cancer Screening Research Unit, Cancer Epidemiology Unit, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; Unit of Cancer Epidemiology, Centre for Cancer Epidemiology and Prevention (CPO) and S. Giovanni University Hospital, Turin, Italy; Public Association for Healthy People, Budapest, Hungary; European Cancer Patient Coalition (ECPC), Utrecht, Netherlands ; Quality Assurance Group, Section of Early Detection and Prevention, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

Postupak korišten za identifikaciju i evaluaciju relevantnih dokaza i za razvoj pojedinih preporuka u novim smjernicama detaljno je opisan u odlomku *Principi ocjene dokaza i metode donošenja preporuka.* Ukratko, znanstveni i urednički posao odradio je odbor urednika s opsežnim iskustvom u razvoju smjernica najbolje prakse i evaluaciji strategija za probir KRK i upravljanju programima. Odbor urednika sastavio je početnu sveobuhvatnu skicu Smjernica te osnovao multidisciplinarnu skupinu stručnjaka iz čitave Europe kako bi surađivali na reviziji skice i sastavljanju poglavlja smjernica sukladno dogovorenoj metodologiji.

Dodatnu znanstvenu potporu pružila je Skupina za literaturu koja se sastojala od epidemiologa posebno stručnih u području KRK i u kritičkom ocjenjivanju studija. Skupina za literaturu usko je surađivala s autorima i urednicima u pripremi i provedbi sustavnog pregleda literature o kliničkim pitanjima od ključne važnosti. Bibliografske pretrage provedene su za period od siječnja 2010. do prosinca 2008. Neki članci objavljeni između 2000. i 2008. koji nisu obuhvaćeni sustavnom pretragom, autori su smatrali relevantnima. Te su reference stoga uključene u ukupne dokaze uz suglasnost uredničkog odbora. Dodatno, članci objavljeni nakon prosinca 2008. koje su autori i urednici smatrali visoko relevantnima također su uključeni u bazu dokaza smjernica.

Preliminarne verzije nacrta smjernica opetovano su revidirane i preispitane na multidisciplinarnim sastancima autora, urednika i skupine za literaturu kao i u paneuropskoj mreži na sastancima sa sudionicima iz svih država članica EU.

Format objave smjernica

Tiskani oblik Smjernica (400 stranica) sastoji se od 10 poglavlja od kojih svako uključuje popis ključnih preporuka na početku poglavlja. Preporuke su ocijenjene prema snazi i dokazima koji ih podupiru (vidi skalu ispod). Relevantni dokazi su također sažeti u tijelu poglavlja, s eksplicitnim citiranjem preko 750 referenci u smjernicama. Ukupno, dano je preko 250 preporuka.

Verzija smjernica koja se nalazi na internetu (web verzija) uključuje sve elemente tiskane verzije kao i opsežan Dodatak 1 u digitalnom formatu (1000 stranica) s kompletnim zapisima kliničkih pitanja i odgovarajućih bibliografskih pretraga koje je provela skupina za literaturu. Rezultati pretrage dokumentirani su u obliku tablice i u sažetom dokumentu. Sveukupno, sažeti dokumenti za preko 100 kliničkih pitanja i preko 500 dokaza su dani u tabličnom prikazu.

Razina dokaza i snaga svake preporuke koja je prikazana ispred svakog poglavlja naznačena je uporabom sljedeće skale gradacije:

Za razinu **dokaza**:

- **I** višestruka randomizirana kontrolirana istraživanja (skrać. RKI, engl.skrać. RKI) razumne veličine uzorka, ili sustavan pregled randomiziranih kontroliranih istraživanja(skrać. SP RKI, engl. skrać.SR RKI)
- **II** jedno RKI razumne veličine uzorka, ili 3 manja RKI s manjim veličinama uzorka
- **III** prospektivna ili retrospektivna kohortna istraživanja ili SP kohortnih istraživanja; presječno istraživanje kliničke valjanosti
- **IV** istraživanja slučajeva i kontrola (tj. parova ili retrospektivno istraživanje) ili SP istraživanja slučajeva i kontrola analiza vremenskih nizova
- **V** serija slučajeva; istraživanja prije/nakon bez kontrolne skupine, presječna istraživanja anketiranjem
- **VI** stručno mišljenje

Za **snagu dokaza pojedine preporuke:**

- **A** intervencija se snažno preporučuje za sve bolesnike ili pojedince na koje je usmjeren program
- **B** intervencija se preporučuje
- **C** intervenciju treba razmotriti, ali je njen učinak nesiguran
- **D** intervencija se ne preporučuje
- **E** intervencija se snažno ne preporučuje

Slike koje ilustriraju poglavlje *Osiguranje kvalitete u patologiji probira i dijagnostike raka debelog crijeva* bit će dostupne na internetskoj stranici virtualne patologije: http://www.virtualpathology.leeds.ac.uk.

Djelokrug preporuka u poglavljima smjernica

Brojni vodeći principi, preporuke temeljene na dokazima i prikazane u novim EU smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka debelog crijeva ne mogu sve biti prikazane ovdje. Dodatno, uz ključne čimbenike politike probira i metodologije koje smo već spomenuli, sljedeće točke naglašene su kako bi se ilustrirao djelokrug i značaj preporuka i zaključaka prvog izdanja.

Poglavlje 1 – Dokazi za učinkovitost probira na rak debelog crijeva

Prvo poglavlje za temu ima trenutno dostupne dokaze za učinkovitost probira na KRK, ključne operacijske parametre (raspon dobi, interval između dva negativna probirna pregleda, ili pojedinim kombinacijama testova) i ekonomičnost. Između ostalog, rasprava 17 ocijenjenih preporuka predstavljenih u ovom poglavlju otkriva da je većina dokaza za primarni probirni test (TOKS) koji preporučuje EU dostupna.

Poglavlje 2 – Organizacija programa probira na rak debelog crijeva

29 preporuka i zaključaka drugog poglavlja bave se ključnim organizacijskim činiteljima koji utječu na kvalitetu i učinkovitost probira na KRK. U EU postignut je široko prihvaćen konsenzus o ključnom principu da je program probira na rak debelog crijeva multidisciplinarni pothvat. Učinkovitost programa je funkcija kvalitete pojedinih komponenti procesa.

Također je priznato da pružanje probirne usluge mora razjasniti vrijednosti i preferencije pojedinaca kao i perspektivu javnog zdravstva. Javnozdravstvena perspektiva u planiranju i pružanju usluga probira zahtijeva obavezu osiguranja jednakosti pristupa i održivosti programa tijekom vremena. Uzimajući u obzir perspektivu pojedinca, zahtijeva obavezu promoviranja informiranog sudjelovanja i pružanja visokokvalitetne, sigurne usluge.

Uspješna provedba programa probira zahtijeva mnogo više nego samu provedbu probirnog testa i upućivanje pojedinaca na daljnju procjenu kada je to indicirano. Moraju se također razviti specifični protokoli za identifikaciju te nakon toga slijedi pozivanje ciljne populacije. Protokoli su također potrebni radi ophođenja s bolesnicima kod dijagnostike, liječenja, faza nadzora kako bi se osiguralo da svaki pojedinac ima pravovremeni pristup prikladnoj dijagnostici i mogućnostima liječenja.

Bez obzira na organizacijski pristup treba priznati da je prikladna politička i financijska potpora ključna za uspješnu provedbu bilo kojeg programa probira.

Poglavlje 3 – Evaluacija i interpretacija ishoda probira

Poglavlje 3 uključuje 20 ocijenjenih preporuka o procesima i postupcima za učinkovito praćenje i evaluaciju KRK programa probira. Od ključne važnosti je potpuno i precizno bilježenje svih relevantnih podataka o svakom pojedincu i svakom provedenom testu – uključujući rezultate testiranja, posljedične donesene odluke, postupke dijagnostike i liječenja i posljedični ishod, uključujući uzrok smrti.

Ovo poglavlje također daje pregled mjerenja provedbe koja su trenutno dostupna iz objavljenih rezultata istraživanja i populacijskih programa probira. Na temelju ovih dokaza i iskustava u provedbi populacijskih programa probira, autori i urednici mogli su doći do konsenzusa o preporučenim standardima prihvatljive i poželjne provedbe za određen broj parametara. Ovi početni standardi, kao i relevantni standardi dostupni iz drugih poglavlja, prikazani su u tablici na kraju sažetka. Brojčana oznaka standarda ne ukazuje na njihovu važnost. Kako je objašnjeno i na drugim mjestima u smjernicama, programi bi trebali pratiti dodatne parametre kako bi održali i kontinuirano unaprjeđivali kvalitetu. Naša je nada da će poštivanje drugih preporuka smjernica dovesti do razvoja baze podataka koja će dopustiti buduće proširenje i unaprjeđenje trenutnih standarda.

Poglavlje 4 – Testiranje na okultno krvarenje u stolici

Poglavlje 4 uključuje 21 detaljnu i u nekim slučajevima kompleksnu smjernicu koja se bavi dizajnom i primjenom testova okultnog krvarenja u stolici u probiru na KRK. Priznato je da bi

idealni test za populacijski probir kolorektalnog karcinoma koristio biomarker, specifičan i osjetljiv za oboje karcinom i prekarcinom, na uzorku koji je lako prikupiti, koji bi sigurno i jeftino mogao biti transportiran u centralni laboratorij za preciznu, ponovljivu i cijenom pristupačnu automatiziranu analizu. Uz ove faktore koji su važni za obavljanje testa, drugi ključni činitelji koji mogu utjecati na prihvatljivost testa u ciljnoj populaciji trebali bi se uzeti u obzir. Oni uključuju dizajn testa, upute koje se daju uz test i način na koji se distribuira. Laboratorijsko osiguranje kvalitete i vanjsko ocjenjivanje kvalitete također imaju važnu ulogu.

Poglavlje 5 – Osiguranje kvalitete u endoskopiji

Poglavlje 5 pruža sveobuhvatan pregled različitih aspekata osiguranja kvalitete u primjeni endoskopije, kako za praćenje pozitivnih slučajeva probira, tako i za primarni probir. Poprilično velik broj specifičnih preporuka koja se bave planiranjem i lokacijom usluga endoskopije, infrastrukture i opreme, pripreme bolesnika i rehabilitacijom/postoperativnim liječenjem, endoskopskom metodom, uspješnošću endoskopičara, poboljšanjem kvalitete, politika i procesa; ukupno 50 preporuka odražava kompleksnost važnih (relevantnih) pitanja.

Organizacija poglavlja slijedi detaljno davanje objašnjenja na relevantna pitanja o osiguranju kvalitete koja se također mogu primjeniti za poboljšanje prihvatljivosti kolorektalnog KRK probira. Ovaj pristup odražava osnovni dogovor autora i urednika da svatko tko ide na endoskopiju, bilo kao primarno testiranje za probir, procjenu abormalnosti otkrivenih probirom, za procjenu simptoma ili za praćenje, treba imati što je moguće ugodnije i bezbolnije iskustvo. Pozitivno iskustvo pomoći će ohrabriti ljude da preporuče probir, procjenu i nadzor svojim prijateljima, obitelji i suradnicima.

Također je prihvaćeno da usluga probira valja uzeti u obzir stajalište endoskopije kao i javnog zdravstva kako bi se jamčila visoka kvaliteta iskustva, sigurnost i učinkovitost, kao i orijentiranost na pacijena. Nadalje, probir bi trebao uzeti u obzir povijesni razvoj unutar različitih lokalnih i kulturnih konteksta.

Iako primarni endoskopski probir nije tako kompleksan kao dodatna endoskopija koja se obavlja u praćenju bolesnika s pozitivnim nalazima probira, prvenstveno zbog niže učestalosti visokorizičnih lezija kod primarnog endoskopskog probira, mora se paziti da se osigura da uvođenje probira ne ugrozi endoskopske usluge za simptomatične bolesnike i da probir kao i dijagnostičke usluge postignu istu razinu kvalitete i učinkovitosti. Također je prihvaćeno da, gdje god je moguće, osiguranje kvalitete koja se traži kod probira treba imati učinak poboljšanja kvalitete endoskopije koja se provodi u simptomatskih bolesnika i iz drugih razloga. Što se tiče ostalih poglavlja u ovim Smjernicama, autori Poglavlja 5 su naglasili da rano otkrivanje i dijagnostika prikladne kvalitete zahtijeva multidisciplinarni pristup dijagnozi i liječenju lezija otkrivenih tijekom endoskopskog pregleda.

Poglavlje 6 – Profesionalni kriteriji i izobrazba

Poglavlje 6 daje 23 skale ocjenjivanja koje se bave potrebnom kompetencijom osoblja koje provodi probir. Kako je ranije spomenuto, vezano uz druga poglavlja u Smjernicama, prepoznata je osnovna potreba za multidisciplinarnim pristupom i, dakle potreba za specijalnom izobrazbom multidisciplinarnog tima koji je odgovoran za program probira kolorektalnog karcinoma.

Svo osoblje uključeno u pružanje programa probira kolorektalnog karcinoma mora imati znanje o osnovnim načelima probira kolorektalnog karcinoma. Potreba za specijalističkom izobrazbom kod probira razlikuje se među različitim granama medicine i najvažnija je za one koji su uključeni u pružanje te usluge i dijagnostike, npr. laboratorijsko osoblje, endoskopičara, radiologa, patologa i medicinske sestre. Kirurško liječenje probirom otkrivenog raka i postoperativno liječenje ne provodi se različito prema tome je li rak otkriven probirom ili simptomatski, ali postoje određena pitanja koja kirurg treba uzeti u obzir kada liječi rak otkriven probirom. U ovom poglavlju nije se raspravljalo o profesionalnim zahtjevima za onkologe jer, stadij po stadij, njihova se uloga u liječenju bolesti otkrivene probirom ne razlikuje od one kod liječenja simptomatične bolesti.

Poglavlje 7

Ovo poglavlje predlaže praktične smjernice za patologe u sklopu programa probira kolorektalnog karcinoma. Usluga patologa igra vrlo važnu ulogu u probiru kolorektalnog karcinoma budući da upravljanje sudionicima programa ovisi o kvaliteti i točnosti dijagnoze. Nalaz patologa utječe na odluku da se bolesnik podvrgne daljnjoj lokalnoj i/ili opsežnoj resekciji, kao i nadzoru nakon probira. Donošenje službenih programa ranog otkrivanja dovodi do poboljšanja, ne samo u liječenju rane, već i uznapredovale bolesti kroz uvođenje smjernica, standarda kvalitete, vanjskog osiguranja kvalitete i neovisne ocjene. U programima ranog otkrivanja mora se procijeniti uspješnost pojedinaca i programa te je korisno ako su razvijeni opći dijagnostički standardi kako bi se osigurala kvaliteta, prepoznala područja gdje nema dovoljno dokaza i inicirale visokokvalitetne studije za prikupljanje potrebnih dokaza.

Poglavlje 7 sadrži 23 ocijenjene preporuke usmjerene na područja od kliničke važnosti (Quirke i suradnici 2010.). Namjera ovih smjernica je također pomoći standardizirati kvalitetu i uspješnost diljem Europske unije. Priloženi dodatak bavi se nekima od zahtjevnijih područja i predlaže teme za daljnja istraživanja (Vieth i suradnici 2010). Dodane su smjernice za izvještavanje o nalazima i zbrinjavanju reseciranih uzoraka u pokušaju da se ova područjia također približe dogovorenim minimalnim europskim standardima u patologiji. Ovo je prvo izdanje onog što će biti kontinuirani proces revidiranja jer se pojavlju novi podaci o patologiji, probiru i liječenju kolorektalnog karcinoma. Također je bila namjera da se postavljanjem minimalnih standarda isti prati u svim programima i da će to potaknuti razvoj viših standarda u zajednici patologa i programima ranog otkrivanja.

Poglavlje 8 – Liječenje lezija otkivenim probirom kolorektalnog karcinoma

Uključivanjem poglavlja s 32 ocijenjene preporuke o liječenju lezija otkrivenih probirom kolorektalnog karcinoma KRK, ističe se da je smanjenje smrtnosti od kolorektalnog karcinoma KRK važan krajnji cilj bilo kojeg programa ranog otkrivanja. Također je prihvaćeno da svi modaliteti probira otkrivaju znatan broj pojedinaca s adenomima (Levin i suradnici 2008.) kao i manji broj lezija u nazubljenog puta nastanka („serrated“) od kojih neke valja liječiti kao adenome (vidi Poglavlje 7). Kako su adenomi prepoznati kao premaligni (Leslie i suradnici 2002.), probir ima potencijal smanjiti incidenciju ove bolesti ako se lezije adekvatno liječe. Za postizanje dvostrukih ciljeva smrtnosti i smanjenja incidencije bitno je da svi elementi usluge probira dostignu i održe visoku razinu kvalitete. Proces probira može biti uspješan samo ako ga prati pravodobno i odgovarajuće liječenje lezija otkrivenih probirom.

Liječenje probirom otkrivenih adenoma i karcinoma u biti se ne razlikuje, stadij po stadij, od onog potrebnog za simptomatičnu bolest. Probir međutim otkriva različiti spektar bolesti u usporedbi s onim otkrivenim kod simptomatične populacije (tj. viši udio rane bolesti). Stoga postoje neke okolnosti u liječenju bolesti otkrivene probirom koje valja istaknuti. Ovo poglavlje Smjernica bavi se odvojeno liječenjem endoskopski otkrivenih premalignih lezija, karcinomom pT1, kao i karcinomom kolona i rektalnim karcinomom koji nije ograničen na submukozu, a rasprava je usmjerena na pitanja koja se tiču probira. Iz tih razloga nije se raspravljalo o adjuvantnoj kemoterapiji i liječenju uznapredovale bolesti.

Širok konsenzus da kolorektalnu neoplaziju najbolje liječi multidisiplinaran tim, od osnovne je i opće važnosti. Odgovarajuće struke koje trebaju usko surađivati s primarnom skrbi su: kirurgija, endoskopijja, patologija, radiologija, radioterapija s onkologijom, specijalizirano sestrinstvo, genetika i palijativna skrb (SIGN 2003.). Nadalje, prihvaćeno je da je interval između dijagnoze probirom otkrivene bolesti i početka konačnog liječenja vrijeme anksioznosti za bolesnika i, ako se produži, predstavlja mogućnost za progresiju bolesti. Iz tih razloga postavljeni su standardi kojima je u cilju smanjiti odgađanje (NHS 2007.). Također je u tom pogledu važno prihvaćanje da kolonoskopija nije samo dijagnostički postupak već da ima sposobnost liječenja (Cotton i Williams 1996.) i bitno je da endoskopičar koji provodi kolonoskopski probir ima potrebnu ekspertizu kako bi mogao odstraniti sve osim najzahtjevnijih lezija (vidi također Poglavlje 5).

Poglavlje 9 – Kolonoskopski nadzor nakon odstranjivanja adenoma

Poglavlje 9 sadrži 24 ocijenjene preporuke i sažetu strategiju za nadzor nakon odstranjivanja adenoma u ljudi koji sudjeluju u programima ranog otkrivanja u bilo kojoj Zemlji članici. Preporuke u Smjernicama EU-a prihvaćaju da ljudi koji su prethodno imali adenome nemaju povećan rizik od recidivnih adenoma i prema tome, na kraju, od kolorektalnog karcinoma (Atkin, Morison i Cuzick 1992.). Rizik najviše ovisi o nalazima tijekom početne kolonoskopije, ponajviše o broju, veličini i histološkom gradusu uklonjenih adenoma. To omogućuje kategorizaciju bolesnika u različite rizične skupine. Pokazatelj i interval za nadzor određeni su prvo prema pretpostavljenom riziku za recidiv uznapredovalih adenoma i karcinoma i, drugo, prema godinama, komorbiditetu i željama bolesnika.

Primarni ciljevi kolonoskopskog nadzora su smanjiti morbiditet i mortalitet kod kolorektalnog karcinoma uklanjanjem visikorizičnih adenoma prije nego što postanu maligni, i otkrivanjem invazivnih karcinoma u ranom, izlječivom stadiju. Ipak valja imati na umu da je kolonoskopija skup, invazivan i složen postupak. Stoga kolonoskopski nadzor valja provoditi samo kod ljudi s povišenim rizikom i uz minimalnu učestalost koja je potrebna za pružanje odgovarajuće zaštite protiv razvitka karcinoma. Ako se provede kolonoskopski nadzor, valja ga izvesti prema najvišem standardu.

Budući da kolonoskopski nadzor troši znatna endoskopska sredstva, to može spriječiti zemlju, kojoj je problem odgovoriti na potražnju, da održi prihvatljivo vrijeme čekanja. Programi ranog otkrivanja trebaju zato imati politiku nadzora s hijerarhijom aktivnosti/djelovanja za različite rizične skupine koja se temelji na dostupnosti sredstava. Ta politika može ograničiti nadzor nad visokorizičnom skupinom ako nema dostatnih sredstava koja bi omogućila da se također uključe ljudi s nižim rizikom.

Poglavlje 10 – Komunikacija

Poglavlje 10 daje 35 preporuka koja se bave komunikacijom u probiru kolorektalnog karcinoma. Velika količina teksta Smjernica odražava osnovni cilj programa ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma koji je smanjenje tereta bolesti i smrti uzrokovanih kolorektalnim karcinomom. Programi ranog otkrivanja bit će uspješni samo ako jamče da će što veći broj ljudi u ciljnoj populaciji dobiti prikladne/odgovarajuće informacije kako bi mogli donijeti informirane odluke o tome žele li ili ne žele pristupiti probiru kolorektalnog karcinoma. Kako su neželjeni učinci svojstveni metodi probira, sudionici bi trebali razumjeti da postoji omjer između koristi i štete povezanih s probirom kolorektalnog karcinoma KRK (Holland, Stewrt i Masseria 2006.). Stoga su informacije i edukacija o kolorektalnom karcinomu KRK, testovima i postupcima probira na KRK ključni dio programa ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma KRK.

Preporuke u Smjernicama EU-a predstavljaju široko prihvaćen stav da ljudi koji koriste usluge probira kolorektanog karcinoma trebaju dobiti precizne i pristupačne/dostupne informacije koje odražavaju najnovije dokaze o testovima probira na KRK i njegov potencijalan doprinos smanjenju oboljenja, kao i informacije o rizicima i ograničenjima istog. Postizanje tog cilja predstavlja izazov zbog **složenosti** programa ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma u usporedbi s ostalim prihvaćenim programima poput probira na rak dojke ili rak vrata maternice. Trenutno se u probiru KRK primjenjuju višestruki testovi [u nekim Zemljama članicama većinom test na okom nevidljivu krv u stolici (tj. test okultne krvi u stolici, skrać. TOKS, engl.skrać. TOKS), kao i fleksibilna sigmoidoskopija (FS) i kolonoskopija]. Nadalje, neki testovi probira su invazivni, i imaju poznate neželjene učinke. Na kraju, neki postupci probira kolorektalnog karcinoma obično se provode bez nadzora zdravstvenog stručnjaka (test okultnog krvarenja u stolici TOKSi postupak čišćenja crijeva za pripremu kolonoskopskog ili endoskopskog probira praćenja). Stoga bolesniku treba prenijeti specifične upute o tome kako koristiti TOKS test ili obaviti postupak čišćenja crijeva. Preporuke u ovom poglavlju o komunikaciji razvijene su kako bi ljudima koji su uključeni u pružanje i/ili organizaciju probira KRK (npr. voditelji, donositelji odluka, zdravstveni stručnjaci i sl.) pružili uvid u složenost komunikacije u probiru KRK i s time povezanim ključnim pitanjima. Također, dane su korisne preporuke o informacijskim strategijama/sredstvima/aktivnostima koje se mogu primjenjivati u trenutnim ili budućim programima. Ove preporuke uglavnom se odnose na organizirani (i centralizirani) program ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma KRK, jer isti predstavlja postizanje zlatnog standarda (vidi Poglavlja 1 i 2). U poglavlju o komunikaciji autori posebno navode smjernice za programe ranog otkrivnja koje se temelje na primarnom testu probira koji je preporučila EU, testu na okultno fekalno krvaranje (TOKS, vidi Poglavlje 4) koji je također najčešće primjenjivan test u programima koje provode Zemlje članice. Mnoge smjernice mogu se također primijeniti na endoskopske programe.

Standardi uspješnosti

Sljedeća sažeta tablica predstavlja standarde uspješnosti u prvom izdanju ovih Smjernica. Numeriranje ne ukazuje na važnost; potpunija informacija o definiciji i kontekstu dana je u navedenim dijelovima. Kako je objašnjeno u Smjernicama, programi trebaju pratiti brojne dodatne parametre kako bi održali i neprekidno poboljšavali kvalitetu. Standardi navedeni u ovoj tablici temelje se na pregledu mjera uspješnosti koje su trenutno dostupne u objavljenim rezultatima ispitivanja i populacijskih programa ranog otkrivanja (vidi Poglavlje 3). U svjetlu

ovih dokaza i iskustva u implementaciji populacijskih programa za rano otkrivanje, autori i urednici ove verzije Smjernica postigli su dogovor o preporučenim ciljevima diljem EU. Ponekad smo morali prihvatiti da različite discipline i različite Zemlje članice pokazuju neke varijacije u prioritetima i razinama ciljeva. U svim slučajevima pokušali smo navesti ono što smatramo općenito najprikladnijim profesionalno prihvaćenim razinama primjene u paneuropskom okružju. U svakom slučaju, sve ciljeve valja neprestano ocjenjivati u svjetlu iskustva i preispitati prema postignutim rezultatima i najboljoj kliničkoj praksi. Što je više moguće, zadani ciljevi odnose se na muškarce i žene starosne dobi od 50-70 godina koji su pozvani u i/ili sudjeluju u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma KRK.

Sažeta tablica standarda uspješnosti u probiru kolorektalnog karcinoma

	Pokazatelj[1]	**Prihvatljiva razina**	**Poželjna razina**
1	Obuhvat pozvanih osoba/pokrivenost pozivom**Pre 3.7; Dio 3.3.1**.	95%	>95%
2	Stopa sudjelovanja**Pre 3.8; Dio 3.3.1.**	>45%	>65%
3	Stopa neadekvatnih TOKS**Pre 3.9; 4.21; Dio 3.3.2.; 4.3.4.**	<3%	<1%
4	Maksimalno vrijeme između testa i dobivanja nalaza treba biti 15 dana**Prep 3.15; Dio 3.3.4.**	>90%	
5	Stopa upućivanja na dodatnu kolonoskopiju nakon pozitivnog testa**Prep 3.10; Dio 3.3.2.; 3.3.3.**	90%	>95%
6	Maksimalno vrijeme nakon pozitivnog probira (bilo koji modalitet) i dodatne kolonoskopije treba biti 31 dan**Prep3.16, 5.19; Dioo 3.3.4., 5.3.5.**	>90%	>95%
7	Pristajanje na dodatnu kolonoskopiju nakon pozitivnog FS**Prep 3.14; Dio 3.3.2., 3.3.3.**	85%	>90%
8	Stupanj kompletnih kolonoskopija. Kolonoskopije u svhu praćenja i probira valja evidentirati odvojeno**Prep 3.11; Prep 5.41, Dio 3.3.2., 3.3.3, 5.4.5.1.**	>90%	>95%
9	Vremenski interval između pozitivne kolonoskopije/FS i konačnog liječenja treba biti unutar 31 dan**Prep 3.17, 8.2; Dio 3.3.4, 8.2.**	>95%	
10	Endoskopičari koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma trebaju provesti minimalan broj postupaka na godinu**Prep 5.38; Dio 5.4.5.1.**	300	>300
11	Biopsije i lezije identificirane u programu ranog otkrivanja i kasniji uzorak resekcije valja evidentirati na uniformnom obrascu **Prep7.11; Dio 7.6.5.2,, 7.8.**	>90%	
12	Stopa neoplazije visokog stupnja koju evidentiraju patolozi u programu kolonoskopskog probira**Prep 7.21; Dio 7.7.**	<5%	
13	Stopa neoplazije visokog stupnja koju evidentiraju patolozi u programu probira na test okultnog krvarenja u stolici TOKS**Prep 7.21; Dio 7.7**	<10%	

[1] **Dio (eksponent) označava dio/dijelove Smjernica koji se bave pojedinim pokazateljem.**
Prep (eksponent) označava broj odgovarajuće preporuke u Smjernicama.

Literatura

Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A & von Karsa L (2010), European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition - summary document, Ann.Oncol, vol. 21, no. 3, pp. 448-458.

Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW & Cuzick J (2010), Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial, Lancet, vol. 375, no. 9726, pp. 1624-1633.

Atkin WS, Morson BC & Cuzick J (1992), Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas, N.Engl.J.Med., vol. 326, no. 10, pp. 658-662.

Commission of the European Communities (2008), Report from the commission to the council, the European Parliament, the European Economic and Social committee and the Committee of the Regions - Implementation of the Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC) Brussels, Report no. COM(2008) 882 final.

Cotton PB & Williams CB (1996), Colonoscopic polypectomy and therapeutic procedures, in Practical Gastrointestinal Endoscopy (4th Edition), Blackwell Science, pp. 275-302. Council of the European Union (2003), Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC), Off J Eur Union no. L 327, pp. 34-38.

European Commission (2006), European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, & von Karsa L (eds.) Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

European Commission (2008), European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening – Second edition. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Wiener H, Herbert A, Daniel J, & von Karsa L (eds.) Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

Ferlay J, Parkin DM & Steliarova-Foucher E (2010), Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008, Eur J Cancer, vol. 46, no. 4, pp. 765-781.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C & Parkin DM (2010), GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet] International Agency for Research on Cancer, Lyon, France,

Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD & Mangham CM (1996), Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer, Lancet, vol. 348, no. 9040, pp.1472-1477.

Holland W, Stewart S, & Masseria C (2006), Policy Brief: Screening in Europe. WHO Regional Office, Copenhagen.

Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD & Sondergaard O (1996), Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test, Lancet, vol. 348, no. 9040, pp. 1467-1471.

Leslie A, Carey FA, Pratt NR & Steele RJ (2002), The colorectal adenoma-carcinoma sequence, Br.J.Surg., vol. 89, no. 7, pp. 845-860.

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A & Winawer SJ (2008), Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology, Gastroenterology, vol. 134, no. 5, pp. 1570-1595.

Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, Snover DC & Schuman LM (2000), The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer, N.Engl.J Med., vol. 343, no. 22, pp. 1603- 1607.

Mandel JS, Church TR, Ederer F & Bond JH (1999), Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood, J.Natl.Cancer Inst., vol. 91, no. 5, pp. 434-437.

NHS (2007), Bowel Screening Programme Clinical Standards, NHS Quality Improvement, Scotland, http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/3344.html.

Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R & von Karsa L (2008), European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition - summary document, Ann.Oncol, vol. 19, no. 4, pp. 614-622.

Quirke P, Risio M, Lambert R, von Karsa L & Vieth M (2010), Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis-European recommendations, Virchows Arch.

SIGN (2003), Scottish Intercollegiate Guidelines Network - Guidelines for the management of colorectal cancer, http://www.sign.ac.uk/pdf/sign67.pdf.

Vieth M, Quirke P, Lambert R, von Karsa L & Risio M (2010), Annex to Quirke et al. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis: annotations of colorectal lesions, Virchows Arch.

von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, Segnan N, Castillo-Beltran M, Boniol M, Ferlay J, Hery C, Sauvaget C, Voti L & Autier P (2008), Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening - First Report European Commission, Luxembourg.

von Karsa L, Lignini TA, Patnick J, Lambert R & Sauvaget C (2010), The dimensions of the CRC problem, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology vol. 24, no. 4, pp. 381-396.

Wilson JMG & Jungner G (1968), Principles and practice of screening for disease WHO, Geneva, Switzerland, Report no. 34. http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf.

Principi ocjene dokaza i metode donošenja preporuka

Autori
Silvia Minozzi
Paola Armaroli
Nereo Segnan

Autori
Silvia Minozzi
Paola Armaroli
Nereo Segnan

Uvod

Postupak razvoja preporuka temeljenih na dokazima u prvom izdanju Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka debelog crijeva ustanovljen je na početku projekta 2006. god. od strane uredničkog odbora s opsežnim iskustvom u razvoju smjernica najboljih praksi, evaluaciji strategija za probir kolorektalnog karcinoma i rukovođenja programima. 2007. god. urednički je odbor sastavio nacrt sveobuhvatnih smjernica te je osnovao multidisciplinarnu skupinu stručnjaka iz područja probira i dijagnostike kolorektalnog karcinoma iz čitave Europske unije kako bi surađivali na reviziji nacrta i sastavljanju poglavlja, uključujući vodeće principe i preporuke. Dodatnu znanstvenu potporu pružila je Skupina za literaturu koja se sastojala od epidemiologa posebno stručnih u području KRK i u kritičkom ocjenjivanju studija.

Stručna skupina za literaturu pružala je tehničku i znanstvenu potporu autorima i urednicima pretražujući relevantnu literaturu, ocjenjujući metodološku kvalitetu nađenih istraživanja, definirajući sustav ocjenjivanja razine dokaza i snagu preporuka, pripremajući tablični prikaz dokaza i sažetak dokumenata za preko 500 referenci koje su identificirali sustavnim pregledom literature sukladno prioritetima i postupcima dogovorenim s uredničkim odborom i autorima.

Skupinu za literaturu koordinirao je N. Sengan, pri Jedinici za epidemiologiju, Odjel onkologije, Piedmont centra za prevenciju raka (CPO Piedmonte) i S. Giovanni sa Sveučilišta u Torinu, Italija, a ulogu voditelja imala je S. Minozzi iz iste institucije. Ostali članovi skupine za literaturu djelatnici su CPO u Torinu i Jedinici sveučilišnog centru za istraživanje raka Sveučilišta u Oxfordu, Ujedinjeno Kraljevstvo. Dodatna znanstvena i tehnička potpora pružena je od strane Međunarodne agencije za istraživanje raka, Skupine za osiguranje kvalitete, Odjela za rano otkrivanje i prevenciju, Lyon, Francuska.

Principi ocjene dokaza i metode donošenja preporuka koje su predstavljene u Smjernicama, opisani su ispod. Doprinos Skupine za literaturu bio je ključan za provedivost ovog procesa koji je zahtijevao intenzivne resurse. Uz navedene aktivnosti, pružali su i potporu autorima pojedinih poglavlja pri definiranju relevantnih kliničkih pitanja od ključne važnosti.

Klinička pitanja za koja su dokazi prikupljeni od strane Skupine za literaturu i rezultati pretraživanja literature, te provedene analize, prikazane su u Dodatku 1 Smjernica. Dodatak je dostupan isključivo u elektronskom obliku radi opsežnosti zapisa koji bi odgovarali količini od otprilike 1000 ispisanih stranica.

Definicija kliničkih pitanja

U sklopu multidisciplinarnih radionica koje su održane 2007., autori poglavlja susreli su se s Odborom urednika i Skupinom za literaturu. Na tim sastancima, opetovano je revidiran sadržaj smjernica, metodologija razvoja smjernica temeljena na dokazima, uključujući dogovor s autorima o postupku identifikacije i evaluacije relevantnih dokaza za svako poglavlje temeljeno na temama u revidiranom nacrtu. Podskupine autora odgovorne za svako poglavlje također su pojedinačno radile s članovima Skupine za literaturu kako bi se razvila klinički relevantna pitanja temeljena na revidiranom nacrtu poglavlja, a o rezultatima je naknadno diskutirano s cijelom skupinom autora i urednicima te Skupinom za literaturu na plenarnim radionicama kako

bi se osigurao zajednički metodološki pristup i postigao konsenzus o pitanjima od ključne važnosti, što je bilo potrebno kako bi se pružila potpora Skupini za literaturu u identifikaciji i ocjeni svih relevantnih dokaza. Ovaj zajednički, multidisciplinarni pristup ostao je vodeći princip tijekom cjelokupnog procesa sve do završetka sastavljanja i uređivanja poglavlja Smjernica.

Klinička pitanja inicijalno formulirana od strane autora za svako poglavlje i kasnije usuglašena s Uredničkim odborom i ostalim autorima razvijena su sukladno PICOS metodi (Greenhalgh 1997; O'Connor, Green i Higgins 2008; Richardson i sur. 1995) te su malo modificirana kako bi se u obzir uzeo cilj probira odnosno smanjenje tereta bolesti u populaciji:

P: karakteristike **bolesnika (bolesnika)/populacije**
I: eksperimentalna **intervencija** na koju je pitanje usmjereno
C: usporedna intervencija / kontrolna / referentna skupina
O: ishod mjere relevantne za kliničko pitanje
S: dizajn **istraživanja (studije)** na kojem se temelji potraga za dokazima

Opsežni popis inicijalnih kliničkih pitanja smanjen je na provediv broj, prioritizacijom pitanja od ključne važnosti za svako poglavlje. Ukupno, kao prioriteti navedeno je 133 pitanja. PICOS komponente svakog prioritetnog pitanja kasnije je Skupina za literaturu upotrijebila kako bi definirala specifične ključne riječi koje su potom upotrebljavane u sveobuhvatnom pretraživanju bibliografije. Rezultati ovih aktivnosti izviješteni su autorima i urednicima elektronski i na radionicama koje su uslijedile. Ovo je urednicima i autorima omogućilo kontinuiranu stručnu i znanstvenu potporu postupka identificiranja i analize relevantnih dokaza.

Pregled bibliografije

Skupina za literaturu pretraživala je bibliografiju na bazama podataka Medline, Embase i Cochrane library od siječnja 2000. do prosinca 2008. god. koristeći MeSH termine i slobodan tekst. Pretraživanje je provedeno bez ograničenja po datumima ukoliko su autori i stručnjaci iz određenog područja znali da su relevantni članci objavljeni prije 2000. god. Objavljeni članci koje su predložili autori, a koji nisu dohvaćeni sustavnim pretraživanjem, također su uključeni. Uključene su znanstvene publikacije na engleskom, talijanskom, francuskom i španjolskom jeziku. Prioritet je dan nedavno objavljenim člancima, sustavnim pregledima ili kliničkim smjernicama. Ukoliko su dobiveni sustavni pregledi visoke metodološke kvalitete, potraga za primarnim istraživanjima ograničena je na one koje su objavljene nakon posljednjeg datuma pretrage najrecentnije publikacije objavljene u sustavnom pregledu (npr. ukoliko je sustavni pregled pretraživao studije do veljače 2006., tražene su primarne studije objavljene nakon veljače 2006.). Ukoliko nisu pronađeni sustavni pregledi, napravljena je pretraga za primarnim istraživanjimama objavljenim nakon 2000.

Kod odabranih slučajeva reference koje nisu identificirane gore opisanim procesom uključene su u bazu dokaza, odnosno kada su autori poglavlja pronašli relevantne članke objavljene nakon 2008. tijekom razdoblja kada su već sastavljena poglavlja smjernica i kada su prije objave bila revidirana. Kriteriji za relevantnost bili su: ažurirani sustavni pregledi, velika ispitivanja koja su dala značajan doprinos snazi rezultata ili su omogućila ažuriranje razine dokaza.

Kriteriji za uključivanje

Kriteriji za uključivanje od strane Skupine za literaturu temelje se na najvećoj razini dostupnih dokaza, uzimajući u obzir dizajn studije. Za primarne studije, epidemiolozi Skupine za literaturu za svaku vrstu pitanja (npr. učinkovitost, dijagnostička preciznost, prihvatljivost i sukladnost) razvili su hijerarhiju dizajna istraživanja i kriterija za uključivanje i isključivanje. Naprimjer, za studije učinkovitosti inicijalno se pretraživalo na randomizirano kontrolirano ispitivanje (RKI, engl. skrać RKI). Ukoliko su pronađena RKI, nisu razmatrane studije drugačijeg dizajna. Ukoliko to nije bio slučaj, te je pronađeno nekoliko i/ili manje RKI, razmatrana su kvazi-eksperimentalna istraživanja. Ukoliko nisu nađena istraživanja gore navedenih karakteristika, uključene su presječne studije. Za pitanja dijagnostičke preciznosti najboljim izvorom dokaza smatrale su se presječne studije s potvrdom standarda referenci.

Ocjena kvalitete

Randomizirana kontrolirana istraživanja ocijenjena su uporabom sljedećih kriterija predloženih u Cochranovom priručniku {Higgins, 2008 754 / id} i od strane Cochrane uredničke skupine za učinkovitu praksu i organizaciju skrbi {EPOC, 2002 755 / id}.

- Jedinica razvrstavanja (odnosno tko je dodijeljen istraživanim skupinama; pojedinci ili skupine);
- Jedinica analize (odnosno rezultati analizirani kao događaji na razini pojedinaca ili skupina);
- Ukoliko se jedinica dodjele i analize razlikuju, je li provedena analiza skupine?
- Zaštita od sustavne pogreške pri odabiru (prikladno generiranje sekvenci i prikrivanje razvrstavanja);
- Zaštita od sustavne pogreške pri provedbi (zaslijepljivanje pružatelja);
- Zaštita od kontaminacije (zaslijepljivanje sudionika);
- Zaštita od sustavne pogreške nastale zbog osipanja (analiza namjere liječenja, nekoliko izgubljenih tijekom praćenja balansiranih između skupina); i
- Zaštita od sustavne pogreške u detekciji (zasljepljivanje sudionika i procjenitelja ishoda)

Opažajne studije: kohortno istraživanje i istraživanje parova

Promatranje je evaluirano uporabom sljedećih kriterija Newcastle-Ottawa skale (za ažurirani pregled vidi: (Wells et al. 2010.).

- Istraživanje parova
    - Prikladna definicija slučajeva;
    - Reprezentativnost slučajeva;
    - Izvor odabira kontrola;
    - Definicija kontrola;
    - Usporedivost slučajeva i kontrola na temelju dizajna ili analize;
    - Metoda ocjene izlaganja;
    - Ista metoda utvrđivanja (ascertainment) za slučajeve i kontrole;
    - Stopa neodaziva.

- Kohortno istraživanje
    - Reprezentativnost izložene kohorte;
    - Izvor odabira neizložene kohorte;
    - Metoda ocjene izloženosti;
    - Demonstracija da ishod od interesa nije bio prisutan na početku istraživanja;
    - Metoda ocjene ishoda;
    - Prikladnost praćenja kohorti.

Prekinute analize vremenskih nizova

Studije temeljene na prekinutom vremenskom nizu ocijenjene su uporabom sljedećih kriterija predloženih od Cochrane uredničke skupine za učinkovitu praksu i organizaciju skrbi (EPOC 2002):

- Jasno definiran trenutak u vremenu u kojem se dogodila intervencija
    - A: Intervencija se dogodila u jasno definiranom trenutku u vremenu;
    - B: NIJE JASNO jer nije izviješteno u članku;
    - C: Intervencija se nije dogodila u jasno definiranom trenutku u vremenu;

- Najmanje tri podatka prije i tri nakon intervencije
    - A: Tri ili više podatka prije i tri ili više podatka zabilježeni nakon intervencije;
    - B: NIJE JASNO jer nije izviješteno u članku;
    - C: Manje od tri podatka zabilježena su prije i manje od tri podatka zabilježena su nakon intervencije.

- Zaštita od sekularnih promjena (intervencija je neovisna o drugim promjenama).
    - A: Intervencija se dogodila neovisno od drugih promjena tijekom vremena;
    - B: NIJE JASNO jer nije izviješteno u članku;
    - C: Intervencija nije neovisna od drugih promjena u vremenu.

- Zaštita od sustavne pogreške u detekciji (nije vjerojatno da će intervencija utjecati na prikupljanje podataka).
    - A: Nije vjerojatno da će intervencija utjecati na prikupljanje podataka (npr. izvori i metode prikupljanja podataka bili su isti prije i nakon intervencije);
    - B: NIJE JASNO jer nije izviješteno u članku;
    - C: Intervencija će vjerojatno utjecati na prikupljanje podataka (npr. bilo koja promjena izvora ili metoda prikupljanja podataka prije te nakon intervencije).

- Slijepa procjena primarnog(ih) ishoda.
    - A: Eksplicitna izjava autora da su varijable primarnog ishoda ocijenjene slijepo ILI varijable ishoda su cilj, npr: duljina boravka u bolnici, razina lijeka kako je ocijenjena standardiziranim testom;
    - B: NIJE JASNO jer nije izviješteno u članku;
    - C: Ishodi nisu slijepo procijenjeni.
- Cjelovitost podataka

- A: Podaci pokrivaju 80-100% ukupnog broja sudionika ili epizoda pružene zdravstvene skrbi u istraživanju;
- B: NIJE JASNO ako nije specificirano;
- C: Istraživanje podataka pokriva manje od 80% ukupnog broja sudionika ili epizoda pružene zdravstvene skrbi.

Ispitivanja dijagnostičke preciznosti

Kriteriji za evaluaciju ispitivanja dijagnostičke preciznosti uzeti su s kontrolnog popisa QUADAS-a (Whiting i sur. 2003.):

- Dizajn (način, vrsta) istraživanja: dijagnostička presječna ispitivanja s prospektivnim ili retrospektivnim regrutiranjem; serija slučajeva;
- Skupine bolesnika koji predstavljaju pojedince koji će dobiti test u praksi;
- Jasno opisane kriterije odabira bolesnika;
- Potvrda svih ili randomiziranih uzoraka ispitanika prema referentnom standardu (dakle, odsutnost sustavne pogreške pri verifikaciji);
- Provođenje adekvatno opisanih dijagnostičkih i usporednih testova;
- Provođenje postupka referentnih standarda detaljno opisano;
- Neovisna i slijepa interpretacija rezultata testa i referentnih standarda;
- Objavljeni nalazi testa koje nije moguće interpretirati/tzv. intermedijarni nalazi testa;
- Objavljen potpuni popis referenci.

Kliničke smjernice

Kvaliteta kliničkih smjernica koje je vrednovala skupina za literaturu procijenjena je pomoću sljedećih najvažnijih kriterija proizašlih iz kontrolnog popisa COGS (Shiffman i sur. 2003.):

- Opis kliničke specijalizacije članova odbora autora smjernica;
- Opisana strategija istraživanja (baze podataka, pokrivene godine, ograničenja jezika);
- Navedeni kriteriji uključivanja;
- Metoda analize i sinteze dokaza te postizanja konsenzusa među članovima odbora za elaboraciju opisane preporuke;
- Postojanje razine gradacije dokaza i/ili snage preporuke; i
- Postojanje potpunog popisa literature.

Tabele dokaza i sažeci

Skupina za literaturu pripremila je sljedeće dokumente temeljem publikacija za svako kliničko pitanje ili skupinu kliničkih pitanja. Autori su literaturu koristili u sastavljanju nacrta pojedinih poglavlja:

- Tabela dokaza za svako dobiveno ispitivanje s glavnim značajkama ispitivanja (dizajna, ispitivanja, cilj ispitivanja, usporedbe, značajke ispitanika, mjere ishoda, rezultati, metodološka kvaliteta, razina dokaza);
- Sažetak sa sintezom broja, tipovima i značajkama dobivenih ispitivanja, njihovom općom metodološkom kvalitetom, opisom glavnih metodoloških nedostataka, rezultatima ispitivanja i zaključcima te ukupnim razinama dokaza.

Tablice dokaza nisu pripremljene za: dodatne publikacije navedene u preglednim dijelovima poglavlja; patološke i kliničke kvalifikacije; tehnička uputstva; narativne preglede; uvodne članke i osobnu komunikaciju; te članke objavljene prije 2000. godine i citirane od strane autora nakon sistematske pretrage literature.

Neke su članke, objavljene između 2000. i 2008. godine, koji nisu dobiveni sistematskom pretragom, autori smatrali relevantnima. Stoga je ta literatura uvrštena u ukupne dokaze u dogovoru s uredništvom. Za te su članke tablice dokaza pripremljene poslije prosica 2009. godine, ali njihovi dokazi nisu uključeni u sažetke.

Gore navedeni dokumenti, zajedno s kliničkim pitanjima i pretraživanjem bibliografije navedeni su u Dodatku 1.

Sustav gradacije

Glavne preporuke predstavljene u svakom poglavlju u Smjernicama navedene su na početku svakog poglavlja zajedno sa stupnjevanjem dokaza na kojem se temelji preporuka i snaga preporuke. Prikazana je samo najviša razina dokaza koji idu u prilog preporuci. Korištene su sljedeće ljestvice stupnjeva skala gradacije:

Razina dokaza

- **I:** višestruka randomizirana kontrolirana ispitivanja (RKI) prihvaljive veličine uzorka ili sustavni pregledi (SP) randomiziranih kontroliranih ispitivanja
- **II:** jedno RKI prihvatljive veličine uzorka ili 3 manjih RKI sa malim uzorcima
- **III:** prospektivna ili retrospektivna kohortna istraživanja ili pregledni članci kohortnih istraživanja; presječna istraživanja dijagnostičke preciznosti
- **IV:** retrospektivna istraživanja parova ili pregledni članci istraživanja parova, analize vremenskih slijedova
- **V:** serije slučajeva; prije/poslije istraživanja bez kontrolnih skupina, presječne ankete
- stručno mišljenje

Snaga preporuka

Snaga preporuka stupnjevana je prema sljedećoj ljestvici:

- **A:** intervencija se osobito preporuča za sve bolesnike ili ciljne pojedince
- **B:** intervencija preporučena
- **C:** intervenciju valja razmotriti uz nesiguran učinak
- **D:** intervencija se ne preporuča
- **E:** intervencija se osobito ne preporuča

Autori svakog poglavlja odredili su snagu svake glavne preporuke u dogovoru s uredništvom Smjernica.

Nakon popisa glavnih smjernica na početku svakog poglavlja, razlozi i dokazi na kojima se temelje smjernice sažeti su u tekstu poglavlja, uključujući odgovarajuće razine dokaza.

U brojnim poglavljima, uz glavne preporuke, ispred teksta nalaze se ključne tvrdnje (Vodeći principi) određeni ciljevi i opseg preporuka predstavljenih u poglavljima. Većina Vodećih principa smatraju se jasnima samim po sebi. Svi odražavaju konsenzus autora i urednika po pitanju ključnih principa najbolje prakse u probiru i dijagnostici kolorektalnog karcinoma. Uz te principe, u tekstu poglavlja dane su dodatne savjetodavne tvrdnje koje nisu posebno stupnjevane. Te tvrdnje također predstavljaju konsenzus autora i urednika o najboljoj praksi.

Podudarnost razine dokaza i snage preporuke

Ovo stupnjevanje snage preporuka nije zahtijevalo rigidno podudaranje s razinama dokaza. Primjerice, stupanj **A** dodijeljen je intervencijama za koje je dokaz razina **I** (višestruka randomizirana kontrolirana ispitivanja ili pregledni članci ili randomizirana kontrolirana ispitivanja), ali i intervencijama koje se nisu mogle procijeniti randomiziranim kontroliranim ispitivanjima (npr. psihološki aspekti, važnost precizne informacije za bolesnika i sl.). Stupanj **B** dodijeljen je intervencijama niže razine dokaza (**II** ili **III**), ali i intervencijama razine dokaza I, no s nejasnim učinkom kod populacije ili vezano uz praktičnu implementaciju (npr. nedostatak sredstava za implementaciju, socijalne prepreke, pretpostavljeni nedostatak prihvaćenosti u ciljnoj populaciji). Stupanj razine C dodijeljen je intervencijama za koje dokazi nisu bili dostupni ili one niske razine (tj. IV, V) ili koje se ne smatraju važnima iz drugih razloga (tj. psihološki ili socijalni aspekti). Stupnjevi D i E dodijeljeni su intervencijama za koje postoje dokazi da nisu od koristi sudionicima ili za koje je šteta prevagnula nad koristima.

Tablica 1 Podudarnost razine dokaza i snage preporuka

		Snaga preporuke				
Razina dokaza		**A**	**B**	**C**	**D**	**E**
	I	**C**	**C**		**C**	**C**
	II	**Nc**	**C**		**C**	**C**
	III	**Nc**	**C**	**C**	**C**	**Nc**
	IV	**Nc**	**Nc**	**C**	**Nc**	**Nc**
	V	**Nc**	**Nc**	**C**	**Nc**	**Nc**
	VI	**Nc**	**Nc**	**C**	**Nc**	**Nc**

C: Koherencija (suglasnost) razine dokaza i snage preporuka

Nc: Ne postoji koherencija (suglasnost) razine dokaza i snage preporuka

Metode za postizanje konsenzusa između autora poglavlja i urednika te interna recenzija istovrsnika

Svaka podskupina autora odgovorna za neko poglavlje, primila je tablice dokaza i sažetke koji se odnose na određena klinička pitanja. Autori su sastavili nacrt svakog poglavlja opisujući relevantna pitanja, sažimajući dokaze i uključujući preporuke i zaključke. Autori su također predložili stupnjevanje za snagu dokaza i snagu pojedinih preporuka temeljem rezultata pretrage literature i svog kliničkog iskustva, kao i svake dodatne relevantne znanstvene literature koja je uzeta u obzir u dogovoru s uredništvom. Nacrt poglavlja i predložena snaga svake preporuke raspravljani su s uredništvom i autorima svih poglavlja kako bi se postigla suglasnost.

Vanjska recenzija (ocjena, vrednovanje)

Nacrti poglavlja su kasnije poslani međunarodnim stručnjacima iz pojedinih područja na vanjsko vrednovanje. Stručnjacima koji su sudjelovali u programima ranog otkrivanja, ti su stručnjaci također bili dostupni za konzultacije putem internetske mreže s ograničenim pristupom. U obzir su uzeta mišljenja i recenzije te su izrađene finalne verzije poglavlja. Pripremljene su preliminarne i pred-konačne (finalne) verzije poglavlja Smjernica te razmotrene na sastancima paneuropske mreže stručnjaka, kliničara, pobornika, odgovornih osoba koje rade na zdravstvenom planiranju probira iz svih zemalja članica EU i dvije zemlje kandidatkinje u 2008. i 2009. godini.

Konačna redaktura

Tijekom 2010. godine u obzir su uzete konačne izmjene proizašle iz konzultacija autora pojedinih poglavlja preko interneta u studenom 2009. godine. Dosljednost preporuka među poglavljima provjerilo je uredništvo i tamo gdje je bilo potrebno napravljene su izmjene.

Urednici priznaju da je pristip prikupljanju relevantnih dokaza usvojenih za Smjernice možda omogućio uvođenje sustavne pogreške ako autori ili urednici nisu bili upoznati s važnim publikacijama nakon prosinca 2008. jer su sustavna pretraživanja koje je provodila Skupina za literaturu ograničena na to razdoblje. Međutim, relevantne publikacije ili istraživanja objavljena nakon 2008. godine koje su autori naveli kako bi opravdali preporuke Skupina za literaturu su procjenjene i dodane su pojedine tablice dokaza koje se nalaze u Dodatku 1. Vezano uz kvalifikacije i iskustvo autora i urednika te vidljivost, jasnoću procesa razvoja smjernica, urednici su zaključili da bi daljnja nastojanja za ograničavanje te potencijalne sustavne pogreške imala mali ili nikakav učinak na sadržaj konačnih preporuka. Kao što je spomenuto u sadržaju, urednici se nadaju da će pristup razvoja smjernica utemeljenih na dokazima koje su prihvaćene za prvo izdanje Europskih smjernica za osiguranje kvalitete u probiru i dijagnostici kolorektalnog karcinoma promicati sustavnu raspravu temelja dokaza za Smjernice te da će u udućnosti biti dostupni izvori za kontinuirano ažuriranje i širenje trenutnih temelja dokaza kao i pripadajuću dokumentaciju.

Literatura

EPOC (2002) Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group (EPOC). Data Collection Checklist. http://www.epoc.cochrane.org/en/handsearchers.html

Greenhalgh T (1997), Why read papers at all?, in How to read a paper. The basics of evidence-based medicine., BMJ Books., pp. 1-14.

Higgins JPT & Altman DG (2008), Assessing risk of bias in included studies, in Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Higgins JPT & Green S (eds.), Wiley-Blackwell, UK.

Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D & Stroup DF (1999), Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses, Lancet, vol. 354, no. 9193, pp. 1896-1900.

O'Connor D, Green S & Higgins JPT (2008), Defining the review question and developing criteria for including studies., in Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Wiley Cochrane Series) (Hardcover), Higgins JPT & Green S (eds.), Wiley-Blackwell, UK.

Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J & Hayward RS (1995), The well-built clinical question: a key to evidencebased decisions, ACP J Club., vol. 123, no. 3, p. A12-A13.

Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J & Deshpande AM (2003), Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization, Ann.Intern.Med., vol. 139, no. 6, pp. 493-498.

Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, & Tugwell P (2010), The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm

Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM & Kleijnen J (2003), The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews, BMC.Med.Res.Methodol., vol. 3, p. 25.

1 Uvod

Autori
Iris Lansdorp-Vogelaar
Lawrence von Karsa

Autori
Iris Lansdorp-Vogelaar, Nizozemska
Lawrence von Karsa, IARC

Zahvale
Zahvaljujemo na komentarima i prijedlozima dobivenim tijekom konzultacija Europske mreže za borbu protiv raka.

Vodeći principi

1. Cilj probira je smanjenje opterećenošću rakom u populaciji otkrivanjem prikrivene (latentne) bolesti u ranim stadijima i njenim učinkovitijim liječenjem nego što bi to bio slučaj da se otkrila kasnije kada su se već pojavili simptomi.

2. Kao takav, probir je preporučljiva metoda smanjenja tereta bolesti. Međutim, populacijski probir usmjeren je pretežno na zdravu populaciju te ga stoga treba provoditi nakon pomnog razmatranja kako štete, tako i koristi.

3. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 1968. definirala je prvu skupinu principa za populacijski probir (Wilson i Jungner 1968.). Ovi principi valjani su i danas. Zajedno sa znatnim iskustvom u provedbi programa populacijskog probira u Europi, uzeti su u obzir u Preporukama Vijeća o probiru na rak od 2. prosinca 2003.

4. Preporuke Vijeća iznose ključne principe najbolje prakse u ranom otkrivanju raka te pozivaju države članice EU da zajedničkom akcijom provedu programe probira na rak organiziranim populacijskim pristupom uz prikladno osiguranje kvalitete na svim razinama, uzimajući u obzir Europske smjernice za osiguranje kvalitete probira na rak tamo gdje postoje.

5. Preporuka Vijeća poziva na uvođenje novih probirnih testova u rutinskoj zdravstvenoj skrbi tek nakon što prođu evaluaciju učinkovitosti randomiziranim kontroliranim ispitivanjima (RKI) i nakon što su u obzir uzete i druge činjenice kao što je ekonomičnost u drugim zdravstvenim sustavima. Do danas je EU za probir na KRK preporučila jedino TOKS za muškarce i žene dobi od 50-74.

6. Svaka politika probira kolorektalnog karcinoma morala bi u obzir uzeti dostupne dokaze i brojne druge principe i standarde najbolje prakse navedene u Preporukama Vijeća.

7. Velika većina probirnih pregleda na kolorektalni karcinom provedena u EU kao primarni probirni test koriste onaj preporučen od Vijeća Europske unije; test okultne krvi u stolici (TOKS). Svrha Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira na rak debelog crijeva nije dati preporuke o tome koji bi drugi načini možda bili prikladni za probir na KRK. Umjesto ovoga, Europske smjernice sadrže vodeće principe i preporuke utemeljene na dokazima o osiguranju kvalitete koje valja slijediti uporabom različitih načina koji su trenutno usvojeni u javnim programima u državama članicama EU.

Preporuke i zaključci[1]

Gvajakov (skrać. gTOKS, engl. skrać. TOKS)

1.1 Postoje dobri dokazi da poziv na probirni test uporabom gvajakovog TOKS smanjuje smrtnost od KRK za otprilike 15% kod populacije pod prosječnim rizikom prikladne dobi **(I).**[Dio 1.2.1.1]

1.2 RKI su istraživala samo probir s godišnjim i dvogodišnjim intervalom uz korištenje TOKS (gTOKS) **(II)**. Kako bi osigurali učinkovitost gTOKS u probiru, interval probira u nacionalnom programu probira ne bi smio prelaziti dvije godine **(II – B).**[Dio 1.2.1.2]

1.3 Posredni dokazi ukazuju na to da je smanjenje smrtnosti od gTOKS slično u različitim dobnim skupinama raspona 45-80 godina starosti **(IV)**. Raspon starosne dobi za nacionalne programe probira trebao bi uključivati najmanje dobne skupine 60-64 u kojima su incidencija i smrtnost visoki, a životni vijek znatan. Raspon dobi moguće je od ove granice proširiti kako bi se uključila mlađa populacija i stariji pojedinci, uzimajući u obzir ravnotežu rizika i dobrobiti te dostupne resurse **(VI – B)**.[Dio 1.2.1.3]

Imunokemijski TOKS

1.4 Postoji razuman dokaz iz RKI **(II)** da iTOKS probir smanjuje smrtnost od rektalnog karcinoma, te iz istraživanja parova **(IV)** da smanjuje ukupnu smrtnost od KRK-a.[Dio 1.2.2.1] Dodatni dokazi ukazuju da je iTOKS superiorniji gTOKS testu u smislu stope oktrivanja i pozitivne prediktivne vrijednosti za adenome i karcinom (vidi također poglavlje 4, Prep. 4.2) **(III)** [Dio1.2.2.1; 4.2.5; 4.3; 4.4.2]

1.5 S obzirom na nedostatak dodatnih dokaza, inverval za probir iTOKS najbolje je postaviti jednako kao i onaj za gTOKS te ne bi trebao prelaziti tri godine **(IV)**. [Dio1.2.2.2]

1.6 U nedostatku dodatnih dokaza, raspon dobi za program probira uz uporabu iTOKS može se temeljiti na ograničenim dokazima za optimalni dobni raspon kod gTOKS istraživanja (vidi Prep. 1.3) **(VI – C)**. [Dio1.2.2.3; 1.2.1.3]

Sigmoidoskopija

1.7 Postoje dokazi iz velikog RKI da probir fleksibilnom sigmoidoskopijom smanjuje incidenciju i smrtnost od KRK ukoliko se provodi u okviru organiziranog programa probira uz pažljivo praćenje kvalitete i sustavnu evaluaciju ishoda, neželjenih posljedica i troškova **(II).**[Dio1.3.1.1]

1.8 Dostupni dokazi ukazuju da optimalni interval za FS ne bi smio biti manji od 10 godina i čak može biti proširen na 20 godina (vidi Prep. 1.11) **(IV – C).**[Dio1.3.1.2; 1.3.2.2]

---

[1] **Dio** (u eksponentu) naveden nakon svake preporuke na popisu upućuje čitatelja na dio/dijelove Smjernica koji se odnosi na određenu preporuku.
Prep (u eksponentu) navedena tijekom poglavlja odnosi se na broj preporuke o kojoj je riječ u prethodnom tekstu.

1.9 Postoje ograničeni dokazi koji ukazuju na to da je najbolji raspon za FS probir između 55 i 64 godina starosti **(III – C)**. Nakon 74 godine, prosječni FS probir osoba pod prosječnim rizikom trebao bi biti prekinut, budući da je u ovom dobnom rasponu povećan komorbiditet **(V – D)**. **Dio1.3.1.3**

Kolonoskopija

1.10 Postoje ograničeni dokazi o učinkovitosti kolonoskopskog probira u smanjenju incidencije i smrtnosti od KRK **(III)**. Međutim, nedavne studije ukazuju da kolonoskopski probir nije toliko učinkovit na desnom kolonu kao što je slučaj sa drugim segmentima kolorektuma **(IV).** **Dio1.3.2.1**

1.11 Ograničeni dostupni dokazi ukazuju na to da optimalni interval na kolonoskopski probir ne bi trebao biti manji od 10 godina te da se može proširiti i na 20 godina **(III – C).** **Dio1.3.2.1**

1.12 Indirektni dokazi ukazuju da je prevalencija neoplastičnih lezija u populaciji mlađoj od 50 godina preniska da bi opravdala kolonoskopski probir, dok bi kod starije populacije (75 godina starosti i više) nedostatak dobrobiti mogao predstavljati problem. Čini se da je optimalna dob za jednu kolonoskopiju oko 55 godina starosti **(IV – C)**. Kolonoskopski probir osoba u prosječnom riziku ne bi trebalo provoditi prije 50 godina starosti i treba ga prekinuti nakon 74 godine starosti **(V – D)**. **Dio1.3.2.3**

Kombinacija TOKS i sigmoidoskopije

1.13 Učinak na incidenciju KRK i smrtnost kombinacije sigmoidoskopskog probira s godišnjim ili dvogodišnjim TOKS još nije evaluiran istraživanjima. Trenutno nema dokaza dodatne koristi od dodavanja jednog TOKS-a sigmoidoskopskom probiru **(II)**. **Dio1.4**

Nove tehnologije probira koje se trenutno evaluiraju

1.14 Trenutno nema dokaza o učinku novih probirnih testova koji se trenutno evaluiraju na incidenciju i smrtnost od KRK **(VI)**. Nove tehnike probira kao što je CT kolonografija, DNA stolice i endokospija videokapsulom pa ih stoga ne treba koristiti kod probira populacije pod prosječnim rizikom. **(VI – D)**. **Dio1.5**

Ekonomičnost

1.15 Troškovi po dobivenoj godini života za oboje, primjenu TOKS i endoskopske strategije probira znatno su ispod uobičajenog praga od 50000 US$ po godini dobivenog života **(III)**. **Dio1.1.2.4; 1.2.2.4; 1.3.1.4; 1.3.2.4**

1.16 Postoje neki dokazi o tome da je iTOKS ekonomičnija alternativa gTOKS-u **(IV).** **Dio1.2.2.4**

1.17 Dostupna istraživanja se razlikuju s obzirom na to koja je strategija probira najekonomičnija. Ne može se dati preporuka u korist jedne strategije probira nad drugima na temelju dostupnih podataka o ekonomičnosti **(III – D)**. **Dio1.2.1.4**

1.1 Pregled situacije

1.1.1 Rak debelog crijeva u Europi

Kolorektalni karcinom (KRK) važan je zdravstveni problem u Europi. Svake godine u otprilike 435000 osoba bude otkriven KRK (Ferlay, Parkin i Steliarova-Foucher 2010.). Oko polovica ovih bolesnika umre od ove bolesti, što KRK čini drugim glavnim uzrokom smrti od raka u Europi.

Smrtnost od KRK varira među 27 zemalja članica, Mađarska ima najveću smrtnost, a Cipar najnižu (Tablica 1.1). Barem jedan dio razlika u smrtnosti od KRK može se objasniti razlikama u stilu života, probirnim praksama te liječenju među državama (von Karsa i sur. 2010.).

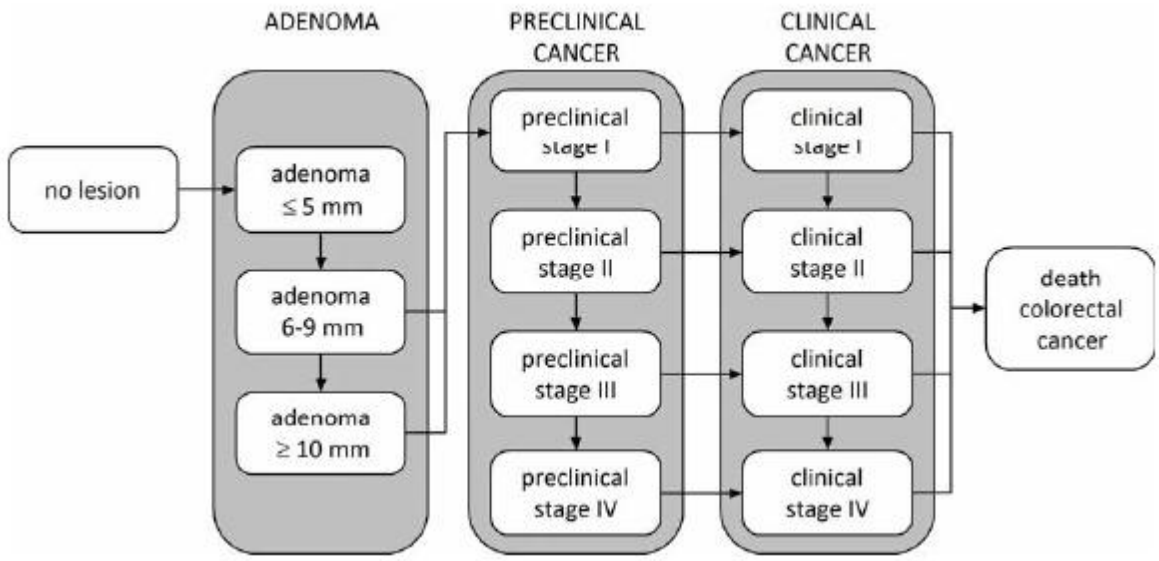
Tablica 1.1 Dobno standardizirana (Europa) incidencija i stope smrtnosti za kolorektalni karcinom prema državi i spolu, na 100 000 u 2008. (izvor podataka: Ferlay, Parkin i Steliarova-Foucher 2010)

Država /Regija	**Žene**		**Muškarci**	
	Incidencija	**Smrtnost**	**Incidencija**	**Smrtnost**
Austrija	33.4	14.0	55.5	24.4
Belgija	42.3	15.5	66.3	22.7
Bugarska	34.4	14.6	53.2	26.5
Cipar	23.4	9.3	34.3	12.4
Republika Češka	44.3	19.1	91.2	40.3
Danska	52.6	22.7	68.4	29.8
Estonija	32.8	16.7	47.7	29.0
Finska	29.1	11.0	41.4	16.8
Francuska	36.4	14.0	54.8	23.0
Njemačka	41.5	15.4	68.5	25.0
Grčka	17.1	10.1	24.7	14.6
Mađarska	43.8	25.2	93.8	53.3
Irska	42.9	15.4	66.9	27.9
Italija	43.7	14.3	68.3	23.6
Latvija	28.8	18.3	45.5	29.2
Litva	29.3	16.7	49.9	29.1
Luksemburg	38.1	13.2	63.8	22.1
Malta	29.9	18.0	47.9	25.8
Nizozemska	25.7	15.7	49.3	29.8
Poljska	34.4	16.6	61.6	30.6
Portugal	27.9	14.7	41.2	25.2
Rumunjska	43.9	20.2	88.6	46.9
Slovačka	37.4	18.9	74.6	37.4
Slovenija	34.1	15.0	60.4	28.6
Španjolska	38.4	15.4	47.8	20.6
Švedska	46.2	18.5	65.1	26.0
Ujedinjeno Kraljevstvo	35.4	14.4	54.9	21.9

1.1.2 Populacijski probir na rak debelog crijeva

KRK je posebno prikladan za probir. Vjeruje se da se bolest u velikoj većini slučajeva razvije od nemalignih prekursorskih lezija zvanih adenomi u sekvencu adenom-karcinom (Slika 1.1.) (Muto, Bussey i Morson 1975.; Morson 1984.). Adenomi se mogu pojaviti bilo gdje u kolorektumu nakon niza mutacija koje uzrokuju neoplaziju epitela. Adenomi su najčešće polipoidni, ali mogu također biti sesilni ili ravni (Hofstad 2003.). Adenom raste veličinom te može razviti neoplaziju visokog stupnja. U određenom trenutku adenom se može proširiti na submukozu i postati zloćudan. Inicijalno, ovaj se zloćudni karcinom ne dijagnosticira i ne daje simptome (pretklinički). Može napredovati od lokaliziranog (I stadij) do metastatskog (IV stadij) karcinoma dok ne uzrokuje simptome te se ne dijagnosticira. U razvijenim zemljama otprilike 40% populacije razvije jedan ili više adenoma tijekom života (Hofstad 2003.), ali većina njih se nikada neće razviti u KRK. Samo u 5-6% populacije zaista će se razviti KRK (Jemal i sur. 2008.). Prosječno trajanje razvoja karcinoma u KRK nije promatrano ali se procjenjuje da je potrebno najmanje 10 godina (Winawer i sur. 1997.). Ova duga latentna faza daje odličan prostor za mogućnost ranog otkrivanja bolesti.

Slika 1.1: Shematski prikaz sekvence adenom-karcinom

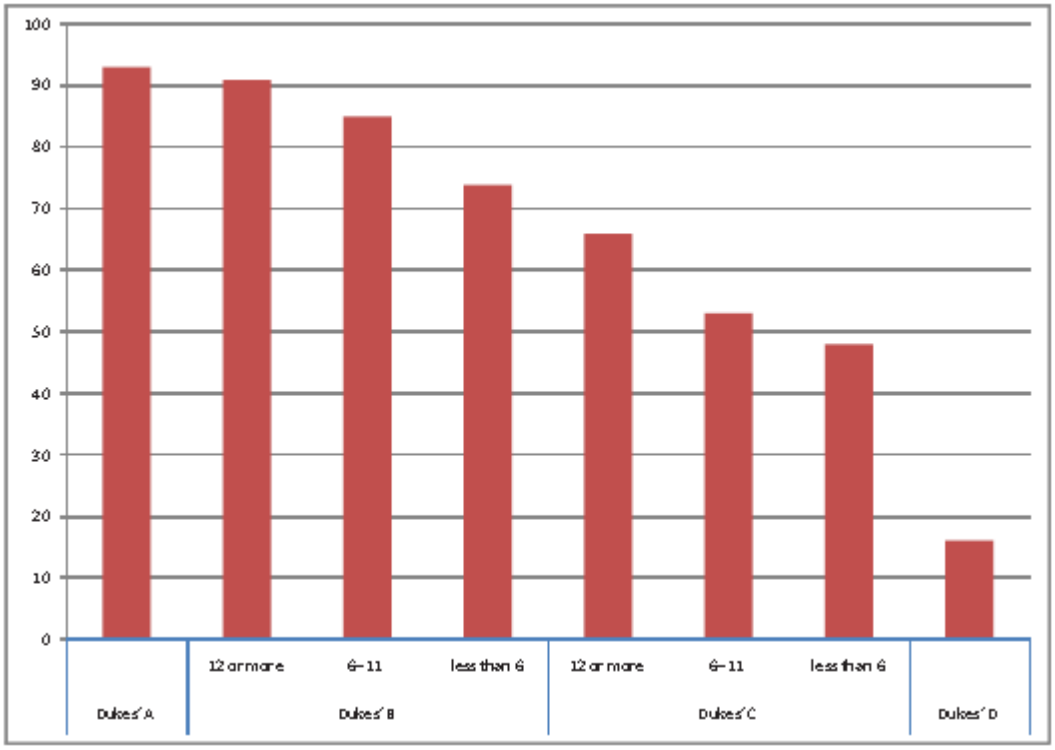


Kada se otkrije u fazi adenoma, uklanjanje adenoma može spriječiti incidenciju KRK (Winawer i sur. 1993). No čak i kada se otkrije karcinom ranog stadija, prognoza je znatno bolja nego za karcinom kasnog stadija (Ciccolallo i sur. 2005.) kao što je vidljivo iz Slike 1.1. Dostupno je nekoliko probirnih testova na KRK, uključujući gvajakov i imunokemijski test fekalnog okultnog krvarenja (TOKS), sigmoidoskopija, kolonoskopija, CT kolonografija (CTC), DNA stolice i endoskopija videokapsulom.

1.1.3 Principi populacijskog probira

Cilj populacijskog probira je otkriti latentnu bolest u populaciji kako bi se bolest otkrila u ranom stadiju te kako bi se omogućilo njezino liječenje prije nego što počne predstavljati prijetnju za pojedinca i/ili zajednicu (Wilson i Jungner 1968.).

Slika 1.2: Trogodišnje preživljenje od KRK prema stadiju i broju pregledanih limfnih čvorova, za zemlje Eurocare studije (izvor podataka: Ciccolallo i sur. 2005).



Kao takav, probir je preporučljiva metoda za smanjenje tereta bolesti. Međutim, probir je usmjeren na (naoko) zdravu populaciji, te ga stoga treba provoditi samo nakon pažljivog razmatranja štete i koristi.

SZO je 1968. definirala prvu skupinu principa za populacijski probir (Wilson i Jungner 1968.). Principi su bili:

1. Stanje koje tražimo treba predstavljati važan zdravstveni problem za pojedinca i zajednicu.
2. Treba postojati prihvatljivo liječenje ili korisna intervencija za bolesnike s ovom bolešću.
3. Infrastruktura za dijagnostiku i liječenje treba biti dostupna.
4. Treba postojati prepoznatljivo latentno ili rano simptomatsko stanje bolesti.
5. Treba postojati prikladan probirni test ili pregled.
6. Test bi trebao biti prihvatljiv za populaciju.
7. Prirodni tijek bolesti treba adekvatno razumjeti.

8. Treba postojati prikladna politika za upućivanje na daljnji pregled te politika o tome koga liječiti kao bolesnike.
9. Trošak treba biti ekonomski uravnotežen s mogućim troškom medicinske skrbi u cjelosti.
10. Otkrivanje slučajeva trebalo bi biti kontinuirani proces, a ne samo projekt.

Ovi principi kasnije su prošireni i elaborirani za provedbu nacionalnih programa probira u Nizozemskoj (Hanselaar 2002.):

1. Liječenje započeto u ranom stadiju trebalo bi biti od veće dobrobiti nego liječenje započeto kasnije.
2. Vrijeme između testiranja i rezultata te između rezultata i liječenja treba biti što je kraće moguće.
3. Postupak pozivanja ljudi na probir ne bi trebao ograničavati njihovu slobodu da odluče hoće li sudjelovati u programu probira ili ne.
4. Potencijalni sudionici trebaju dobiti prikladne informacije o prednostima i nedostacima sudjelovanja.
5. Dobrobiti i rizici također bi trebali biti dobro poznati pružateljima zdravstvenih usluga.
6. Javna edukacija trebala bi promovirati široku dostupnost programa. Međutim, ne bi trebala sadržavati učinak moralnog pritiska.
7. Trebali bi postojati postupci osiguranja kvalitete (quality assesment, QA) i kontrole kvalitete (quality control QC) za cjelokupni program probira.
8. Programi probira zajedničke su akcije koje zadovoljavaju organizacijske zahtjeve te zahtjeve upravljanja.

Gore navedeni principi uzeti su u obzir u EU politici o probiru na rak koja je dana Preporukama Vijeća o probiru na rak od 2. prosinca 2003. (Vijeće Europske unije 2003) (također vidi Dodatak 2). One pokazuju da je evaluacija učinkovitosti nužan uvjet za prihvaćenje populacijskog probira, ali da nije dovoljna sama po sebi. Mnogi drugi činitelji kao što su neželjene posljedice i troškovi infrastrukture, također bi trebali biti razmotreni. Populacijski probir je proces koji započinje edukacijom populacije o (probiru) bolesti, a završava praćenjem i liječenjem bolesnika s abnormalnim rezultatima testova (vidi Dio 1.1.4). Osiguranje i kontrola kvalitete čine ključan dio ovog procesa (vidi poglavlje 2). Ovo uvodno poglavlje predstavlja dokaze koji potvrđuju da probir na KRK ispunjava sve gore navedene kriterije koje je postavila SZO. Sljedeća poglavlja daju sveobuhvatne preporuke i dodatne primjenjive dokaze koji su nužni kako bi se osiguralo da programi probira ispunjavaju principe najbolje prakse i osiguranja kvalitete spomenutih u Preporukama Vijeća o probiru na rak (vidi Dio 1.1.4).

Europske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka debelog crijeva razvijene su kako bi informirali one koji kreiraju Europsku politiku kao i specijaliste javnog zdravstva, a posebice stručnjake, voditelje programa i drugo osoblje uključeno u pružanje usluga probira kao i interesne skupine, pojedince i populaciju koju pozivamo na probir i bilo koje druge zainteresirane osobe o ključnim problemima, vodećim principima, standardima i postupcima osiguranja kvalitete i najboljih praksi koje valja uzeti u obzir kada se provodi i uvodi program probira na kolorektalni karcinom u državama članicama EU. Željeli bismo naglasiti da su ove smjernice posebno razvijene za probir populacije pod prosječnim rizikom za KRK. Pojedinci u

visokom riziku trebali bi biti upućeni sukladno protokolima za osobe pod visokim rizikom, ukoliko su takvi protokoli dostupni.

1.1.4 EU politika ranog otkrivanja raka

Velika količina znanja o provedbi programa probira dobivena je kroz probirne mreže koje je uspostavila Europska unija u okviru programa Europa protiv raka koje su konsolidirane kroz daljnje EU zdravstvene programe u Europskoj mreži za borbu protiv raka. Europske mreže pokazale su da sveukupni ishod probira i kvaliteta ovise o provedbi pri svakom koraku postupka probira. Kako bi se postigla potencijalna dobrobit probira na rak, kvaliteta mora biti optimalna kod svakog koraka postupka probira, a to uključuje informaciju, identifikaciju te osobno pozivanje ciljne populacije; provedbu probirnih testova; i ukoliko je potrebno, dijagnostičku obradu probirom otkrivenih lezija, liječenje, nadzor i daljnju skrb. Probir se provodi poglavito na zdravim osobama; sveobuhvatno osiguranje kvalitete također je potrebno kako bi se održala prikladna ravnoteža između štete i koristi kod velikog broja osoba koje zadovoljavaju kriterijima za pristupanje programima probira. Postizanje i održavanje visoke kvalitete svakog koraka zahtijeva cjelovit, populacijski pristup pružanju zdravstvenih usluga. Ovaj je pristup ključan kako bi probir učinili dostupnim onim članovima populacije koji će od njega imati koristi te kako bismo prikladno pratili, evaluirali i neprekidno unaprjeđivali provedbu (Europska komisija 1996.; Europska komisija 2001., Europska komisija 2006.; von Karsa i sur. 2008.; Europska komisija 2008.; Perry i sur. 2008; Arbyn i sur. 2010.).

Ministri zdravlja Europske unije 2. prosinca 2003. jednoglasno su usvojili preporuke o probiru na rak temeljene na razvoju i iskustvu programa Europa protiv raka (Vijeće Europske unije 2003.) (Dodatak 2). Preporuka Vijeća Europske unije sadrži ključne principe najbolje prakse u ranom otkrivanju raka te poziva države članice da zajedničkom akcijom provedu programe probira organiziranim, populacijskim pristupom i s prikladnim osiguranjem kvalitete na svim razinama, uzimajući u obzir Europske smjernice osiguranja kvalitete za probir na rak, tamo gdje postoje (von Karsa et al. 2008.).

Usvajanje i provedba Preporuka Vijeća o probiru raka koja je uslijedila dobilo je opetovanu potporu snažnim inicijativama Europskog parlamenta, dokumentirano u odlukama parlamenta (Europski parlament 2004; Europski parlament 2006; Europski parlament 2008.). Nastavljeni su koordinirani napori za provedbom preporuka Vijeća, također napore za neprekidnim ažuriranjem Europskih smjernica osiguranja kvalitete je preporučilo Vijeće na kraju predsjedanja Slovenije tek nedavno (Vijeće Europske unije 2008; Vijeće Europske unije 2010.). Ovi napori isto tako su doprinijeli usvajanju novog Europskog partnerstva za akciju protiv raka koja uključuje aktivnosti posvećene unaprjeđenju provedbe Preporuka Vijeća (2009.).

Preporuke Vijeća i EU smjernice također naglašavaju potrebu za učinkovitom komunikacijom kako bi se doprlo do skupina s ograničenim pristupom probiru, kao što su skupine slabijeg socioekonomskog statusa. Ovo će pak omogućiti donošenje informirane odluke o sudjelovanju, temeljeno na objektivnim, balansiranim informacijama o rizicima i dobrobitima probira (Hanselaar 2002.; Giordano i sur. 2006.; Giordano i sur. 2008; von Karsa 1995.; von Karsa i sur. 2010.) (vidi također poglavlje 10).

Uz gore navedene ključne principe osiguranja kvalitete pri provedbi programa probira na rak, Preporuke Vijeća i Europske smjernice osiguranja kvalitete bave se i drugim nužnim detaljima kao što je registracija, praćenje i izobrazba. Posebno relevantni za nove Europske smjernice osiguranja kvalitete probira raka debelog crijeva su preporučeni na dokazima utemeljeni testovi za KRK i preporučen pristup uvođenju novih probirnih testova.

EU preporučuje provedbu novih probirnih testova u rutinskoj zdravstvenoj skrbi tek nakon što su definitivno dokazani u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima RKI i nakon što su u obzir uzeti drugi relevantni činitelji, kao što je ekonomičnost u različitim sustavima zdravstvene skrbi država članica (točke 6(a) do (d) Preporuka Vijeća, Dodatak 2). Potencijalno obećavajuće nove modifikacije uvedenih probirnih testova također se mogu razmotriti za uvođenje u rutinsku zdravstvenu skrb kada je dokazana učinkovitost modifikacije, moguće uporabom drugih epidemiološki validiranih surogatnih parametara (točka 6(e) Preporuka Vijeća, Dodatak 2).

Do danas jedino je TOKS za žene i muškarce dobi od 50-74 godine preporučen od strane EU za probir na KRK[2]. Bilo koja promjena preporučene politike probira za pretežito zdrave pojedince trebala bi biti pripremljena s najvećom mogućom strogoćom i trebala bi biti temeljena na dokazima prikladnim za potencijalni učinak odluke; također bi u obzir trebala uzeti i brojne druge principe i standarde navedene u Preporuci Vijeća.

Velika većina probirnih pregleda na KRK u EU koriste za primarni probirni test onaj preporučen od strane Vijeća Europske unije (TOKS). Svrha Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira na rak debelog crijeva nije dati preporuke o tome koji bi drugi načini bili prikladni za probir na KRK u EU. Umjesto ovoga nove Europske smjernice daju vodeće principe i preporuke temeljene na dokazima o osiguranju kvalitete koje valja slijediti kada se provodi probir na KRK koristeći različite načine trenutno usvojene u javnim programima država članica.

1.1.5 Provedba ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Europi

Budući da diljem Europe rizik od KRK varira, dobrobiti probira također će varirati. Uz visokokvalitetni program probira i dovoljno sudionika općenito se očekuje sličan pad postotka smrtnosti u svim zemljama. Međutim, apsolutni broj spriječenih smrti od KRK ovisi o osnovnom riziku od smrtnosti od KRK. Stoga svaka država treba donijeti prioritete dobrobiti od probira na KRK u odnosu na dobrobiti alternativnih programa. Ipak, razine incidencije KRK diljem Europe pokazuju da je potencijalna dobrobit od probira na KRK značajna u svim državama Europe.

Do kraja 2007. nekoliko država članica EU bile su u procesu provedbe nacionalnih programa probira (von Karsa i sur. 2008; Komisija Europskih zajednica 2008.) (vidi Dodatak 3). Nacionalni populacijski programi probira bili su na početku provedbe u pet država (Finska, Francuska, Italija, Poljska i Ujedinjeno Kraljevstvo). Nadalje, sedam je država imalo ustanovljene nepopulacijske programe (Austrija, Bugarska, Republika Češka, Njemačka, Latvija

[2] Drugi probirni testovi temeljeni na dokazima koji su trenutno preporučeni od Vijeća Europske unije: probirni papa test (cervikalna citologija) za prekursore raka vrata maternice s početkom ne prije 20. godine i ne kasnije od 30. godine u skladu s Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira na rak vrata maternice (Preporuka Vijeća 1(b)); mamografski probir za rak dojke kod žena dobi 50-59 u skladu s Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke (Preporuke Vijeća 1(b)).

i Republika Slovačka). Dodatnih pet država planiralo je ili pilotiralo nacionalne populacijske programe probira (Mađarska, Cipar, Portugal, Rumunjska i Slovenija). Od ovih 17 država, deset je usvojilo jedino TOKS, šest je koristilo oboje TOKS i endoskopiju, a jedna samo kolonoskopiju. U međuvremenu, deset država članica ustanovilo je ili unaprijedilo status svojih programa probira na KRK (Republika Češka, Francuska, Irska, Litva, Portugal, Republika Slovačka, Slovenija, Španjolska, Švedska i Ujedinjeno Kraljevstvo). Dodatno, Danska i Nizozemska trenutno su u postupku donošenja odluke o provedbi programa probira na KRK.

Kako je već napomenuto, trenutna EU politika probira preporučuje jedino test fekalnog okultnog krvarenja za populacijske programe probira (Vijeće Europske unije, 2003.) (vidi Dio 1.1.4). **Trenutno je gvajakov TOKS jedini test za koji su opsežni dokazi učinkovitosti ustanovljeni u više od jednog RKI** (Hardcastle i sur. 1996.; Kronborg i sur. 1996.; Mandel i sur. 1999.; Lindholm, Brevinge i Haglind 2008.).

1.2 Dokazi za učinkovitost TOKS probira

S TOKS, uzorci stolice analiziraju se na prisutnost okultne krvi. TOKS testovi su ili gvajakovi ili imunohistokemijski (iTOKS). gTOKS testovi analiziraju prisutnost bilo kakve krvi, dok su iTOKS testovi specifični za ljudsku krv (detaljnije informacije o karakteristikama testova i kliničkim performansama vidi poglavlje 4).

1.2.1 Gvajakov TOKS[3]

1.2.1.1 Dokazi za učinkovitost

Tri sustavna pregleda evaluirala su dokaze za učinkovitost probira gTOKS-om (Heresbach i sur. 2006.; Hewitson i sur. 2007.; Kerr i sur. 2007.). Sva tri pregleda uključila su RKI ispitivanja iz Minnesote, Nottinghama i Funena koji uspoređuju gTOKS probir s odsustvom probira (Mandel i sur. 1993.; Hardcastle i sur. 1996.; Kronberg i sur. 1996.). Dodatno, Hewitsonov Cochrane pregled također je uključio tada neobjavljene rezultate studije iz Goteborga (Lindholm, Brevinge i Haglind 2008.), pri čemu je Heresbach pregled također uključio randomizirano blok istraživanje iz Burgundije (Faivre i sur. 2004.). Sva tri pregledna istraživanja našla su značajno smanjenje smrtnosti od KRK: relativni rizik od smrti od KRK u probirnoj grani u usporedbi s kontrolnom granom varirao je od 0.84–0.86, implicirajući 14–16% redukciju mortaliteta od KRK. Pronađeno je da probir gTOKS-om nema učinak na ukupnu smrtnost (Hewitson i sur. 2007.).

Kod analize podskupina, Herescbach je pokazao da je smanjenje smrtnosti od KRK u ispitivanju probira iz Minnesote ograničeno na prvih 10 godina probira (šest krugova) te da se smrtnost od KRK ne smanjuje tijekom 5–7 godina nakon toga, niti je to slučaj u drugoj fazi (8–16 godina nakon početka probira).

[3] gTOKS je test utemeljen na dokazima za probir na KRK preporučen od EU. Primjenjiva točka u Preporukama Vijeća od 2. prosinca 2003. je 1(a) (vid Dio 1.14 i Dodatak 2).

Zaključno, postoje dobri dokazi da gTOKS smanjuje smrtnost od KRK za 14–16% kod osoba prikladne dobi koje se pozovu u probir. Nije dokazano da primijećeno skromno smanjenje smrtnosti od KRK utječe na ukupni mortalitet **(I)**.[Prep 1.1]

1.2.1.2 Dokazi za inteval

Ne postoje specifična ispitivanja koja istražuju najbolji interval probira za programe koji koriste gTOKS. Jedno RKI provedeno na području Minnesote na zdravim dobrovoljcima dobi od 50–80 izviještava o godišnjem i dvogodišnjem probiru (Mandel i sur. 1993.). Nakon 13 godina praćenja, statistički značajno 33%-tno smanjenje smrtnosti od KRK izviješteno je za skupinu koja je podvrgnuta godišnjem probiru u usporedbi s kontrolnom skupinom.

U usporedbi s kontrolnom skupinom, kod godišnje probirne skupine navedeno je 33%-tno smanjenje smrtnosti od kolorektalnog karcinoma. U to vrijeme dvogodišnji probir rezultirao je neznatnim 6%-tnim smanjenjem smrtnosti. Dva eurospka istraživanja (u Engleskoj i Danskoj) kasnije su pokazala statistički značajno 15%-tno, odnosno 18%-tno smanjenje smrtnosti kod dvogodišnjeg probira (Hardcastel i sur. 1996; Kronborg i sur. 1996.). Druga publikacija istraživanja u Minnesoti dala je nove podatke kroz 18 godina praćenja i izvijestila o 21%-tnom smanjenju smrtnosti kod KRK u dvogodišnjoj probirnoj skupini, dok je smanjenje smrtnosti kod jednogodišnje probirne skupine ostalo na 33%.

Kao zaključak, i jednogodišnji i dvogodišnji probir s gvajak-testom na okultno krvarenje u stolici TOKS, pokazali su se učinkovitim metodama za značajno smanjenje smrtnosti od kolorektalnog karcinoma **(I).** Rezultati ispitivanja u Minnesoti ukazuju na to da je korist od jednogodišnjeg probira čini se veća nego kod dvogodišnjeg probira **(II)**. Ne mogu se donijeti jasne preporuke o najboljem vremenskom intervalu u kojem bi se ponudio probir s gvajak-testom na okultno krvarenje u stolici gTOKS. **Kako bi se osigurala učinkovitost, u nacionalnom programu ranog otkrivanja, interval probira ne bi smio biti veći od dvije godine (II – B).**[Rec 1.2]**.**

1.2.1.3. Dokazi za raspon dobi

Ne postoje posebna istraživanja koja se bave optimalnim rasponom dobi za probir gvajak-testom na okultno krvarenje u stolici gTOKS. Niti jedno randomizirano kontrolirano ispitivanje koje se bavilo godišnjim ili dvogodišnjim probirom s gTOKS nije prikazalo službenu analizu prema podskupinama o učinkovitosti probira kod različitih dobnih skupina (Mandel i sur. 1993; Harcastle i sur. 1996: Kronborg i sur.1996; Lindholm, Brevinge & Haglind 2008.). Podaci iz ispitivanja u Nottinghamu nakon 11 godina praćenja nisu pokazivali razliku u stopi smrtnosti od KRK među ispitanicima starijima i mlađima od 65 godina (Scholefield i sur. 2002.).

Posredni dokazi za raspon dobi nastaju iz razlika u rasponu dobi randomiziranih kontroliranih ispitivanja. Tablica 1.2 daje pregled raspona dobi četiriju RKI u Minesoti, Nottinghamu, Funenu i Goteborgu te opažena smanjenja smrtnosti u tim ispitivanjima (Hewitson i sur. 2007.). Goteborg je istraživao najuži dobni raspon od 60 do 64 godine, dok su druga ispitivanja uključivala pojedince koji nisu bili mlađi od 45 i stariji od 80 godina. Uzimajući u obzir ograničenje ove indirektne usporedbe, tablica pokazuje da je smanjenje smrtnosti od kolorektalnog karcinoma znatna kod svih dobnih skupina i da je veličina relativnog smanjenja rizika slična kod svih istraživanih dobnih skupina.

Tablica 1.2.: Raspon dobi i smanjenje smrtnosti u četiri randomizirana kontrolirana ispitivanja testa okultnog krvarenja u stolici TOKS

Istraživanje	Dobna skupina	Smanjenje relativnog rizika RRR smrtnost od kolorektanog karcinoma	Godine praćenja
Nottingham	45-75	13% (CI 0.78-0.97)	11 godina
Funen	45-74	11% (CI 0.78-1.01)	17 godina
Minnesota	50-80	21% (CI 0.62-0.97)	18 godina
Goteborg	60-64	16% (CI 0.78-0.90)	15,5 godina

RRR: Smanjenje relativnog rizika

Ukratko, ispitivanja nisu istraživala kojoj je dobnoj skupini najbolje ponuditi gTOKS. Posredni dokazi ukazuju na to da je smanjenje smrtnosti promjenom gvajak-testa na okultno krvarenje u stolici gTOKS slično u različitih dobnih skupina između 45 i 80 godina **(IV)**. Dobni raspon u nacionalnom programu ranog otkrivanja trebao bi uključiti barem dobnu skupinu od 60-64 godine u kojoj su incidencija i mortalitet visoki, a očekivano trajanje života je još uvijek znatno. Dobni raspon mogao bi se otuda proširiti kako bi uključio mlađe i starije pojedince, uzimajući u obzir odnos između rizika i koristi te raspoloživih sredstava **(VI – B).** [Pre 1.3.]

1.2.1.4. Dokazi o rizicima u odnosu na korist i ekonomsku isplativost

Probir gTOKS sigurna je metoda probira bez izravnih nepovoljnih zdravstvenih učinaka. Međutim, praćena je lažno pozitivnim nalazima testa, što dovodi do anksioznosti i nepotrebnih dodatnih kolonoskopija. Otprilike 1% pojedinaca uključenih u probir u ispitivanju u Nottinghamu i onom u Funenu bili su pozitivni prema gTOKS, a u dodatnoj kolonoskopiji nisu otkriveni adenomi ili kolorektalni karcinom. U pilot projektu probira gTOKS u Ujedinjenom Kraljevstvu, otkrivena je slična lažno pozitivna stopa. Zbog rehidracije uzorka, u istraživanju iz Minesote stopa lažno pozitivnih rezultata nalaza testa iznosila je gotovo 9%.

Rizici od neželjenih učinaka su ograničeni u dobro organiziranom, visokokvalitetnom programu ranog otkrivanja koji primjenjuje ne-rehidriran gTOKS **(I).**

Sustavni pregled (Pignone i sur. 2002a.) za američku agenciju United States Preventive Service Task Force (skrać. USPSTF) usporedio je ekonomsku isplativost sljedećih strategija probira na kolorektalni karcinom: testa na okultno krvarenje u stolici TOKS, sigmoidoskopije, kombinacije testa na okultno krvarenje u stolici TOKS i sigmoidoskopije te kolonoskopije. Sadržana istraživanja otkrila su da je ekonomska isplativnost probira kolorektalnog karcinoma s godišnjim ili dvogodišnjim gvajak-testom na okultno krvarenje u stolici gTOKS varirala od 5691 do 17805 $ po dobivenoj (spašenoj) godini života (Pignone i sur. 2002a.). Uključena istraživanja razlikovala su se s obzirom na to koje su strategije probira ekonomski najisplativije i pregled je zaključio da se na temelju dostupnih podataka preporukom ne može izdvojiti samo jedna strategija probira povrh ostalih **(III – D)**.

Dva su istraživanja posebno ispitivala ekonomsku isplativost probira gTOKS u Europi (Lejeune i sur. 2004.; Whynes 2004.). Prvo je u sklopu ispitivanja u Nottinghamu procijenilo ekonomsku isplativost dvogodišnjeg probira gvajak-testom na okultno krvarenje u stolici TOKS u do pet krugova probira (Whynes 2004.). Trošak probira bio je 8 300 $ (5 290 £) po otkrivenom karcinomu (prema cijenama iz 2002. godine). Prema konzervativnim pretpostavkama, povećani

trošak po dobivenoj godini života kao rezultatu probira bio je 2 500 $ (1 584 £). Francuska analiza ekonomske isplativosti na hipotetskoj kohorti od 100 000 asimptomatskih pojedinaca starih od 50 do 74 godine potvrdila je da je dvogodišnji probir testom na okultno krvarenje u stolici TOKS na kolorektalni karcinom ekonomski isplativa strategija (Lejune i sur. 2004.) Povećani troškovi probira po dobivenoj godini života u odnosu na neprovođenje probira iznosilo je 4 600 $ (3 375 €) i 6 400 $ (4 705 €) s 20-godišnjim, odnosno 10-godišnjim vremenskim horizontom.

Troškovi po dobivenoj godini života nastali gTOKS su dosta niži od obično primjenjivane referentne vrijednosti za ekonomsku isplativost od 50 000 $ po dobivenoj godini života **(III).** **Pre 1.15.**

1.2.2. Imunokemijski TOKS[4]

1.2.2.1. Dokazi za učinkovitost

Do danas je učinjena samo jedna evaluacija učinkovitosti probira imunokemijskim testom na okultno krvarenje u stolici TOKS. U tom je istraživanju 94 423 pojedinaca bilo ponuđeno samo jednim probirom iTOKS. Nakon 8 godina, istraživači su otkrili statistički značajno 32%-tno smanjenje mortaliteta od rektalnog karcinoma, ali ne i smanjenje smrtnosti od raka kolona ili opće smrtnosti od kolorektalnog karcinoma (Zheng i sur. 2003.). Postoje dva prigovora vezana uz ovo istraživanje: prvo, praćenje bolesnika s pozitivnim nalazima iTOKS-a provođeno je pomoću fleksibilne sigmoidoskopije, što može objasniti nedostatak efikasnosti u cijelom kolonu. Nadalje, randomizacija se temeljila na području grada, a ne prema pojedincima.

Dodatno, tri japanska istraživanja parova napravila su evaluaciju učinkovitosti iTOKS-a (Saito i sur. 1995.; Saito i sur. 2000.; Nakajima i sur. 2003.). Sva tri istraživanja otkrila su značajno smanjenje smrtnosti kod probira iTOKS, u rasponu od 23% do 81%, ovisno o istraživanju i broju godina od posljednjeg iTOKS.

Klinička društva tvdila su da je možda prikladnije implementirati novi test probira na kolorektani karcinom bez randomiziranog kontroliranog ispitivanja RKI smrtnosti od KRK, ako postoje uvjerljivi dokazi da novi test ima: 1) barem usporedivu kliničku valjanost (osjetljivostosjetljivost i specifičnost) u otkrivanju karcinoma i adenoma; 2) bolesnicima je jednako prihvatljiv i 3) ima usporedive ili niže stope komplikacija i troškova (Winawer i sur. 1997.). Za iTOKS postoji sljedeći dokaz: provedeno je 13 populacijskih istraživanja probira koja su uspoređivala značajke uspješnosti/učinkovitosti provedbe gTOKS i iTOKS (Allison i sur. 1996.; Castiglione i sur. 1996.; Rozen, Knaani i Samuel 2000.; Zappa i sur. 2001.; Ko, Dominitz i Nguyen 2003.; Wong i sur. 2003,; Hughes i sur. 2005.; Hoepffner i sur. 2006.; Smith i sur. 2006.; Allison i sur. 2007.; Guittet i sur. 2007.; Dancourt i sur 2008.; van Rossum i sur. 2008.). Iako su istraživanja primjenjivala različite testove i malo drukčije protokole, rezultati svih ispitivanja dosljedno su pokazali da iTOKS ima značajno višu osjetljivost kod uznapredovalih adenoma i karcinoma nego gTOKS (Hemoccult II). Za neke referentne prijelomne vrijednosti, iTOKS također ima veću specifičnost. (vidi također Poglavlje 4., Dio 4.2.5. i 4.3.2.).

Postoji dovoljno dokaza kod randomiziranih kontroliranih ispitivanja RKI **(II)** da probir iTOKS smanjuje smrtnost od rektalnog karcinoma, a kod istraživanja parova (**IV**) da smanjuje opću

[4] iTOKS je test probira na KRK utemeljen na dokazima, koji ispunjava uvjete Preporuke Vijeća od 02. Prosinca 2003. Promjenjive točke u Preporuci su 1(a) zajedno sa 6(e) (vidi Poglavlje 1.14 i Dodatak 2).

smrtnost od kolorektalnog karcinoma. Postoje dodatni dokazi koji pokazuju da je iTOKS bolji od gTOKS što se tiče stopi oktrivanja i pozitivne prediktivne vrijednosti (**III).** [Pre 1.4.]

1.2.2.2. Dokazi za interval

Tri istraživanja parova koja su napravila evaluaciju učinkovitosti iTOKS pokazala su da je smanjenje rizika smrtnosti od kolorektalnog karcinoma statistički značajno kod onih ispitanika podvrgnutih probiru unutar tri godine prije postavljanja dijagnoze. Nakon tri godine nije zabilježeno smanjenje rizika.

Ovaj posredan dokaz ukazuje na to da interval probira s iTOKS ne bi smio biti viši od tri godine (**III**). Zbog nedostatka dodatnih dokaza, interval kod iTOKS može se postaviti kao onaj za gTOKS, no ne smije prelaziti tri godine. (**VI – C**). [Pre 1.5]

1.2.2.3. Dokazi za raspon dobi

Nema dostupnih dokaza o najboljem rasponu dobi kod probira iTOKS. S obzirom na sličnosti između tih testova, raspon dobi kod programa ranog otkrivanja koji primjenjuje iTOKS najbolje će se temeljiti na ograničenim dokazima za optimalnan raspon dobi kod ispitivanja iTOKS (vidi Pre. 1.3., Dio 1.2.1.3.) **(VI – C).** [Pre. 1.6.]

1.2.2.4. Dokazi o rizicima u odnosu na korist i ekonomsku isplativost

Kao i kod gTOKS, ne postoje ozbiljni neželjeni zdravstveni učinci izravno povezani s probirom iTOKS. Komplikacije u programu ranog otkrivanja iTOKS nastaju kod dijagnostičkih kolonoskopija nakon pozitivnih nalaza testa. Otprilike 2-3% pojedinaca kojima je ponuđen probir iTOKS u talijanskim ispitivanjima SCORE 2 i 3 (Segnan i sur. 2005.; Segnan i sur. 2007.) i u ispitivanju NORCCAP (Gondal i sur. 2003.) imalo je pozitivan nalaz iTOKS bez adenoma ili kolorektalnog karcinoma otkrivenih kasnijom dijagnostičkom kolonoskopijom. U istraživanju NORCCAP, evidentirano je šest perforacija nakon kolonoskopije (Gondal i sur. 2003.). Sve te komplikacije nastale su, međutim, kod terapijskih kolonoskopija nakon polipektomije. U isključivo dijagnostičkim kolonoskopijama nije bilo perforacija bez otkrivenih adenoma ili raka. Nadalje, prijavljena su 4 veća krvarenja i jedan slučaj sindroma spaljene seroze (engl. burnt serosa syndrome). Ukupna stopa komplikacija s kolonoskopijom iznosila je 4 na 1 000 kolonoskopija (Gondal i sur. 2003.).

U dobro organiziranom programu ranog otkrivanja iTOKS, rizici od neželjenih učinaka su ograničeni (**III**).

Nije bilo istraživanja koja su se posebno bavila ekonomskom učinkovitošću iTOKS, već tri istraživanja koja su usporedila ekonomsku isplativost iTOKS i gTOKS (Berchi i sur. 2004.; Li i sur. 2006.; Parek, Fendrick i Ladabaum 2008.). Dva su istraživanja zaključila da je probir iTOKS bio učinkovit koliko i probir gTOKS, ali jeftiniji (Li i sur. 2006.; Li i sur. 2006.; Parek, Fendrick i Ladabaum 2008.). U trećoj analizi, primjena iTOKS tijekom 20 godina dvogodišnjeg probira košta 59 eura više nego gTOKS po ciljnom pojedincu, i dovodi do srednjeg povećanja od 0,0198 godina u očekivanom trajanju života pojedinca, što odgovara povećanju omjera od 4 100 $ (2 980 €) po godinama spašenog života.

Zaključno, iTOKS djeluje kao ekonomski isplativa alternativa gTOKS, ili prevaladava nad gTOKS ili pruža povećanu korist kod troškova po dobivenoj godini života čak dosta ispod

obično primjenjivane referentne vrijednosti od 50 000 $ po dobivenoj godini života (**III**). **Pre 1.15; 1.6.**

1.3. Dokazi za učinkovitost endoskopskog probira

Endoskopskim probirom, fleksibilna cijev videoendoskopa se postavlja u anus kako bi se pregledalo debelo crijevo (kolorektum). Ovom dijagnostičkom procedurom liječnik može naći (detektirati) različite abnormalnosti sluznice i stijenke debelog crijeva. Ukoliko se radi o polipima u istom aktu, može ih endoskopski i odstraniti (i odstraniti ih kod jednog postupka). Dvije osnovne glavne endoskopske procedure su fleksibilna rektosigmoidoskopija i kolonoskopija. Rektosigmoidoskopijom može se napraviti pretraga otprilike jedne polovine debelog crijeva (kolorektuma), dok kolonoskopija većinom pokazuje cijeli kolorektum.

1.3.1. Sigmoidoskopija[5]

1.3.1.1.Dokazi za učinkovitost

Dokaz učinkovitosti kod probira sigmoidoskopijom postoji u trima randomiziranim kontroliranim ispitivanjima RKI: istraživanjima Telemark i NORCCAP u Norveškoj i velikom istraživanju u Ujedinjenom Kraljevstvu u kojem je 57 237 pojedinaca nasumce odabrano u probirnu skupinu za samo jednom obavljenu sigmoidoskopiju (tablica 1.3.). Istraživanje u Ujedinjenom Kraljevstvu bilo je jedino istraživanje koje je pokazalo značajno 31%-tno smanjenje smrtnosti od kolorektalnog karcinoma kod sigmoidoskopije u eksperimentalnom istraživanju (Atkin i sur. 2010.). Norveška istraživanja imala su znatno manje veličine uzoraka (13.823 pojedinaca u probirnoj skupini u istraživanju NORCCAP, a samo 400 u istraživanju Telemark); istraživanje NORCCAP imalo je također kraće praćenje. Stoga su ta istraživanja možda imala nisku snagu (Thiis-Evensen i sur. 1999; Hoff i sur 2009.) U analizama *per protocol* istraživanje NORCCAP otkrilo je znatno smanjenje smrtnosti od kolorektalnog karcinoma KRK. I istraživanje Telemark i istraživanje u Ujedinjenom Kraljevstvu utvrdila su znatno smanjenje incidencije kolorektalnog karcinoma. Ovo uzmenirujuće otkriće u vrlo malom istraživanju Telemark da sigmoidoskopski probir može povećati sveukupnu smrtnost kod probirne grupe nije potvrđeno niti istraživanjem NORCCAP niti istraživanjem u Ujedinjenom Kraljevstu. Ispitivanje u Ujedinjenom Kraljevstvu primjenjivalo je proces poziva u dva koraka u kojem su sudjelovali samo ljudi koji su pokazali aktivan interes da budu izabrani nasumce. Iako je incidencija u kontrolnoj skupini bila slična onome što se očekivalo u općoj populaciji, rezultati se ne mogu izravno ekstrapolirati na opću populaciju. Za procjenu rezultata ovih ispitivanja koristit će se rezultati iz dva druga velika randomizirana kontrolirana ispitivanja RKI u Italiji i SAD-u. (Prorok i sur. 2000.; segnan i sur. 2002.).

[5] Fleksibilna sigmoidoskopija nije probirni test na kolorektalni karcinom KRK koji preporučuje EU. Primjenjive točke u Preporuci Vijeća od 02. Prosinca 2003. su od 6(a) do 6(b) (vidi Poglavlje 1.14. i Dodatak 2).

Tablica 1.3.: Incidencija i smanjenje smrtnosti kolorektalnog karcinoma KRK u tri randomizirana kontrolirana ispitivanja o sigmoidoskopskom probiru

Ishod	**Telemark, Norveška**	**NORCCAP, Norveška**	**Ispitivanje UK FS,Ujedinjeno Kraljevstvo**
Analiza namjere liječenja			
Incidencija kolorektalnog karcinoma KRK	80% smanjenje	Nema razlike	23% smanjenje
Smrtnost od kolorektalnog karcinoma KRK	50% smanjenje	27% smanjenje	31% smanjenje
Opća smrtnost	57%	Nema razlike	Nema razlike
Analiza *per protocol*			
Incidencija kolorektalnog karcinoma KRK	-	-	33% smanjenje
Smrtnost od kolorektalnog karcinoma KRK	-	59% smanjenje	43% smanjenje
*znatno - nije prijavljeno			

Nadalje, objavljena su tri istraživanja dobre metodološke kvalitete. U tim je istraživanjima sigmoidoskopija uspoređena sa situacijom kada se niti jednom nije provodio probir (Newcomb i sur. 1992.; Selby i sur. 1992.; Muller i Sonnenberg 1995.) uz prilagodnu za glavne čimbenike posredne povezanosti (engl. confounding factors, alternativni prijevod zbunjujući čimbenici) (obiteljka anamneza kolorektalnog karcinoma KRK, obiteljska adenopolipoza, polipoza, ulcerativni kolitis i broj periodičkih zdravstvenih pregleda). Sva tri istraživanja pokazala su znatno smanjenje smrtnosti od kolorektalnog karcinoma KRK, a od kojih dva također incidenciju kolorektalnog karcinoma KRK. Na kraju, prospektivno kohortno istraživanje koje je uključivalo 24 744 asimptomatičnih muškaraca od 40-75 godina s prosječnim rizikom od kolorektalnog karcinoma KRK pokazalo je znatno 42%-tno smanjenje u općoj incidenciji kolorektalnog karcinoma KRK i 56%-tnu incidenciju distalnog karcinoma kod endoskopskog probira nakon 8 godina praćenja. Istraživanje nije pokazalo značajnu razliku u incidenciji proksimalnog karcinoma ili općoj smrtnosti od kolorektalnog karcinoma KRK (Kavanagh i sur. 1998.).

Zaključno, postoje prihvatljivi dokazi da probir fleksibilnom sigmoidoskopijom, ako je proveden u organiziranom programu ranog otkrivanja s pažljivim praćenjem kvalitete i sistematskom evaluacijom ishoda, neželjenih učinaka i troškova, smanjuje incidenciju i smrtnost od kolorektalnog karcinoma KRK (**II**). [Pre. 1.7]

1.3.1.2. Dokazi za interval

Ne postoje istraživanja koja izravno procjenjuju optimalan interval kod sigmoidoskopskog probira. Dva istraživanja vrednovala su stopu oktrivanja adenoma i karcinoma dvije, odnosno pet

godina nakon negativnog nalaza sigmoidoskopije (Platell, Philpott i Olynyk 2002.; Schoen i sur. 2003.). Oba istraživanja pokazala su znatno nižu stopu oktrivanja kod drugog probira nego kod inicijalnog probira. Stope su bile od 65-75% niže tri godine nakon negativnog nalaza kod pregleda, (Schoen i sur. 2003.) i 50% niže 5 godina nakon negativnog nalaza kod pregleda (Platell, Philpott i Olynyk 2002.). Ipak, autori dvaju ispitivanja došli su do različitih zaključaka: Platell je predložio da valja razmotriti ponavljanje probira fleksibilnom sigmoidoskopijom u intervalima duljim od 5 godina kod populacije srednjeg rizika, dok je Shoen zaključio kako iako je sveukupni postotak detektiranih abnormalnosti skroman, podaci izazivaju zabrinutost o učinku intervala probira duljeg od 3 godine nakon negativnog nalaza pretraga. Istraživanje probira fleksibilnom sigmoidoskopijom u Ujedinjenom Kraljevstu pokazalo je da postoji malo slabljenje protektivnog učinka sigmoidoskopije nakon 11 godina praćenja (Atkin i sur. 2010.), ukazujući na to da interval za ponavljanje probira ne bi trebao biti niži od 10 godina. To je u skladu s dokazima za kolonoskopski probir (vidi Dio 1.3.2.2.).

Zaključno, optimalan interval sigmoidoskopskog probira procijenjen je samo u dva indirektna istraživanja koja su u obzir uzela samo intervale od tri i pet godina. Istraživanja fleksibilne sigmoidoskopije iz Ujedinjenog Kraljevstva i dokazi kolonoskopskog probira čini se kako ukazuju na to da optimalan interval endoskopskog probira ne bi trebao biti ispod 10 godina i može se čak produžiti do 20 godina (vidi Dio 1.3.2.2.).

1.3.1.3. Dokazi za raspon dobi

Dokazi o dobno specifičnoj prevalenciji kolorektalnih adenoma sugeriraju da je kod probira fleksibilnom signoidoskopijom najbolji raspon dobi između 55 i 64 godina (Segnan i sur. 2007.). Nedavno je u velikom randomiziranom kontroliranom ispitivanju, u kojem se koristila fleksibilna sigmoidoskopija koja se primjenjivala samo jednom u životu kao primarni test probira, dokazano znatno smanjenje u incidenciji i smrtnosti od kolorektalnog karcinoma KRK u ovom rasponu dobi.

Postoji jedno presječno istraživanje koje uspoređuje sigurnost, toleranciju, provedenost i endoskopske nalaze među pojedincima od 50 do 70 godina i pojedincima od 75 godina i starijih (Pabby i sur. 2005.). Ovo istraživanje je pokazalo da stariji ispitanici ≥75 godina imaju povećanu stopu komplikacija koje su prijavili endoskopičari i višu stopu nepotpunih pregleda u usporedbi s ispitanicima od 50 do 74 godine. Stopa komplikacije i stopa oktrivanja adenoma i uznapredovalih adenoma bile su slične u obje kohorte, dok je u starijih zapažena povećana detekcija karcinoma.

Zaključno, postoje ograničeni dokazi koji ukazuju na to da bi najbolji raspon dobi za fleksibilnu sigmoidoskopiju trebao biti između 55 i 64 godine (**III – C**). Jedno istraživanje sugerira da je kod probira u starijoj populaciji (75 godina i stariji) diskutabilna tolerancija (**V**). Sigmoidoskopski probir populacije srednjeg rizika valja prekinuti nakon 74 godine, uzimajući u obzir komorbiditet kod ove dobne skupine (**V – D**). **Pre 1.9.**

1.3.1.4. Dokazi o rizicima u odnosu na korist i ekonomsku isplativost

Četiri istraživanja populacijskih probira prikazala su stope komplikacije kod fleksibilne sigmoidoskopije (tablica 1.4.). Stope ozbiljnih komplikacija kod sigmoidoskopije varirale su od 0% do 0,03%. Manje komplikacije pojavile su se u 0,2 - 0,6% sigmoidoskopija. Stope ozbiljnih

komplikacija s dodatnom kolonoskopijom bile su otprilike 10 puta više kod sigmoidoskopije (0,3% - 0,5%). Manje komplikacije pojavile su se kod 1,6% - 3,9% dodatnih kolonoskopija.

U dobro organiziranom programu ranog otkrivanja visokokvalitetnom fleksibilnom sigmoidoskopijom rizik od nastanka ozbiljnih komplikacija je oko 0%-0,03% kod sigmoidoskopije i 0,3%-0,5% kod dodatnih kolonoskopija (**III**).

Šest istraživanja u sustavnom istraživanju USPSTF-a procijenilo je ekonomsku isplativost sigmoidoskopskog probira (Pignone i sur. 2002a). Jedno istraživanje je pokazalo da bi sigmoidoskopski probir s povoljnim uvjetima mogao smanjiti troškove. U ostalim istraživanjima omjer ekonomske isplativosti varirao je od 12 477 do 39 359 $ po dobivenoj godini života. Recentnije analize ekonomske isplativosti pokazale su slične omjere (7 407 – 23 830 $) (Song, Fendrick i Ladabaum 2004.; Pickhardt i sur. 2007.; Vijan i sur. 2007.). Nedavno istraživanje u Engleskoj također je procijenilo da bi sigmoidoskopski probir mogao smanjiti troškove (Tappenden i sur. 2007.).

Sve analize ekonomske isplativosti pokazuju da je ekonomska isplativost sigmoidoskopskog pobira ispod obično primjenjivane referentne vrijednosti od 50 000 $ po dobivenoj godini života. Neka istraživanja ukazuju na to da da bi sigmoidoskopski probir mogao smanjiti troškove (**III**) **Prep 1.15.**

Tablica 1.4.: Stope većih i manjih komplikacija kod populacijskog sigmoidoskopskog probira

	SCORE (Segnan i sur. 2002.)	**SCORE 2** (Segnan i sur. 2005.)	**Istraživanje UK FS** (Istraživanje o probiru fleksibilnom sigmoidoskopijom u Ujedinjenom Kraljevstvu	**NORCCAP** (Gondal i sur. 2003.)
Sigmoidoskopija				
Ozbiljne komplikacije	0,02%	0,02%	0,03%	0%
Manje komplikacije	0,6%	0,5%	0,2%	0,2%
FU kolonoskopija				
Ozbiljne komplikacije	0,3%	0,3%	0,5%	0,4%
Manje komplikacije	3,9%	3,9%	0,4%	1,6%

1.3.2.1. Kolonoskopija[6]

1.3.2.1. Dokazi za učinkovitost

Sve do nedavno nije postojalo randomizirano kontrolirano ispitivanje koje bi istražilo učinkovitost kolonoskopskog probira; trenutno se u Norveškoj, Poljskoj, Nizozemskoj, Islandu, Švedskoj i Latviji provodi veliko multicentrično ispitivanje koje uspoređuje učinkovitost samo jednom obavljene kolonoskopije i niti jednom obavljenog probira. Sustavni pregledi koji ocjenjuju učinkovitost kolonoskopskog probira (Pignone i sur. 2002a; Walsh i Terdiman 2003.) sadrže jednu prospektivnu opažajnu studiju koja je uspoređivala incidenciju kolorektalnog karcinoma KRK u populaciji podvrgnutoj kolonoskopiji i uklanjanju detektiranih lezija s incidencijom triju referentnih populacija (Winaver i sur. 1993.). Incidencija u ispitanoj kohorti bila je 76% do 90% niža nego ona u referentnim populacijama. Te rezultate valja oprezno interpretirati jer je ispitivanje primjenjivalo povijesne kontrole koje nisu bile iz iste populacije. Nedavno je drugo prospektivno opažajno istraživanje pokazalo 65% nižu smrtnost od kolorektanoh karcinoma KRK i 67% nižu incidenciju kolorektalnog karcinoma u pojedinaca s kolonoskopskim probirom u usporedbi s općom populacijom (Kahi i sur. 2009.). Dva nedavna istraživanja parova također su otkrila značajno 31%-tno smanjenje u stopama oktrivanja kolorektalnog karcinoma KRK (Baxter i sur. 2009.) i 48%-tno smanjenje u stopama oktrivanja uznapredovale neoplazije (Brenner i sur. 2010.). Ipak, smanjenje je u tim istraživanjima ograničeno na rektum i lijevu stranu kolona. Kod desne strane kolona nije otkriveno smanjenje.

Presječna istraživanja su pokazala da kolonoskopija ima veću osjetljivost od sigmoidoskopije u detekciji adenoma i karcinoma i da se ova veća osjetljivost može protumačiti većom učinkovitošću (Walsh i Terdiman 2003.).

Zaključno, postoje ograničeni dokazi o učinkovitosti kolonoskopskog probira na incidenciju i smrtnost od kolorektalnog karcinoma KRK (**III**). Novija istraživaja pretpostavljaju da kolonoskopija nije učinkovita kod desnog kolona kao što je slučaj kod drugih dijelova kolorektuma (**IV**). **Pre 1.10.** Rezultati barem jednog velikog randomiziranog kontroliranog ispitivanja omogućili bi konkretnije zaključke o učinkovitosti kolonoskopije kao primarnog testa probira.

1.3.2.2. Dokazi za interval

Optimalan interval za kolonoskopski probir procjenjen je u kohortnom istraživanju i u istraživanju parova. Kohortno istraživanje pokazalo je da je incidencija kolorektalnog karcinoma KRK u populaciji s negativnim nalazima kolonoskopije 31% niža nego u onoj kod opće populacije i ostala je smanjena nakon 10 godina po negativnom nalazu kolonoskopije (Singh i sur. 2006.). Slični rezultati dobiveni su istraživanjem parova (Brenner i sur. 2006.); nakon prilagodbe kod potencijalnih varijabli posredne povezanosti (engl. confounding variables), prethodno negativna kolonoskopija povezana je s 74% nižim rizikom od kolorektalnog karcinoma KRK. Smanjenje rizika zadržalo se do 20 godina. Nekoliko prospektivnih istraživanja otkrilo je rizik od adenoma 5 godina nakon negativne kolonoskopije u rasponu od 2,1% do 2,7%

[6] Kolonoskopija nije probirni test na kolorektalni karcinom KRK koji preporučuje EU. Primjenjive su točke od 6(a) do 6(b) Preporuke Vijeća od 02. prosinca 2003. (vidi Poglavlje 1.14. i Dodatak 2).

i rizik od uznapredovalog adenoma ili karcinoma od 0,0% do 2,4% (Rex i sur. 1996.; Huang i sur. 2001.; Ee, Semmens i Hoffman 2002.; Yamaji i sur. 2004.; Lieberman i sur. 2007.).

Dokazi za izbor trenutka intervala kolonoskopije su ograničeni. Kohortno istraživanje i istraživanje parova ukazuju na to da se kolonoskopije u sklopu probira ne trebaju provoditi u intervalima kraćim od 10 godina i da se ovaj vremenski interval može produžiti do 20 godina (**III - C**). **Pre 1.11**

1.3.2.3. Dokazi za raspon dobi

Dokazi za dobno specifičnu prevalenciju kolorektalnih adenoma ukazuju na to da je za kolonoskopiju najbolji dobni raspon između 55 i 64 godine (Segnan i sur. 2007.). Nema, međutim, objavljenih istraživanja koja izravno ispituju optimalan dobni raspon kod kolonoskopskog probira. Dva presječna istraživanja usporedila su stope oktrivanja u kohorti 40-49 godišnjaka s onima u starijih kohorti (Imperiale i sur. 2002.; Rundle i sur. 2008.). Iako je u prvom istraživanju zapaženo povećanje prevalencije neoplazmi u dobnoj skupini od 50-59 godina u usporedbi s dobnom skupinom od 40-49 godina, ta razlika nije statistički značajna (Rundle i sur. 2008.) Prevalencija kolorektalnog karcinoma KRK u drugom istraživanju bila je znatno niža u kohorti od 40-49 godina nego u onoj starijoj od 49 godina (p=0.03), (Imperiale i sur. 2002.). Njemačka analiza parova procjenila je mogući učinak kolonoskopskog probira u anamnezi kod različitih dobnih skupina (Brenner i sur. 2005.). Za sve planove probira, osim onih s pojedinačnom endoskopijom oko 50 ili 70 godina, procjenjena su vrlo značajna smanjenja rizika između 70% i 80%. Čini se da je optimalna dob za pojedinačan endoskopski probir oko 55 godina. Prethodno spomenuto presječno istraživanje o sigurnosti, toleranciji, provedenosti i endoskopskim rezultatima sigmoidoskopskog probira (vidi Dio 1.3.1.3.) pretpostavlja da je tolerancija također jedan od problema kod kolonoskopskog probira u pojedinaca koji su stariji od 74 godine. (Pabby i sur. 2005.).

1.3.2.4. Dokazi o rizicima u odnosu na korist i ekononsku isplativost

Glavne stope komplikacija u kolonoskopskom probiru dobivene su iz pet populacijskih istraživanja i varirale su od 0-0,3% (tablica 1.5) (Lieberman i sur. 2000.; Schoenfield i sur. 2005.; Regula i sur. 2006.; Kim i sur. 2007.; Rainis i sur. 2007.). Niti jedno od tih istraživanja nije opisalo manje komplikacije. Stope komplikacija kolonoskopijama u sklopu probira veće su od onih kod sigmoidoskopije, no malo niže nego za dodatne kolonoskopije nakon pozitivnog nalaza testa na okultno krvarenje u stolici TOKS ili sigmoidoskopije. Ravnoteža između koristi i štete za ljude koji se podvrgavaju kolonoskopiji u sklopu probira može biti još manje korisna nego za ljude koji rade probir testom na okultno krvarenje u stolici TOKS jer vrlo je malo ljudi u ciljnoj populaciji za test na okultno krvarenje u stolici TOKS izloženo potencijalnoj šteti koja nastaje od dodatne kolonoskopije. U dobro organiziranom visokokvalitetnom programu ranog otkrivanja kolonoskopijom veće komplikacije se javljaju u 0-0,3% kolonoskopija. (**IV**)

Šest istraživanja u sklopu sustavnog pregleda USPSTF procijenilo je ekonomsku isplativost kolonoskopskog probira. Ekonomska isplativost kolonoskopskog probira varirala je u istraživanjimama od 9 038 do 22 012 $ po dobivenoj godini života. Nedavna istraživanja otkrila su slične omjere (8 090 – 20 172 $) (Ladabaum i sur. 2001.; Song, Fendrick i Ladabaum 2004.; Pickhardt i sur. 2007; Vijan i sur. 2007.). Jedno novije istraživanje u Njemačkoj procjenilo je da

samo jednom proveden kolonoskopski probir može smanjiti troškove u usporedbi sa situacijom kada probir nije proveden niti jednom (Sieg i Brenner 2007.).

Sve analize ekonomske isplativosti pokazuju da je ekonomska isplativost kolonoskopskog probira ispod uobičajenih referentnih vrijednosti od 50 000 $ po dobivenoj godini života (**III**). **Rec 1.15.**

Tablica 1.5.: Stope komplikacija kod kolonoskopija u sklopu probira

	Lieberman i sur. 2000.	Regula i sur. 2006.	Schoenfeld i sur. 2005.	Rainis i sur. 2007.	Kim i sur 2007.
Ozbiljne komplikacije	0,3%	0,1%	0%	0,8%	0%

1.4. Dokazi učinkovitosti kombinacije testa na okultno krvarenje u stolici TOKS i sigmoidoskopije[7]

Niti jedno ispitivanje nije procjenilo učinak kombinacije sigmoidoskopskog probira i godišnjeg ili dvogodišnjeg testa na okultno krvarenje u stolici TOKS na incidenciju i smrtnost od kolorektalnog karcinoma KRK. Jedno ispitivanje koje je uspoređivalo kombinaciju fleksibilne sigmoidoskopije i samo jednom napravljenog testa na okultno krvarenje u stolici TOKS sa sigmoidoskopijom nije otkrilo nižu incidenciju kolorektalnog karcinoma KRK nakon probira provedenog u skupini na koju se primjenjivala kombinirana strategija od one u skupini u kojoj se provodila samo sigmoidoskopija (Hoff i sur. 2009.).

Četiri istraživanja prikazala su dijagnostički doprinos kombinacijom samo jednom provedene sigmoidoskopije i jednom provedenog testa na okultno krvarenje u stolici TOKS, u usporedbi s testom na okultno krvarenje u stolici TOKS i/ili samo sigmoidoskopijom (Rasmussen i sur. 1999.; Liebermann i Weiss 2001.; Gondal i sur. 2003.; Rasmussen, Fenger i Kronborg 2003.; Segnan i sur. 2005.). Doprinos kombinacije jednom provedene sigmoidoskopije i jednom napravljenog testa na okultno krvarenje u stolici TOKS bio je znatno veći nego onaj samog testa na okultno krvarenje u stolici TOKS, no ne i veći od onog kod samo jednom provedene sigmoidoskopije.

Kada se samo jednom provedena kombinacija sigmoidoskopije s testom na okultno krvarenje u stolici TOKS usporedila s dvogodišnjim testom na okultno krvarenje u stolici TOKS, kumulativne stope oktrivanja raka i uznapredovalog adenoma postale su slične u ove dvije strategije nakon 5 krugova dvogodišnjeg probira testom na okultno krvarenje u stolici TOKS (Rasmussen, Fenger i Kronborg 2003.). Kada je izračunata stopa oktrivanja kod pozvanih u probir (u odnosu na ispitanike), dijagnostički doprinos bio je veći kod dvogodišnjeg programa ranog otkrivanja testom na okultno krvarenje u stolici TOKS zbog većeg pridržavanja testa na okultno krvarenje u stolici TOKS. Ove zaključke valja, međutim, pažljivo razmotriti zato jer se temelje na indirektnoj usporedbi dvaju ispitivanja i zato jer se sigmoidoskopijom mogu spriječiti uznapredovali adenomi i kolorektalni karcinom KRK. Usporedba kumulativnih stopa oktrivanja

[7] Kombinacija TOKS i sigmoidoskopije nije pristup probiru kolorektalnog karcinoma KRK koji preporučuje EU. Primjenjive su točke od 6(a) do 6(b) Preporuke Vijeća od 02. prosinca 2003. (vidi Poglavlje 1.14. i Dodatak 2)

uznapredovalih adenoma i kolorektalnog karcinoma KRK može radi toga biti pristrana u korist dvogodišnjeg probira testom na okultno krvarenje u stolici TOKS.

Dva istraživanja su vrednovala učinak kombiniranih testiranja koja se ponude samo jednom u životu na pridržavanje uputa probira (Gondal i suradnici 2003.; Segnan i suradnici 2005.). Prvo istraživanje nije pokazalo razliku između kombinacije metoda i same seigmoidoskopije (Gondal i sur 2003.), dok je drugo zabilježilo znatno niže pridržavanje uputa probira na kombinaciju sigmoidoskopije i TOKS u usporedbi sa samo napravljenim testom na okultno krvarenje u stolici TOKS (Segnan i sur. 2005.).

Utjecaj kombiniranja sigmoidoskopskog probira i godišnjeg ili dvogodišnjeg testa na okultno krvarenje u stolici TOKS na incidenciju kolorektalnog karcinoma KRK i smrtnost još nije evaluiran ispitivanjima. Trenutno ne postoje dokazi za posebnu korist od uključivanja samo jednom provedenog testa na okultno krvarenje u stolici TOKS u sigmoidoskopski probir. (**II**). **Rec.1.13.**

1.5. Nove metode probira čija je evaluacija u tijeku

Uz uhodane endoskopske pretrage i test na okultno krvarenje u stolici TOKS, trenutno se razvija nekoliko novih metoda probira za kolorektalni karcinom KRK. Najvažnije su CT kolonografija (CTC), DNK test iz stolice i endoskopija kapsulom/videokamerom. Trenutno ne postoje dokazi o utjecaju istih, kao i utjecaju drugih novih testova probira koji se testiraju, na incidenciju i smrtnost od kolorektaalnog karcinoma KRK (vidi Dijelove 1.5.1. -3). Nove metode probira stoga se ne preporučuju kod probira populacije srednjeg rizika.

1.5.1. CT kolonografija[8]

CT kolonografija (CTC) potencijalna je metoda za probir kolorektalnog karcinoma KRK. Kod CT kolonografije (CTC), dobiveni su dvodimenzionalni i trodimenzionalni prikazi koji otkrivaju prisutnost lezija u kolonu i rektumu. Još nisu provedena ispitivanja o utjecaju probira kolorektalnog karcinoma na incidenciju i smrtnost od kolorektalnog karcinoma KRK. Od 2003. do 2008. godine objavljeno je sedam sistematskih pregleda o značajkama performansi CT kolonografije (CTC) u usporedbi s kolonoskopijom (Sosna i sur. 2003; Halligan i sur. 2005.; Mulhall, Veerappan i Jackson 2005.; Purkayastha i sur. 2007..; Rosman i Korsten 2007.; Walleser i sur. 2007.; Whitlock i sur. 2008.). Sve meta-analize i primarna istraživanja (Reuterskiold i sur. 2006.; Arnesen i sur. 2007.; Chaparro Sanchez i sur. 2007.) evidentirala su nisku osjetljivost na male polipe koja se povećava s veličinom polipa. Incidencija neželjenih događaja bila je dosta niska u svim istraživanjima koja su procjenjivala ovaj ishod. Tri su studije također opisale prioritete bolesnika i otkrile da sudionici daju prednost CT kolonografiji pred kolonoskopijom (Jensch i sur 2008.; Roberts-Thomson i sur. 2008.). Niti jedno od ispitivanja nije uzelo u obzir moguću štetu povezanu sa zračenjem. Sva ispitivanja su zaključila kako CT nije spreman za rutinsku primjenu u kliničkoj praksi.

Prije nego što se CT kolonografija (CTC) može preporučiti za primjenu u probiru kod bolesnika srednjeg rizika, mora biti dokazano da ista ima visoku i dosljednu osjetljivost u različitim

[8] Za probir kolorektalnog karcinoma KRK EU ne preporučuje nove metode koje se testiraju. Primjenjive su točke od 6(a) do 6(b) Preporuke Vijeća od 02. prosinca 2003. (vidi Poglavlje 1.14. i Dodatak 2)

uvjetima i moraju se riješiti pitanja optimalnih tehnoloških značajki ove metode. Pitanja se tiču troškova procedure u odnosu na učinkovitost i potencijalne rizike od izlaganja zračenju (**VI – A**).

1.5.2. DNK test iz stolice

DNK testom iz stolice analizira se pristutnost rastrgnuća ili metilacije DNK u stolici. Ne postoje studije koje su vrednovale incidenciju ili smtrnost od kolorektalnog karcinoma KRK DNK testom stolice. Sustavni pregledi značajki učinkovitosti DNK testa iz stolice (Special Report Bluecross Blueshield Association: 2006.; Whitlock i sur. 2008.; Loganayagam 2008.) sadržavali su dva prospektivna istraživanja koja su procjenjivala dijagnostički učinak u populaciji srednjeg rizika (Imperiale i sur. 2004.; Ahlquist i sur. 2005.). Oba istraživanja su ustanovila kako DNK test iz stolice ima veću osjetljivost od testa Hemoocult II na uznapredovalu neoplaziju, bez smanjenja specifičnosti. Osjetljivost DNK testa iz stolice je međutim samo 50%, odnosno 20% u spomenutim istraživanjima. (Imperiale i sur. 2004.; Ahlquist i sur. 2005.).

Razvijena je nova inačica DNK testa iz stolice koja sadrži samo dva markera. Primjena samo dva markera olakšat će izvođenje testa, smanjiti troškove i omogućiti distribuciju lokalnim laboratorijima. Pri istraživanju parova ovog testa, Itzkowitz je otkrio visoku osjetljivost od 83%, ali specifičnost je bila lošija nego kod starije inačice testa na 82% (Itzkowitz i sur. 2008.).

Važno pitanje koje valja postaviti prije nego li se omogući široka implementacija DNK testa iz stolice tiče se troškova. Dva su istraživanja pokazala da probir DNK testom iz stolice po trenutnoj cijeni od otprilike 350 $ nije ekonomski isplativa opcija za probir kolorektalnog karcinoma KRK (Zauber i sur. 2007.: Parekh, Fendrick i Ladabaum 2008.). Prema jednom istraživanju, troškovi trebaju biti 6-7 puta niži prije nego li se probir DNK testom iz stolice može natjecati s drugim dostupnim probirnim testovima (Zauber i sur. 2007.).

Prva inačica DNK testa iz stolice ima bolju osjetljivost od testa Hemooccult II, dok im je specifičnost sličnih razina (**III**). Druga inačica testa pokazuje bolju osjetljivost, na račun lošije specifičnosti (**IV).** Prije nego li se DNA test iz stolice može proporučiti za probir kolorektalnog karcinoma KRK, velika multicentrična prospektivna ispitivanja u populacije sa srednjim rizikom trebaju tek potvrditi dijagnostičku preciznost DNK testa iz stolice, a troškove valja smanjiti. (**VI – D**).

1.5.3. Endoskopija videokapsulom

Kod endoskopije kapsulom, kameru veličine i u obliku tablete valja progutai radi vizualizacije gastrointestinalnog trakta. Niti jedno istraživanje nije pokazala smanjenje incidencije i smrtnosti od kolorektalnog karcinoma KRK kod endoskopije kapsulom. Dva sustavna pregleda su uspoređivala značajke uspješnosti njenog testa i one kolonoskopije i/ili CT kolonografije (Fireman i Kopelman 2007.; Tran 2007.). Nakon ovih, objavljena su još četiri istraživanja dijagnostičke preciznosti endoskopije kapsulom (Eliakim i sur. 2009.; Gay i sur. 2009:; Sieg, Friedrich i Sieg 2009.; Van Gossum i sur. 2009.). U ispitivanjima koja se nalaze u sustavnom pregledu, osjetljivost varira od 72-78%, a specifičnost od 53-78% (Eliakim i sur. 2009.; Sieg, Friedrich i Sieg 2009:; Van Gossum i sur. 2009.). Međutim, značajke testa još su uvijek lošije u usporedbi s kolonoskopijom.

Endoskopija kapsulom daje alternativu kolonoskopiji jer se pretrage mogu obaviti bez intubacije, insuflacije, boli, sedacije ili zračenja; nisu zabilježeni ozbiljniji neželjeni učinci. Ipak, podaci o preciznosti pokazuju slabiju uspješnost/učinak u usporedbi s kolonoskopijom (**III**). Potrebni su bolji rezultati dijagnostičkog učinka dobiveni velikim multicentričnim prospektivnim ispitivanjima u populacije srednjeg rizika prije nego li se endoskopija kapsulom može preporučiti za probir (**VI – A**). **Pre 1.14.**

1.6 Literatura

Ahlquist DA, Sargent DJ, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, Knigge K, Lance MP, Loprinzi CL, Burgart LJ, Allison JE, Lawson MJ, Millholland JM, Harrington JJ, Hillman SL & Devens ME (2005), Stool DNA screening for colorectal neoplasia: prospective multicenter comparison with occult blood testing, Gastroenterology, vol. 128, no. A, p. 63.

Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, Pauly MP, Shlager L, Palitz AM, Zhao WK, Schwartz JS, Ransohoff DF & Selby JV (2007), Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics, J.Natl.Cancer Inst., vol. 99, no. 19, pp. 1462-1470.

Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ & Adrain AL (1996), A comparison of fecal occult-blood tests for colorectalcancer screening, N.Engl.J.Med., vol. 334, no. 3, pp. 155-159.

Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A & von Karsa L (2010), European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition--summary document, Ann.Oncol, vol. 21, no. 3, pp. 448-458.

Arnesen RB, von BE, Adamsen S, Svendsen LB, Raaschou HO & Hansen OH (2007), Diagnostic performance of computed tomography colonography and colonoscopy: a prospective and validated analysis of 231 paired examinations, Acta Radiol., vol. 48, no. 8, pp. 831-837.

Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW & Cuzick J (2010), Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial, Lancet, vol. 375, no. 9726, pp. 1624-1633.

Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR & Rabeneck L (2009), Association of colonoscopy and death from colorectal cancer, Ann.Intern.Med., vol. 150, no. 1, pp. 1-8.

Berchi C, Bouvier V, Reaud JM & Launoy G (2004), -effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France, Health Econ., vol. 13, no. 3, pp. 227-238.

Bluecross Blueshield Association Special Report: (2006), Special report: fecal DNA analysis for colon cancer screening, Technol.Eval.Cent.Asses.Program.Exec.Summ., vol. 21, no. 6, pp. 1-2.

Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H & Sturmer T (2005), Reduction of clinically manifest colorectal cancer by endoscopic screening: empirical evaluation and comparison of screening at various ages, Eur.J.Cancer Prev., vol. 14, no. 3, pp. 231-237.

Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T & Hoffmeister M (2006), Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? Gut, vol. 55, no. 8, pp. 1145-1150.

Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L & Haug U (2010), Protection from right- and leftsided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study, J.Natl.Cancer Inst., vol. 102, no. 2, pp. 89-95.

Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Mazzotta A, Biagini M, Salvadori P & Ciatto S (1996), Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer, Br.J.Cancer, vol. 74, no. 1, pp. 141-144.

Chaparro Sanchez M, del Campo V, Mate Jimenez J, Cantero Perona J, Barbosa A, Olivares D, Khorrami S, Moreno- Otero R & Gisbert JP (2007), Computed tomography colonography compared with conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps, Gastroenterol.Hepatol., vol. 30, no. 7, pp. 375-380.

Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Coebergh JW, Damhuis RA, Faivre J, Martinez-Garcia C, Moller H, Ponz de LM, Launoy G, Raverdy N, Williams EM & Gatta G (2005), Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery, Gut, vol. 54, no. 2, pp. 268-273.

Commission of the European Communities (2008), Report from the commission to the council, the European Parliament, the European Economic and Social committee and the Committee of the Regions - Implementation of the Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC) Brussels, Report no. COM(2008) 882 final.

Council of the European Union (2003), Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC), Off J Eur Union no. L 327, pp. 34-38.

Council of the European Union (2008), Council conclusions on reducing the burden of cancer. 2876th Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs Council meeting. Luxembourg, 9-10 June 2008 Press Office of the Council of the European Union; 10 June 2008, Brussels, Belgium, Report no. 10414/08(Presse 166).

Council of the European Union (2010), Council conclusions on action against cancer. 3032nd General Affairs Council meeting. Brussels, 13 September 2010 Press Office of the Council of the European Union; Brussels, Belgium, Report no. 5021/09.

Dancourt V, Lejeune C, Lepage C, Gailliard MC, Meny B & Faivre J (2008), Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms, Eur.J.Cancer, vol. 44, no. 15, pp. 2254-2258.

Ee HC, Semmens JB & Hoffman NE (2002), Complete colonoscopy rarely misses cancer, Gastrointest.Endosc., vol. 55, no. 2, pp. 167-171.

Eliakim R, Yassin K, Niv Y, Metzger Y, Lachter J, Gal E, Sapoznikov B, Konikoff F, Leichtmann G, Fireman Z, Kopelman Y & Adler SN (2009), Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy, Endoscopy, vol. 41, no. 12, pp. 1026-1031.

European Commission (1996), European guidelines for quality assurance in breast cancer screening. Second edition. de Wolf C & Perry N (eds.) Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

European Commission (2001), European guidelines for quality assurance in mammography screening. Third edition. Perry N, de Wolf C, Tornberg S, & Schouten C (eds.) Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

European Commission (2006), European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, & von Karsa L (eds.) Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

European Commission (2008), European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening – second edition. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Wiener H, Herbert A, Daniel J, & von Karsa L (eds.) Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

European Commission (2009), Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Action Against Cancer: European Partnership Commission of the European Communities, Brussels, Report no. COM (2009) 291 final.

European Parliament (2004), European Parliament Resolution on Breast Cancer in the European Union. (2002/2279(INI)). OJ C 68 E (18 March 2004), 611-617.

European Parliament (2006), European Parliament Resolution on Breast Cancer in the Enlarged European Union. P6_TA(2006)0449.

European Parliament (2008), European Parliament resolution of 10 April on combating cancer in the enlarged European Union. P6_TA-PROV(2008)0121.

Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, Dassonville F & Bonithon-Kopp C (2004), Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study, Gastroenterology, vol. 126, no. 7, pp. 1674-1680.

Ferlay J, Parkin DM & Steliarova-Foucher E (2010), Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008, Eur J Cancer, vol. 46, no. 4, pp. 765-781.

Fireman Z & Kopelman Y (2007), The colon - the latest terrain for capsule endoscopy, Dig.Liver Dis, vol. 39, no. 10, pp. 895-899.

Gay G, Delvaux M, Frederic M & Fassler I (2009), Could the Colonic Capsule PillCam Colon Be Clinically Useful for Selecting Patients Who Deserve a Complete Colonoscopy?: Results of

Clinical Comparison With Colonoscopy in the Perspective of Colorectal Cancer Screening, Am.J.Gastroenterol.

Giordano L, Webster P, Anthony C, Szarewski A, Davies P, Arbyn M, Segnan N & Austoker J (2008), Guidance on Communication with women and health professionals involved in cervical cancer screening, in European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening - second edition., Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Wiener H, Herbert A, Daniel J, & von Karsa L (eds.), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, pp. 243-266.

Giordano L, Webster P, Segnan N & Austoker J (2006), Guidance on breast screening communication, in European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition., Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, & von Karsa L (eds.), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, pp. 379-394.

Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ & Hoff G (2003), The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50- 64 years, Scand.J.Gastroenterol., vol. 38, no. 6, pp. 635-642.

Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S, Tichet J & Launoy G (2007), Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population, Gut, vol. 56, no. 2, pp. 210-214.

Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI & Atkin W (2005), CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting, Radiology, vol. 237, no. 3, pp. 893-904.

Hanselaar AG (2002), Criteria for organized cervical screening programs. Special emphasis on The Netherlands program, Acta Cytol., vol. 46, no. 4, pp. 619-629.

Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD & Mangham CM (1996), Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer, Lancet, vol. 348, no. 9040, pp.1472-1477.

Heresbach D, Manfredi S, D'halluin PN, Bretagne JF & Branger B (2006), Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test, Eur.J.Gastroenterol.Hepatol., vol. 18, no. 4, pp. 427-433.

Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B & Watson E (2007), Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult, Cochrane.Database.Syst.Rev. no. 1, p. CD001216.

Hoepffner N, Shastri YM, Hanisch E, Rosch W, Mossner J, Caspary WF & Stein J (2006), Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study, Aliment.Pharmacol.Ther., vol. 23, no. 1, pp. 145-154.

Hoff G, Grotmol T, Skovlund E & Bretthauer M (2009), Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial, BMJ, vol. 338, p. b1846.

Hofstad B (2003), Colon Polyps: Prevalence Rates, Incidence Rates, and Growth Rates, in Colonoscopy: Principles and Practice, 1 edn, Waye J, Rex DK, & Williams CB (eds.), Blackwell Publishing Ltd., Oxford, pp. 358-376.

Huang EH, Whelan RL, Gleason NR, Maeda JS, Terry MB, Lee SW, Neugut AI & Forde KA (2001), Increased incidence of colorectal adenomas in follow-up evaluation of patients with newly diagnosed hyperplastic polyps, Surg.Endosc., vol. 15, no. 7, pp. 646-648.

Hughes K, Leggett B, Del MC, Croese J, Fairley S, Masson J, Aitken J, Clavarino A, Janda M, Stanton WR, Tong S & Newman B (2005), Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community, Aust.N.Z.J.Public Health, vol. 29, no. 4, pp. 358-364.

Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA & Ross ME (2004), Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population, N.Engl.J.Med., vol. 351, no. 26, pp. 2704-2714.

Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD & Ransohoff DF (2002), Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age, N.Engl.J.Med., vol. 346, no. 23, pp. 1781-1785.

Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L, Durkee K, Millholland J, Rabeneck L, Schroy PC, III, Sontag S, Johnson D, Markowitz S, Paszat L & Berger BM (2008), A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection, Am.J.Gastroenterol., vol. 103, no. 11, pp. 2862-2870.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T & Thun MJ (2008), Cancer statistics, 2008, CA Cancer J.Clin., vol. 58, no. 2, pp. 71-96.

Jensch S, de Vries AH, Peringa J, Bipat S, Dekker E, Baak LC, Bartelsman JF, Heutinck A, Montauban van Swijndregt AD & Stoker J (2008), CT colonography with limited bowel preparation: performance characteristics in an increased-risk population, Radiology, vol. 247, no. 1, pp. 122-132.

Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE & Rex DK (2009), Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality, Clin.Gastroenterol.Hepatol., vol. 7, no. 7, pp. 770-775.

Kavanagh AM, Giovannucci EL, Fuchs CS & Colditz GA (1998), Screening endoscopy and risk of colorectal cancer in United States men, Cancer Causes Control, vol. 9, no. 4, pp. 455-462.

Kerr J, Day P, Broadstock M, Weir R & Bidwell S (2007), Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer, N.Z.Med.J., vol. 120, no. 1258, p. U2629.

Kim DH, Lee SY, Choi KS, Lee HJ, Park SC, Kim J, Han CJ & Kim YC (2007), The usefulness of colonoscopy as a screening test for detecting colorectal polyps, Hepatogastroenterology, vol. 54, no. 80, pp. 2240-2242.

Ko CW, Dominitz JA & Nguyen TD (2003), Fecal occult blood testing in a general medical clinic: comparison between guaiac-based and immunochemical-based tests, Am.J.Med., vol. 115, no. 2, pp. 111-114.

Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD & Sondergaard O (1996), Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test, Lancet, vol. 348, no. 9040, pp. 1467-1471.

Ladabaum U, Chopra CL, Huang G, Scheiman JM, Chernew ME & Fendrick AM (2001), Aspirin as an adjunct to screening for prevention of sporadic colorectal cancer. A cost-effectiveness analysis, Ann.Intern.Med., vol. 135, no. 9, pp. 769-781.

Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, Bejean S, Bonithon-Kopp C & Faivre J (2004), Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer, Int.J.Technol.Assess.Health Care, vol. 20, no. 4, pp. 434-439.

Li S, Wang H, Hu J, Li N, Liu Y, Wu Z, Zheng Y, Wang H, Wu K, Ye H & Rao J (2006), New immunochemical fecal occult blood test with two-consecutive stool sample testing is a cost-effective approach for colon cancer screening: results of a prospective multicenter study in Chinese patients, Int.J.Cancer, vol. 118, no. 12, pp. 3078-3083.

Lieberman DA & Weiss DG (2001), One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon, N.Engl.J.Med., vol. 345, no. 8, pp. 555-560.

Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H & Chejfec G (2000), Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380, N.Engl.J.Med., vol. 343, no. 3, pp. 162-168.

Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, Schnell TG, Chejfec G, Campbell DR, Kidao J, Bond JH, Nelson DB, Triadafilopoulos G, Ramirez FC, Collins JF, Johnston TK, McQuaid KR, Garewal H, Sampliner RE, Esquivel R & Robertson D (2007), Five-year colon surveillance after screening colonoscopy, Gastroenterology, vol. 133, no. 4, pp. 1077-1085.

Lindholm E, Brevinge H & Haglind E (2008), Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer, Br.J.Surg., vol. 95, no. 8, pp. 1029-1036.

Loganayagam A (2008), Faecal screening of colorectal cancer, Int.J.Clin.Pract., vol. 62, no. 3, pp. 454-459.

Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM & Ederer F (1993), Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study, N.Engl.J.Med., vol. 328, no. 19, pp. 1365-1371.

Mandel JS, Church TR, Ederer F & Bond JH (1999), Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood, J.Natl.Cancer Inst., vol. 91, no. 5, pp. 434-437.

Morson BC (1984), The evolution of colorectal carcinoma, Clin.Radiol., vol. 35, no. 6, pp. 425-431.

Mulhall BP, Veerappan GR & Jackson JL (2005), Meta-analysis: computed tomographic colonography, Ann.Intern.Med., vol. 142, no. 8, pp. 635-650.

Muller AD & Sonnenberg A (1995), Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans, Arch.Intern.Med., vol. 155, no. 16, pp. 1741-1748.

Muto T, Bussey HJ & Morson BC (1975), The evolution of cancer of the colon and rectum, Cancer, vol. 36, no. 6, pp. 2251-2270.

Nakajima M, Saito H, Soma Y, Sobue T, Tanaka M & Munakata A (2003), Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test: a case-control study, Br.J.Cancer, vol. 89, no. 1, pp. 23-28.

Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS & Marcus PM (1992), Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality, J.Natl.Cancer Inst., vol. 84, no. 20, pp. 1572-1575.

Pabby A, Suneja A, Heeren T & Farraye FA (2005), Flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening in the elderly, Dig.Dis Sci., vol. 50, no. 11, pp. 2147-2152.

Parekh M, Fendrick AM & Ladabaum U (2008), As tests evolve and costs of cancer care rise: reappraising stoolbased screening for colorectal neoplasia, Aliment.Pharmacol.Ther., vol. 27, no. 8, pp. 697-712.

Perry N, Broeders M, de Wolf C., Tornberg S, Holland R & von Karsa L. (2008), European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition - summary document, Ann.Oncol, vol. 19, no. 4, pp. 614-622.

Pickhardt PJ, Hassan C, Laghi A, Zullo A, Kim DH & Morini S (2007), Cost-effectiveness of colorectal cancer screening with computed tomography colonography: the impact of not reporting diminutive lesions, Cancer, vol. 109, no. 11, pp. 2213-2221.

Pignone M, Saha S, Hoerger T & Mandelblatt J (2002a), Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force, Ann.Intern.Med., vol. 137, no. 2, pp. 96- 104.

Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO & Lohr KN (2002b), Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force, Ann.Intern.Med., vol. 137, no. 2, pp.
132-141.

Platell CF, Philpott G & Olynyk JK (2002), Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal neoplasia in average-risk people: evaluation of a five-year rescreening interval, Med.J.Aust., vol. 176, no. 8, pp. 371-373.

Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED, Fogel R, Gelmann EP, Gilbert F, Hasson MA, Hayes RB, Johnson CC, Mandel JS, Oberman A, O'Brien B, Oken MM, Rafla S, Reding D, Rutt W, Weissfeld JL, Yokochi L & Gohagan JK (2000), Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, Control Clin.Trials, vol. 21, no. 6 Suppl, pp. 273S-309S.

Purkayastha S, Athanasiou T, Tekkis PP, Constantinides V, Teare J & Darzi AW (2007), Magnetic resonance colonography vs computed tomography colonography for the diagnosis of colorectal cancer: an indirect comparison, Colorectal Dis., vol. 9, no. 2, pp. 100-111.

Rainis T, Keren D, Goldstein O, Stermer E & Lavy A (2007), Diagnostic yield and safety of colonoscopy in Israeli patients in an open access referral system, J.Clin.Gastroenterol., vol. 41, no. 4, pp. 394-399.

Rasmussen M, Fenger C & Kronborg O (2003), Diagnostic yield in a biennial Hemoccult-II screening program compared to a once-only screening with flexible sigmoidoscopy and Hemoccult-II, Scand.J.Gastroenterol., vol. 38, no. 1, pp. 114-118.

Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C & Jorgensen OD (1999), Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study, Scand.J.Gastroenterol., vol. 34, no. 1, pp. 73-78.

Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J, Nowacki MP & Butruk E (2006), Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia, N.Engl.J.Med., vol. 355, no. 18, pp. 1863-1872.

Reuterskiold MH, Lasson A, Svensson E, Kilander A, Stotzer PO & Hellstrom M (2006), Diagnostic performance of computed tomography colonography in symptomatic patients and in patients with increased risk for colorectal disease, Acta Radiol., vol. 47, no. 9, pp. 888-898.

Rex DK, Cummings OW, Helper DJ, Nowak TV, McGill JM, Chiao GZ, Kwo PY, Gottlieb KT, Ikenberry SO, Gress FG, Lehman GA & Born LJ (1996), 5-year incidence of adenomas after

negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons [see comment], Gastroenterology, vol. 111, no. 5, pp. 1178-1181.

Roberts-Thomson IC, Tucker GR, Hewett PJ, Cheung P, Sebben RA, Khoo EE, Marker JD & Clapton WK (2008), Single-center study comparing computed tomography colonography with conventional colonoscopy, World J.Gastroenterol., vol. 14, no. 3, pp. 469-473.

Rosman AS & Korsten MA (2007), Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy, Am.J.Med., vol. 120, no. 3, pp. 203-210.

Rozen P, Knaani J & Samuel Z (2000), Comparative screening with a sensitive guaiac and specific immunochemical occult blood test in an endoscopic study, Cancer, vol. 89, no. 1, pp. 46-52.

Rundle AG, Lebwohl B, Vogel R, Levine S & Neugut AI (2008), Colonoscopic screening in average-risk individuals ages 40 to 49 vs 50 to 59 years, Gastroenterology, vol. 134, no. 5, pp. 1311-1315.

Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, Aisawa T & Yoshida Y (1995), Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study, Int.J.Cancer, vol. 61, no. 4, pp. 465-469.

Saito H, Soma Y, Nakajima M, Koeda J, Kawaguchi H, Kakizaki R, Chiba R, Aisawa T & Munakata A (2000), A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test, Oncol Rep., vol. 7, no. 4, pp. 815-819.

Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Bresalier RS, Church T, Prorok P & Gohagan JK (2003), Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination, JAMA, vol. 290, no. 1, pp. 41-48.

Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, Kikendall JW, Kim HM, Weiss DG, Emory T, Schatzkin A & Lieberman D (2005), Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia, N.Engl.J.Med., vol. 352, no. 20, pp. 2061-2068.

Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM & Hardcastle JD (2002), Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial, Gut, vol. 50, no. 6, pp. 840-844.

Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, DiPlacido R, Ferrari A, Ferraris R, Ferrero F, Fracchia M, Gasperoni S, Malfitana G, Recchia S, Risio M, Rizzetto M, Saracco G, Spandre M, Turco D, Turco P & Zappa M (2005), Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates, J.Natl.Cancer Inst., vol. 97, no. 5, pp. 347-357.

Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C, Ferraris R, Gasperoni S, Penna A, Risio M, Rossini FP, Sciallero S, Zappa M & Atkin WS (2002), Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"--SCORE, J.Natl.Cancer Inst., vol. 94, no. 23, pp. 1763-1772.

Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, Ederle A, Fantin A, Ferrari A, Fracchia M, Ferrero F, Gasperoni S, Recchia S, Risio M, Rubeca T, Saracco G & Zappa M (2007), Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening, Gastroenterology, vol. 132, no. 7, pp. 2304-2312.

Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr. & Weiss NS (1992), A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer, N.Engl.J.Med., vol. 326, no. 10, pp. 653-657.

Sieg A & Brenner H (2007), Cost-saving analysis of screening colonoscopy in Germany, Z.Gastroenterol., vol. 45, no. 9, pp. 945-951.

Sieg A, Friedrich K & Sieg U (2009), Is PillCam COLON capsule endoscopy ready for colorectal cancer screening? A prospective feasibility study in a community gastroenterology practice, Am.J.Gastroenterol., vol. 104, no. 4, pp. 848-854.

Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE & Bernstein CN (2006), Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies, JAMA, vol. 295, no. 20, pp. 2366-2373.

Smith A, Young GP, Cole SR & Bampton P (2006), Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia, Cancer, vol. 107, no. 9, pp. 2152-2159.

Song K, Fendrick AM & Ladabaum U (2004), Fecal DNA testing compared with conventional colorectal cancer screening methods: a decision analysis, Gastroenterology, vol. 126, no. 5, pp. 1270-1279.

Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP & Raptopoulos V (2003), CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis, AJR Am.J.Roentgenol., vol. 181, no. 6, pp. 1593-1598.

Tappenden P, Chilcott J, Eggington S, Patnick J, Sakai H & Karnon J (2007), Option appraisal of population-based colorectal cancer screening programmes in England, Gut, vol. 56, no. 5, pp. 677-684.

Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM & Vatn MH (1999), Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I, Scand.J Gastroenterol., vol. 34, no. 4, pp. 414-420.

Tran K (2007), Capsule colonoscopy: PillCam Colon, Issues Emerg.Health Technol. no. 106, pp. 1-4.

UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators (2002), Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial, Lancet, vol. 359, no. 9314, pp. 1291-1300.

Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I, Carretero C, Gay G, Delvaux M, Lapalus MG, Ponchon T, Neuhaus H, Philipper M, Costamagna G, Riccioni ME, Spada C, Petruzziello L, Fraser C, Postgate A, Fitzpatrick A, Hagenmuller F, Keuchel M, Schoofs N & Deviere J (2009), Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer, N.Engl.J.Med., vol. 361, no. 3, pp. 264-270.

van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB & Dekker E (2008), Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population, Gastroenterology, vol. 135, no. 1, pp. 82-90.

Vijan S, Hwang I, Inadomi J, Wong RK, Choi JR, Napierkowski J, Koff JM & Pickhardt PJ (2007), The costeffectiveness of CT colonography in screening for colorectal neoplasia, Am.J.Gastroenterol., vol. 102, no. 2, pp. 380-390.

von Karsa L (1995), Mammographie Screening - umfassendes, populationsbezogenes Qualitatsmanagement ist hier gefragt! Mammography screening – comprehensive, population-based quality assurance is required!, Zeitschrift fur Allgemeinmedizin, vol. 71, pp. 1863-1867.

von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, Segnan N, Castillo-Beltran M, Boniol M, Ferlay J, Hery C, Sauvaget C, Voti L & Autier P (2008), Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening - First Report European Commission, Luxembourg, von Karsa L, Lignini TA, Patnick J, Lambert R & Sauvaget C (2010), The dimensions of the CRC problem, Best Pract.Res.Clin Gastroenterol., vol. 24, no. 4, pp. 381-396.

Walleser S, Griffiths A, Lord SJ, Howard K, Solomon MJ & Gebski V (2007), What is the value of computered tomography colonography in patients screening positive for fecal occult blood? A systematic review and economic evaluation, Clin.Gastroenterol.Hepatol., vol. 5, no. 12, pp. 1439-1446.

Walsh JM & Terdiman JP (2003), Colorectal cancer screening: scientific review, JAMA, vol. 289, no. 10, pp. 1288-1296.

Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL & Fu R (2008), Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force, Ann.Intern.Med., vol. 149, no. 9, pp. 638-658.

Whynes DK (2004), Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer: evidence from the Nottingham faecal occult blood trial, J.Med.Screen., vol. 11, no. 1, pp. 11-15.

Wilson JMG & Jungner G (1968), Principles and practice of screening for disease WHO, Geneva, Switzerland, Report no. 34. http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf

Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, Van AR, Brown-Davis C, Marciniak DA & Mayer RJ (1997), Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale, Gastroenterology, vol. 112, no. 2, pp. 594-642.

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH & Panish JF (1993), Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup, N.Engl.J.Med., vol. 329, no. 27, pp. 1977-1981.

Wong BC, Wong WM, Cheung KL, Tong TS, Rozen P, Young GP, Chu KW, Ho J, Law WL, Tung HM, Lai KC, Hu WH, Chan CK & Lam SK (2003), A sensitive guaiac faecal occult blood test is less useful than an immunochemical test for colorectal cancer screening in a Chinese population, Aliment.Pharmacol.Ther., vol. 18, no. 9, pp. 941-946.

Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Watabe H, Okamoto M, Kawabe T, Wada R, Doi H & Omata M (2004), Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese, Gut, vol. 53, no. 4, pp. 568-572.

Zappa M, Castiglione G, Paci E, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, Crocetti E & Ciatto S (2001), Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the District of Florence experience, Int.J.Cancer, vol. 92, no. 1, pp. 151-154.

Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut J, Knudsen AB, van Ballegooijen M & Kuntz KM (2007), Costeffectiveness of DNA stool testing to screen for colorectal cancer: Report to AHRQ and CMS from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) for MISCAN and SimCRC Models

Zheng S, Chen K, Liu X, Ma X, Yu H, Chen K, Yao K, Zhou L, Wang L, Qiu P, Deng Y & Zhang S (2003), Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer, Dis.Colon Rectum, vol. 46, no. 1, pp. 51-58.

2 Organizacija

Autori
Nea Malila
Carlo Senore
Paola Armaroli

Autori
Nea Malila, Italija
Carlo Senore, Italija
Paola Armaroli, Italija

Suradnici
Josep Espinas Pinol, Španjolska

Recenzenti
Sven Tornberg, Švedska
Maja Zakelj, Slovenija

Zahvale
Zahvaljujemo na komentarima i prijedlozima dobivenim tijekom konzultacija Europske mreže za borbu protiv raka.

Vodeći principi za organizaciju programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva

1. Program ranog otkrivanja raka debelog crijeva je multidisciplinarni pothvat. Cilj mu je smanjiti smrtnost, a možda i incidenciju kolorektalnog karcinoma bez neželjenih učinaka na zdravstveni status onih koji sudjeluju u probiru. Učinkovitost je funkcija kvalitete pojedinih komponenti procesa.

2. Pružanje usluge mora opravdavati vrijednosti i zahtjeve pojedinaca kao i javnozdravstvenu perspektivu.

3. Javnozdravstvena perspektiva kod planiranja i pružanja usluga probira zahtijeva obavezu osiguranja jednakosti pristupa i održivosti programa tijekom vremena.

4. Uzimanje u obzir zahtjeve pojedinca obvezuje promicanje informiranog sudjelovanja i pružanja visoko kvalitetne, sigurne usluge.

5. Provedba zahtijeva mnogo više nego samu provedbu probirnog testa i upućivanje pojedinaca na daljnju procjenu kada je to indicirano. Moraju se također razviti specifični protokoli za identifikaciju te nakon toga pozivanje ciljne populacije. Protokoli su također potrebni radi ophođenja s bolesnicima kod dijagnostike, liječenja, faza nadzora kako bi se osiguralo da svaki pojedinac ima pravovremeni pristup prikladnoj dijagnostici i mogućnostima liječenja.

6. Nužno je osigurati potpuno i precizno bilježenje svih važnih podataka o svakom pojedincu i svakom provedenom testu, uključujući rezultate testiranja, donesene posljedične odluke, postupke dijagnostike i liječenja te posljedični ishod, uključujući uzrok smrti. Ovaj proces praćenja je od ključne važnosti.

7. Osiguranje kvalitete koje se zahtijeva za probir također bi trebalo unaprijediti kvalitetu usluga koje se pružaju bolesnicima sa simptomima.

8. Prikladna politička i financijska potpora od ključne su važnosti za uspješnu provedbu bilo kojeg programa probira.

Preporuke i zaključci[1]

Organizirani i neorganizirani probir

2.1 Kako bi maksimalno povećali učinak intervencije i osigurali visok obuhvat i jednakost pristupa, treba provoditi samo organizirani probir, za razliku od pronalaženja slučajeva ili oportunističkog probira jer je jedino kod organiziranih programa moguće odgovarajuće osiguranje kvalitete. **(III)**.[Dio 2.2.1; 2.2.2; 2.2.3]

2.2 Pri organizaciji programa probira, valja razmotriti nekoliko važnih čimbenika: pravni okvir, dostupnost i preciznost epidemioloških i demografskih podataka, dostupnost usluga za dijagnostiku i liječenje s osiguranjem kvalitete, napore na području promocije, radnu vezu s lokalnim registrima za rak te praćenje uzroka smrti na individualnoj razini. **(VI – A)**. [Dio2.2.3]

Provedba programa probira

2.3 Za potrebe probira treba koristiti populacijski registar, a ukoliko on još nije dostupan, kombinaciju najpreciznijih i najnovijih podataka o ciljnoj populaciji **(VI – A).** [Dio2.3.1]

2.4 Ukoliko politika probira dopušta isključenje, treba navesti točnu definiciju kriterija. Isključenje iz probira treba pažljivo i rutinski pratiti za prikladnost i kvalitetu **(VI – A)**. [Dio 2.3.3.1]

2.5 U odsustvu nasljednog sindroma, osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom ne treba isključiti iz programa probira na KRK **(III – B).** [Dio 2.3.1.2]

2.6 Osobe koje pripadaju obiteljima s nasljednim sindromima, otkrivene u probiru treba uputiti u posebne programe nadzora ili klinike za obiteljsko liječenje raka, ukoliko su dostupne **(III – B).** [Dio 2.3.1.2]

Sudjelovanje u probiru

2.7 Pristup probiru i bilo kojoj procjeni tijekom praćenja za osobe s abnormalnim rezultatima testiranja ne bi trebali biti ograničeni financijskim preprekama. U principu bi probir trebao biti besplatan za sudionike. **(I-A).** [Dio 2.4.2.1]

2.8 U organiziranom programu, treba koristiti osobna pozivna pisma, po mogućnosti potpisana od liječnika opće medicine. Pismo koje sadrži podsjetnik poslan svim osobama koje se nisu odazvale, povećat će stopu odaziva te se stoga preporučuje (također vidi poglavlje 10, Prep. 10.7) **(I-A).** [Dio 2.4.3.1]

2.9 Iako učinkovitiji od drugih načina podsjetnika, podsjećanje telefonom možda i nije najekonomičnije (vidi također poglavlje 10, Prep. 10.8) **(I – B).** [Dio2.4.3.2; 10.4.1.2]

---

[1] **Dio** (u eksponentu) navedena nakon svake preporuke na popisu upućuje čitatelja na dio/dijelove Smjernica koji se odnosi na određenu preporuku.
Prep (u eksponentu) navedena tijekom poglavlja odnosi se na broj preporuke o kojoj je riječ u prethodnom tekstu.

2.10 Pružanje informacija nužno je kako bi se sudionicima probira omogućilo donošenje informirane odluke, ali nije dostatno kako bi poboljšalo odaziv. Valja provoditi organizacijske mjere koje će osobama omogućiti pristupanje probiru. **(I – A).** [Dio 2.4.3.3.1]

2.11 Pružatelji primarne zdravstvene skrbi trebali bi biti uključeni u proces pružanja informacija osobama koje su pozvane na probir (vidi također pogl. 10, Prep. 10.6) **(II – A).** [Dio 2.4.3.4; 2.4.3.4.1; 10.4.1.1]

2.12 Liječnici opće prakse ili obiteljski liječnici (ili liječnici primarne zdravstvene skrbi tamo gdje preventivne usluge nisu primarno utemeljene na liječnicima primarne skrbi), trebali bi biti uključeni u provedbu organiziranih programa. **(I – A).** [Dio2.4.3.4.2]

2.13 Smanjenje organizacijskih prepreka do liječničkog savjeta trebao bi biti prioritet za intervencije usmjerene na promociju uključivanja liječnika opće medicine u organizirane programe probira **(I – B).** [Dio 2.4.3.4.2]

Protokol testiranja

2.14 Za programe probira koji se temelje na TOKS, odabir testa trebao bi biti takav da se maksimalno omogući njegova dostupnost ciljanoj populaciji **(II – A).** [Dio 2.5.1.1]

2.15 Slanje testova na TOKS poštom može biti dobra opcija, uzimajući u obzir probleme provedivosti (kao što su primjerice pouzdanost sustava pošte i karakteristike testa) kao i faktore koji mogu utjecati na ekonomičnost (kao što je očekivani učinak na stopu odaziva) (vidi također pogl. 10, Prep. 10.9) **(II – B).** [Dio 2.5.1.1; 10.4.1.3]

2.16 Uz test se mogu dati i jednostavne upute (vidi također pogl. 10, Prep. 10.10) **(V–A)** .[Dio2.5.1.1; 10.4.1.3]

2.17 Kako bismo povećali pridržavanje preporuka, preferira se postupak testiranja koji zahtijeva nikakva ili tek manja ograničenja prehrane **(I – A).**[Dio 2.5.1.2]

2.18 Trebala bi se provesti sustavna provjera (ako je moguće automatska) protokola kako bi se osiguralo ispravno otkrivanje rezultata testiranja osobe koja je pristupila probiru te prepoznavanje nepotpunih ili pogrešnih podataka **(VI – A).** [Dio 2.5.1.3]

2.19 Trebaju postojati protokoli za osiguravanje standardizirane i pouzdane klasifikacije rezultata testiranja **(VI – A).** [Dio 2.5.1.3]

2.20 Priprema crijeva za probirnu sigmoidoskopiju trebala bi se po mogućnosti obaviti u jednom postupku. U obzir treba uzeti kulturološke čimbenike te treba napraviti procjenu preferencija populacije. **(II – B).** [Dio2.5.2.2]

2.21 Za probirnu sigmoidoskopiju trebalo bi biti dostupno nekoliko pružatelja ove usluge koji se nalaze u blizini ciljne populacije. Organizacijske opcije uključuju mogućnost primjene klistira u

endoskopskoj jedinici. Jasne i jednostavne upute trebale bi biti osigurane uz pripremu **(II – B)**. **Dio 2.5.2.2**

2.22 Do danas niti jedan način pripreme crijeva za kolonoskopiju nije se pokazao kao dosljedno superioran nad drugima u smislu učinkovitosti i sigurnosti **(I)** iako tolerancija na natrijev fosfat može biti bolja te se pokazalo da se bolji rezultati dobiju ako se priprema crijeva provodi u dva koraka (večer prije i ujutro prije postupka) **(II)**. Stoga se preporučuje postojanje protokola za čišćenje kolona te njihovu učinkovitost valja kontinuirano pratiti (vidi pogl. 5, Prep. 5.22) **(VI – A)**. **Dio 2.5.2.3; 5.3.3**

2.23 Za kolonoskopiju nekoliko pružatelja ove usluge treba biti dostupno blizu ciljne populacije. Jasne i precizne upute trebale bi biti dane kod pripreme **(VI – B)**. **Dio2.5.2.2.; 2.5.2.3**

Zbrinjavanje osoba s pozitivnim rezultatima i sigurnosti mehanizama

2.24 Kako bismo osigurali pravovremenu i prikladnu procjenu, treba provoditi aktivno praćenje osoba s abnormalnim nalazom probirnog testa koristeći podsjetnike i kompjuterske sustave za upravljanje pronalaska i praćenja ovih bolesnika **(II – A)**. **Dio 2.5.3**

2.25 Trošak naplaćen sudioniku probira koji je podvrgnut procjeni trebao bi biti što je niži mogući kako bi se promovirala jednakost pristupa. **(II – A)**. **Dio 2.5.3**

Politika probira unutar zdravstvenog sustava

2.26 Raspored probira prema dobi i spolu zaslužuje pomnu pažnju kod planiranja (dizajniranja) i provedbe intervencija probira. **(III – C)**. **Dio 2.6.3.1**

2.27 Troškovi organizacije (uključujući infrastrukturu, informacijsku tehnologiju, promociju probira i edukaciju te osiguranje kvalitete), pojava neželjenih posljedica i vjerojatnost da će bolesnici zaista dovršiti testove koji su potrebni u bilo kojoj danoj strategiji predstavljaju dodatne važne čimbenike koje treba uzeti u obzir kod dizajna i provedbe intervencija probira i odabira strategije probira **(III – A)**. **Dio 2.6.1-3; 2.6.3.2-5**

Razdoblje provedbe (po-koracima)

2.28 U idealnom slučaju, bilo koji novi program ranog otkrivanja treba provoditi uporabom randomizacije na individualnoj razini u probirnu i kontrolnu skupinu u stadiju u kojem resursi i praktična ograničenja onemogućuju potpunu pokrivenost ciljne populacije **(VI – A)**. **Dio 2.6.4**

Prikupljanje podataka i praćenje

2.29 Kako bi mogli procjenjivati učinkovitost probira, podaci moraju biti vezani na individualnoj razini s nekoliko vanjskih izvora podataka, uključujući populacijske registre, registre raka ili registre patologije te registre uzroka smrti ciljne populacije. Stoga, treba biti organizirana pravna autorizacija kada se počinje s programom probira kako bi bili kadri provesti evaluaciju programa gore navedenim podacima praćenja. **(VI – A)**. **Dio 2.6.5.1; 2.6.5.2**

2.1 Uvod

Nacionalni i organizirani populacijski programi probira postoje od ranih 1960-ih kada je prvi puta uveden probir na rak vrata maternice u Finskoj. Ustvari, koncept organiziranog probira u velikom je dijelu izgrađen upravo na ovom iskustvu. Učinkovitost programa može se mjeriti smanjenjem smrtnosti od raka određenog sijela, a ovo ovisi o rasponu organizacije, odnosno, o tome koliko dobro se mogu povezati različiti činitelji procesa probira. Ovi činitelji uključuju identifikaciju ciljne populacije, provedbu testa i dijagnostiku i liječenje onih kojima je potrebna daljnja procjena ili liječenje nakon primarnog probirnog testa (Laara, Day i Hakama 1987.; Quinn i sur.1999).

Učinkovitost probira, s obzirom na njegov učinak na mortalitet (smrtnost) i incidenciju (pojavnost) KRK, funkcija je kvalitete pojedinih komponenti procesa, od organizacije i administracije do procjene, liječenja i praćenja lezija otkrivenih probirom.

Ključno za uspjeh programa probira je da se osobe ciljne populacije doista podvrgnu probiru. Stopa odaziva je kritična determinanta učinka na probir te na smanjenje incidencije i smrtnosti od KRK na razini populacije. U novim programima probira jednakost pristupa probiru jednako je važan izazov kao i visok odaziv. Razumijevanje razloga nesudjelovanja pomaže u fazi planiranja kada se razmatraju činitelji koji bi trebali biti uzeti u obzir kod dizajniranja programa probira.

Izražena je zabrinutost radi potencijalnog sukoba zagovaranja visoke stope odaziva i namjere promoviranja informiranog odaziva odnosno, omogućavanje osoba da donesu informiranu odluku o tome hoće li pristupiti probiru ili ne. Svrha probira trebala bi biti na dobrobit čitave zajednice, istovremeno poštujući autonomiju pojedinca koja uključuje pravo odbiti probir. Intervencije ciljane na povećanje odaziva trebale bi identificirati načine da se smanje prepreke sudjelovanja među onima koji razumiju moguće dobrobiti, ograničenja i štete.

2.2 Organizirani i neorganizirani probir

Specifična politika programa probira određuje ciljanu dob i spol te moguće i geografsko područje, probirni test i interval probira, daljnju dijagnostiku i liječenje onih kojima je ono potrebno.

Provedba populacijskog programa probira karakterizirana je definicijom specifične populacije (prema ciljanoj dobi i geografskom području) s aktivnim pozivanjem ispitanika koji zadovoljavaju kriterijima uključivanja slijedeći eksplicitan i unaprijed određen protokol kojim se određuje planirani interval probira, kao i postupci testiranja i procjene. Probirni testovi i relevantne procjene obično su besplatne za ciljanu populaciju u ovom kontekstu.

Ova politika može se provoditi u različitim organizacijskim kontekstima, ali u svim opcijama potreban je predefinirani organizirani protokol koji u obzir uzima cjelokupni proces.

2.2.1 Oportunistički probir ili otkrivanje slučajeva

Pronalaženje slučajeva (tj. novooboljelih osoba) može se dogoditi i izvan okvira organiziranog programa i u tom slučaju ovo se naziva oportunističkim probirom. Ovaj tip probira može biti rezultat bolesnikova zahtjeva ili preporuke dane tijekom rutinske medicinske konzultacije za nepovezana stanja, ili na temelju mogućeg povećanog rizika od kolorektalnog karcinoma (obiteljska anamneza ili drugi rizični faktori). Oportunistički probir manje je učinkovit i skuplji u smislu resursa i štete, te stoga nije preporučena alternativa organiziranom probiru.

2.2.2 Usporedba obuhvata i učinkovitosti

Dvije presječne studije ocijenile su povećanje obuhvata (17% i 23%) koje je rezultiralo uvođenjem organiziranog probira na rak vrata maternice naspram prethodno postojećim oportunističkim pristupima (Ronco i sur. 1997.; Bos i sur. 1998.). Oboje u Ujedinjenom Kraljevstvu i Norveškoj uvođenje organiziranog programa probira bilo je povezano sa smanjenjem stope incidencije invazivnog raka vrata maternice i povećanjem obuhvata ciljne populacije, u usporedbi s periodom prije početka programa kada su oportunistički probiri već bili prošireni (Quinn i sur 1999.; Nygard, Skare i Thoresen 2002.). Smanjenje stope incidencije invazivnog karcinoma vrata maternice kod žena koje su prošle organizirani probir u usporedbi s oportunističkim probirom također je primijećeno u kohortnom istraživanju (Lynge i sur. 2006.) i istraživanju parova (Nieminen i sur. 1999.). Smanjenje incidencije invazivnog karcinoma vrata maternice od 20% primijećeno je u Torinu, Italiji među ženama pozvanima u organizirani program, u usporedbi s onima koje nisu pozvane, nakon uvođenja organiziranog programa na području u kojem je već bio uspostavljen prošireni oportunistički probir (Ronco i sur. 2005.).

Slični rezultati izviješteni su i u istraživanjima provedenim u kontekstu probira na rak dojke. Organizirani probir može osigurati bolji obuhvat teško dostupnih populacija kao što ukazuje nedavno provedena anketa: u usporedbi sa ženama koje su se podvrgle oportunističkom probiru, sudionici organiziranog programa vjerojatnije nikada ranije nisu pristupili probiru, pokazivali su tendenciju ignorirati učinkovitost probira i bili su u riziku napuštanja probira kao rezultat manje pozitivnih stavova prema prevenciji (Chamot, Charvet i Perneger 2007.). Nedavno istraživanje parova provedeno u Italiji pokazalo je da je uvođenje programa probira na rak dojke povezano sa smanjenjem smrtnosti od raka dojke koje je moguće pripisati dodatnom učinku organiziranih probira izvan okvira spontane mamografske aktivnosti. U usporedbi s osobama koje još nisu bile pozvane, kod žena koje su bile pozvane u organizirani probir pokazalo se 25%-tno (OR: 0.75; 95% CI: 0.62–.92) smanjenje rizika smrti od raka dojke (Puliti i sur. 2008.).

Podaci dostupni iz istraživanja provedenih u kontekstu probira na KRK ukazuju da uvođenje organiziranih programa može imati sličan učinak, barem na obuhvat ciljne populacije. Nacionalna opažajna telefonska anketa provedena u Francuskoj (Eisinger i sur. 2008.) pokazala je da je veće pridržavanje sa smanjenim nejednakostima u distribuciji kroz sve socijalne skupine postignuto u geografskim područjima u kojima su probir na KRK organizirala tijela zdravstvene uprave.

2.2.3 Preduvjeti za organizirani program ranog otkrivanja raka debelog crijeva

Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC) definirala je organizirani program probira kao program koji ima sljedeće karakteristike: 1) eksplicitnu politiku s definiranim dobnim skupinama, metodom i intervalom probira; 2) definiranu ciljnu populaciju; 3) upravljački tim odgovoran za provedbu programa; 4) tim zdravstvene skrbi za odlučivanje i skrb; 5) strukturu osiguranja kvalitete; i 6) metodu identifikacije pojave karcinoma i smrti u populaciji (IARC 2005.).

Kod organizacije novog programa probira valja razmotriti sljedeće ključne čimbenike:

1. pravni okvir identifikacije i praćenja populacije;
2. dostupnost i preciznost potrebnih epidemioloških podataka na kojima se temelji odluka o početku probira;
3. dostupnost i pristup nužnim demografskim podacima kako bi se identificirala ciljana populacija i uspostavio sustav poziva;
4. dostupnost i pristup uslugama dijagnostike i liječenja kolorektalnog karcinoma i njegovih prekursora uz osiguranje kvalitete;
5. promidžbeni napori za ohrabrivanje sudjelovanja u programu;
6. radna povezanost s lokalnim registrima raka[2] ukoliko je dostupan, a registar uzroka smrti i održavanje populacijskih registara i registara probira kako bi u program uključili prilagodbe i osigurali evaluaciju učinaka i praćenje uzroka smrti na individualnoj razini.

Ovi činitelji utječu na evaluaciju ishoda i interpretaciju rezultata cjelokupnog programa probira te stoga treba pilotirati provodljivost učinkovito upravljanog programa ili ga treba postupno izgraditi u fazi u kojoj resursi i praktična ograničenja onemogućavaju punu pokrivenost populacije. Prepoznato je da se kontekst i logistika programa probira razlikuju od države do države i čak od regije do regije. Primjerice, prethodno postojanje populacijskih registara pomaže u slanju osobnih poziva, dok nedostatak populacijskog registra može podržati regrutiranje otvorenim pozivima. Mnoge od ovih kontekstualnih razlika objasnit će razlike ishoda. Kod oportunističkih programa probira ili otkrivanja slučajeva, prethodno spomenuti činitelji su previdjeti i evaluacija dobrobiti i moguće štete neće biti moguća. Nedostaci također uključuju mnoge nepotrebne probire po pojedincu i nizak obuhvat cijele ciljne populacije, dovodeći do niskog učinka na javnozdravstvenoj razini. U usporedbi s oportunističkim probirom, organizirani probir omogućava usmjeravanje veće pažnje na kvalitetu procesa probira uključujući praćenje sudionika (Miles i sur. 2004.). Posljedično, organizirani probir daje veću zaštitu od štete od probira, uključujući prekomjerni probir, lošu kvalitetu i komplikacije probira, uključujući loše praćenje sudionika čiji su rezultati probirnih testova pozitivni.

Sažetak dokaza

- Organizirani programi probira postižu bolji obuhvat ciljne populacije uključujući teško dostupnu populaciju ili skupine u nepovoljnijem položaju **(IV – V)**.
- Organizirani probir je učinkovitiji i stoga je vjerojatno da će biti ekonomičniji nego oportunistički probir ili otkrivanje slučajeva. Dostupni dokazi ukazuju da organizirani probir

[2] Ukoliko ne postoji registar za rak, program ranog otkrivanja treba potaknuti registraciju ciljanog karcinoma.

rezultira većim smanjenjem incidencije invazivnog karcinoma (rak vrata maternice) ili smrtnosti (rak dojke) **(III- IV)**.

- Organizirani probir daje veću zaštitu od štete probira, uključujući tzv. prekomjerni probir, lošu kvalitetu, komplikacije probira te loše praćenje osoba čiji su rezultati testiranja pozitivni **(III)**.

Preporuke

- Kako bismo postigli maksimalan učinak intervencije i osigurali visoki obuhvat i jednakost pristupa, treba provoditi isključivo organizirane programe probira jer za razliku od otkrivanja slučajeva i oportunističkog probira, jedino je kod organiziranih programa moguće osiguranje kvalitete. **(III –A)**. **Prep 2.1**
- Kod organizacije programa probira treba razmotriti sljedeće čimbenike: pravni okvir, dostupnost i preciznost epidemioloških i demografskih podataka, dostupnost usluga za dijagnostiku i liječenje s osiguranjem kvalitete, napore na području promocije, radnu vezu s lokalnim registrima za rak te praćenje uzroka smrti na individualnoj razini. **(VI – A)**. **Prep 2.2**

2.3 Provedba programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva

Organizirani probir na KRK je postupak u nekoliko koraka koji uključuju:

- identifikaciju ciljne populacije;
- regrutaciju sudionika probira koji zadovoljavaju kriterije uključivanja;
- provedbu probirnog testa;
- priopćavanje nalaza testiranja;
- otklanjanje sumnje kod osoba čiji su nalazi normalni te informiranje o tome kada provesti sljedeće testiranje;
- ponovno pozivanje osoba nezadovoljavajućim/neprikladnim rezultatima testa;
- praćenje osoba čiji je rezultat testa pozitivan, tj. dijagnostički postupci i potrebno liječenje, uključujući sigurnosni sustav kako bi se uvjerili da će se ova aktivnost doista provesti i
- bilježenje, praćenje i vredovanje cjelokupnog programa.

Problemi vezani uz provedbu programa razmatrani su u dijelu 2.6.4.

2.3.1 Identifikacija i definiranje ciljne populacije

Potrebno je jasno definirati područja regrutacije i ciljanu populaciju. Potrebni podaci uključuju jedinstvenu identifikaciju svake osobe, kao što je ime, datum rođenja, relevantno zdravstveno osiguranje ili broj socijalnog osiguranja, liječnik opće prakse (GP) gdje je to prikladno te kontaktna adresa. Populacijski registri ili registri općenito mogu dati ovakve podatke, ali ih je potrebno redovito ažurirati kako bi se u obzir uzela migracija stanovništva, smrti i promjene osobnih podataka. U državama u kojima su populacijski registri utemeljeni na administrativnim područjima male veličine, nužna je komunikacija među registrima. Prikladni registri uključuju populacijske, izborne, registre socijalnog osiguranja, programa probira te registre zdravstvenih usluga. Nepotpuni ili neprecizni registri mogu rezultirati nepozivanjem određenih skupina (kao što su osobe koje često mijenjaju mjesto boravka ili etničke manjine) na probir.

Ukoliko ne postoji potpun i redovito ažuriran registar čitave ciljne populacije, za potrebe programa treba uvesti administrativnu bazu podataka koja kombinira informacije iz dostupnih registara o svim osobama koje će biti uključene u probir. Pravna osnova za pristup ovakvim registrima mora se osigurati te valja provesti sve mjere zaštite podataka sukladno nacionalnoj i europskoj legislativi.

Preporuke

- Populacijski registar trebalo bi uvesti za potrebe probira, ukoliko još nije dostupan, kombiniranjem najpreciznijih najnovijih dostupnih podataka **(VI – A).** [Prep 2.3]

2.3.1.1 Kriteriji uključenja i isključenja

Ciljana populacija za program ranog otkrivanja KRK uključuje sve osobe koje zadovoljavaju kriterije za uključivanje u probir na temelju dobi i geografskog područja stanovanja. Međutim, svaki program može primijeniti dodatne kriterije uključivanja/isključivanja kako bi identificirao populaciju koja zadovoljava kriterije za uključivanje u probir. Potencijalni razlozi isključivanja osobe iz probira mogu uključivati stanja u kojima provedba probirnog testa nije prikladna, kao što je terminalna bolest (probirom se ne bi postigla dobrobit), nedavni (relevantno razdoblje treba specificirati i opravdati) probirni test (očekivana dobrobit koja se može postići ponavljanjem testa može prevagnuti nad rizicima koji su povezani s ovim postupkom), prethodna dijagnoza KRK ili premalignih lezija (ovi bolesnici trebali bi već biti u postupku praćenja sukladno specifičnim protokolima nadzora i njihovo uključivanje u probir može rezultirati ponudom oprečnih opcija zbrinjavanja stanja).

Opseg do kojeg ovakvi pojedinci mogu biti identificirani i isključeni iz ciljne populacije varira od programa do programa: kod nekih neće biti provedivo ili poželjno identificirati svaku kategoriju potencijalnog isključivanja prije slanja poziva.

Nužne informacije mogu se prikupljati pri prvom osobnom kontaktu s bolesnikom koji pristupa probiru, tj. u vrijeme moguće kolonoskopske procjene u slučaju TOKS programa ili u vrijeme probirnog pregleda kod programa koji se temelje na FS ili kolonoskopiji.

Isključivanje se alternativno može temeljiti na informacijama dobivenim od liječnika obiteljske medicine ili drugih pružatelja primarne zdravstvene skrbi, od kojih se može zatražiti da provjere zadovoljavaju li njihovi bolesnici koji su odabrani za pozivanje u probir zahtjevima za uključivanje.

Ukoliko politika probira dopušta isključivanje, treba dati točnu definiciju i kriterije za ovo, a isključivanja valja pomno i rutinski pratiti da se vidi jesu li prikladna i poštuje li se jednakost.

Preporuke

Ukoliko politika probira dopušta isključivanje, treba dati točne kriterije. Isključivanja valja pomno i rutinski pratiti da se vidi jesu li prikladna i poštuje li se jednakost **(VI – A).** [Prep 2.4]

2.3.1.2 Obiteljska anamneza

Osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom na KRK ponekad se razmatra isključiti iz programa ranog otkrivanja fokusiranog na osobe prosječnog rizika.

Provedba ove opcije zahtijeva usvajanje postupaka za identifikaciju osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom i precizno prikupljanje podataka koji su relevantni za procjenu razine rizika pojedine osobe. Također je nužno osigurati alternativni organizirani program za ovu skupinu osoba.

Specifični protokoli nadzora temeljeni na kolonoskopiji u kraćim vremenskim razmacima i s početkom u ranijoj životnoj dobi pokazali su se najučinkovitijima te se preporučuju članovima obitelji s nasljednim sindromima. Međutim, još uvijek nije jasno da li intenzivniji nadzor osoba srednjeg rizika može postići poželjni odnos troška i dobrobiti (Sondergaard, Bullow i Lynge 1991; Benhamiche-Bouvier i sur. 2000.; Nakama i sur. 2000.; Johns i Houlston 2001.; Church 2005.; Baglietto i sur. 2006; Butterworth, Higgins i Pharoah 2006.; Menges i sur. 2006.; Cottet i sur. 2007.). **(III)**.

Ukoliko alternativna opcija (odnosno pristup specifičnom protokolu nadzora) nije moguća, osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom ne bi trebale biti isključene iz populacijskog programa ranog otkrivanja, budući da on nudi mogućnost pristupa intervenciji koja može osigurati zaštitu osoba koje inače ne bi bile obuhvaćene.

Nadalje, obiteljska anamneza, u odsutnosti nasljednih sindroma ne predstavlja indikaciju za promjenu standardnog protokola nadzora (vidi pogl. 9, Dio 9.2.3.2, Prep. 9.13). U nedavnom istraživanju nađeno je da su karakteristike neoplazme više povezane s rizikom ponovnog pojavljivanja bolesti nego obiteljska anamneza kod pojedinaca koji ne zadovoljavaju amsterdamske kriterije. Ovo ukazuje na to da ove osobe mogu biti smatrane osobama pod umjerenim rizikom od razvoja KRK te da bi intervali nadzora od pet godina mogli biti prikladni u takvim slučajevima (Dove-Edwin i sur. 2005.). Stoga obiteljska anamneza ne treba predstavljati kriterij za isključivanje iz programa probira, čak i za bolesnike identificirane u vrijeme procjene.

Sažetak dokaza

Članovi obitelj s nasljednim sindromima trebali bi slijediti posebne protokole nadzora koji se temelje na kolonoskopiji u kraćim intervalima i s početkom u ranijoj životnoj dobi **(III)**.

Preporuke

- U odsutnosti nasljednih sindroma osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom ne bi trebale biti isključene iz programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva **(III – B)**. **Prep 2.5**
- Osobe koje pripadaju obiteljima s nasljednim sindromima u vrijeme probira trebale bi biti upućene u posebne programe nadzora ili obiteljske klinike za liječenje raka, ukoliko su dostupne **(III – B)**. **Prep 2.6**

2.4 Sudjelovanje u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva

Planiranje i provedba programa ranog otkrivanja raka trebali bi u obzir uzeti i kulturološke, bihevioralne, ekonomske i organizacijske činitelje.

2.4.1 Prepreke

Identificirano je nekoliko činitelja koji utječu na sudjelovanje, a vezani su uz karakteristike pojedinca, okruženje i organizaciju intervencije te znanje, stavove i praksu pružatelja (Vernon 1997.; Jepson i sur. 2000.). Rezultati koji se tiču relativne težine ovih čimbenika nisu dosljedni u svim istraživanjima procjene odrednica i prepreka sudjelovanja. Međutim, varijabilnost prikazanih rezultata vjerojatno je povezana s drugačijim uvjetima pod kojima su istraživane intervencije probira provedene.

Izgleda da je organizacija probira u okviru zdravstvenih službi, u najvećem broju zemalja najznačajnija odrednica stope sudjelovanja. Nedostatak zdravstvenog osiguranja i trošak testiranja identificirani su kao glavni negativni utjecaji na sudjelovanje za sve intervencije i testove probira. Također, nedostatak resursa najvjerojatnije je objašnjenje negativne povezanosti nižeg socioekonomskog statusa i potpunog pohađanja probirnog testa na KRK (Sutton i sur. 2000.; McCaffery i sur. 2002.; Cokkinides i sur. 2003.; Slattery, Kinney i Levin 2004.; Dassow 2005.; Wardle, Miles i Atkin 2005.). Drugi činitelji povezani s organizacijom usluge koji su relativno dosljedno bili povezani s lošim odgovorom na probir su količina vremena koja je potrebna za provedbu probira, udaljenost pružatelja testa i nedostatak liječničke preporuke **(III – V)**.

Znanje i percipirane dobrobiti probira, percipirani rizik od KRK i zdravstvena motivacija povezani su s većim sudjelovanjem u većini studija koje procjenjuju utjecaj ovih odrednica. S nižim sudjelovanjem također su bili povezani briga radi bolova, nelagoda ili osjećaj neugode povezan s testom (James, Campbell & Hudson 2002.; Montano i sur. 2004.; Weinberg i sur. 2004.; Wardle, Miles & Atkin 2005.; Lawsin i sur. 2007.) (V).

Također je izviješteno o razlikama sudjelovanja u probiru prema dobi i spolu; većina studija pokazala je trend smanjenja sudjelovanja kod starijih osoba, iako ovakve rezultate nisu potvrdili svi istraživači. Izviješteno je da bi sudjelovanje moglo biti veće među ženama za TOKS probir te među muškarcima za endoskopski probir (James, Campbell & Hudson 2002.; McCaffery i sur. 2002.; Menon i sur. 2003.; Slattery, Kinney i Levin 2004.; Wardle, Weinberg i sur. 2004.; Dassow 2005.; Miles i Atkin 2005.; Segnan i sur. 2005.; Lawsin i sur. 2007.) (V).

Potpora partnera vjerojatno objašnjava pozitivnu povezanost braka s odgovorom na probir. Ovo je izraženije za muškarce. Jedan razlog ovakvih rezultata mogao bi biti da žene imaju prethodno iskustvo probira (dojka, vrat maternice) i stoga im je potrebna manja potpora da bi sudjelovale (Sutton i sur. 2000.; Menon i sur. 2003.; Wardle, Miles i Atkin 2005.; Malila, Oivanen i Hakama 2008.) (V).

2.4.2 Intervencije za promicanje sudjelovanja

Sustavni pregled (Stone i sur. 2002.) ocijenio je učinkovitost sljedećeg na unaprjeđenje sudjelovanja u probiru: regulatorne i pravne akcije (izvan organizacije medicinske skrbi), financijske poticaje za pružatelje usluge ili bolesnike, organizacijske promjene (promjene kliničkih procedura, prostora ili infrastrukture), podsjetnike za pružatelje usluga i ispitanike, povratne informacije pružatelja usluge, edukacije i vizualne materijale. Najučinkovitija je bila provedba organizacijskih promjena koja je pružanje ovih usluga učinila dijelom rutinske skrbi za bolesnike (organizacijom posebnih klinika posvećenih probiru, uključujući medicinske sestre ili administrativno osoblje pri pružanju usluga, usvajanje praćenja i pristup unaprjeđenju kvalitete), smanjenje ili eliminacija troškova za pojedinca ili uspostavljanje sustava podsjetnika.

2.4.2.1 Uklanjanje financijskih prepreka

Eksperimentalne studije provedene u kontekstu probira na rak dojke pokazale su da je niža cijena probira učinkovita te da potiče sudjelovanje među skupinama slabijeg socioekonomskog statusa (Jepson i sur. 2000.). TOKS (TOKS) poslan s plaćenim odgovorom za povratak uzorka rezultirao je znatno većim odazivom u usporedbi s korištenjem neplaćenog odgovora (Jepson i sur. 2000.). U jednom istraživanju stopa povrata bila je znatno veća za osobe bez zdravstvenog osiguranja (Miller i Wong 1993.). Kod promidžbe probira ponuda besplatnog TOKS testa uz edukacijsku intervenciju bila je superiorna zasebnoj edukacijskoj intervenciji (Plaskon i Fadden 1995.). Pronađeno je da financijski poticaj osoba pozvanih u probir nije imao učinka na sudjelovanje (Jepson i sur. 2000.).

Sažetak dokaza

- Besplatni probir povezan je s povećanim sudjelovanjem, uključujući sudjelovanje skupina socioekonomski slabijeg statusa **(I)**.
- Najučinkovitija intervencija povećanja stope sudjelovanja predstavlja provedba organizacijskih promjena kojom se postiže uklapanje ovih usluga u rutinsku skrb za pacijente (organizacijom sustava podsjetnika, osnivanjem posebnih klinika posvećenih probiru, uključujući medicinske sestre ili administrativno osoblje pri pružanju usluga, usvajanje praćenja i pristupa unaprjeđenju kvalitete) **(I)**.

Preporuke

- Pristup probirnom testu i daljnjoj procjeni pri praćenju osoba s abnormalnim rezultatima testiranja ne bi trebao biti ograničen financijskim preprekama. U principu bi pristup trebao biti besplatan za sudionika probira. **(I – A)**. **Prep 2.7**

2.4.3 Poziv

2.4.3.1 Pozivno pismo

Snažni dokazi ukazuju da primanje pozivnog pisma potpisanog od strane obiteljskog liječnika povećava odgovor na probir, u usporedbi s pismima potpisanih od drugih zdravstvenih tijela (Jepson i sur. 2000; Cole i sur. 2002.; Federici i sur. 2005.).

Osobno pozivno pismo od obiteljskog liječnika povezano je s povećanim sudjelovanjem kada je uz pismo poštom dostavljen i TOKS (Cole i sur. 2002).

Međutim, valja uzeti u obzir da pojedince možemo potaknuti na sudjelovanje potporom koju daju drugi zdravstveni djelatnici od povjerenja. U zemljama nordijske regije, primjerice, pozivna pisma nisu potpisana već se šalju lokalnim tijelima, a nađene stope odaziva vrlo su visoke (70%) (Malila, Oivanen i Hakama 2008.).

Pozitivan učinak na sudjelovanje uslijed ponude unaprijed definiranih termina izviješten je u nekoliko istraživanja probira raka dojke i raka vrata maternice (IARC priručnik vol. 10, (IARC 2005.) te je ovo također potvrđeno među ljudima pozvanima na FS probir. Pozivanje ljudi da podignu TOKS test u određenom vremenskom roku također je usvojeno u okviru nekih programa, ali komparativni podaci ukazuju da su učinci ove strategije nedostatni.

Podaci nedavno provedenog ispitivanja (Cole i sur. 2007.) ukazuju da unaprijed poslano pismo s obavijestima povećava sudjelovanje u TOKS probiru (od 39.5% do 48.3%). Učinak je objašnjen pozitivnim pomakom u spremnosti populacije da sudjeluje u probiru.

2.4.3.2 Podsjetnici

U okviru engleskog NHS programa probira preko 50% sudionika odgovorilo je tek nakon što je dobilo podsjetnik oko 28 dana nakon primitka prvotnog pozivnog pisma poštom. Dobro proveden pregled (Jacobson i Szilagyi 2005.) koji je ocijenio učinkovitost različitih vrsta podsjetnika (podsjetnik i sustav ponovnog poziva dostavljen poštom); dopisnicom; telefonom; automatskim govornim automatom; ili osobno odnosno pružatelj usluge fizički dostavlja podsjetnike) zaključio je da su sve vrste podsjetnika učinkovite te da su podsjetnici telefonom najučinkovitiji, no i najskuplji.

Sažetak dokaza

- Osobno pismo potpisano od strane liječnika obiteljske medicine ili drugog djelatnika primarne zdravstvene skrbi od povjerenja učinkovitije je od općeg pisma poslanog od strane središnjeg centra za probir **(I).**
- Unaprijed poslana obavijest može povećati sudjelovanje **(II)**.
- Bilo kakva vrsta podsjetnika je učinkovita za povećanje sudjelovanja, no podsjetnici telefonom najučinkovitiji su, ali i najskuplji **(I)**.

Preporuke

- U kontekstu organiziranog programa ranog otkrivanja raka treba koristiti osobna pozivna pisma, po mogućnosti potpisana od strane liječnika obiteljske medicine. Poštom treba poslati podsjetnik svima koji se ne odazovu na inicijalni poziv **(I – A)**. **Prep 2.8**
- Iako učinkovitiji od drugih načina, podsjetnici telefonom možda nisu i najekonomičniji **(I – B)**. **Prep 2.9**

2.4.3.3 Dostavljanje informacija o probiru

Iako se kao najvažnija determinanta iskristalizirala organizacija probira u okviru zdravstvene skrbi, činitelji poput kulture, vrijednosti i vjerovanja još uvijek mogu igrati važnu ulogu. Također, pružanje informacija jasno je nužno kako bi se sudionicima omogućilo donošenje informiranog odabira.

Podaci dobiveni iz Nacionalne zdravstvene ankete (NHIS) dosljedno ukazuju da nedostatak svjesnosti o KRK predstavlja jednu od glavnih odrednica premale uporabe probira.

Podaci dobiveni od osoba regrutiranih ispitivanjem sigmoidoskopijom u Ujedinjenom Kraljevstvu (Wardle i sur. 2004.), koje se zamolilo da izrazi svoje namjere o odgovoru na probir, pokazuju da dio objašnjenja gradijenta socioekonomskog statusa (SES) može predstavljati razliku u vjerovanjima i očekivanjima. Test koji je identično objavljen te je bio dostupan besplatno na prikladnoj lokaciji i u prikladno vrijeme svim socijalnim skupinama, skupina nižeg socijalnog statusa evaluirala je kao više zastrašujući te od manje dobrobiti nego što je to bio slučaj kod skupine višeg socijalnog statusa. U Engleskoj, s ukupnim sudjelovanjem od 60 % unatoč besplatnom testiranju, odgovor na TOKS program bio je slabiji u siromašnijim područjima i među etničkim skupinama (von Wagner i sur. 2009.). Ruralna područja također su pokazala nižu stopu sudjelovanja nego urbana područja (Launoy i sur. 1993.; Giorgi Rossi P. i sur. 2005.).

Stoga, je od posebne važnosti način na koji se populaciju informira o dobrobitima i štetnostima probira. Strategije usmjerene na pružanje znanja populaciji i svjesnost o probiru na KRK trebale bi biti fokusirane kako na pojedince tako i na zdravstvene djelatnike (također vidi Poglavlje 10). Većina programa osobama pozvanima na probir pruža pisane informacije u obliku letaka (također vidi Poglavlje 10).

Provodi se i promocija putem javnih medija, kako bi se pružila potpora odaziva organiziranim programima (također vidi Poglavlje 10).

Intervencije kojima je cilj promovirati praksu zdravstvenih djelatnika i komunikaciju s osobama pozvanim na probir diskutiraju se u Dijelu 2.4.3.4 u kojem se razmatra uloga liječnika opće medicine/obiteljskih liječnika (također vidi Poglavlje 10).

2.4.3.3.1 Informacija prenesena uz poziv (vidi također Poglavlje 10)

Sustavni pregled metoda usmjerenih na povećanje stopa probira zaključio je da su edukacijske intervencije mnogo manje učinkovite od organizacijskih promjena te da one ne bi trebale predstavljati prvi izbor (Stone i sur.2002.). Rezultati novijih istraživanja (Harris i sur. 2000.; Lipkus, Green i Marcus 2003.; Robb i sur. 2006.; Costanza i sur. 2007.) potvrđuju ovakav zaključak. Kada su pojedinci zainteresirani za probir bili zamoljeni da aktivno traže daljnje informacije nađeno je da upućivanje na probir od pružatelja usluga, brošura s informacijama, nije imalo učinka, ali se broj zahtjeva za probirom znatno povećao kada je liječnik obiteljske medicine dostavio obrazac za zahtjev za dostavu TOKS zajedno s informativnom brošurom.

Sadržaj i format informativnog materijala poslan uz pozivno pismo može utjecati na odluku osobe da se odazove na probir (također vidi Poglavlje 10). Individualni interaktivni multimedijalni program u ordinaciji liječnika također se činio učinkovitijim u povećanju spremnosti na sudjelovanje u probiru, u usporedbi s istom intervencijom koja nije bila individualno osmišljena (Jerant i sur. 2007.). Intervencije koje koriste vizualne instrumente kako bi pojačale sklonost probiru i jasnoću su učinkovitije: dodavanje ilustracija o polipoidnom karcinomu i postupku uklanjanja polipa tijekom FS pisanom materijalu povezano je sa značajnim povećanjem znanja i razumijevanja (Brotherstone i sur. 2006.). Kulturološki i lingvistički prikladni pristupi promociji TOKS mogu poduprijeti praksu probira u skupina slabijeg socioekonomskog statusa i slabije kulturno prilagođenih manjina (Tu i sur. 2006).

Sažetak dokaza

- Učinak informacija pruženih uz poziv je veći ukoliko je poziv potpisan od strane liječnika pojedine osobe. Uključivanje liječnika obiteljske medicine pokazuje pozitivan utjecaj na učinak specifično osmišljenih i strukturiranih metoda informiranja **(II)**.

Preporuke

- Pružanje informacija nužno je kako bi se osobama omogućilo donošenje informirane odluke, ali nije dostatno kako bi se povećalo sudjelovanje. Valja provoditi organizacijske mjere kako bi se povećalo sudjelovanje u probiru **(I – A)**. **Prep 2.10**

2.4.3.4 Uloga pružatelja primarne zdravstvene zaštite

Pružatelji usluga primarne zdravstvene skrbi mogu biti učinkoviti mediji za povećanje svjesnosti rizika od raka i dobrobiti probira, za povećanje pouzdanja u metodu probirnog testa te za uklanjanje ustezanja od uzimanja uzoraka stolice. U mnogim državama Europe ovaj pružatelj usluge je liječnik obiteljske medicine, ali sličnu ulogu mogu imati i drugi zdravstveni djelatnici od povjerenja kao što su, primjerice, medicinske sestre.

Pružatelji usluga primarne zdravstvene skrbi trebali bi biti educirani u pružanju informacija temeljenih na dokazima vezanih uz program ranog otkrivanja raka te treba postojati konsenzus o protokolu programa prije nego što se započne s njegovom provedbom.

2.4.3.4.1 Uloga liječnika opće medicine/obiteljske medicine

Uključivanje liječnika obiteljske medicine može biti vrlo učinkovito u unaprjeđenju pridržavanja uputa probira, sukladno rezultatima nekoliko istraživanja iz različitih država (Launoy i sur. 1993.; Tazi i sur. 1997.; Grazzini i sur. 2000.; Brawarsky i sur. 2004.; Federici i sur. 2006.; Sewitch i sur. 2007.; Seifert i sur. 2008.), ali učinak ovisi i o volji samog liječnika opće medicine o uključivanju u program. Rezultati istraživanja provedenih u kontekstu oportunističkog probira pokazali su da je vjerojatnost da neće dobiti preporuku za probir na KRK od strane liječnika opće medicine najveća kod skupina nižeg socioekonomskog statusa (skrać. SES) (Brawarsky i sur. 2004.; Wee, McCarthy i Phillips 2005.; Klabunde, Schenck i Davis 2006.; Schenck, Klabunde i Davis 2006.). Ovi rezultati ukazuju da neadekvatno savjetovanje pružatelja usluga predstavlja

važnu odrednicu gradijenta SES u odazivu na probir. Pokazano je da je pridržavanje uputa usko vezano uz motivaciju liječnika također u kontekstu organiziranih programa (Launoy i sur. 1993.; Federici i sur. 2006.).

Stoga je poznavanje stava liječnika od ključne važnosti za povećanje sudjelovanja. Istraživanje utemeljeno na polustrukturiranim upitnicima upućenim na 32 liječnika opće medicine u Engleskog (Woodrow i sur. 2006.) ukazalo je da kako bi liječnici opće medicine učinkovito promovirali probir moraju imati prikladne informacije prije početka programa ranog otkrivanja raka. Dokazi bi trebali biti utemeljeni specifično na učinkovitosti programa ranog otkrivanja raka i na informacije o udjelu lažno negativnih i lažno pozitivnih.

Sažetak dokaza

- Kako bi se postigao očekivani učinak edukacijskih intervencija, zahtijeva se provedba organizacijskih mjera usmjerenih na podupiranje sudjelovanja u probiru **(II)**.

Preporuke

- Pružatelji usluga primarne zdravstvene zaštite trebali bi biti uključeni u proces pružanja informacija osobama koje pozivamo na probir **(II – A).** **Prep 2.11**

Program ranog otkrivanja, i informacije o omjeru lažno negativnih i udjelu lažno pozitivnih.

Sažetak dokaza

- Valja implementirati organizacijske mjere u cilju olakšanog sudjelovanja u probiru kako bi se postigao očekivani učinak edukacijskih intervencija (**II**).

Preporuka

- Pružatelji primarne zdravstvene zaštite trebali bi biti uključeni u proces prenošenja informacija ljudima pozvanima u probir (**II – A**). **Pre 2.11.**

2.4.3.4.2. Intervencije u cilju promicanja sudjelovanja pružatelja usluga (vidi također Poglavlje 10)

Edukacija pružatelja usluga identificirana je kao potencijalno učinkovita intervencija za promicanje korištenja probira kolorektalnog karcimona KRK, čak i ako će biti potrebna implementacija organizacijskih mjera kako bi se postigao učinak edukacije (Stone i sur. 2002.). Ovom zaključku u prilog govore rezultati nedavnih eksperimentalnih istraživanja: edukacijski seminari ponuđeni liječnicima nisu pokazali utjecaj na stope probira kolorektanog karcinoma KRK (Walsh i sur. 2005.), dok je obavijest liječniku poslana kao podsjetnik da uputi svoje korisnike da naprave test na okultno krvarenje u stolici TOKS bila učinkovitija od podsjetnika poslanog e-mailom i jednako učinkovita kao i telefonski poziv za bolesnike.

Čak i kad liječnici obiteljske medicine ne dostavljaju testove, ne prikupljaju ili ne čitaju test-kartone, trebaju znati kako je program, a osobito plan poziva, strukturiran. Oni mogu obavijestiti korisnike koji ne pristaju na testiranje probirom, što je važno za starije ljude ili one nižeg socioekonomskog statusa, a bolesnicima s pozitivnim nalazima testa mogu ponuditi savjetovanje.

Kako bi se olakšao ovaj zadatak, liječnici obiteljske medicine trebaju dobiti nalaze testova probira i pretraga svojih korisnika/bolesnika.

Sažetak dokaza

- Čini se da su pružatelji primarne zdravstvene zaštite pogodnija stranka za povećanje svijesti o riziku raka i koristima probira te povećanju povjerenja u sprečavanju opiranja njihovih korisnika da se podvrgnu testu probira (**I**).
- Edukacijske intervencije nisu tako učinkovite kao organizacijske promjene u poboljšavanju učinka liječničkog savjetovanja na stope probira njihovih bolesnika (**I**).

Preporuke

- Liječnici obiteljske medicine (LOM) ili liječnici opće prakse (ili liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti gdje se preventivne usluge ne temelje prvenstveno na liječnicima primarne zdravstvene zaštite) trebaju biti uključeni u implementaciju organiziranih programa ranog otkrivanja (**I – A**). **Pre 2.12.**
- Smanjenje organizacijskih prepreka za dobivanje savjeta liječničnika treba biti proritet u intervencijama kojima je u cilju promicati sudjelovanje liječnika obiteljske medicine u organiziranim programima ranog otkrivanja (**I – B**). **Pre 2.13.**

2.5. Protokol testiranja

2.5.1. Test na okultno krvarenje u stolici TOKS

2.5.1.1. Dostavljanje testova i uzimanje uzoraka stolice

Test se može dostaviti poštom, u ordinaciju liječnika obiteljske medicine ili ambulante, od strane ljekarnika ili u druge društvene ustanove, a u nekim slučajevima uz potporu volontera. Ne postoje dokazi da bilo koja od ovih strategija može utjecati na omjer neadekvatnih uzoraka, pod uvjetom da su uz test priložena pisana jasna i jednostavna uputstva (Courtier i sur. 2004.; UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group 2004; Zorzi i sur. 2007.).

Pri odabiru pružatelja valja imati u cilju povećanu dostupnost, uzimajući u obzir lokalne uvjete, okruženje i kulturne čimbenike.

Slanje testa na okultno krvarenje u stolici s uputstvima poštom uz pozivno pismo i informativni letak učinkovito je u povećavanju stope sudjelovanja (Church i sur. 2004.; Segnan i sur. 2005.). Ovi rezultati odgovaraju prethodnim izvješćima koja ukazuju na to da pismo liječnika obiteljske medicine i slanje kompleta za testiranje pomoću TOKS poštom predstavljaju najvažnije čimbenike u poboljšanju pridržavanja postupka probira (King i sur. 1992.). Slanje TOKS poštom ne predstavlja uvijek financijski učinkovitu strategiju, ako je niska početna stopa sudjelovanja i očekivano povećanje sudjelovanja u probiru. Kad se usporedi sa slanjem drugog testa na okultno krvarenje u stolici svima koji nisu odgovorili, ponovno slanje pozivnog pisma s kupovnicom dovelo je do znatnog smanjenja troškova programa, ali također do znatnog smanjenja sudjelovanja u probiru (Tifratene i sur. 2007.). Autori ispitivanja predlažu da se uštede na troškovima dodijele učinkovitije intervencijama u komunikaciji što može imati veći utjecaj na pridržavanje postupka probira.

Nekoliko pružatelja usluge testiranja bliskih ciljanoj populaciji treba biti dostupno kada ispitanik mora doći u zdravstvenu ili društvenu ustanovu kako bi pribavio test. Nedavno istraživanje

(Federici i sur. 2006.) pokazalo je da je vrijeme potrebno za dolazak do pružatelja testa najjača odrednica pridržavanja postupka: omjer izgleda OR (<15 minuta naprema 15-30 ili >30 minuta):0,8 (0,5-1,3) i 0,3 (0,2-0,7).

Volonteri ili nezdravstveni djelatnici također mogu biti uključeni u distribuciju i prikupljanje testova. Dostava testova može, u ovom slučaju, predstavljati dodatnu mogućnost za savjetovanje, prenošenje informacija o programu i davanje uputa o primjeni testa. Ispitanici, koje su obučeni nezdravstveni djelatnici, koji su dostavili test i prikupili uzorak, kontaktirali kod kuće, pokazali su znatno višu stopu provedenosti iTOKS, u usporedbi sa skupinom koja je dobila test poštom uz poziv svog liječnika primarne zdravstvene zaštite (Courtier i sur. 2002.).

Društveni volonteri, koji su prošli opću obuku kod programskog osoblja, uključeni su u raspodjelu testova u sklopu organiziranih programa i njihovo je sudjelovanje dosljedno povezano s visokim stopama sudjelovanja. (Zorzi i sur. 2007.). Kako iz randomiziranog istraživanja ne postoje podaci za usporedbu, teško je razdvojiti njihov specifični učinak od ostalih svojstava zajednica ili populacija uključenih u probir. Održivost tijekom vremena predstavlja važno pitanje koje valja uzeti u obzir prilikom planiranja volonterske podrške .

Prihvaćeni načini uzimanja stolice, pohrane i transporta uzorka u laboratorij uglavnom ovise o značajkama prihvaćenog testa, tj. njegovoj stabilnosti na temperaturi okoliša. Temeljem tih uvjeta, slanje uzoraka poštom može biti opcija koja se može lakše primjeniti kod gvajak testa nego kod imunokemijskog testa, koji zahtijeva bržu obradu. Dostupnost ustanova za prikupljanje važan je cilj, no logistika za rukovanje uzorcima može promicati smanjenje broja ustanova za prikupljanje kako bi se osiguralo prikladno pohranjivanje ili pravodoban transport u laboratorije.

Također vidi Poglavlje 4 o značajkama testova i uvjetima pohranjivanja.

Sažetak dokaza

- Ne postoje dokazi da je pružatelj koji je osobno dostavio test imao utjecaj na udio neadekvatnih uzoraka, ukoliko su uz test dostavljene jasne i jednostavne pisane upute (**II – V**).
- Vrijeme potrebno za dolazak do pružatelja testa predstavlja značajnu odrednicu pridržavanja postupka probira (**II**).
- Slanje kompleta testa na okultno krvarenje u stolici TOKS zajedno s pozivnim pismom može biti učinkovitije od slanja pisma bez testa, no ova strategija možda nije ekonomski isplativa (**II**).

Preporuke

- Pri odabiru pružatelja valja imati u cilju povećanu dostupnost ciljne populacije (**II – A**). **Pre. 2.14.**
- Slanje testa na okultno krvarenje u stolici TOKS poštom može biti dobra opcija, uzimajući u obzir pitanja izvodljivosti (poput pouzdanosti poštanskog sustava i osobina testa), kao i čimbenika koji mogu utjecati na ekonomsku isplativost (poput očekivanog utjecaja na stopu sudjelovanja) (**II – B**). **Prep. 2.15.**
- Uz test valja priložiti jasna i jednostavna pisana uputstva (**V – A**). **Pre 2.16.**

2.5.1.2. Provedba testa: ograničenja prehrane i broj uzoraka

Kako bi se smanjila vjerojatnost lažno pozitivnog nalaza, obično se uz korištenje gvajak testova preporučuju ograničenja u prehrani. Ponovno testiranje ispitanika s pozitivnim rezulatima testa (eventualno s preporukom ograničenja u prehrani) predstavlja izbor koji su neki programi prihvatili kako bi riješili ovaj problem. Pregledna studija od 5 istraživanja (s ukupno 10359 sudionika) uspoređivala je gvajak TOKS sa i bez ograničenja u prehrani i pronašla znatnu razliku u pridržavanju u korist testiranja bez ograničenja u prehrani, samo u ispitivanju gdje su ograničenja bila osobito brojna. Autori su zaključili da savjet o ograničenjima prehrane i izbjegavanje nesteroidnih antiiflamatornih lijekova NSAID te vitamina C ne utječe znatnije na smanjenje stope provedenosti probira, osim možda tada kada su ograničenja naročito velika (Pignone i sur. 2001.). Novija randomizirana ispitivanja (Cole i sur. 2003.; Federici i sur. 2005.; van Rossum i sur. 2008.) pokazala su kako se bolje pridržavanje može postići primjenom iTOKS, a ne gvajakovog testa. Te razlike nisu objašnjene prirodom testa već nepostojanjem ograničenja prehrane i uzimanja lijekova te lakšim i ugodnijim metodama uzimanja uzoraka. Ograničenja u prehrani zapravo su povezana uz znatno smanjenje sudjelovanja također u ljudi kojima je ponuđen iTOKS, u usporedbi s kontrolama koje su primili isti test, no nije ih se savjetovalo o potrebi reguliranja prehrane (Cole i Young 2001.).

Sažetak dokaza

- Na pridržavanje utječu ograničenja prehrane i broj prikupljenih uzoraka stolice. Pridržavanje je dosljedno veće kada prihvaćen test ne zahtijeva modificiranje ispitanikove prehrane, a uzorkovanje je ograničeno radom crijeva (I).

Preporuka

- Kako bi se poboljšalo pridržavanje, valja davati prednost onim procedurama testiranja koja zahtijevaju nikakva ili vrlo mala ograničenja u prehrani **(I – A)**. [Prep 2.17].

2.5.1.3. Pregled uzoraka, interpretacija i nalazi

Moraju postojati detaljni protokoli o postupanju s uzorcima stolice. Valja osigurati identifikaciju i praćenje uzorka tijekom čitavog procesa pomoću donošenja odgovarajućih oznaka za obilježavanje koje omogućuju povezivanje uzorka i identifikacijskog koda bolesnika. Valja primjeniti automatizirane protokole za provjeru kako bi se izbjeglo nepodudaranje nalaza. Svi podaci, uključujući nalaze testa, trebaju imati redovan sustav sigurnosnih kopija.

U Poglavljima 4 i 6 dane su smjernice za opremu, organizaciju, osiguranje kvalitete (u i među laboratorijima) kod raznih OKS testova, kao i potrebni stručni uvjeti za osoblje.

U programskom protokolu treba izričito dati radnu definiciju neadekvatnog testa probira, uzimajući u obzir značajke testa (tj. stabilnost i uvjete pohranjivanja testova) kao i prihvaćenu proceduru testiranja (tj. potreban broj uzoraka ili test-kartica) (vidi Dijelove 2.5.4.2.1. i 2.5.4.2.2.)

Protokoli trebaju postojati radi definiranja odgovarajućih testova i algoritama koji se primjenjuju u klasifikaciji nalaza testa (kao negativnog ili pozitivnog). Za kvantitativne ili polukvantitativne imunokemisjke testove na okultno krvarenje u stolici iTOKS, valja dati jasnu definiciju prijelomnih vrijednosti koncentracije hemoglobina. Moraju postojati protokoli ili pravila za kombiniranje rezultata kada se koriste višestruki uzorci, broj uzoraka potrebnih za vrednovanje

nalaza testa i sl. Kada se primjenjuje kvantitativan test, valja osigurati evidentiranje informacije o stvarnoj količini hemoglobina, kako za testove koje se klasificira kao negativne, tako i za one pozitivne.

Neki ljudi mogu pokazivati klinička stanja poput upalne bolesti crijeva (Chronova bolest ili hemoragijski rekto-kolitisa, što može objasniti pozitivni nalaz testa na okultno krvarenje u stolici TOKS. U takvim slučajevima, ako nisu otkriveni karcinomi, tada bi nalaz probira valjalo klasificirati kao negativan u svrhu programa ranog otkrivanja. Ove pacijene trebalo bi uputiti na liječenje u odgovarajuću kliniku.

Vidi Poglavlje 10 radi rasprave o informacijama vezanim uz negativne nalaze testa.

Preporuke

- Valja implementirati protokole za sistemsku provjeru (po mogućnosti automatizirane) kako bi se osiguralo da je nalaz testiranja bolesnika točan te se prepoznali nepotpuni ili pogrešni podaci. (**VI – A**). **Prep 2.18.**
- Valja donijeti protokole kako bi se zajamčila standardizirana i pouzdana klasifikacija nalaza testiranja. (**VI – A**). **Prep 2.19.**

2.5.2. Endoskopija

2.5.2.1. Nabavljanje sredstava za pripremu crijeva za endoskopski probir

U ordinaciji pružatelja primarne zdravstvene zaštite (npr. liječnika obiteljske medicine), jedinicama za endoskopiju ili drugim ustanovama za probir, ili kod ljekarnika može se nabaviti sredstvo za pripremu crijeva. Ne postoji dokaz o učinku bilo koje od ovih strategija na stopu sudjelovanja, ili udio neadekvatnih pretraga. Cilj treba biti povećanje dostupnosti uzimajući u obzir lokalne uvjete, okružje i kulturu. Pripremu crijeva valja dati zajedno s jasnim i jednostavnim pisanim uputstvima (vidi također Poglavlje 5).

2.5.2.2. Priprema crijeva za sigmoidoskopiju (vidi također Poglavlje 5)

Kulturni činitelji utječu na prihvatljivost različitih vrsta pripreme crijeva, koje valja razmotriti zajedno s dokazima o učinku pripreme, kada se bira između različitih opcija. Nije zapažena razlika u udjelu neadekvatnih pretraga kada su se uspoređivali načini pripreme s jednim klistirom i pripreme s dva klistira ili oralnom pripremom (Senore i sur. 2000.).

Sažetak dokaza

- Način pripreme crijeva koji primjenjuje jedan klistir koji se uzima kod kuće dva sata prije endoskopije pokazao se najprihvaćenijim izborom (**II**).
- Primjena dva klistira ne mora utjecati na smanjenje sudjelovanja, dok priprema koja koristi i oralnu pripremu i klistir ima negativan učinak na pridržavanje.

Preporuke

- Priprema crijeva za sigmoidoskopski probir treba imati jedan postupak, ili klistir ili oralnu pripremu. Izgleda da je jedan klistir koji se primjenjuje kod kuće izbor kojem se daje prednost, no valja uzeti u obzir kulturne čimbenike te procijeniti čemu populacija daje prednost (**II – B**). **Pre 2.20.**

- U blizini ciljne populacije treba biti na raspolaganju nekoliko pružatelja sredstva za pripremu crijeva u slučaju kada ispitanik mora doći po sredstvo za pripremu u zdravstvenu ili društvenu ustanovu. Izbor u organizaciji uključuje mogućnost davanja klistira u jedinici za endoskopiju. Uz sredstvo valja priložiti jasna i jednostavna pisana uputstva (**II – B**). **Pre 2.21**

2.5.2.3. Priprema crijeva za kolonoskopiju (vidi također Poglavlje 5)

Nedostaju podaci o učinku različitih načina pripreme crijeva u kontekstu populacijskog kolonoskopskog probira. Nedavna pregledna studija (Belsey, Epstein & Heresbach 2007.) zaključila je kako se niti jedna priprema crijeva nije pokazala kao najbolja, ali natrij fosfat imao imao je najbolju toleranciju. Autori su prepoznali potrebu za čvrstim planom istraživanja koji bi omogućio donošenje nedvojbenih zaključaka o sigurnosti i učinkovitosti pripreme crijeva (vidi Poglavlje 5, Dio 5.3.3.).

Čini se da je za primjenu preporučene doze važan izbor trenutka, budući da je dokazano da je bolje kada se doza podijeli (primjena barem jednog dijela doze laksativa ujutro na dan pregleda) nego kada se uzima cijela doza dan prije pretraga, kako za natrij fosfat tako i za polietilen glikol (Aoun i sur. 2005.; Parra-Blanco i sur. 2006.; Rostom i sur. 2006.; Cohen 2010.) (**II**).

Sažetak dokaza

- Do danas niti jedna priprema crijeva za kolonoskopiju nije se pokazala redovito boljom od neke druge u pogledu učinkovitosti i sigurnosti (**I**) iako natrij fosfat može imati bolju toleranciju i dokazano je da su bolji rezultati dobiveni primjenom pripreme crijeva u dva koraka (večer prije i ujutro na dan postupka) (**II**).

Preporuke

- Primjenjivani načini pripreme crijeva kod kolonoskopije čine se sličnima u pogledu učinkovitosti i sigurnosti, iako natrij fosfat može imati bolju toleranciju i dokazano je da su bolji rezultati dobiveni primjenom pripreme crijeva u dva koraka (večer prije i ujutro na dan postupka) (**II**). Stoga se preporučuje donošenje protokola za čišćenje kolona, a njihovu učinkovitost valja neprestano pratiti (vidi također Poglavlje 5, Preporuku 5.22., Dio 5.3.3.) (**VI – A**) **Pre 2.22**
- U blizini ciljne populacije treba biti na raspolaganju nekoliko pružatelja sredstva za pripremu crijeva u slučaju kada ispitanik mora doći po sredstvo za pripremu u zdravstvenu ili društvenu ustanovu. Uz sredstvo valja priložiti jasna i jednostavna pisana uputstva (**II – B**). **Pre 2.23**

2.5.2.4. Interpretacija i nalazi testa

2.5.2.4.1. Neadekvatan test

Kao što je gore spomenuto (Dio 2.5.1.3.), u programskom protokolu valja dati jasnu radnu definiciju neadekvatnog testa probira, uzimajući u obzir značajke testa kao i prihvaćenog postupka testiranja.

2.5.2.4.2. Definicija negativnog testa i nalaza probira

Valja donijeti jasan protokol koji definira uvjete za klasifikaciju testa negativnim, osobito kriterije za upućivanje na kolonoskopske pretrage (u programima probira fleksibilnom sigmoidoskopijom FS) ili nadzor (programima totalne kolonoskopije TC).

Također, u programskom protokolu valja dati jasnu radnu definiciju negativnog probira. Probir valja klasificirati kao negativan kada se ispitanika ponovno vraća na standardni protokol probira, temeljem nalaza primarnog testa ili preporučenih pretraga (ako postoje). Razlog za donošenje takve korisne definicije je taj da se izbjegne obilježavanje ljudi kojima su detektirane lezije koje nisu klinički ili prognostički bitne (vidi također Poglavlje 10). Ovaj pristup omogućava prateće mjerenje stopa oktrivanja različitih tipova lezija koje su dane u pokazateljima provedbe u Poglavlju 3.

Za detalje kako priopćiti informaciju o negativnim i pozitivnim nalazima probira vidi poglavlje 10.

2.5.3. Liječenje osoba s pozitivnim nalazima probira i sigurnosni mehanizam

Ako ispitanici s abnormalnostima u nalazina dobiju pravodobno i odgovarajuće praćenje otkrivenih obnormalnosti, probirom se potencijalno može smanjiti smrtnost.

Rezultati nedavnih anketa u SAD-u ukazuju na to da 15% osiguravatelja koji pružaju zdravstveno osiguranje prati primanje odgovarajuće dodatne skrbi bolesnika s abnormalnostima u nalazima. Nedostatak organiziranih sustava praćenja vjerojatno objašnjava nizak udio ljudi s abnormalnostima otkrivenim probirom koji primaju odgovarajuću dodatnu skrb (Yabroff i sur. 2003.). Osobito kod bolesnika podvrgnutih probiru testom na okultno krvarenje u stolici TOKS provedenom u sustavu zdravstvene skrbi za ratne veterane SAD-a, 41% pozitivnih nije dobilo odgovarajuću procjenu (Etzioni i sur. 2006.). Znatne su negativne implikacije propusta u praćenju i na populacijskoj razini. Prethodna analiza anamneze probira invazivnih karcinoma grlića maternice, koje je identificirao populacijski registar za rak, pokazao je kako je 20-25% žena s invazivnim karcinomom bilo preporučeno da u kratkom vremenu ponove, no da nisu bile prikladno praćene (Bucchi i Seraafini 1992.).

Učinkovite intervencije koje obuhvaćaju pojedince s pozitivnim nalazom probira (Bastani i sur. 2004.) uključuju: smanjenje financijskih i ostalih prepreka za daljnje pretrage ili troškova za bolesnike, podsjetnike telefonom ili poštom te pružanje pisanih informativnih materijala ili telefonsko savjetovanje o strahovima povezanim s abnormalnostima u nalazima. Sve te intervencije pokazale su se uspješnima u povećanju udjela osoba koje su pravodobno praćene. Procijenjen je mali broj intervencija na razini prakse/pružatelja. Mogućnost obavljanja dodatne kolonoskopije istog dana u istoj ustanovi kod abnormalnih nalaza PAPA testa dovodi do poboljšanja pridržavanja probira od strane bolesnika (Holschneider i sur. 1999.) ili kolonoskopije u istoj ustanovi nakon pozitivnog nalaza sigmoidoskopije (Stern i sur. 2000.). U pretežito manjinskoj ili siromašnoj populaciji koja je obuhvaćena probirom na rak grlića maternice, ispitanici tretirani u specijaliziranim klinikama s medicinskom sestrom voditeljicom slučaja, sustavom praćenja, pozivima u svrhu podsjećanja, mogućnošću ponovnog zakazivanja pregleda u slučaju propuštenog termina i osiguranim potrebnim kliničkim osobljem te kolonoskopijom koja se provodi u ustanovi, postigli su značajno povećanje u praćenju u usporedbi s nasumce odabranom kontrolnom skupinom (Engelstad i sur. 2001.). Implemenatcija infrastrukture (kompjuterizirani sustavi za pronalaženje i praćenje abnormalnosti otkrivenih probirom) i

promjena u organizaciji (multidisciplinarni timski rad) potrebni su kako bi osigurali održivost za vrijeme učinkovitih intervencija.

Liječenje i uslugu rehabilitacije, sukladno smjernicama utemeljenim na dokazima, valja ponuditi svim bolesnicima u kojih je detektiran karcinom ili preinvazivne lezije u vrijeme procjene abnormalnog nalaza probira.

Sažetak dokaza

- Smanjenje financijskih prepreka za daljnje pretrage, podsjetnici telefonskim pozivima ili poštom, pružanje pisanih informativnih materijala ili telefonsko savjetovanje o strahovima povezanim s abnormalnostima u nalazima, kompjuterizirani sustavi za pronalaženje i praćenje abnormalnosti otkrivenih probirom i promjena u organizaciji (multidisciplinarni timski rad), pokazali su se uspješnima u povećavanju pravodobnog praćenja bolesnika (**II**).

Preporuke

- Valja implementirati aktivno praćenje osoba u kojih su abnormalnosti otkrivene probirom kako bi se omogućila pravodobna i odgovarajuća procjena, koristeći podsjetnike i kompjuterizirane sustave za pronalaženje i praćenje njihova liječenja (**II – A**) . **Pre 2.24**
- Troškovi pacijenta koji se podvrgava pretragama trebaju biti što je moguće manji kako bi se promicala jednaka dostupnost za sve (**II – A**). **Pre 2.25**

2.5.4. Praćenje populacije i intervalni karcinomi (vidi također Poglavlje 3)

Otkrivanje intervalnih karcinoma predstavlja ključan element evaluacije/vrednovanja programa ranog otkrivanja. Dokumentacija i proces evaluacije traži planiranje unaprijed i povezivanje registra za probir i registra za rak, uključujući podatke o uzrocima smrti, bez pogrešaka u praćenju. Prikupljanje i izvještavanje o podacima valja pokriti sve karcinome koji se pojavljuju u ciljanoj populaciji.

Metode otkrivanja i praćenja mogu se razlikovati po zemljama i programima ranog otkrivanja ovisno o dostupnosti i pristupu podacima te postojećim izvorima podataka: patološkim registrima/registrima za rak, kliničkim ili datotekama patoloških nalaza ili bazama umrlih (datotekama o smrti/registrima umrlih). Za pokazatelje i opis, vidi Poglavlje 3.

2.6. Politika probira u okviru zdravstvenog sustava

Kod planiranja probira kolorektalnog karcinoma KRK treba postojati nacionalni ili državni kontekst. Da bi uspio, program traži političku podršku s održivim financiranjem. Ako nedostaju odgovarajuće strukture u sustavu zdravstvene skrbi, ne treba uvoditi probir dok se iste ne razviju, primjerice korisititi fazu implementacije za izgrađivanje potrebnih struktura.

Nužno je da je program integriran u sustav zdravstvene skrbi i prihvaćen od strane kako populacije tako i zdravstvenih stručnjaka uključenih u proces dijagnostike kolorektalnog karcinoma KRK. Organizacija programa ranog otkrivanja valja na odgovarajući način uključiti strukture cjelokupnog zdravstvenog sustava i biti u skladu s nacionalnim smjernicama i protokolima. U sklopu organizacijskog okvira programa ranog otkrivanja, valja definirati ciljnu

populaciju kao i učestalost provođenja probira. Valja donijeti odredbe o financiranju programa, uključujući procjenu troškova.

Stručni i organizacijski voditelji programa ranog otkrivanja moraju imati dovoljno nadležnosti i autonomije, uključujući utvrđen proračun i kontrolu nad korištenjem sredstava kako bi učinkovito nadzirali kvalitetu, učinkovitost i ekonomsku isplativost programa i usluge probira. Institucionalna struktura mora olakšati učinkovito upravljanje kvalitetom i provedbom.

Pokazatelje procesa i ishoda valja neprestano vrednovati kako bi služili potrebama pojedinca i zdravstvene službe.

Valja osigurati odgovarajuću zaštitu svih podataka, u skladu s europskim direktivama o zaštiti podataka i nacionalnim zakonima o zaštiti privatnosti.

2.6.1. Lokalni uvjeti na početku provedbe programa

Prije implementacije programa ranog otkrivanja valja napraviti popis osnovnih uvjeta uključujući informacije o stopama oportunističkih probira, osnovne stope incidencije kolorektalnog karcinoma KRK i dostupnost endoskopije.

U svrhu provedbe uspješnog programa, moraju biti dostupna odgovarajuća sredstva u obliku osoblja i opreme, a mora postojati i odgovarajuća infrastruktura.

Kolonoskopija je konačni zajednički nazivnik svih strategija probira kolorektalnog karcinoma KRK. Kako će implementacija bilo kojeg oblika populacijskog probira na kolorektalni karcinom KRK imati veću potražnju za kolonoskopijom, izvedivost probira kolorektalnog karcinoma KRK također ovisi o raspoloživosti kolonoskopskih usluga. Mogu također postojati ograničenja za ispitanike u ruralnim ili udaljenim sredinama i u području javnog zdravstva. Probir kolorektalnog karcinoma KRK izvediv je samo ako se može jamčiti pristup osobama koje sudjeluju u probiru.

U mnogim europskim zemljama postoji određen oblik aktivnosti ranog otkrivanja, npr. testiranja koje osobno iniciraju korisnici zdravstvene zaštite ili kao dio privatne zdravstvene skrbi. Prema rezultatima nedavne ankete koja je provedena u 110 europskih zemalja i u Kanadi, oko 10% kolonoskopija provede se probirom (Burnand i sur. 2006.). Međutim, pronađeno je veliko odstupanje u pojavi i prikladnosti pretraga. Stope neprikladnosti varirale su od 0% do 50%. Jednako tako udio provedenih kolonoskopija prema kliničkim indikacijama koje su ocijenjene neprikladnima, iznosio je oko 25%, što ukazuje na pretjeranu primjenu ovih testova. Čak i ako su pretrage obavljene u sklopu namjenskih probira (vidi također Poglavlje 5), promicanje prikladnije primjene kolonoskopije može iz tog razloga povećati kvalitetu skrbi i ići na ruku učinkovitom korištenju dostupnih sredstava. Kao što je sugerirano simulacijama provedenim u SAD-a (Seeff i sur. 2004.), učinkovitija primjena kolonoskopije može rezultirati povećanom sposobnošću da se odgovori na potražnju za kolonoskopijama koje se provode zbog probira.

Mala je vjerojatnost da će samo osiguranje sredstava za jačanje postojeće aktivnosti omogućiti programu ili politici probira da budu uspješni. Usporedno s uvođenjem općih načela organiziranog probira, vlade bi trebale razmotriti mogućnost uvođenja administrativnih mjera (tj. ne plaćati nepotrebne pretrage) i implementirati edukativne intervencije u cilju povećanja prikladnijih upućivanja na kolonoskopiju. U nekim zemljama realokacija sredstava već korištenih za aktivnosti oportunističkog probira bit će dostatna za pokrivanje cijelokupne ciljne populacije unutar definiranog intervala probira.

2.6.2. Definiranje mjerodavnih/nadležnih zdravstvenih stručnjaka i ustanova

Ovisno o zdravstvenom sustavu i kulturi svake zemlje, u dostavljanje kompleta testova i sredstava za pripremu crijeva te uzimanje uzoraka stolice mogu sudjelovati razni zdravstveni stručnjaci (tj. liječnici obiteljske medicine, medicinske sestre, pomoćno osoblje, volonteri iz neprofitnih udruga i sl.), kao i prilikom provođenja sigmoidoskopije koja se pruža kao test probira (tj. liječnici obiteljske medicine, medicinske sestre, gastroenterolozi). Svaka zemlja treba pratiti potrebne stručne uvjete za svaku navedenu profesiju, u skladu s ovim smjernicama (vidi Poglavlje 6).

2.6.2.1. Centri za dijagnostiku i liječenje

Probir neće biti ni učinkovit ni uspješan ako bolesnici s pozitivnim nalazima testa na TOKS ili fleksibilne sigmoidoskopije nisu praćeni prikladnom evaluacijom cijelog kolona i prikladnim liječenjem, ukoliko je potrebno. Ključni su kvalificirani endoskopičari i svaki bi program trebao uspostaviti i nadzirati prihvaćeno usavršavanje u kolonoskopiji, prema smjernicama u Poglavlju 6. Za pomoć u planiranju lokacije endoskopskih usluga, u Poglavlju 5 (vidi 5.3.1.) predloženo je pet razina kompetencije. Definicije predloženih razina uzimaju u obzir potrebnu opremu i razinu kompetencije za uklanjanje lezija otkrivenih probirom te naposlijetku koliko često bolesnike valja upućivati drugdje kako bi dali da im se detektirane lezije sigurno i stručno odstrane. Ako u nekoj sredini nisu dostupni svi resursi, veliki centri, osobito oni za dijagnostiku i liječenje, mogu biti u službi više od jedne sredine, pod uvjetom da je uspostavljena odgovarajuća komunikacija.

2.6.2.2. Javnozdravstveni stručnjaci

Kada se u obzir uzmu razni sustavi zdravstvene skrbi, preporučuju se javnozdravstveni stručnjaci s odgovarajućim epidemiološkim znanjem ili ekvivalentnom ekspertizom. Oni su potrebni otpočetka kako bi se osiguralo da program obuhvaća populacijski sustav informiranja koji prati svaki korak procesa probira. Oni će biti odgovorni za prikupljanje podataka i kontinuirano praćenje kako bi se identificirali problemi koji traže intervenciju. Ovi stručnjaci u području javnog zdravstva mogu dolaziti iz nacionalne ili lokalne razine, dok su ostali zdravstveni stručnjaci koji pružaju usluge probira potrebni u svakoj sredini. Javnozdravstveni stručnjaci trebaju imati izobrazbu iz i temeljno poznavanje epidemiologije, statistike i komunikacije. Bio bi poželjan europski program izobrazbe o praćenju i evaluaciji programa ranog otkrivanja (vidi također poglavlje 6).

2.6.3. Koje činitelje valja uzeti u obzir kod odabira primarnog testa

Prema rezultatima ankete Međunarodne mreže za rano otkrivanje kolorektanog karcinoma (ICRCSN) koja opisuje protokole probira kolorektalnog karcinoma KRK koji su usvojeni u raznim zemljama, implementirano je niz inicijativa o probiru sa širokim odstupanjem u raznim aspektima implementacije programa, uključujući testove koji se primjenjuju kod primarnog probira. Trenutno je test na okultno krvarenje u stolici TOKS jedini primarni test za probir kolorektalnog karcinoma KRK koji preporučuje EU (Vijeće Europske Unije 2003.. Dodatak 2, vidi Poglavlje 2, Paragraf 1.1.4.) (Benson i sur. 2008.).

Danas postoji niz mogućnosti izbora kod probira kolorektalnog karcinoma namijenjenog populaciji srednjeg rizika. Testovi koji su obično prihvaćeni u intervencijama probira obuhvaćaju testove na okultno krvarenje (ili gvajak ili imunokemijski), sigmoidoskopiju (FS) i totalnu kolonoskopiju (TC). Iz nekoliko provedenih analiza nije jasno je li jedna metoda bolja od druge (Pignone i sur. 2002., Zauber i sur. 2008.) Iako postoje jasni eksperimentalni dokazi samo za TOKS, FS i TC obično se uzimaju u obzir kao prihvatljive zamjenske metode (vidi Poglavlje

1). Predloženo je da inicijativu neke zemlje za provođenjem probira valja prilagoditi tako da odgovara veličini populacije, sustavu zdravstvene skrbi i načinima financiranja te individualno prilagoditi praksi i ljudima (Benson i sur. 2008.; Whitlock i sur. 2008.). Na taj način, prilikom odlučivanja koji će se primarni test primjenjivati, valja razmotriti nekoliko činilaca. Neki od njih su povezani s uvjetima specifičnima za pojedinu zemlju.

2.6.3.1. Razlike u spolu i dobi (vidi također Poglavlje 1)

Incidencija i smrtnost od kolorektalnog karcinoma KRK dosljedno su niže kod žena, nego kod muškaraca i pokazuju povećanje trenda s godinama, iako u Europi dobno specifična incidencija i smrtnost od kolorektalnog karcinoma KRK izrazito variraju. Komparativne analize dobno i spolno specifične incidencije i smrtnosti od kolorektanog karcinoma KRK u 38 europskih zemalja pokazuju da se razlike među zemljama tumače širokim dobnim rasponima kod kojih dolazi do usporedivih stupnjeva rizika. Povećani rizik u stopama dobno specifične incidencije i mortaliteta diljem Europe pripisan geografskim razlikama procijenjen je na 10 godina ili više, dok se niža incidencija i smrtnost kod žena sasvim dosljedno tumači razlikom u godinama od otprilike 4-8 godina tijekom kojih se postižu usporedivi stupnjevi rizika (Regula i sur. 2006.; Brenner i sur. 2007b; Brenner, Hoffmeiste i Haug 2008.). Incidencija i smrtnost od KRK predstavljaju važne parametre koji utječu na potencijalne koristi od probira, koji se moraju procijeniti u odnosu na troškove i potencijalne neželjene posljedice pri odabiru donje dobne granice uključivanja u probir.

Određivanje ekonomske isplativosti različitih strategija jednako je ocijenilo da je radi učinkovitosti potrebno početi provoditi probir između 50 i 60 godina (Eddy 1990; Ness i sur. 2000); smanjivanje gornje dobne granice za uključivanje u probir sa 85 na 75 dovelo je do malog smanjenja u dobivenim godinama života s velikim smanjenjem broja testova. Drugi važan čimbenik za procjenu dobi u kojoj treba prestati provoditi probir je preostalo očekivano preživljenje.

2.6.3.2. Sudjelovanje

Prihvatljivost predložene strategije i testa predstavlja ključnu odrednicu učinka organiziranog programa. Ona utječe na ekonomsku isplativost najčešće preporučenih testova zbog različitih razina sudjelovanja (Zauber i sur. 2008.). Stoga na učinkovitost intervencije utječe razina pridržavanja koja se može postići, i na kraju najbolja opcija za bolesnika je ona intervencija kojoj će on ili ona pristupiti. Pretpostavlja se da bi prilikom usporedbe različitih strategija, relevantna informacija trebala biti procjena razine relativnog pridržavanja različitih testova koja daje usporedive razine dobivenih godina života po broju kolonoskopija. Prihvatljiviji testovi uzeli bi viši udio rasprostranjenih lezija, čak i kad im je osjetljivost slabija, jer bi više ljudi sudjelovalo u probiru (Segnan i sur. 2007.).

Valja uzeti u obzir razlike u kriterijima isključenja (izuzeća), ukoliko postoje.

Stoga se čini da dostupnost različitih metoda probira, koja bi omogućila pojedincima u ciljnoj populaciji odabir preferirane strategije utemeljene na njihovim sklonostima i vrijednostima, nije učinkovita mogućnost. Izbor između dvaju testova nije bio povezan s većom pokrivenošću obuhvatom u jednom novijem ispitivanju (Segnan i sur. 2005.). Zamjenski test za ljude koji su odbili glavnu strategiju programa ranog otkrivanja može predstavljati izvedivu mogućnost (Zorzi i sur. 2007.). Ipak, održivost i organizacijski učinak takve strategije valja procijeniti na lokalnoj razini.

2.6.3.3. Interval probira i stope oktrivanja neoplazije prema distribuciji sijela (vidi također Poglavlje 1)

Dokazi randomiziranih ispitivanja pokazuju da je godišnji gvajak test na okultno krvarenje u stolici povezan s većim smanjenjem smrtnosti u usporebi s dvogodišnjim testiranjem. Opažajne studije (Saito i sur. 1995.; Zappa i sur. 2001.) idu u prilog dvogodišnjem probiru imunokemijskim testom na okultno krvarenje u stolici iTOKS (vidi također Poglavlje 4). Preporučeni interval kolonoskopskog probira obično je 10 godina, iako dokazi iz opservacijskih studija pokazuju da protektivan učinak zna biti duži. Petogodišnji interval obično se preporuča kod probira fleksibilnom sigmoidoskopijom FS, iako postojeći dokazi ne idu u prilog takvoj preporuci: opažajne studije su zaista otkrile da protektivan učinak pretraga KRK nastalog u distalnom kolonu može trajati preko 10 godina i da bi opravdao prihvaćanje protokola koji predlaže provođenje testiranja jednom u životu. (Selby i sur. 1992; Newcomb i sur. 2003.).

Očekivani učinak endoskopskih pregleda također je povezan s distribucijom sijela neoplastičnih lezija u kolonu i njihovim prirodnim tijekom (vidi također Poglavlje 1).

Prema rezultatima populacijskog istraživanja parova, oko 75-80% slučajeva kolorektalnih karcinoma može se spriječiti kolonoskopijom, sa snažnijim učinkom kod distalnih nego kod proksimalnih KRK (Brenner i sur. 2007a). Novija kohortna ispitivanja ljudi podvrgnutih kolonoskopiji potvrđuju protektivan učinak kolonoskopije, ali pretpostavljaju da je protektivni učinak kod proksimalnih lezija možda precijenjen. (Lakoff i sur. 2008.; Baxter i sur. 2009.).

2.6.3.4. Ekonomska isplativost (vidi također Poglavlje 1)

Postojeći dokazi analize ekonomske isplativosti pretpostavljaju da su skoro sve obično razmatrane strategije probira (test na okultno krvarenje u stolici TOKS, flefsibilna sigmoidoskopija FlexSig, totalna kolonoskopija TC) gotovo istovjetne u prevenciji smrtnosti od kolorektalnog karcinoma (pretpostavljaju 100% pridržavanje) (Zauber i sur. 2008.) i stoga predstavljaju prihvatljive izbore. Skoro sve analize otkrile su da bilo koja od čestih strategija probira za odrasle od 50 i više godina smanjuje smrtnost od kolorektalnog karcinoma u usporedbi s neprovođenjem probira. Troškovi po godini spašenog života kod probira kolorektalnog karcinoma (10 000 do 25 000 $ kod većine strategija u usporedbi s neprovođenjem probira) povoljno su uspoređeni s ostalim opće prihvaćenim intervencijama preventivne zdravstvene skrbi, poput mamografskog probira kod žena starijih od 50 godina ili liječenje blage hipertenzije.

Na troškove programa ranog otkrivanja izrazito utječu organizacija probira, uključujući troškove infrastrukture, informacijske tehnologije, promidžba probira, obuka i osiguranje kvalitete te značajke zdravstvenog sustava. Ti isti činitelji predstavljaju glavne odrednice troška testa probira, što utječe na procjene relativnih troškova drugih strategija. Također valja uzeti u obzir izbor trenutka troškova i koristi: primjerice, troškovi endoskopije pojavljuju se na početku, dok se troškovi TOKS protežu godinama.

Također, mora se procijeniti prednost u smislu smanjenja rizika u odnosu na troškove programa, ali i u odnosu na neugodnosti za bolesnika i neželjene posljedice (neke od njih potencijalno uzrokuju smrt, stoga je evaluacija mortaliteta također bitna za ekonomsku isplativost) povezane sa svakom strategijom. Ti će činitelji utjecati na vjerojatnost da će bolesnik doista završiti test bilo koje strategije i stoga isti imaju jak utjecaj na troškove testa.

2.6.3.5. Resursi i održivost programa

Nedavna analiza planiranja sredstava za strategije razmatrane kod programa ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma u Ujedinjenom Kraljevstvu otkrila je znatne razlike između strategija probira u smislu osiguravanja potrebnog osoblja za provođenje kolonoskopije i osnovnih potreba. Ograničena dostupnost usluga endoskopije išla bi u prilog donošenju strategija koje primjenjuju visokospecifične testove koji obuhvaćaju starije dobne skupine, dok bi strategija utemeljena na sigmoidoskopiji prednost davala ograničenim financijskim sredstvima. Također, velik broj otkrivenih slučajeva strategijom koja primjenjuje dvogodišnji TOKS u ljudi od 50 do 60 godina imala bi znatan učinak na kirurške usluge. Ograničena sredstva, koja se većinom odnose na raspoloživost visokokvalificiranog osoblja (Vijan i sur. 2004.) predstavlja snažnu prepreku prihvaćanju kolonoskopije kao primarnog instrumenta probira.

Sažetak dokaza

- Omjer koji ide u prilog probiru postići će se kod različitih dobnih skupina u raznim europskim zemljama i to nekoliko godina kasnije u žena nego u muškaraca (**III**).
- Pružanje mogućnosti da ljudi mogu izabrati preferiranu strategiju utemeljenu na osobnim sklonostima i vrijednostima ne rezultira povećanom pokrivenošću (**II**). Predlaganje zamjenskog testa ljudima koji su odbili glavnu strategiju probira usvojenu programom ranog otkrivanja može predstavljati izvedivu i učinkovitu mogućnost (**V**).
- Relativna učinkovitost u smislu smanjenja incidencije i smrtnosti totalnom kolonoskopijom TC u odnosu na fleksibilnu sigmoidoskopiju FS možda je precijenjena (**VI**).
- Na troškove programa ranog otkrivanja izrazito utječu organizacija probira, značajke zdravstvenog sustava. Različite strategije obuhvaćaju različit izbor trenutka očekivanih troškova i koristi koje se mogu postići (**III**).
- Na učinak svake pojedine strategije izrazito utječe njena prihvaćenost u ciljanoj populaciji (**III**).

Preporuke

- Programi spolno i dobno specifičnog probira zahtijevaju pažljivo planiranje i implementaciju intervencija probira (**III – C**). **Pre 2.26.**
- Troškovi organizacije probira (uključujući infrastrukturu, informacijsku tehnologiju, promidžbu probira, obuku i osiguranje kvatlitete), incidenciju neželjenih posljedica i vjerojatnost da će bolesnici zaista obaviti preglede potrebne za neku strategiju predstavljaju dodatne važne čimbenike koje valja uzeti u obzir prilikom planiranja i implementacije intervencija probira i prilikom izbora strategije probira (**III – A**) **Pre 2.27.**

2.6.4. Razdoblje implementacije (korak po korak)

Iz perspektive epidemiologije implementacija nije puko provođenje procesa probira i daljnje upućivanje na pretrage po potrebi. Konkretan interes epidemiologije u ranoj fazi implementacije usmjeren je na potpuno i precizno evidentiranje svih pojedinačnih podataka koji se tiču svakog bolesnika, test probira, njegov nalaz, posljedično donesenih odluka i njihovih mogućih ishoda u smislu dijagnoze i liječenja te praćenja uzroka smrti.

Pokazni pilot-projekti provedeni su u nekim europskim zemljama radi procjene izvodljivosti nacionalnih programa i njihovog učinka na rutinske usluge i kako bi testirali mogu li se

kratkoročni ishodi randomiziranih kontroliranih ispitivanja RKI postići u kontekstu rutinske skrbi programom koji pokriva cijelu ciljnu populaciju (UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group 2004; Goulard i sur. 2008.).

Novi program probira valja implementirati na takav način da se može vrednovati učinkovitost. To se postiže randomizacijom na individualnoj razini u probiru i kontrolnim skupinama u fazi dok je program nov i sredstva i praktična ograničenja ne dozvoljavaju potpunu pokrivenost ciljne populacije. Ovakva implementacija korak po korak, u kojoj se ciljnu populaciju postepeno uključuje u program kako se povećavaju dostupna sredstva izvediva je i prihvaćena kada su dostupna sredstva iskorištena u najvećoj mogućoj mjeri.

Randomizirani probir koristan je u početnoj fazi kada u sklopu programa nisu vrednovane sve zdravstvene usluge i infrastruktura te zato jer nije sigurno da će se željeni ishod i kvaliteta postići baš u tom programu. U prvim godinama probira može se primjenjivati plan poziva koji se tijekom godina postepeno širi kako bi obuhvatio što više regija i dobnih skupina. Pojedincima u kontrolnoj skupini probir će se ponuditi kasnije nakon prvih nekoliko godina. To osigurava skupinu za nepristranu usporedbu.

Finski model temelji se na randomizaciji na individualnoj razini tijekom prvih šest godina (Malila, Anttila i Hakama 2005.). Kod šestogodišnje faze implementacije očekivalo se kako će se nakupiti broj kolorektalnih karcinoma tijekom 10 godina od pokretanja programa u populaciji od oko 3 milijuna, a i smrtnost od kolorektalnog karcinoma od otprilike 15/100.000. U međuvremenu izvedivost se može pratiti pomoću raznih pokazatelja procesa poput stope sudjelovanja, udjela pozitivnih nalaza testova, stopa oktrivanja i pozitivnih prediktivnih vrijednosti.

Randomizirani probir također se može koristiti za procjenu učinka alternativnih politika, poput različitih metoda poziva ili različitih dobnih skupina. Randomizirani pristup također može predstavljati prihvatljiv i izvediv izbor za procjenu učinka novog probirnog testa ili za usporedbu ekonomske isplativosti različitih strategija probira, kada se smatra da kliničko randomizirano ispitivanje za evaluaciju smanjenja pojave raka ili mortaliteta nije praktično.

Za ostale aspekte koji su važni za implementaciju programa ranog otkrivanja vidi Dio 2.3.1.

Preporuka

- U najboljem slučaju, bilo koji novi program ranog otkrivanja treba implementirati koristeći u probiru randomizaciju na individualnoj razini i kontrolne skupine u fazi kada sredstva i praktična ograničenja ne dozvoljavaju potpunu pokrivenost ciljne populacije **(VI – A)** [Pre 2.28]

2.6.5. Prikupljanje podataka i praćenje (vidi također Poglavlje 3)

2.6.5.1. Izvori podataka

Kako bi se odredilo je li program učinkovit u smislu utjecaja na smrtnost i morbiditet potrebno je neprekidno praćenje ciljne populacije kroz dulji vremenski period te utvrditi i evidentirati ishode procesa probira i pokazatelje utjecaja programa. Postoji posebna potreba za nadzorom provedbe programa koji primjenjuju nove testove.

Praćenje i evaluacija programa stoga zahtijeva da se u procesu planiranja osigura potpuno i precizno evidentiranje svih relevantnih podataka. Postizanje tog cilja ovisi o razvitku sveobuhvatnih sustava za dokumentaciju procesa probira, praćenje prikupljanja podataka i kvalitete te precizno prikupljanje i izvještavanje o rezultatima.

Informacijski sustav treba biti osmišljen kao potpora implementaciji različitih koraka probira, evidentira nalaze probira svakog pojedinca, identificirati one u kojih su otkrivene abnormalnosti, pratiti da je poduzeta preporučena aktivnost i prikupljati informacije o pretragama i liječenju.

U svrhu procjene učinka, ove informacije treba povezati s nekoliko vanjskih izvora podataka, a valja pribaviti ovlaštenje kako bi se to ostvarilo: matične knjige za procjenu obuhvata stanovništva i identifikaciju ljudi u ciljnoj populaciji u odnosu na njihovu anamnezu probira; registri za rak ili patološki registri, za praćenje karcinoma u svrhu osiguranja kvalitete i povratnu informaciju kliničarima; registri umrlih uz populacijsku statistiku. Za procjenu vitalnog statusa i uzroka smrti radi evaluacije konačne učinkovitosti.

2.6.5.2. Odgovor na ishode praćenja

Planiranje informacijskog sustava valja uzeti u obzir stajališta i potrebe za podacima svih skupina uključenih u program ranog otkrivanja. Potreban je širok raspon konzultacija i participativnog planiranja kako bi se poboljšala evaluacija programa, kroz zajedničku definiciju podatkovnih elemenata, pokazatelja i standarda. Program treba omogućiti stručnjacima koji sudjeluju u probiru da dobiju pravodobne povratne informacije o programu i pojedinačnoj provedbi. Bitna je brza objava rezultata praćenja jer jedinice za probir i ostali sudionici trebaju informacije kako bi provodili svoju aktivnost i implementirali osiguranje kvalitete i obuku (vidi također Poglavlje 6).

Kako bi se postigli ti ciljevi predlaže se identificirati odbor za koordinaciju koji će biti odgovoran za redovitu neovisnu vanjsku procjenu programa i poduzimanje potrebnih mjera (uključujući najave o posebnim organizacijskim promjenama potrebnima za postizanje željenih standarda kvalitete).

Preporuka

- Kako bi se mogla vrednovati učinkovitost probira, ovi podaci moraju se povezati s nekoliko vanjskih izvora podataka uključujući matične knjige, registre za rak ili registre patoloških nalaza i registre uzroka smrti u ciljanoj populaciji na individualnoj razini. Stoga treba postojati ovlaštenje kako bi se moglo povezati spomenute podatke za praćenje kad se uvede probir (**VI – A**). **Pre 2.29.**

2.7 Literatura

Aoun E, Abdul-Baki H, Azar C, Mourad F, Barada K, Berro Z, Tarchichi M & Sharara AI (2005), A randomized single- blind trial of split-dose PEG-electrolyte solution without dietary restriction compared with whole dose PEGelectrolyte solution with dietary restriction for colonoscopy preparation, Gastrointest.Endosc., vol. 62, no. 2, pp. 213-218.

Atkin WS, Hart A, Edwards R, Cook CF, Wardle J, McIntyre P, Aubrey R, Baron C, Sutton S, Cuzick J, Senapati A & Northover JM (2000), Single blind, randomised trial of efficacy and acceptability of oral picolax versus self administered phosphate enema in bowel preparation for flexible sigmoidoscopy screening, BMJ, vol. 320, no. 7248, pp. 1504-1508.

Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P & Hopper JL (2006), Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer, J Clin.Epidemiol., vol. 59, no. 2, pp. 114-124.

Bastani R, Yabroff KR, Myers RE & Glenn B (2004), Interventions to improve follow-up of abnormal findings in cancer screening, Cancer, vol. 101, no. 5 Suppl, pp. 1188-1200.

Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR & Rabeneck L (2009), Association of colonoscopy and death from colorectal cancer, Ann.Intern.Med., vol. 150, no. 1, pp. 1-8.

Belsey J, Epstein O & Heresbach D (2007), Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy, Aliment. Pharmacol.Ther., vol. 25, no. 4, pp. 373-384.

Benhamiche-Bouvier AM, Lejeune C, Jouve JL, Manfredi S, Bonithon-Kopp C & Faivre J (2000), Family history and risk of colorectal cancer: implications for screening programmes, J.Med.Screen., vol. 7, no. 3, pp. 136-140.

Benson VS, Patnick J, Davies AK, Nadel MR, Smith RA & Atkin WS (2008), Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries, Int.J.Cancer, vol. 122, no. 6, pp. 1357-1367.

Bos AB, van BM, van Gessel-Dabekaussen AA & Habbema JD (1998), Organised cervical cancer screening still leads to higher coverage than spontaneous screening in The Netherlands, Eur.J.Cancer, vol. 34, no. 10, pp. 1598-1601.

Brawarsky P, Brooks DR, Mucci LA & Wood PA (2004), Effect of physician recommendation and patient adherence on rates of colorectal cancer testing, Cancer Detect.Prev., vol. 28, no. 4, pp. 260-268.

Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T & Hoffmeister M (2007a), Potential for colorectal cancer prevention of sigmoidoscopy versus colonoscopy: population-based case control study, Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev., vol. 16, no. 3, pp. 494-499.

Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V & Haug U (2007b), Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening, Br.J.Cancer, vol. 96, no. 5, pp. 828-831.

Brenner H, Hoffmeister M & Haug U (2008), Should colorectal cancer screening start at the same age in European countries? Contributions from descriptive epidemiology, Br.J.Cancer, vol. 99, no. 3, pp. 532-535.

Brotherstone H, Miles A, Robb KA, Atkin W & Wardle J (2006), The impact of illustrations on public understanding of the aim of cancer screening, Patient.Educ.Couns., vol. 63, no. 3, pp. 328-335.

Bucchi L & Serafini M (1992), Spontaneous screening for cervical cancer and diagnostic histories of incident cases, Tumori, vol. 78, no. 4, pp. 239-243.

Burnand B, Harris JK, Wietlisbach V, Froehlich F, Vader JP & Gonvers JJ (2006), Use, appropriateness, and diagnostic yield of screening colonoscopy: an international observational study (EPAGE), Gastrointest.Endosc., vol. 63, no. 7, pp. 1018-1026.

Butterworth AS, Higgins JP & Pharoah P (2006), Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis, Eur J Cancer, vol. 42, no. 2, pp. 216-227.

Chamot E, Charvet AI & Perneger TV (2007), Who gets screened, and where: a comparison of organised and opportunistic mammography screening in Geneva, Switzerland, Eur.J.Cancer, vol. 43, no. 3, pp. 576-584.

Church JM (2005), A scoring system for the strength of a family history of colorectal cancer, Dis.Colon Rectum, vol. 48, no. 5, pp. 889-896.

Church TR, Yeazel MW, Jones RM, Kochevar LK, Watt GD, Mongin SJ, Cordes JE & Engelhard D (2004), A randomized trial of direct mailing of fecal occult blood tests to increase colorectal cancer screening, J.Natl.Cancer Inst., vol. 96, no. 10, pp. 770-780.

Cohen LB (2010), Split dosing of bowel preparations for colonoscopy: an analysis of its efficacy, safety, and tolerability, Gastrointest.Endosc., vol. 72, no. 2, pp. 406-412.

Cokkinides VE, Chao A, Smith RA, Vernon SW & Thun MJ (2003), Correlates of underutilization of colorectal cancer screening among U.S. adults, age 50 years and older, Prev.Med., vol. 36, no. 1, pp. 85-91.

Cole SR, Smith A, Wilson C, Turnbull D, Esterman A & Young GP (2007), An advance notification letter increases participation in colorectal cancer screening, J.Med.Screen., vol. 14, no. 2, pp. 73-75.

Cole SR & Young GP (2001), Effect of dietary restriction on participation in faecal occult blood test screening for colorectal cancer, Med.J.Aust., vol. 175, no. 4, pp. 195-198.

Cole SR, Young GP, Byrne D, Guy JR & Morcom J (2002), Participation in screening for colorectal cancer based on a faecal occult blood test is improved by endorsement by the primary care practitioner, J.Med.Screen., vol. 9, no. 4, pp. 147-152.

Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B & Morcom J (2003), A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer, J.Med.Screen., vol. 10, no. 3, pp. 117-122.

Costanza ME, Luckmann R, Stoddard AM, White MJ, Stark JR, Avrunin JS, Rosal MC & Clemow L (2007), Using tailored telephone counseling to accelerate the adoption of colorectal cancer screening, Cancer Detect.Prev., vol. 31, no. 3, pp. 191-198.

Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milan C, Olschwang S, Bonaiti-Pellie C, Faivre J & Bonithon-Kopp C (2007), Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors, Gastroenterology, vol. 133, no. 4, pp. 1086-1092.

Courtier R, Casamitjana M, Macia F, Panades A, Castells X, Gil MJ, Hidalgo JM & Sanchez-Ortega JM (2002), Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population, Eur.J.Cancer Prev., vol. 11, no. 3, pp. 209-213.

Dassow P (2005), Setting educational priorities for women's preventive health: measuring beliefs about screening across disease states, J Womens Health (Larchmt.), vol. 14, no. 4, pp. 324-330.

Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J & Thomas HJ (2005), Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study, BMJ, vol. 331, no. 7524, p. 1047.

Eddy DM (1990), Screening for colorectal cancer, Ann.Intern.Med., vol. 113, no. 5, pp. 373-384.

Eisinger F, Cals L, Calazel-Benque A, Blay JY, Coscas Y, Dolbeault S, Namer M, Pivot X, Rixe O, Serin D, Roussel C & Morere JF (2008), Impact of organised programs on colorectal cancer screening, BMC.Cancer, vol. 8, p. 104.

Engelstad LP, Stewart SL, Nguyen BH, Bedeian KL, Rubin MM, Pasick RJ & Hiatt RA (2001), Abnormal Pap smear follow-up in a high-risk population, Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev., vol. 10, no. 10, pp. 1015-1020.

Etzioni DA, Yano EM, Rubenstein LV, Lee ML, Ko CY, Brook RH, Parkerton PH & Asch SM (2006), Measuring the quality of colorectal cancer screening: the importance of follow-up, Dis Colon Rectum, vol. 49, no. 7, pp. 1002-1010.

Federici A, Giorgi RP, Bartolozzi F, Farchi S, Borgia P & Guastcchi G (2006), The role of GPs in increasing compliance to colorectal cancer screening: a randomised controlled trial (Italy), Cancer Causes Control, vol. 17, no. 1, pp. 45-52.

Federici A, Giorgi RP, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S & Gausticchi G (2005), The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial, J.Med.Screen., vol. 12, no. 2, pp. 83-88.

Giorgi Rossi P., Federici A, Bartolozzi F, Farchi S, Borgia P & Guasticchi G (2005), Understanding non-compliance to colorectal cancer screening: a case control study, nested in a randomised trial [ISRCTN83029072], BMC.Public Health, vol. 5, p. 139.

Goulard H, Boussac-Zarebska M, Ancelle-Park R & Bloch J (2008), French colorectal cancer screening pilot programme: results of the first round, J.Med.Screen., vol. 15, no. 3, pp. 143-148.

Grazzini G, Castiglione G, Isu A, Mantellini P, Rubeca T, Sani C, Turco P & Zappa M (2000), Colorectal cancer screening by fecal occult blood testing: results of a population-based experience, Tumori, vol. 86, no. 5, pp. 384- 388.

Harris MA, Byles JE, Cockburn J & D'Este C (2000), A general practice-based recruitment strategy for colorectal cancer screening, Aust.N.Z.J.Public Health, vol. 24, no. 4, pp. 441-443.

Holschneider CH, Felix JC, Satmary W, Johnson MT, Sandweiss LM & Montz FJ (1999), A single-visit cervical carcinoma prevention program offered at an inner city church: A pilot project, Cancer, vol. 86, no. 12, pp. 2659-2667.

IARC (2005), Cervix Cancer Screening, IARC Handbooks of Cancer Prevention no. 10. Jacobson VJ & Szilagyi P (2005), Patient reminder and patient recall systems to improve immunization rates, Cochrane.Database.Syst.Rev. no. 3, p. CD003941.

James AS, Campbell MK & Hudson MA (2002), Perceived barriers and benefits to colon cancer screening among African Americans in North Carolina: how does perception relate to screening behavior?, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., vol. 11, no. 6, pp. 529-534.

Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R, Sowden A & Kleijnen J (2000), The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review, Health Technol.Assess., vol. 4, no. 14, p. i-133.

Jerant A, Kravitz RL, Rooney M, Amerson S, Kreuter M & Franks P (2007), Effects of a tailored interactive multimedia computer program on determinants of colorectal cancer screening: a randomized controlled pilot study in physician offices, Patient.Educ.Couns., vol. 66, no. 1, pp. 67-74.

Johns LE & Houlston RS (2001), A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk, Am.J.Gastroenterol., vol. 96, no. 10, pp. 2992-3003.

King J, Fairbrother G, Thompson C & Morris DL (1992), Colorectal cancer screening: optimal compliance with postal faecal occult blood test, Aust.N.Z.J.Surg., vol. 62, no. 9, pp. 714-719.

Klabunde CN, Schenck AP & Davis WW (2006), Barriers to colorectal cancer screening among Medicare consumers, Am.J.Prev.Med., vol. 30, no. 4, pp. 313-319.

Laara E, Day NE & Hakama M (1987), Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes, Lancet, vol. 1, no. 8544, pp. 1247-1249.

Lakoff J, Paszat LF, Saskin R & Rabeneck L (2008), Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: a population-based study, Clin.Gastroenterol.Hepatol., vol. 6, no. 10, pp. 1117-1121.

Launoy G, Veret JL, Richir B, Reaud JM, Ollivier V, Valla A & Gignoux M (1993), Involvement of general practitioners in mass screening. Experience of a colorectal cancer mass screening programme in the Calvados region (France), Eur.J.Cancer Prev., vol. 2, no. 3, pp. 229-232.

Lawsin C, DuHamel K, Weiss A, Rakowski W & Jandorf L (2007), Colorectal cancer screening among low-income African Americans in East Harlem: a theoretical approach to understanding barriers and promoters to screening, J Urban.Health, vol. 84, no. 1, pp. 32-44.

Lipkus IM, Green LG & Marcus A (2003), Manipulating perceptions of colorectal cancer threat: implications for screening intentions and behaviors, J Health Commun., vol. 8, no. 3, pp. 213-228.

Lynge E, Clausen LB, Guignard R & Poll P (2006), What happens when organization of cervical cancer screening is delayed or stopped?, J.Med.Screen., vol. 13, no. 1, pp. 41-46.

Malila N, Anttila A & Hakama M (2005), Colorectal cancer screening in Finland: details of the national screening programme implemented in Autumn 2004, J Med.Screen., vol. 12, no. 1, pp. 28-32.

Malila N, Oivanen T & Hakama M (2008), Implementation of colorectal cancer screening in Finland: experiences from the first three years of a public health programme, Z.Gastroenterol., vol. 46 Suppl 1, p. S25-S28.

McCaffery K, Wardle J, Nadel M & Atkin W (2002), Socioeconomic variation in participation in colorectal cancer screening, J Med.Screen., vol. 9, no. 3, pp. 104-108.

Menges M, Fischinger J, Gartner B, Georg T, Woerdehoff D, Maier M, Harloff M, Stegmaier C, Raedle J & Zeitz M (2006), Screening colonoscopy in 40- to 50-year-old first-degree relatives of patients with colorectal cancer is efficient: a controlled multicentre study, Int.J.Colorectal Dis., vol. 21, no. 4, pp. 301-307.

Menon U, Champion VL, Larkin GN, Zollinger TW, Gerde PM & Vernon SW (2003), Beliefs associated with fecal occult blood test and colonoscopy use at a worksite colon cancer screening program, J Occup.Environ.Med., vol. 45, no. 8, pp. 891-898.

Miles A, Cockburn J, Smith RA & Wardle J (2004), A perspective from countries using organized screening programs, Cancer, vol. 101, no. 5 Suppl, pp. 1201-1213.

Miller MF & Wong JG (1993), Reducing financial barriers enhances the return rate of stool Hemoccult packets, Am.J.Med.Sci., vol. 306, no. 2, pp. 98-100.

Montano DE, Selby JV, Somkin CP, Bhat A & Nadel M (2004), Acceptance of flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer, Cancer Detect.Prev., vol. 28, no. 1, pp. 43-51.

Nakama H, Zhang B, Fukazawa K & Abdul Fattah AS (2000), Family history of colorectal adenomatous polyps as a risk factor for colorectal cancer, Eur.J.Cancer, vol. 36, no. 16, pp. 2111-2114.

Ness RM, Holmes AM, Klein R & Dittus R (2000), Cost-utility of one-time colonoscopic screening for colorectal cancer at various ages, Am.J.Gastroenterol., vol. 95, no. 7, pp. 1800-1811.

Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM, Templeton A & Potter JD (2003), Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence, J.Natl.Cancer Inst., vol. 95, no. 8, pp. 622-625.

Nieminen P, Kallio M, Anttila A & Hakama M (1999), Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: A case-control study, Int.J.Cancer, vol. 83, no. 1, pp. 55-58.

Nygard JF, Skare GB & Thoresen SO (2002), The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer, J.Med.Screen., vol. 9, no. 2, pp. 86-91.

Parra-Blanco A, Nicolas-Perez D, Gimeno-Garcia A, Grosso B, Jimenez A, Ortega J & Quintero E (2006), The timing of bowel preparation before colonoscopy determines the quality of cleansing, and is a significant factor contributing to the detection of flat lesions: a randomized study, World J.Gastroenterol., vol. 12, no. 38, pp. 6161-6166.

Pignone M, Campbell MK, Carr C & Phillips C (2001), Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing, Eff.Clin.Pract., vol. 4, no. 4, pp. 150-156.

Pignone M, Saha S, Hoerger T & Mandelblatt J (2002), Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force, Ann.Intern.Med., vol. 137, no. 2, pp. 96-104.

Plaskon PP & Fadden MJ (1995), Cancer screening utilization: is there a role for social work in cancer prevention?, Soc.Work Health Care, vol. 21, no. 4, pp. 59-70.

Puliti D, Miccinesi G, Collina N, De L, V, Federico M, Ferretti S, Finarelli AC, Foca F, Mangone L, Naldoni C, Petrella

M, Ponti A, Segnan N, Sigona A, Zarcone M, Zorzi M, Zappa M & Paci E (2008), Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction, Br.J.Cancer, vol. 99, no. 3, pp. 423-427.

Quinn M, Babb P, Jones J & Allen E (1999), Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics, BMJ, vol. 318, no. 7188, pp. 904-908.

Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J, Nowacki MP & Butruk E (2006), Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia, N.Engl.J.Med., vol. 355, no. 18, pp. 1863-1872.

Robb KA, Miles A, Campbell J, Evans P & Wardle J (2006), Can cancer risk information raise awareness without increasing anxiety? A randomized trial, Prev.Med., vol. 43, no. 3, pp. 187-190.

Ronco G, Pilutti S, Patriarca S, Montanari G, Ghiringhello B, Volante R, Giordano L, Zanetti R, Mancini E & Segnan N (2005), Impact of the introduction of organised screening for cervical cancer in Turin, Italy: cancer incidence by screening history 1992-98, Br.J.Cancer, vol. 93, no. 3, pp. 376-378.

Ronco G, Segnan N, Giordano L, Pilutti S, Senore C, Ponti A & Volante R (1997), Interaction of spontaneous and organised screening for cervical cancer in Turin, Italy, Eur.J.Cancer, vol. 33, no. 8, pp. 1262-1267.

Rostom A, Jolicoeur E, Dube C, Gregoire S, Patel D, Saloojee N & Lowe C (2006), A randomized prospective trial comparing different regimens of oral sodium phosphate and polyethylene glycol-based lavage solution in the preparation of patients for colonoscopy, Gastrointest.Endosc., vol. 64, no. 4, pp. 544-552.

Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, Aisawa T & Yoshida Y (1995), Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study, Int.J.Cancer, vol. 61, no. 4, pp. 465-469.

Schenck AP, Klabunde CN & Davis WW (2006), Racial differences in colorectal cancer test use by Medicare consumers, Am.J.Prev.Med., vol. 30, no. 4, pp. 320-326.

Seeff LC, Manninen DL, Dong FB, Chattopadhyay SK, Nadel MR, Tangka FK & Molinari NA (2004), Is there endoscopic capacity to provide colorectal cancer screening to the unscreened population in the United States?, Gastroenterology, vol. 127, no. 6, pp. 1661-1669.

Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, DiPlacido R, Ferrari A, Ferraris R, Ferrero F, Fracchia M, Gasperoni S, Malfitana G, Recchia S, Risio M, Rizzetto M, Saracco G, Spandre M, Turco D, Turco P & Zappa M (2005), Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates, J.Natl.Cancer Inst., vol. 97, no. 5, pp. 347-357.

Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, Ederle A, Fantin A, Ferrari A, Fracchia M, Ferrero F, Gasperoni S, Recchia S, Risio M, Rubeca T, Saracco G & Zappa M (2007), Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening, Gastroenterology, vol. 132, no. 7, pp. 2304-2312.

Seifert B, Zavoral M, Fric P & Bencko V (2008), The role of primary care in colorectal cancer screening: experience from Czech Republic, Neoplasma, vol. 55, no. 1, pp. 74-80.

Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr. & Weiss NS (1992), A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer, N.Engl.J.Med., vol. 326, no. 10, pp. 653-657.

Senore C, Segnan N, Rossini FP, Ferraris R, Cavallero M, Coppola F, Pennazio M & Atkin WS (1996), Screening for colorectal cancer by once only sigmoidoscopy: a feasibility study in Turin, Italy, J Med.Screen., vol. 3, no. 2, pp. 72-78.

Sewitch MJ, Fournier C, Ciampi A & Dyachenko A (2007), Adherence to colorectal cancer screening guidelines in Canada, BMC.Gastroenterol., vol. 7, p. 39.

Slattery ML, Kinney AY & Levin TR (2004), Factors associated with colorectal cancer screening in a populationbased study: the impact of gender, health care source, and time, Prev.Med., vol. 38, no. 3, pp. 276-283.

Sondergaard JO, Bulow S & Lynge E (1991), Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer, Int.J.Cancer, vol. 47, no. 2, pp. 202-206.

Stern MA, Fendrick AM, McDonnell WM, Gunaratnam N, Moseley R & Chey WD (2000), A randomized, controlled trial to assess a novel colorectal cancer screening strategy: the conversion strategy--a comparison of sequential sigmoidoscopy and colonoscopy with immediate conversion from sigmoidoscopy to colonoscopy in patients with an abnormal screening sigmoidoscopy, Am.J.Gastroenterol., vol. 95, no. 8, pp. 2074-2079.

Stone EG, Morton SC, Hulscher ME, Maglione MA, Roth EA, Grimshaw JM, Mittman BS, Rubenstein LV, Rubenstein LZ & Shekelle PG (2002), Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis, Ann.Intern.Med., vol. 136, no. 9, pp. 641-651.

Sutton S, Wardle J, Taylor T, McCaffery K, Williamson S, Edwards R, Cuzick J, Hart A, Northover J & Atkin W (2000), Predictors of attendance in the United Kingdom flexible sigmoidoscopy screening trial, J Med.Screen., vol. 7, no. 2, pp. 99-104.

Tazi MA, Faivre J, Dassonville F, Lamour J, Milan C & Durand G (1997), Participation in faecal occult blood screening for colorectal cancer in a well defined French population: results of five screening rounds from 1988 to 1996, J.Med.Screen., vol. 4, no. 3, pp. 147-151.

Tifratene K, Eisinger F, Rinaldi Y, Didelot R & Seitz JF (2007), Colorectal cancer screening program: cost effectiveness of systematic recall letters, Gastroenterol.Clin.Biol., vol. 31, no. 11, pp. 929-933.

Tu SP, Taylor V, Yasui Y, Chun A, Yip MP, Acorda E, Li L & Bastani R (2006), Promoting culturally appropriate colorectal cancer screening through a health educator: a randomized controlled trial, Cancer, vol. 107, no. 5, pp. 959-966.

UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group (2004), Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom, BMJ, vol. 329, no. 7458, p. 133.

van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB & Dekker E (2008), Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population, Gastroenterology, vol. 135, no. 1, pp. 82-90.

Vernon SW (1997), Participation in colorectal cancer screening: a review, J Natl.Cancer Inst., vol. 89, no. 19, pp. 1406-1422.

Vijan S, Inadomi J, Hayward RA, Hofer TP & Fendrick AM (2004), Projections of demand and capacity for colonoscopy related to increasing rates of colorectal cancer screening in the United States, Aliment.Pharmacol.Ther., vol. 20, no. 5, pp. 507-515.

Walsh JM, Salazar R, Terdiman JP, Gildengorin G & Perez-Stable EJ (2005), Promoting use of colorectal cancer screening tests. Can we change physician behavior?, J.Gen.Intern.Med., vol. 20, no. 12, pp. 1097-1101.

Wardle J, McCaffery K, Nadel M & Atkin W (2004), Socioeconomic differences in cancer screening participation: comparing cognitive and psychosocial explanations, Soc.Sci.Med., vol. 59, no. 2, pp. 249-261.

Wardle J, Miles A & Atkin W (2005), Gender differences in utilization of colorectal cancer screening, J Med.Screen., vol. 12, no. 1, pp. 20-27.

Wee CC, McCarthy EP & Phillips RS (2005), Factors associated with colon cancer screening: the role of patient factors and physician counseling, Prev.Med., vol. 41, no. 1, pp. 23-29.

Weinberg DS, Turner BJ, Wang H, Myers RE & Miller S (2004), A survey of women regarding factors affecting colorectal cancer screening compliance, Prev.Med., vol. 38, no. 6, pp. 669-675.

Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL & Fu R (2008), Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force, Ann.Intern.Med., vol. 149, no. 9, pp. 638-658.

Woodrow C, Rozmovits L, Hewitson P, Rose P, Austoker J & Watson E (2006), Bowel cancer screening in England: a qualitative study of GPs' attitudes and information needs, BMC.Fam.Pract., vol. 7, p. 53.

Yabroff KR, Washington KS, Leader A, Neilson E & Mandelblatt J (2003), Is the promise of cancer-screening programs being compromised? Quality of follow-up care after abnormal screening results, Med.Care Res.Rev., vol. 60, no. 3, pp. 294-331.

Zappa M, Castiglione G, Paci E, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, Crocetti E & Ciatto S (2001), Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the District of Florence experience, Int.J.Cancer, vol. 92, no. 1, pp. 151-154.

Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van BM & Kuntz KM (2008), Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force, Ann.Intern.Med., vol. 149, no. 9, pp. 659-669.

Zorzi M, de' Bianchi PS, Grazzini G & Senore C (2007), [Ouality indicators for the evaluation of colorectal cancer screening programmes], Epidemiol.Prev., vol. 31, no. 6 Suppl 1, pp. 6-56.

3 Evaluacija i interpretacija ishoda probira

Autori
Sue Moss
Rosemary Ancelle-Park
Herman Brenner

Autori
Sue Moss, Ujedinjeno Kraljevstvo
Rosemary Ancelle-Park, Francuska
Herman Brenner, Njemačka

Suradnici
Josep Espinàs, Španjolska

Recenzenti
Jack Cuzik, Ujedinjeno Kraljevstvo
Elsbeth Lynge, Danska

Zahvale
Zahvaljujemo na komentarima i prijedlozima dobivenim tijekom konzultacija Europske mreže za borbu protiv raka.

Preporuke[1]

3.1 Razvoj sveobuhvatnih sustava za dokumentiranje procesa probira, praćenje prikupljanja i kvalitete podataka, precizno sastavljanje i izvještavanje rezultata nužni su za evaluaciju populacijskog programa otkrivanja **(VI – A).** **Dio 3.1**

3.2 Detaljni kriteriji uključivanja trebali bi biti unaprijed definirani, temeljeni na unaprijed specificiranom protokolu (vidi također Pogl. 2, Prep. 2.4, Dio 2.3.3.1) **(VI – B).** **Dio 3.2.1**

3.3 Baza podataka koja se sastoji od pojedinačnih zapisa (jedan zapis po osobi za svaku epizodu probira) ključna je kako bismo dobili rezultate o provedbi probira **(VI – A).** **Dio 3.2.1**

3.4 Postupci kontrole kvalitete baze podataka također bi trebali biti dostupni te ih valja redovito provoditi kako bi se provjerile kvalitete i ispravile pogreške pri unosu **(VI –A).** **Dio 3.2.1**

3.5 U svrhu praćenja programa od prikupljenih podataka u redovnim intervalima valja izrađivati tablice s pokazateljima provedbe (barem na godišnjoj razini) po dobi i spolu te po tipu probirnog testa **(VI –A).** **Dio 3.2.5**

3.6 Svi pokazatelji trebaju biti izračunati i izviješteni u podskupinama prema dobi i spolu **(VI – A).** **Dio 3.3**

3.7 Pokrivenost pozivom trebala bi biti visoka (95%) kako bi se postigao maksimalni učinak probira **(VI – A).** **Dio 3.3.1**

3.8 Minimalni odaziv od 45% je prihvatljiv **(III – A)**, ali se preporučuje ciljati na stopu od najmanje 65% **(III – A).** **Dio 3.3.1**

3.9 Stope neprikladnih TOKS treba držati niskima. One pokazuju razumijevanje osoba koje primjenjuju test, a time i kvalitetu informacija koje su pružene populaciji. Manje od 3% je prihvatljivo, manje od 1% je poželjno (vidi Pogl. 4, Prep. 4.21) **(III – A).** **Dio 3.3.2, 4.3.4**

3.10 Visoke stope upućivanja na dodatnu kolonoskopiju treba postići kod osoba s pozitivnim probirnim testom ili pregledom koji zahtijeva praćenje (90% je prihvatljivo, > 95% je poželjno **(VI – A).** **Dio 3.3.2; 3.3.3**

3.11 Udio nedovršenih probirnih kolonoskopija i dodatnih kolonoskopija valja bilježiti zasebno. Stopa potpunosti od 90% je prihvatljiva > 95% je poželjna (vidi također Pogl. 5, Prep. 5.41) **(III – A).** **Dio 3.3.2; 3.3.3; 5.4.5.1**

3.12 Treba biti vidljiva povoljna distribucija stadija probirom otkrivenih karcinoma u usporedbi s klinički dijagnosticiranim karcinomima. U odsustvu ovog uvjeta program probira ne može biti učinkovit **(I – A).** **Dio 3.3.2**

---

[1] **Dio** (u eksponentu) navedena nakon svake preporuke na popisu upućuje čitatelja na dio/dijelove Smjernica koji se odnosi na određenu preporuku.
Prep (u eksponentu) navedena tijekom poglavlja odnosi se na broj preporuke o kojoj je riječ u prethodnom tekstu.

3.13 Stopu ozbiljnih neželjenih posljedica treba pomno pratiti **(III – A).** [Dio 3.3.2; 3.3.3]

3.14 Treba postići visoke stope pridržavanja (odlaska) na dodatnu kolonoskopiju (85% je prihvatljivo, > 90% je poželjno) **(III – A).** [Dio 3.3.2; 3.3.3]

3.15 Vrijeme u danima između provedbe probirnog testa i primitka nalaza od strane ispitanika trebalo bi biti što je kraće moguće: prihvatljivi standard je > 90%, poželjni > 95%). (vidi Pogl. 5, Prep. 5.19) **(VI – A)**. [Dio 3.3.4]

3.16 Dodatna kolonoskopija nakon pozitivnog probira (bilo koje vrste) trebala bi biti dogovorena unutar 31 dan od upućivanja (prihvatljivi standard je > 90%, poželjni > 95%). (vidi Pogl. 5, Prep. 5.19) **(VI – B)**. [Dio 3.3.4; 5.3.5]

3.17 Razdoblje između pozitivne FS ili kolonoskopije i definitivnog zbrinjavanja treba smanjiti na najmanju moguću mjeru i u 95% slučajeva ono ne bi trebalo iznositi više od 31 dan (prihvatljivi standard) (vidi Pogl. 8, Prep. 8.2) **(VI – B)**. [Dio 3.3.4; 8.2]

3.18 Evaluacija zamjenskih (surogatnih) mjera ishoda zahtijeva striktno pridržavanje prikupljanja podataka o registriranju kolorektalnog karcinoma i stadijima bolesti ciljne populacije. Ove podatke također bi trebalo prikupljati tijekom vremenskog perioda neposredno prije uvođenja programa probira kako bismo mogli analizirati trendove **(VI – A)**. [Dio 3.4]

3.19 Podaci o intervalnim karcinomima trebali bi također biti prikupljani te o njima treba izvještavati **(VI – A)**. [Dio 3.4.1]

3.20 Evaluacija stope intervalnih karcinoma zahtijeva pažljivo povezivanje registara raka s podacima iz baze probira kako bi se omogućila klasifikacija karcinoma (npr. probirom otkriveni, intervalni ili karcinomi u osoba koje se nisu odazvale na probir). Treba uspostaviti poveznicu s registrom za rak **(VI – A)**. [Dio 3.4.1]

3.1 Uvod

Evaluacija i interpretacija ishoda probira nužni su za prepoznavanje da li program ranog otkrivanja raka debelog crijeva postiže ciljeve radi kojih je organiziran. Priznato je da se kontekst i logistika programa probira razlikuju od države do države pa čak i od regije do regije. Primjerice, prethodno postojanje populacijskih registara pomaže u slanju osobnih poziva, dok odsutnost ovakvih registara može dovesti do regrutacije otvorenim pozivom. Mnoge od ovih kontekstualnih razlika utjecat će na mjerenje ishoda.

Učinkovitost programa je funkcija kvalitete njegovih pojedinih komponenti. Uspjeh programa ne mjeri se samo njegovim učinkom na javno zdravlje, već i organizacijom, provedbom i prihvatljivošću.

Organizacijski činitelji programa probira opisani u Poglavlju 2 ovih Smjernica, utječu na evaluaciju i interpretaciju ishoda probira. Stoga sve čimbenike programa valja pratiti i evaluirati.

Kako bismo utvrdili je li program učinkovit u smislu njegova učinka na pobol i smrtnost, zahtijeva se kontinuirano praćenje ciljne populacije tijekom duljeg vremenskog perioda. Stoga su pokazatelji ranog dijela provedbe, dostupni tijekom programa probira, ključni kako bismo mogli mjeriti kvalitetu programa i njegov potencijalni dugoročni učinak.

Ključna komponenta u evaluaciji populacijskog programa probira je prikupljanje podataka. Probir na kolorektalni karcinom može se provoditi uporabom različitih testova ili tehnika. Prikupljanje podataka nužnih za evaluaciju može biti zajedničko svim testovima ili specifično za određene testove. Primjeri navedeni u ovim smjernicama odnose se na *in vitro* testove stolice temeljene na detekciji okultne fekalne krvi (TOKS), koji se trenutno najčešće koriste i na endoskopske testove odnosno fleksibilnu sigmoidoskopiju (FS) ili kolonskopiju (CS). U tekstu gTOKS odnosi se na gvajakov TOKS, a iTOKS na imunološki TOKS.

Ovo poglavlje uključuje samo minimalni broj varijabli podataka i pokazatelja koje valja prikupljati i mjeriti u svrhu evaluacije programa. Ono ne diskutira o pokazateljima kvalitete kao što su pokazatelji koji se koriste za mjerenje izvedbe endoskopičara niti zadovoljstva bolesnika; određen broj ovakvih pokazatelja opisan je u drugim dijelovima Smjernica.

Valja imati na umu da u okruženju u kojem se oportunistički probir (primjerice kolonoskopijom) provodi već neko vrijeme, odaziv i performanse organiziranog programa mogu značajno varirati u odnosu na programe koji se provode u okruženju u kojem takav probir nije bio prisutan. Većina vrijednosti pokazatelja opisanih niže odnosit će se na ovo drugo navedeno okruženje.

Preporuka

- Razvoj sveobuhvatnog sustava dokumentiranja procesa probira, praćenja prikupljanja i kvalitete podataka, precizno sastavljanje i izvještavanje rezultata nužni su za evaluaciju populacijskog programa probira (Day, Williams i Khaw 1989.) **(VI - A).**[Prep 3.1]

3.2 Podaci nužni za provedbu evaluacije

Ovaj dio opisuje pojedine podatke i informacije koje je potrebno prikupljati, bilježiti i pohranjivati kako bi se generirali pokazatelji, analize i izvještaji potrebni za provedbu evaluacije.

3.2.1 Programski uvjeti

Tip programa

Kako je spomenuto ranije, organizacijski činitelji programa probira utjecat će na vrednovanje, procjenu i tumačenje ishoda probira. Populacijski programi preporučuju se jer zahtijevaju infrastrukturu koja je prikladna za provedbu osiguranja kvalitete i evaluacije, kao što je primjerice povezivanje podataka probira s podacima registra za rak (Karsa i sur. 2010.). Stoga je važno dokumentirati tip programa (populacijski ili nepopulacijski) te opisati izvore populacijskih podataka koji su korišteni za identifikaciju ciljne populacije koja zadovoljava kriterije uključivanja (npr. populacijski registar). Podaci o ishodima probira trebali bi biti povezani s podacima drugih registara kako bi se provodilo praćenje i evaluacija programa.

Primarni probirni test

Jedini test koji je trenutno preporučen za probir na KRK od EU je test okultnog krvarenja u stolici (TOKS). Međutim, endoskopski programi probira pomoću fleksibilne sigmoidoskopije (FS) ili kolonoskopije (CS) kao primarni testovi, trenutno se provode u nekim državama članicama. S obzirom na potencijalni učinak tipa primarnog testa ili testova koji se koriste u okviru programa na njihove rezultate i performanse, uvijek kada se bilježe rezultati potrebno je navesti tip primarnog probirnog testa.

Populacijska baza

Program probira je populacijski kada je svaki član ciljne populacije područja određenog za provedbu programa poznat programu, i kada se članovi ciljne populacije koji zadovoljavaju kriterije uključivanja u program individualno pozivaju na sudjelovanje.

Dostupnost i pouzdanost ciljne populacije ovisit će o postojanju, kvaliteti i dostupnosti populacijskih registara u regiji u kojoj se uspostavlja program. Populacijski registri nisu uvijek dostupni i demografski podaci potrebni za identifikaciju ciljne populacije mogu se dobiti iz različitih izvora, npr. popisa stanovništva, registra birača, registara privatne ili državne zdravstvene skrbi ili registara zdravstvenog osiguranja. Odabir baze ciljne populacije za slanje poziva ovisit će o potpunosti baze podataka i o pojedincima ili varijablama koje smo uključili, npr. registri birača možda neće uključivati datume rođenja stranaca koji ispunjavaju kriterije uključivanja u program.

Baza podataka koja se sastoji od pojedinačnih zapisa (jedan zapis po osobi za svaku epizodu probira) nužna je kako bi se dobili rezultati o organizacijskim činiteljima programa (obuhat, sudjelovanje) i izvedba probira. Prikupljeni podaci trebali bi poštovati logički redoslijed i slijediti razvoj procesa probira (identifikacija osobe [datum rođenja, spol], datum poziva, datum podsjetnika, datum testa, nalaz testa, datum pregleda obavljenog tijekom procjene, nalazi, datum kolonskopije, nalazi, neželjeni učinci, liječenje). Lokacija u crijevu bilo koje otkrivene lezije ili

karcinoma (sijelo tumora) također valja zabilježiti [rektum, sigmoidni kolon, silazni kolon (distalni kolon) poprečni kolon, lijenalna fleksura, uzlazni kolon].

Svaku varijablu potrebno je precizno definirati. Svi prikupljeni podaci za svaki krug probira trebaju biti ažurirani i informacije ne bi trebale brisati podatke dobivene u prethodnim krugovima probira. Sve informacije o vremenu događaja tijekom svake epizode probira uključujući anamnezu pozivanja, trebale bi biti zapisane u obliku kalendarskih datuma. Ovo omogućuje fleksibilnost baze podataka za buduće evaluacije i sudjelovanje u multicentričnim studijama. Također, ovime se omogućuje razlikovanje između prve i sljedećih epizoda probira te između sudionika različitih uzoraka odaziva na probir (vidi Dio 3.3).

Samoregistracija

- Pojmom samoregistracija definirane su osobe koje zadovoljavaju kriterijima uključivanja u probir te su stanovnici područja za koje se pruža usluga programa, ali koji nisu bili identificirani registrom ciljne populacije koji se koristio pri generiranju poziva. Njihov broj valja zabilježiti zasebno.

Samoupućivanje

- Pojmom samoupućivanje definirane su osobe koje su zatražile probir prije nego što su dobile poziv ili se nalaze izvan raspona dobi pozvanih osoba. Ne bi ih trebalo uključiti u pokrivenost pozivom ili stopu odaziva ukoliko se nalaze unutar relevantnog raspona dobi, već bi njihov broj trebalo zabilježiti zasebno.

Preporuke

- Detaljni kriteriji uključivanja trebali bi biti unaprijed definirani, temeljeni na unaprijed specificiranom protokolu (vidi također Pogl. 2, Prep. 2.4, Dio 2.3.3.1) **(VI – B)**. **Prep 3.2**
- Baza podataka koja se sastoji od pojedinačnih zapisa (jedan zapis po osobi za svaku epizodu probira) ključna je kako bi se dobili rezultati o performansama probira **(VI – A)**. **Prep 3.3**
- Postupci kontrole kvalitete baze podataka trebali bi biti dostupni te ih valja redovito provoditi kako bi se provjerila kvaliteta podataka i ispravile pogreške pri unosu. **(VI – A).** **Prep 3.4**

3.2.2 Varijable poziva

Ciljana populacija

Ciljana populacija su osobe koje zadovoljavaju kriterij dobi i sukladno politici programa prebivaju na području određenom za pokrivanje uslugom programa probira.

Populacija koja zadovoljava kriterije

Populacija koja zadovoljava kriterije su oni pripadnici ciljne populacije koje zadovoljavaju kriterije za uključivanje u program probira određene politikom programa.

Pozvani

Pozvani su oni pripadnici populacije koja zadovoljava kriterije koji su primili poziv za sudjelovanje u probiru sukladno politici/procesu probira, npr. pozvani poštom, od strane liječnika primarne zdravstvene zaštite. NB. Ne mora značiti da su svi poslani pozivi također i primljeni.

3.2.3 Procesne varijable primarnog probira i praćenja

3.2.3.1 Procesne varijable kod probira testom okultnog krvarenja u stolici (TOKS) i drugim *in vitro* testovima

Sljedeće varijable procesa opisane su u kontekstu probira pomoću testa okultnog krvarenja u stolici jer je TOKS trenutno jedini test preporučen od EU. U principu, iste definicije primjenjive su i na druge *in vitro* testove. Preporučuje se da se pri izvještavanju podataka navede koji je test upotrijebljen pri probiru.

- **Osobe uključene u probir/testirani**

Skupina pojedinaca uključenih u probir ili testiranih sudionika probira koji su upotrijebili i vratili TOKS bez obzira na nalaz testa. Ovo uključuje osobe s neprikladnim/nepotpunim testovima. Valja imati na umu da se svaka osoba broji jednom bez obzira na to koliko je testova napravila.

- **Neprikladan test**

Neprikladan TOKS je test koji je sudionik probira vratio, a čiji se rezultat testiranja ne može pouzdano odrediti (vidi poglavlje 4). Kvaliteta je nedostatna kako bi se test obradio te se ne može koristiti za bilježenje sukladno politici probira.

- **Pozitivan test**

Pozitivan, odnosno abnormalan nalaz TOKS je rezultat testa temeljen na posljednjem prikladnom testu sukladno politici probira te izravno dovodi do upućivanja na dodatnu kolonoskopiju.

- **Upućivanje na dodatnu kolonoskopiju**[2]

Ova varijabla odnosi se na sudionike probira čiji je TOKS bio pozitivan i za koje je potrebno dogovoriti termin dodatne kolonoskopije. U idealnom slučaju, svi sudionici probira čiji je test pozitivan bili bi upućeni na dodatnu kolonoskopiju.

[2] Procesne varijable vezane uz provedbu dodatne kolonoskopije kao rezultat pozitivnog TOKS testa iste su kao i za dodatnu kolonoskopiju kao rezultat pozitivnog FS ili CS probirnog pregleda. Iz ovog razloga opisani su u dijelu 3.3.2 („upućivanje na kirurško liječenje ili tercijarnu endoskopiju“, „ozbiljne komplikacije koje zahtijevaju hospitalizaciju“, „30-dnevna smrtnost“).

3.2.3.2 Varijable endoskopskog probira

Sljedeće procesne varijable opisane su u kontekstu probira na KRK u kojem se kao primarni probirni test koristi ili fleksibilna sigmoidoskopija (FS) ili kolonoskopija (CS).

- **Osobe uključene u probir**

Skupina osoba uključenih u probir sastoji se od osoba kod kojih je proveden FS ili CS probirni pregled, bez obzira na nalaze. Ovo uključuje i osobe s neprikladnim rezultatima probira. Valja imati na umu da se svaka osoba broji jednom, bez obzira na to koliko je testova napravila.

- **Neprikladan test**

Ova skupina sastoji se od onih sudionika probira kod kojih je proveden FS ili CS probirni pregled, ali čije nalaze nije bilo moguće interpretirati radi neprikladne pripreme, te osobe koje nisu napravile prikladan FS ili CS probir u izvještajnom razdoblju. U ovakvim slučajevima valja napraviti novi probirni pregled.

- **Pozitivan test**

Pozitivan, odnosno abnormalan nalaz FS ili CS probira je onaj koji rezultira ili izravnom dijagnozom karcinoma ili uklanjanjem adenoma ili druge lezije, ili upućivanjem na daljnje pretrage sukladno politici programa (vidi poglavlja 2 i 5).

- **Upućivanje na dodatnu kolonoskopiju**

Uključeni u ovu skupinu su oni sudionici probira čiji je nalaz FS ili CS pozitivan, a kojima je potrebno dogovoriti termin za dodatnu kolonoskopiju[3]

- **Upućivanje na kirurško liječenje ili tercijarnu kolonoskopiju**

Ova skupina uključuje one sudionike probira kojima je potrebno dogovoriti termin za kirurško liječenje ili tercijarnu endoskopiju za uklanjanje zahtjevnih lezija nakon pozitivne probirne FS ili CS (ili kao posljedicu dodatne kolonoskopije nakon primarnog probira pomoću FS ili CS).

- **Ozbiljne komplikacije koje zahtijevaju hospitalizaciju**

Vrlo mali broj sudionika probira razvit će ozbiljne komplikacije kao što su hospitalizacija u roku od 30 dana uslijed ozbiljnog krvarenja koje zahtijeva transfuziju, ili uslijed perforacije, vagalnog sindroma ili sindroma nalik peritonitisu kao posljedica primarnog probira pomoću FS ili CS (ili kao posljedica dodatne kolonoskopije nakon primarnog probirnog testa).

[3] U rijetkim slučajevima u kojima nije moguće napraviti dodatnu kolonoskopiju, mogu se napraviti druge dodatne pretrage. Ovakve pacijente trebalo bi uključiti u skupinu upućenu na dodatnu kolonoskopiju, ali također ih valja zasebno brojati.

- **Smrtnost unutar 30 dana**

Kod mnogo manjeg broja sudionika nego što je broj onih kod kojih se očekuju ozbiljne komplikacije koje zahtijevaju hospitalizaciju, može nastupiti smrt u razdoblju od 30 dana nakon podvrgavanja primarnom probiru pomoću FS ili CS ili dodatnoj kolonoskopiji bez obzira radi li se o dijagnostičkoj ili terapijskoj za bilo koji probirni test. Ukoliko je smrt pripisana komplikacijama uslijed provedene endoskopije, sudionik bi trebao biti pribrojan u ovu skupinu.

3.2.4 Varijable ishoda programa

Sljedeće varijable ishoda odnose se na probir na KRK proveden pomoću bilo kojeg trenutno dostupnog primarnog probirnog testa.

Dodatna kolonoskopija

Sudionici skupine kod koje je učinjena dijagnostička ili terapijska kolonoskopija[4] kao dodatna pretraga nakon primarnog probira sukladno politici probira uključuje sudionike kod kojih je probirna endoskopija bila neprikladna ili nepotpuna. Valja imati na umu da se svaka osoba broji jednom bez obzira na to koliko je dodatnih kolonoskopija kod nje napravljeno. Ukoliko je provedeno više od jedne kolonoskopije ili druge dodatne pretrage, izvijestiti treba o nalazu potpune dijagnostičke ili terapijske obrade.

Definicije o tome što se uključuje u izviješteni nalaz (npr. stupanj neoplazije[5], TNM stadij, druge lezije) dane su u poglavlju 7 (dio 7.2, Tablica 7.1, Prep. 7.1-7.5, 7.8).

Ukoliko je pronađeno više od jedne lezije, kao ishod probira valja zabilježiti leziju s najlošijom prognozom.

U slučaju da je kod osobe otkriveno više od jedne lezije, a nije moguće odrediti razliku prognoze, zabilježiti valja leziju kod koje je potrebno provesti najinvazivniji postupak (vidi Pogl. 7, i Pogl. 8).

Lezije

Bilo koju leziju koja je uklonjena ili kojoj je učinjena biopsija prilikom endoskopije ili kirurškog zahvata (bez obzira da li je dijagnosticirana kao adenom) valja zabilježiti.

Adenomi

Patološke uzorke koji su uklonjeni ili osobe kojima je učinjena biopsija prilikom endoskopije ili kirurškog zahvata, a o kojima je patolog izvijestio kao o adenomatoznima valja zabilježiti.

---

[4] Vidi prethodnu bilješku o dodatnoj kolonoskopiji

[5] U programima probira razvila se uporaba pojma "uznapredovali adenom" te se ponekad koristi kako bi se napravila kategorizacija za zbrinjavanje adenoma. U sadašnjem kontekstu uznapredovali adenom je onaj koji je ili ≥ 10 mm ili sadrži visoki gradus mukozne neoplazije ili vilozne komponente (Pogl. 7).

Uznapredovali adenomi

Ukoliko nije moguće prikupiti ovako detatljne podatke iz organizacijskih razloga, program bi se trebao usmjeriti da se barem prikupe i izvijeste podaci o adenomima ≥ 10 mm veličine (vidi Pogl. 9, dio 9.1). Za definiciju vidi Pogl.7, dio 7.2, i bilješku 5 prethodne stranice.

Karcinomi

Kolorektlani karcinom i dijagnosticirani programom probira ili dijagnosticirani kao izravni rezultat sudjelovanja u programu probira (za definiciju vidi Pogl. 7, dio 7.2).

Ozbiljne komplikacije koje zahtijevaju hospitalizaciju

Za definiciju vidi dio 3.2.3.2

Smrtnost unutar 30 dana
Za detalje vidi dio 3.2.3.2.

3.2.5 Tablični prikaz podataka

Preporuka

- Za praćenje programa valja u redovnim razdobljima napraviti tablice koje prikazuju pokazatelje provedbe (barem jednom godišnje) prema dobi i spolu te tipu probirnog testa uporabom prikupljenih podataka **(VI – A)**. **Prep 3.5**

Tablice bi trebale prikazivati podatke vezane uz osobe, a ne testove i stoga svaku osobu treba brojati jednom bez obzira na to koliko je testova napravila (vidi tablicu 3.1).

Tablice bi trebale prikazivati sudjelovanje u programu, glavne nalaze testiranja te glavne ishode ranog otkrivanja. Kod obrade podataka, odluke valja donositi ovisno o dobi. Dob se može izračunati u skladu s različitim događajima (dob u trenutku pozivanja, dob u trenutku provedbe probira, dob u trenutku dijagnoze). Dob u trenutku provedbe probira se preferira kada je riječ o pokazateljima koji se odnose na postupak testiranja, nalaze i ishode. Dob valja prikazati u petogodišnjim skupinama.

Tablica 3.1: Popis preporučenih tablica podataka koje valja dobiti programima probira na KRK

1. Ciljana populacija
2. Ispunjavaju uvjete za uključivanje u probir
3. Pozvani
4. Proveden probir/testiranje pri prvoj i sljedećim epizodama probira
5. Neprikladni testovi
6. Pozitivni test ili probir
7. Obavljen dodatni kolonoskopski pregled (dijagnostička procjena i/ili liječenje)
8. Negativan dodatni kolonoskopski pregled (dijagnostička procjena i/ili liječenje)
9. Pozitivan dodatni kolonoskopski pregled (dijagnostička procjena i/ili liječenje)
10. Otkrivena lezija (minimalno jedna)
11. Otkriven adenom (minimalno jedan)
12. Otkriven neuznapredovali adenom (minimalno jedan)
13. Otkriven uznapredovali/visoko rizični adenom (minimalno jedan)
14. Otkriven karcinom prema stadiju

Tablice bi trebale bilježiti osobe prema dobi, spolu i tipu probirnog testa u određenom izvještajnom razdoblju. Gdje je primjenjivo, podaci bi trebali biti prikazani prema inicijalnom i sljedećim epizodama probira.

3.3 Rani pokazatelji provedbe

Potrebno je nekoliko krugova probira prije nego što je moguće izmjeriti učinak programa probira na smrtnost od KRK u ciljanoj populaciji. Rane pokazatelje provedbe, uz uporabu standardnih definicija, potrebno je stoga koristiti u ranim stadijima provedbe programa kako bi se mjerila kvaliteta procesa probira i ocijenio njegov mogući dugoročni učinak. Prikupljeno iskustvo pilotiranja i provedbe populacijskih programa probira daje na dokazima utemeljenu bazu koja se može koristiti kod uspostavljanja i usavršavanja standarda i postavljenih ciljeva provedbe.

Činitelji koji utječu na pokazatelje provedbe

Obuhvat i odaziv, odnosno sudjelovanje, organizacijski su parametri primjenjivi na programe ranog otkrivanja KRK uz korištenje bilo koje vrste probirnog testa. Oni imaju značajan utjecaj na potencijalnu učinkovitost bilo kojeg programa probira jer reflektiraju stupanj do kojeg je populacija izložena probirnoj intervenciji. Na obuhvat i odaziv utjecat će dobna i spolna distribucija ciljne populacije uslijed različitih stopa odaziva. Na pokazatelje provedbe utjecat će dobna i spolna distribucija populacije uslijed varijacija u osnovnoj incidenciji bolesti.

Preporuka

- Sve pokazatelje valja računati i izvijestiti za dobno-spolne podskupine **(VI – A)**. **Prep. 3.6**

Dodatno, u komparativne svrhe treba razviti dobno standardizirana mjerenja.

Dob valja bilježiti kao dob osobe u vrijeme pozivanja (za mjerenje obuhvata/sudjelovanja) ili u vrijeme provedbe probira (za mjerenje ishoda probira) za određeni krug probira. Ishod probirnog pregleda za osobu trebao bi stoga biti zabilježen u istoj dobnoj skupini tijekom određene epizode probira.

Na pokazatelje provedbe probira također će utjecati osnovna incidencija u ciljanoj populaciji u odsustvu probira. Stoga treba učiniti napore kako bi se zabilježile dobno-spolne specifične stope incidencije u ciljanoj populaciji u periodu neposredno prije uvođenja programa probira.

Ukoliko su ispitanici pod visokim rizikom identificirani zbrinuti i/ili isključeni iz programa i zabilježeni zasebno, ovo valja navesti.

Pokazatelji provedbe također će varirati ovisno o tome je li probir inicijalni (prvi) za one pozvane prvi puta, sljedeći (ponovljeni) probir za one kod kojih je prethodno napravljen probir u rutinskom intervalu, ili se radi o probiru osoba koje se prethodno nisu odazvale. Pokazatelji sljedećih krugova probira varirat će sukladno probirnom intervalu.

Samo će se prvi organizirani krug probira u cijelosti sastojati od ispitanika koji su pozvani i odazivaju se na probir prvi puta; svi sljedeći krugovi sastojat će se od ispitanika koji spadaju u jedno od kategorija opisanih iznad. Treba odrediti prijelomnu vrijednost za odvajanje „sljedećeg redovnog“ od „sljedećeg neredovitog“ probira, uzimajući u obzir da većina programa ne uspijeva pozvati svakog pojedinog sudionika na rutinski interval probira (npr. prijelomna vrijednost pri 30 mjeseci za program s dvogodišnjim intervalom).

Podaci bi trebali biti analizirani zasebno za one koji su pozvani/podvrgnuti probiru pri:

- Inicijalnom probiru odnosno prvom pozivu pojedinih osoba u okviru programa probira, bez obzira na organizacijski krug probira;
- Sljedećem pozivu za osobe koje se nikada nisu odazvale prethodnim pozivima;
- Sljedećem pozivu za one koji su se prethodno podvrgli probiru[6];
- Provedenom probiru kao rezultatu samoupućivanja (definirano kao osobe koje su zatražile probir prije primitka poziva uslijed toga što se nalaze izvan dobne granice za uključivanje u probir); i
- Provedenom probiru kao rezultatu samoregistracija (vidi one koji nisu zabilježeni u ciljnoj populaciji).

Tablice 3.2-3.5 prikazuju ključne pokazatelje provedbe za gTOKS, iTOKS, FS i kolonoskopiju, a koji su izviješteni u okviru randomiziranih kontroliranih ispitivanja i u okviru populacijskih programa. Za većinu pokazatelja na objavljene vrijednosti utjecaj je imala politika probira usvojena u pojedinim ispitivanjima ili programima. Stoga, osim onih vezanih uz sudjelovanje, vrijednosti o kojima je ovdje izviješteno nisu bile korištene za definiranje prihvatljivih razina.

[6] Ako je moguće, ove osobe treba razdvojiti u pozvane pri rutinskom probirnom intervalu definiranom politikom probira i sljedeće pozive u neredovitim intervalima, odnosno one koji su se barem jednom podvrgli probiru i nisu se odazvali pozivu na rutinski ponovni probir te one pozvane u sljedećim organizacijskim krugovima [ili su se odazvali sljedećem probiru u većem vremenskom razdoblju od definiranog nakon prethodnog testa].

Postoji velik broj mogućih procesnih indikatora koji reflektiraju specifične dijelove procesa probira. Sadašnji je sažetak ograničen na one koji su u okviru ispitivanja definirani kao pokazatelji od epidemiološke važnosti. Njima se mjeri sudjelovanje, kvaliteta, učinkovitost i organizacija. Osim za mjere sudjelovanja, svi drugi pokazatelji prikazani su zasebno za *in vitro* testove (TOKS) i endoskopske testove (FS ili kolonoskopija).

3.3.1 Obuhvat programa i odaziv

Obuhvat i odaziv, odnosno sudjelovanje, organizacijski su parametri primjenjivi na programe ranog otkrivanja KRK uz korištenje bilo koje vrste probirnog testa

Pokrivenost pozivom

Pokrivenost programa probira pozivima je udio do kojeg su pozivi poslani od strane programa unutar definiranog vremenskog intervala uključili populaciju koja zadovoljava kriterijima uključivanja. Ona daje informaciju o performansama organizacije programa u pozivanju ciljne populacije unutar definiranog perioda probira.

Broj osoba pozvanih tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba koje zadovoljavaju kriterije u ciljanoj populaciji tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju, npr. 12 mjeseci u slučaju godišnjeg izvještavanja

Populacija koja zadovoljava kriterije uključivanja u probir definirana je u Pogl. 3, Dio 2.3.1.1 (kriteriji za uključivanje/isključivanje).

Preporuka

- Pokrivenost pozivom trebala bi biti visoka (95%) kako bi se postigao maksimalni učinak probira **(VI – A).** [Prep 3.7]

Obuhvat pregleda

Obuhvat pregleda programa probira je raspon do kojeg je probirni pregled proveden kod populacije koja zadovoljava kriterijima uključivanja.

Broj osoba podvrgnutih probiru ovdje je definiran brojem osoba koje su barem jednom bile testirane bez obzira na to je li rezultat bio

Broj osoba podvrgnutih probiru/testiranih tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba koje zadovoljavaju kriterijima u ciljnoj populaciji tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

prikladan ili neprikladan te uključuje li samoupućivanje, ali ne samoregistraciju. Ovo posljednje treba bilježiti, ali izvještavati zasebno. Obuhvat ciljanog dobnog raspona za pozivanje po definiciji će isključiti samoupućivanje izvan definiranog raspona dobi. Ovo je važno u programima u kojima ne postoje sveobuhvatni popisi populacije i gdje samoupućivanje ili samoregistracija mogu rezultirati velikim udjelom osoba kod kojih je proveden probir.
Oba pokazatelja obuhvata (pozivom i pregledom) korisni su na lokalnoj razini kako bi se procijenila potpunost populacijskih popisa i baze podataka ciljne populacije.

Stopa odaziva (sudjelovanja)

Broj osoba koje su se podvrgle probiru unutar definiranog vremenskog razdoblja nakon poziva, kao udio svih osoba koje su pozvane na probir.

Broj osoba pozvanih i podvrgnutih probiru/testiranih tijekom vremenskog razdoblja*
Broj pozvanih osoba koje zadovoljavaju kriterijima u ciljnoj populaciji tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

Učinkovitost programa ovisit će o stopi sudjelovanja. U randomiziranim ispitivanjima TOKS, odaziv u prvom krugu bio je između 49.5% i 66.8% (Tablica 3.2); odaziv u sljedećim krugovima varirao je sukladno politici ponovnog pozivanja. U istraživanju provedenom u SAD-u u okviru kojeg su regrutirani dobrovoljci, 75-78% ispitanika podvrglo se probiru barem jednom (Mandel i sur. 1993.). Izviješten odaziv u populacijskim programima varira od 17.2% do 90.1% u prvom krugu probira; raspon u sljedećim krugovima je manji (22.3–52.1%) (vidi tablice 3.2 i 3.3).
Za fleksibilnu sigmoidoskopiju stope odaziva u RKI-ima varirale su od 32.4% do 83.5%, ponovno, visoke stope povezane su s regrutiranjem dobrovoljaca ili onih koji su izrazili interes za sudjelovanje). U populacijskim programima, stopa odaziva varira od 7% do 55% (Tablica 3.4).

Preporuka

- Minimalni odaziv od 45% je prihvatljiv **(III – A),** ali se preporučuje ciljati na stopu od najmanje 65% (Faivre i sur. 1991.; Zorzi i sur. 2008.) **(III –A).** **Prep 3.8**

3.3.2 Ishodi testa okultnog krvarenja u stolici (TOKS) kod primarnog probira

Treba pripremiti tablicu kojom će se prikazati rezultate testiranja (pozitivne, negativne ili neprikladne) prema spolu i dobi. Rezultate treba prikazati prema inicijalnom i sljedećim probirnim pregledima kako je opisano iznad (Dio 3.3). Pokazatelji za TOKS varirat će sukladno tipu testa koji se koristio te politici programa, i stoga o ovome valja izvijestiti.

Stopa neprikladnih TOKS

Stopa neprikladnih testova definirana je kao udio osoba koje su podvrgnute probiru s jednim ili više TOKS, a koji su vraćeni tijekom određenog vremenskog perioda (npr. perioda od 12 mjeseci) od kojih niti jedan nije bio prikladan.

Broj osoba koje su vratile isključivo neprikladne TOKS vremenskog razdoblja*
Broj testiranih osoba tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

Stope neprikladnih testova trebale bi biti niske. One između ostalog pokazuju razumijevanje osoba koje koriste testove, a ujedno i kvalitetu informacija koje su im pružene. U populacijskim programima, izviještene su stope neprikladnih TOKS između 0.4% i 4.5% (Tablica 3.2) Za sada nisu dostupni podaci za iTOKS.

Preporuka

- Stopa neprikladnih TOKS manja od 3% je prihvatljiva, a manje od 1% poželjna (vidi Pogl. 4, Prep 4.21, Dio 4.3.4) **(III – A)**. **Prep 3.9**

Stopa osoba pozitivnih TOKS

U RKI-ima gTOKS-a stopa pozitivnih testova bez rehidracije iznosila je 1.2%–3.8%, a uz rehidraciju 1.7%–15.4%. Kod programa koji se temelje na populaciji prosječnog rizika stopa pozitivnih gTOKS kod sudionika dobi od 50-69 iznosila je 1.5%–8.5% u prvom krugu. Samo dvije studije izvijestile su o stopama tijekom sljedećih krugova, sa stopama pozitivnih TOKS od 0.8% i 1.8% (Tablica 3.2).

Broj osoba s pozitivnim nalazom TOKS tijekom vremenskog razdoblja*
Broj prikladno testiranih osoba tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

Za iTOKS raspon stopa pozitivnih testova u populacijskim studijama iznosila je 4.4%–11.1% u prvom krugu, pri čemu je jedna studija izvijestila o stopi u sljedećim krugovima od 3.9% (Zorzi i sur. 2008.) (Tablica 3.3)

Stope pozitivnih testova za gTOKS ovisit će o metodi postupanja s pripravcima te će biti veće ukoliko su pripravci rehidrirani. Stopa pozitivnih testova za iTOKS varirat će sukladno usvojenoj graničnoj vrijednosti (vidi Poglavlje 4).

Stope pozitivnih testova valja prikazati u tablici prema petogodišnjim dobnim skupinama i spolu. Stope pozitivnih testova bit će veće u muškaraca nego u žena te će rasti s dobi u oba spola, pokazujući prirodnu povijest bolesti.

Upućivanje na dodatnu kolonoskopiju nakon TOKS

Stopa upućivanja na dodatnu kolonoskopiju nakon pozitivnog TOKS definirana je kao udio osoba koje su se podvrgle probiru kod kojih je test bio pozitivan i upućenih na kolonoskopiju od broja onih s pozitivnim/abnormalnim testom tijekom određenog vremenskog perioda.

Broj osoba s pozitivnim nalazom upućenih na kolonoskopiju tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba s pozitivnim/abnormalnim testom tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

Preporuka

- Visoke stope upućivanja na dodatnu kolonoskopiju trebale bi se postići za osobe s pozitivnim nalazima probirnog testa ili pregleda koji zahtijeva daljnje praćenje (90% je prihvatljivo, >95% je poželjno **(VI –A)**. **Prep 3.10**

Stopa pridržavanja upućivanja na dodatnu kolonoskopiju

U RKI-ima koja su koristila gTOKS, stope pridržavanja upućivanja na kolonoskopiju varirale su od 73% do 95%; u populacijskim programima izviještene stope su iznosile između 88% i 92%. (Tablica 3.2)

Broj osoba koje su obavile kolonoskopiju tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba s pozitivnim/abnormalnim testom upućenih na kolonoskopiju tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

Preporuka

- Potrebno je postići visoke stope pridržavanja upućivanja na dodatnu kolonoskopiju (85% je prihvatljivo, >90% je poželjno **(III –A)**. **Prep 3.14**

Ishodi dodatne kolonoskopije, stope otkrivanja

Potrebno je izraditi tablicu koja prikazuje nalaze kolonoskopije po dobi i spolu:
- Negativni, (definirani kao nisu identificirane lezije, adenomi ili karcinomi);
- Prisutnost adenoma bilo koje veličine;
- Prisutnost neuznapredovalih adenoma;
- Pristunost uznapredovalih adenoma; i
- Prisutnost uznapredovalih karcinoma.

Dovršavanje dodatne kolonoskopije nakon TOKS

Valja bilježiti udio nepotpuno obavljenih kolonoskopija (za definiciju vidi Poglavlje 5). Jedno RKI TOKS izvijestilo je o stopi dovršavanja dodatnih kolonoskopija od 89% (Kronborg i sur. 1996.).

Preporuka

- Stopa dovršenih dodatnih kolonoskopija od > 90% je prihvatljiva, > 95% je poželjna (vidi također Pogl. 5, Prep. 5.41) **(III – A)**. **Prep 3.11**

Ukoliko je pronađeno više od jedne lezije, za evaluacijske svrhe kao nalaz dodatne kolonoskopije valja koristiti leziju s najlošijom prognozom.

U slučaju da je kod neke osobe detektirano više od jedne lezije, a nije moguće odrediti razliku prognoze, zabilježiti valja leziju koja zahtijeva najinvazivniji postupak (vidi Pogl.1, i Pogl. 7).

Stope otkrivanja programa probira temeljenog na TOKS

- **Stopa otkrivanja lezija**

Stopa otkrivanja lezija izvještava se u postocima te je definirana kao udio sudionika probira s najmanje jednom otkrivenom lezijom među onima koji su prikladno testirani tijekom određenog vremenskog razdoblja.

Broj osoba s najmanje jednom otkrivenom lezijom tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba prikladno testiranih tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

- **Stopa otkrivanja adenoma**

Stopa otkrivanja adenoma izvještava se na 1000 (‰) te je definirana kao udio sudionika s najmanje jednim otkrivenim adenomom među onima koji su prikladno testirani tijekom određenog vremenskog razdoblja.

Broj osoba s najmanje jednim otkrivenim adenomom tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba prikladno testiranih tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

- **Stopa otkrivanja uznapredovalih adenoma**

Stopa otkrivanja uznapredovalog adenoma na 1000 (‰) te je definirana kao udio sudionika s najmanje jednim otkrivenim uznapredovalim adenomom među onima koji su prikladno testirani tijekom određenog vremenskog razdoblja.

Broj osoba s najmanje jednim otkrivenim uznapredovalim adenomom tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba prikladno testiranih tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

- **Stopa otkrivanja karcinoma**

Stope otkrivanja za karcinome i adenome promatrane u populacijskim programima koji koriste TOKS sažete su u Tablici 3.2 i 3.3. Stopa otkrivanja karcinoma raspona je od 1.2‰ do 9.5‰ u prvom krugu, s nižim stopama u sljedećim krugovima. Stopa otkrivanja svih adenoma varira od 5.2‰ do 22.3‰ u prvom krugu, s nižim stopama u sljedećim krugovima. (Međutim neka istraživanja izvještavaju isključivo o uznapredovalim adenomima ili adenomima visokog rizika.)

Broj osoba s najmanje jednim otkrivenim karcinomom tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba prikladno testiranih tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

- **Stadij probirom otkrivenih karcinoma**

O distribuciji stadija probirom otkrivenih karcinoma treba izvještavati prema krugu probira, dobi i spolu. U RKI koji koriste samo gTOKS, udio probirom otkrivenih karcinoma koji su bili stadija A prema Dukesovoj klasifikaciji varirao je od 26% do 36% (Tablica 3.2).

Kod određivanja stadija karcinoma kolona najprije bi trebalo koristiti međunarodnu TNM klasifikaciju pa potom Dukesovu klasifikaciju (vidi poglavlje 7).

Preporuka

- Kod karcinoma otkrivenim probirom, u usporedbi s klinički dijagnosticiranim karcinomima, valja pratiti povoljnu distribucija stadija. Ukoliko ista ne postoji, program ranog otkrivanja neće biti učinkovit.

Pozitivne prediktivne vrijednosti za probir testom na okultno krvarenje u stolici TOKS

Kako se lezije jedino mogu detektirati provođenjem dodatne kolonoskopije, sljedeće definicije uzimaju u obzir je li zaista provedena dodatna kolonoskopija CS. Ostale pozitivne prediktivne vrijednosti mogu se izračunati, poput pozitivne prediktivne vrijednosti PPV pozitivnih testova, bez daljnjih korekcija. U tom slučaju nazivnik bi bio broj ljudi s pozitivnim nalazima testa što dovodi do upućivanja na kolonoskopiju.

- **PPV za otkrivanje lezija**

Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) za otkrivanje lezije testom probira na okultno krvarenje u stolici TOKS definirana je kao postotak ljudi s barem jednom lezijom koja je otkrivena dodatnom kolonoskopijom CS kod onih s pozitivnim rezultatina testa na okultno krvarenje u stolici TOKS koji su pristupili dodatnoj kolonoskopijii CS.

Broj osoba s barem jednom otkrivenom lezijom tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba pozitivnih na TOKS koji su pristupili kolonoskopiji tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

- **PPV za otkrivanje adenoma**

Pozitivna prediktivna vrijednost za otkrivanje adenoma testom probira na okultno krvarenje u stolici TOKS definirana je kao postotak ljudi s barem jednim adenomom koji je otkriven dodatnom kolonoskopijom CS kod onih s pozitivnim rezultatima testa na okultno krvarenje u stolici TOKS koji su pristupili dodatnoj kolonoskopijii CS.

Broj osoba s barem jednim otkrivenim adenomom tijekom vremenskog razdoblja *
Broj osoba pozitivnih na TOKS koje su pristupili kolonoskopiji tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

- **PPV za otkrivanje uznapredovalog adenoma**

Pozitivna prediktivna vrijednost za otkrivanje uznapredovalog adenoma TOKS definirana je kao postotak ljudi s barem jednim uznapredovalim adenomom koji je otkriven dodatnom kolonoskopijom CS kod onih s pozitivnim rezultatima TOKS koji su pristupili dodatnoj kolonoskopijii CS.
Vrijednosti su varirale između 14,6% i 54,5% u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima koja primjenjuju samo gTOKS bez rehidracije i od 0,6% do 11% s rehidracijom.

Broj osoba s barem jednim otkrivenim uznapredovalim adenomom tijekom vremenskog razdoblja *
Broj osoba pozitivnih na TOKS koje su pristupile kolonoskopiji tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

- **PPV za** otkrivanje **karcinoma**

Pozitivna prediktivna vrijednost za otkrivanje karcinoma TOKS definirana je kao postotak ljudi s barem jednim karcinomom koji je otkriven dodatnom kolonoskopijom CS kod onih s pozitivnim rezultatima TOKS koji su pristupili dodatnoj kolonoskopiji CS. Vrijednosti su varirale između 5,2% i 18,7% u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima bez rehidracije i od 4,5% do 8,6% u inicijalnom krugu populacijskih programa (5,3% do 10,6% u kasnijim probirima) (Tablice 3.2 i 3.3.)

Broj osoba s barem jednim otkrivenim karcinomom tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba pozitivnih na TOKS koje su pristupile kolonoskopiji tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

Tablica 3.2. Dokaz o pokazateljima provedbe za gvajak testove na lokalno fekalno krvarenje TOKS

	Raspon randomiziranih kontroliranih ispitivanja RKI[1]	**Raspon populacijskog programa[2]**
Stopa odaziva 1. krug Sljedeći krug	49,5%-66,8% 60%-94%	17,2%-70,8% 22,3%-52,1%
Stopa neadekvatnih testova	-	0,4%-4,5%
Pozitivna stopa kod TOKS	1,2%-3,8% (1,7%-15,4%) (s rehidracijom)	1. probir 1, %-8,5% sljedeći probir 0,8%-1,8%
Stopa odaziva na kolonoskopiju	73%-95%	87,8%-91,7%
Stopa provedenosti kolonoskopije	89%-100%	72%-95%
Stopa otkrivanja adenoma 1. Krug Sljedeći probir	 5-14,5‰ 3,8‰	 5,2-10,5‰ 3,3-4,7‰

Stopa otkrivanja karcinoma 1.probir Sljedeći probir	 1-2,5‰ 1,1-1,4‰	 1,2-2,3‰ 0,9-0,94‰
Udio probirom otkrivenihkarcinoma u stadiju A	26%-36%	-
PPV za adenom kao najteža lezija	14,6-54,8% (6,0%-11,0%) (s rehidracijom)	30% 26%
PPV za rak	5,2%-18,7% (0,9%-6,1%) (s rehidracijom)	1.probir 6,2%-8,5% Kasniji probir 5,3%-10,6%
Neželjene posljedice (perforacije, ozbiljna krvarenja)	0,5%-1,6% Ispitanika podvrgnutih kolonoskopiji	-

[1] Minnesota (Mandel i sur. 1993.) raspon dobi 50-80 godišnje i dvogodišnje, hemokultno, 82,5% rehidracija.
Goteborg (Kewenter i sur. 1994.) raspon dobi 60-64 2 probira u 16-24-mjesečnom intervalu, hemokultno II, većinom s hidracijom.
Funen (Kronborg i sur. 1996.) raspon dobi 45-75 dvogodišnje, hemokultno II bez redhidracije.
Nottingham (Hardcastle i sur. 1996.) dobni raspon 45-74 dvogodišnje, hemokulrno, bez rehidracije.
Nizozemska (Hol i sur. 2010.) raspon dobi 50-74
[2] Grčka (Chrissidis i sur. 2004.) raspon dobi 50+
Francuska (Denis i sur.2007.) raspon dobi 50-74
Italija (Federici i sur. 2006.) raspon dobi 50-74
UK (Hart i sur. 2003.) raspon dobi 41-65
Španjolska (Peris i sur. 2007.) raspon dobi 50-69
UK (Weller i sur. 2007.) raspon dobi 50-69
Finska (Malla i sur. 2008.) raspon dobi 60-69
[3] Ostali su kao alternativu imali barijev klistir

Tablica 3.3.: Dokaz o pokazateljima provedbe imunokemijskog testa na okultno krvarenje u stolici testa iTOKS

	Podaci iz randomiziranog kontroliranog ispitivanja RKI[1]	**Raspon populacijskih programa[2]**
Stopa odaziva (sudjelovanja)	61,5%	17%-90,1%
Stopa neadekvatnih testova	-	-
Stopa pozitivnih testova	4,8%	4,4%-11,1% 7,1% 3,9%
Stopa odaziva na kolonoskopiju	96%	60%-93,1%
Stopa provedenosti kolonoskopije	98%	-
Stopa otkrivanja adenoma 1. probir	27,6%	13,3%-22,3%
Stopa otkrivanja karcinoma 1. probir	4,7%	1,8%-9,5% 1,3%

2. probir		
PPV adenom 1. probir	59,8%	19,6%-40,3%
PPV rak2. probir	10,2%	4,5%-8,6% 4,0%

[1] Nizozemska (Hol i sur. 2010.) raspon dobi 50-74
[2] Italija (Crotta i sur.2004.) raspon dobi 50-74
Italija (Grazzini i sur. 2004.) raspon dobi 50-70
Urugvaj (Fenocchi i sur. 2006.) raspon dobi 50+
Japan (Saito 2006.) raspon dobi 40+

Endoskopske komplikacije u programu probira testom na okultno krvarenje u stolici TOKS

Uz smrt u roku od 30 dana, ostale ozbiljnije komplikacije koje se mogu pripisati endoskopskom probiru opisane su u Dijelu 3.2.3.2.. Međutim, u programima probira testom na okultno krvarenje u stolici TOKS mogu se javiti mnoge razne endoskopske komplikacije, a sve se trebaju evidentirati kao i njihov uzrok, ukoliko je isti utvrđen.

Za bilo koju komplikaciju, stopa se definira kao udio onih sudionika s komplikacijom unutar skupine koja je sudjelovala u kolonoskopiji tijekom određenog vremenskog razdoblja. Valja izračunati ukupnu stopu i posebnu kod probira i dodatne kolonoskopije, ako postoje.

Broj osoba s komplikacijom tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba koje su pristupile kolonoskopiji tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

Preporuka

- Stopu ozbiljnijih neželjenih posljedica valja pažljivo pratiti (**VI-A**). **Pre.3.13.**

Randomizirana kontrolirana ispitivanja RKI u Nottinghamu i Minnesoti pokazala su da se otprilike 16 glavnih komplikacija nastalih zbog dodatnih kolonoskopija CS pojavilo na 1 milijun osoba podvrgnutih probiru testom na okultno krvarenje u stolici TOKS. To otprilike odgovara riziku glavnih komplikacija kod dodatne kolonoskopije u dobro organiziranom visokokvalitetnom probiru fleksibilnom sigmoidoskopijom (vidi Poglavlje 1, dio 1.2.1.4. i 1.3.1.4.).

3.3.3. Ishodi fleksibilne sigmoidoskopije (FS) ili kolonoskopije (CS) kao primarnih testova probira

Valja napraviti tablicu za prikaz rezultata testa (pozitivnih, negativnih ili neadekvatnih) po spolu i dobi. Rezultate treba podijeliti prema početnim i kasnijim probirima kako je gore opisano (Dio 3.3.).

Stope neadekvatnih fleksibilnih sigmoidoskopija FS i kolonoskopija CS

Neadekvatna fleksibilna sigmoidoskopija FS i kolonoskopija CS javlja se kada nije moguće napraviti pretragu zbog neadekvatne pripreme.

U dva randomizirana kontrolirana ispitivanja stope negativne fleksibilne sigmoidoskopije FS bile su od 11% do 12,7% (Tablica 3.4.) (Wessfeld i sur. 2005; Segnan i sur. 2007.)

Broj osoba s neadekvatnom FS ili CS, svaki broj posebno, tijekom vremenskog okvira razdoblja*
Broj osoba obuhvaćenih probirom s FS ili CS, svaki broj posebno, tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

Stope provedenih FS i CS

Smatra se da su pretrage FS i CS provedene kada se obave pod adekvatnom pripremom crijeva i s vizualizacijom kolona iza prijelaza sigmoidnog u silazni kolon (FS), odnosno slijepog crijeva (CS).

Jedno randomizirano, kontrolirano ispitivanje otkrilo je stopu nepotpunih kolonoskopskih CS pregleda od 7,5% (Segnan i sur.2007.). Drugi autori prikazali su stope od 1,3% i 8,9% kod CS (Schoenfeld i sur. 2005.; Regula i sur. 2006.). Preporučeni standard (stopa neprilagođene intubacije slijepog crijeva neprilagođena stopa intubacija sekuma, vidi Poglavlje 5, Dio 5.4.5.1.) je >90%.

Broj osoba s provedenim FS ili CS, svaki broj posebno*
Broj osoba obuhvaćenih probirom s FS ili CS, svaki broj posebno, pod adekvatnom pripremon crijeva

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

Tablice ishoda endoskopije

Tablica bi trebala predstavljati rezultate endoskopskog probira prema spolu i dobi:

- Negativan, (definiran kao nepostojanje identificiranih lezija, adenoma ili karcinoma);
- Prisutnost adenoma bilo koje veličine;
- Prisutnost neuznapredovalih adenoma;
- Prisutnost uznapredovalih adenoma; i
- Prisutnost karcinoma.

Valja napraviti sličnu tablicu za prikaz rezultata dodatne kolonoskopije kod sudionika s pozitivnim testovima fleksibilne sigmoidoskopije FS ili kolonoskopije CS koje se nazivaju dodatna kolonoskopija (vidi dolje).

Za izračunavanje sljedećih stopa otkrivanja, valja kombinirati podatke iz dviju tablica. Također se preporuča zasebna analiza probira i dodatne endoskopije u svrhe osiguranja kvalitete (vidi dolje: „Tablice ishoda dodatne kolonoskopije“).

Stopa pozitivne FS ili CS

Stopa pozitivne FS prikazana u različitim istraživanjima ovisi o primjenjenoj definiciji (primjerice jesu li uklonjene lezije koje ne traže daljnji nadzor evidentirane kao pozitivan ili negativan rezultat testa). Prikazane stope varirale su od 17,6% do 27,7% u 4 randomizirana kontrolirana ispitivanja RKI (Tablica 3.4). Stope pozitivne CS u rasponu od 20,4% do 53,8% prikazane su u populacijskim istraživanjima (Lieberman i sur. 2000.; Shoenfeld i sur. 2005; Regula i sur. 2006.). Potonja stopa prikazana je u istraživanju s visokim postotkom sudionika koji su imali obiteljsku anamnezu kolorektalnog karcinoma KRK.

Broj osoba s pozitivnim nalazom FS ili CS, svaki broj posebno tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba obuhvaćenih probirom FS ili CS, svaki broj posebno, tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

Stope otkrivanja **probirom FS ili CS**

- **Stopa** otkrivanja **lezija**

Stopa otkrivanja lezija prijavljuje se u % i definirana je kao udio sudionika s barem jednom otkrivenom lezijom kod onih koji su bili adekvatno testirani tijekom određenog vremenskog okvira.

Broj osoba s barem jednom detektiranom lezijom tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba adekvatno testiranih FS ili CS, svaki broj posebno, tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

Stope otkrivanja valja prikazati tablično po petogodišnjim dobnim skupina i spolu

- **Stopa** otkrivanja **adenoma**

Stopa otkrivanja adenoma prijavljuje se u % i definirana je kao udio sudionika s barem jednim otkrivenim adenomom među onima koji su adekvatno testirani tijekom određenog vremenskog razdoblja.

Broj osoba s barem jednim detektiranim adenomom tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba adekvatno testiranih FS ili CS, svaki broj posebno, tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima fleksibilnom sigmoidoskopijom, stope otkrivanja adenoma bile su u rasponu od 8,7% do 12,1% (Tablica 3.4.)

Stopa otkrivanja **uznapredovalog adenoma**

Stopa otkrivanja uznapredovalog adenoma prijavljuje se u % i definirana je kao udio sudionika s barem jednim detektiranim uznapredovalim adenomom među onima koji su adekvatno testirani tijekom određenog vremenskog razdoblja.

Broj osoba s barem jednim detektiranim uznapredovalim adenomom tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba adekvatno testiranih FS ili CS, svaki broj posebno, tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

U populacijskim istraživanjima kolonoskopije prijavljene su stope otkrivanja uznapredovalog adenoma od 4,9% do 8,6% (Lieberman i sur. 2000.; Shoenfeld i sur. 2005.; Regula i sur. 2006.) (Tablica 3.5.).

- **Stopa** otkrivanja **karcinoma**

Stopa otkrivanja karcinoma određena je kao udio sudionika u probiru FS ili CS, svaka posebno, s barem jednim detektiranim kolorektalnim karcinomom među onima koji su adekvatno testirani tijekom određenog vremenskog razdoblja.

Broj osoba s barem jednim detektiranim karcinomom tijekom vremenskog okvira razdoblja*
Broj osoba adekvatno testiranih FS ili CS, svaki posebno, tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima fleksibilnom sigmoidoskopijom, stope otkrivanja adenoma bile su u rasponu od 2,9% do 5,4% (Tablica 3.4.). Nešto više stope mogu se očekivati kod kolonoskopskog probira zbog ispitivanja cijelog kolona.

Upućivanje na dodatnu kolonoskopiju nakon FS ili CS

Pojedinačna stopa upućivanja na dodatnu kolonoskopiju nakon pozitivnog probira fleksibilnom sigmoidoskopijom FS ili kolonoskopijom CS definirana je kao udio ljudi s pozitivnim probirnim pregledom i upućivanjem na kolonoskpiju među onima s pozitivnim/abnormalnim testom probira tijekom određenog vremenskog okvira koji prema programskoj politici trebaju dodatnu kolonoskopiju CS. U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima fleksibilne sigmoidoskopije stope upućivanja bile su u rasponu od 8,3% do 19,5% svih sudionika s pozitivnom fleksibilnom sigmoidoskopijom FS

Broj osoba s FS ili CS tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba s positivnom/abnormalnom FS ili CS, svaki broj posebno, koje je potrebno pratiti tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

(Tablica 3.4.).
Kao postotak svih ljudi s pozitivnim rezultatima testa, stope upućivanja na dodatnu kolonoskopiju bit će dosta više u programima probira koji se temelje na testu na okultno krvarenje u stolici TOKS nego u programima probira fleksibilnom sigmoidoskopijom FS. Upućivanje na dodatnu kolonoskopiju CS nakon kolonoskopskog probira neće biti tako često kao nakon probira fleksibilnom sigmoidoskopijom jer se većina lezija može odstraniti tijekom kolonoskopskog probira. Međutim, neovisno o programskoj politici, upućivanje i odaziv na dodatnu CS treba biti visoko bez obzira na vrstu primarnog testa probira.

Preporuka

- Valja postići visoke stope upućivanja na dodatnu kolonoskopiju kod ljudi s pozitivnim rezultatom probira fleksibilnom sigmoidoskopijom ili kolonoskopijom koji trebaju dodatne pretrage (90% je prihvatljivo, >95% je poželjno) (**VI – A**).[Pre 3.10.]

Stopa pridržavanja dodatne kolonoskopije nakon probira FS ili CS

Stopa pridržavanja upućivanja na dodatnu kolonoskopiju nakon pozitivnih pretraga endoskopskim probirom definirana je kao udio ljudi koji su pristupili dodatnoj kolonoskopiji tijekom vremenskog okvira među onima s pozitivnim rezultatima fleksibilne sigmoidoskopije ili kolonoskopije, pojedinačno, koji su upućeni tijekom vremenskog okvira.

Broj osoba koje su pristupili dodatnom kolonoskopskom pregledu tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba s pozitivnom FS ili CS kod probira, svaki broj posebno, koje je potrebno pratiti tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

Preporuka

- Valja postići visoke stope pridržavanja dodatne kolonoskopije (85% je prihvatljivo, >90% je poželjno (**VI – A**). [Prep 3.14.]

Tablice ishoda dodatne kolonoskopije

Valja napraviti tablicu za prikaz rezultata kolonoskopije prema spolu i dobi:

- Negativan, (definiran kao nepostojanje identificiranih lezija, adenoma ili karcinoma);
- Prisutnost adenoma bilo koje veličine;
- Prisutnost neuznapredovalih adenoma;
- Prisutnost uznapredovalih adenoma; i

- Prisutnost karcinoma.

Kao što je gore spomenuto, valja napraviti sličnu tablicu za prikaz rezultata primarnih endoskopskog probira. Za izračunavanje programskih stopa otkrivanja lezija, adenoma i karcinoma, valja kombinirati podatke iz dviju tablica.

Provedenost dodatne kolonoskopije nakon FS ili CS

Valja dokumentirati udio dodatnih kolonoskopija koje su nepotpune (lack of visualisation slijepog crijeva, vidi poglavlje 5., Dio 5.4.5.1.).

Preporuka

- Stopa provedenosti za dodatnu kolonoskopiju nakon fleksibilne sigmoidoskopije ili kolonoskopskog probira od 90% je prihvatljiva, >95% je poželjna (vidi također Poglavlje 5., Pre. 5.41.) (**III – A**). **Prep. 3.11**.

Ako je otkrivena više nego jedna lezija tijekom dodatne kolonoskopije, tada za evaluaciju programa valja uzeti leziju s najgorom prognozom.

U slučaju kada je otkriveno više od jedne lezije u osobe kojoj se ne može odrediti razliku u prognozi, tada za bazu podataka o evaluacijama valja uzeti leziju koja zahtijeva najinvazivniji postupak (vidi Dio 3.2.4; Poglavlje 7.).

Endoskopske komplikacije nastale u probiru FS ili CS

Komplikacije prilikom endoskopije koje se mogu pojaviti u programima ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma fleksibilnom sigmoidoskopijom ili kolonoskopijom iste su kao i one opisane gore u odnosu na dodatnu kolonoskopiju koja se provodi u probiru testom na okultno krvarenje u stolici (vidi Dio 3.3.2.; str. 89).

Sljedeće komplikacije definirane su kao ozbiljne: smrt unutar 30 dana; ili hospitalizacija unutar 30 dana zbog ozbiljnog krvarenja vezanog uz transfuziju, ili zbog perforacije, vagalnog sindroma ili sindroma nalik peritonitisu. Sve komplikacije valja evidentirati, kao i njihove uzroke, ukoliko se isti mogu odrediti.

Za bilo koju komplikaciju stopa je definirana kao udio sudionika s među onima koji su prošli određen tip endoskopskog pregleda (FS ili CS). Stope valja podijeliti prema testovima provedenim u svrhu primarnog probira i testove provedene u svrhu praćenja pozitivnih rezultata probira.

Broj osoba s komplikacijama FS ili CS tijekom vremenskog razdoblja*
Broj osoba koje su pristupile pojedinom testiranju (FS ili CS) tijekom vremenskog razdoblja*

* jednak je definiranom intervalu probira ili izvještajnom razdoblju

U randomiziranim kontroliranim ispitivanjima, prikazane stope jakih komplikacija kod fleksibilne sigmoidoskopije su od 0,02% do 0,03% (Wessfeld i sur. 2005; Segnan i sur. 2007.). Tri ispitivanja kolonoskopskog probira prikazala su stope jakih komplikacija od 0,0% do 0,3% (Lieberman i sur. 2000.; Schoenfeld i sur. 2005.; Regula i sur.2006.). U dobro organiziranom visokokvalitetnom programu probira fleksibilnom sigmoidoskopijom rizik od glavnih

komplikacija je 0,3%-0,5% dodatnom kolonoskopijom (III) (vidi također Poglavlje 1., Dio 1.2.1.4. i 1.3.1.4.).

Preporuka

- Valja pažljivo pratiti stopu ozbiljnih neželjenih posljedica (**VI – A**). **Pre.3.13.**

Tablica 3.4.: Dokaz o pokazateljima provedbe za fleksibilnu sigmoidoskopiju

	Raspon randomiziraanih kontrolitanih ispitivanja RKI[1]	**Raspon populacijskih studija[2]**
Stopa obuhvata	32,4%-83,5%	7%-55%
Stopa neadekvatnih testova?	11%-12,7%	-
Stopa pozitivnih testova?	10,2%-27,7%	1. krug 5,4% 2. krug 3,9%
Stopa upućivanja na daljnje pretrage	8,3%-19,5%	-
Stopa otkrivanja adenoma	8,7%-20,6%	14% 5.godišnji ponovni poziv 11%
Stopa otkrivanja karcinoma	2,9‰-5,8‰	4‰ 5.godišnji ponovni poziv 0,0%
Udio karcinoma detektiranih probirom Stadij A prema Dukesovoj klasifikaciji	54%-62%	69% (Stadij I)
Jake komplikacije Perforacije Jako krvarenje	 0,02%-0,03% Skoro 0%	-

[1]SCORE	(Segnan i sur. 2000.)	raspon dobi 55-64
UKFS	(UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators 2002.)	raspon dobi 55-64
NORCCAP	(Gondal i sur. 2003.)	raspon dobi 55-64
PLCO	(Weissfeld i sur. 2005.)	raspon dobi 55-74
SCORE2	(Segnan i sur. 2005.)	raspon dobi 55-64
SCORE3	(Segnan i sur. 2007.)	raspon dobi 50-74
Nizozemska	(Hol i sur. 2010.)	raspon dobi 50-74
[2] Italija	(Federici i sur. 2006.)	raspon dobi 50-74
UK	(Brotherstone i sur. 2007.)	raspon dobo 60-64
Australija	(Viiala & Olynyk 2007.)	raspon dobi 55-64
Italija	(Zorzi i sur. 2008.)	raspon dobi 50-69

Tablica 3.5.: Dokaz o pokazateljima provedbe za kolonoskopski probir

	Populacijska istraživanja[1]
Stopa pozitivnih testova	20,4%-53,8%[2]
Stopa otkrivanja bilo kojeg tipa adenoma ili karcinoma	14,9%-37,5%
Stopa otkrivanja uznapredovale neoplazije	4,9%-10,5%
Stopa otkrivanja uznapredovalog adenoma	4,9%-8,6%
Stopa komplikacija	0,0%-0,3%

[1]US (Schoenfeld i sur. 2005.) žene u rasponu dobi 50-79
US (Lieberman i sur. 2000.) muškarci u rasponu dobi 50-75
Poljska (Regula i sur. 2006.) raspon dobi 50-66

[2] Visok postotak sudionika s obiteljskom anamnezom kolorektalnog karcinoma

3.3.4. Organizacija probira

U svrhu praćenja organizacijskog učinka programa ranog otkrivanja mogu se primjenjivati brojni pokazatelji.

Vremenski interval između završetka provođenja testa i dobivanja nalaza

Vremenski interval između provođenja testa i dobivanja nalaza utjecat će na ishode bolesnika u smislu anksioznosti i potencijalne ishode probira u smislu dijagnoze bolesti.

Preporuka

- Vremenski interval između završetka provođenja testa i dobivanja nalaza treba biti što je moguće kraći (prihvatljivi standard: >90% unutar 15 dana) (**VI – A**). **Prep 3.15.**

Vremenski interval između pozitivnih rezultata testa i dodatne kolonoskopije

Pravodobni postupak u kontekstu primarnog probira nije ključan, ali je jako bitan kada se endoskopija provodi nakon prethodno pozitivnog testa probira. Postupak koji se odgađa možda nije biološki ključan, no može uzrokovati nepotrebnu pojavu anksioznosti kod sudionika probira.

Kako bi se osiguralo da ne dođe do nepotrebnog povećanja anksioznosti u bolesnika, preporučuje se da se dodatna kolonoskopija nakon pozitivnog probira provede što je prije moguće, ali ne kasnije od 31 dana nakon upućivanja.

Preporuka

- Dodatnu kolonoskopiju nakon pozitivnog probira (bilo kojeg modaliteta) valja zakazati unutar 31 dana od upućivanja (prihvatljiv standard je >90%, >95% je poželjno). (Vidi Poglavlje 5.; Pre. 5.19, Dio 5.3.5.). (**VI – B**). **Prep 3.16**

Vremenski interval između pozitivne endoskopije (CS ili FS) i početka konačnog liječenja

Interval između dijagnoze probirom otkrivene bolesti i početka konačnog liječenja je za bolesnika vrijeme anksioznosti i pruža mogućnost, ukoliko se odgađa, za progresiju bolesti.

Zbog tih su razloga standradi koji imaju za cilj smanjiti odgađanje postavili maksimalan interval unutar 31 dana (NHS 2007.) (vidi Poglavlje 8, Pre. 8.2., Dio 8.2).

Preporuka

- Vremenski interval između dijagnoze probirom otkrivene bolesti i početka konačnog liječenja valja smanjiti. Prihvatljivi standard: >90%, poželjan >95% unutar 31 dana (vidi Poglavlje 8, Pre. 8.2.) (**VI – B**). **Prep. 3.17.**

Vremenski interval između uzastopnih primarnih testova probira

Valja pratiti vremenski interval između dva konsekutivna primarna testa probira kako bi ostao unutar prihvatljive razine (ovisno o intervalu probira). Ljude valja ponovno pozivati sukladno datumu zadnjeg testiranja, a ne datumu njihova zadnjeg poziva.

Ukoliko je moguće, valja pratiti podatke o endoskopskom nadzoru. Udio ljudi upućenih na endoskopski nadzor i udio ljudi koji se pridržavaju endoskopskog nadzora.

3.4. Pokazatelji dugoročnog učinka

Primaran cilj kolonoskopskog probira za KRK je postizanje smanjenja smrtnosti specifične za ovu bolest; u slučaju probira fleksibilnom sigmoidoskopijom ili kolonoskopijom to će se većinom postići smanjenjem incidencije kolorektalnog karcinoma. Međutim takvo smanjenje ili smrtnosti ili incidencije moći će se razlikovati tek mnogo godina nakon uvođenja programa ranog otkrivanja. (U nekim područjima, oportunistički kolonoskopski probir može biti raširen prije početka programa te tako ublažiti učinak programa). Kasnije se u poglavlju razmatraju metode proučavanja smanjenja smrtnosti. U međuvremenu valja pratiti ostale pokazatelje učinka probira na incidenciju i smrtnost. Oni uključuju stope intervalnih karcinoma i zamjenske mjere ishoda koje se mogu primijeniti za predviđanje utjecaja probira na smrtnost od kolorektalnog karcinoma (ili na incidenciju invazivnih bolesti) poput stope ukupne (dobno specifične) incidencije, stope incidencije specifične za stadij (Denis i sur. 2007.).

Valja evidentirati troškove povezane sa svim aspektima programa. Procjene ekonomske isplativosti varirat će prema zdravstvenom sustavu nekog područja. Troškove valja pažljivo pratiti, ali usporedbe između zemalja bit će složene. (Aspekti ekonomske isplativosti razmatrani su u Poglavlju 1.).

O organizacijskoj strukturi programa ovisi pronalazak prikladne razine suradnje kod evaluacije incidencije i smrtnosti. Kod nekih programa (npr. u UK) to će biti nacionalna, dok će kod drugih to biti regionalna razina.

Preporuka

- Evaluacija zamjenskih mjera ishoda zahtijeva strogo prikupljanje podataka o registriranju raka debelog crijeva i stadiju bolesti kod ciljne populacije. Također je poželjnije da se takvi podaci prikupljaju za vremenskog razdoblja koji izravno vodi prema uvođenju programa ranog otkrivanja kako bi se omogućila analiza trendova (**VI – A**). **Pre 3.18**

3.4.1. Intervalni karcinomi

Intervalni karcinomi su oni koji se pojavljuju nakon negativnog nalaza u intervalu prije reda za sljedeći poziv u probir. Kod testiranja na okultno krvarenje u stolici intervalni karcinomi se mogu pojaviti nakon negativnog TOKS, ili nakon pozitivnih nalaza testa s negativnim daljnjim pretragama (kolonoskopijom). Stope intervalnih karcinoma odražavaju i osjetljivost testa probira (lažno negativni) i incidenciju novonastalih slučajeva koji nisu prisutni u vrijeme probira. Što je veći vremenski razmak negativnih testova, stopa i udio potonjeg će se povećati. Kada nema ponavljanja probira, stope incidencije na kraju će ponovno stići osnovnu razinu. Stope intervalnih karcinoma stoga valja prikazati po vremenskim razdobljima (godinama) od ranijeg probira.

Kod endoskopskih probira i dodatnih kolonoskopija za test na okultno krvarenje u stolici, intervalni karcinomi pokazuju kvalitetu probira kao i osjetljivost testa probira.

Preporuka

- Valja prikupiti i izvjestiti o podacima o intervalnim karcinomima. (**VI – A**) **Prep. 3.19**.

Preporuka

- Evaluacija stopa intervalnog karcinoma traži pažljivo povezivanje registracije karcinoma s anamnezom probira kako bi se omogućila klasifikacija karcinoma (tj. kao onih otkrivenih probirom, intervalnih, u osoba koje se nisu odazvale probiru, ostalih). Mora se uspostaviti potrebno povezivanje s registrom za rak (**VI – A**).**Prep. 3.20**

Stope intervalnog karcinoma ovisit će o osnovnoj incidenciji u populaciji. Također će ovisiti o omjeru sustavne pogreške pri odabiru, dok će se stope onih koji ne sudjeluju u probiru razlikovati od stopa opće populacije. Stoga je važno da se također prate stope (dobno i spolno specifične) incidencije u osoba koje se nisu odazvale probiru, kako bi se mogla procijeniti osnovna incidencija kod osoba koje su se odazvale probiru.

Stope osnovne incidencije mogu se procijeniti iz stopa prije uvođenja probira (iako u obzir valja uzeti vremenske trendove) ili iz područja koja nisu pokrivena programom ranog otkrivanja (kada u obzir valja uzeti geografske razlike).

Stopa intervalnog raka može se stoga izraziti kao udio osnovne stope incidencije, standardizirane za dob i spol, tako da se podijeli broj intervalnih karcinoma u određenoj dobnoj/spolnoj skupini (I) s onim očekivanima temeljem osnovne incidencije za tu dobnu/spolnu skupinu (C), ili kao udio stope osnovne incidencije prilagođene za one koji ne sudjeluju u probiru (C*). Prilagođena stopa može se izračunati kao:

$$C^* = (C - (1 - P)\,N) / P$$

P: stopa sudjelovanja

N: stopa kod osoba koje se nisu podvrgle probiru

Kod razlika u dobi i spolu usporedba se može prilagoditi.

Stopa intervalnih karcinoma u razdoblju nakon negativnog probira pruža informaciju o osjetljivosti programa. Osjetljivost programa koji se temelji na gvajak testu na okultno krvarenje u stolici za otkrivanje karcinoma procijenjena je kao 55%-57% primjenjujući ovu metodu. U ispitivanju provedenom u Nottinghamu procjena se temeljila na ukupnim stopama intervalnih karcinoma od 0,64 na 1000 osoba-godina u dvogodišnjem razdoblju nakon probira (Moss i sur. 1999.). Primjenom iste metode, osjetljivost imunokemijskog testa na okultno krvarenje u stolici prikazana je kao 82% (Zappa i sur. 2001.).

Ne postoje dostupni podaci o osjetljivosti programa koji se temelje na fleksibilnoj sigmoidoskopiji ili kolonoskopiji.

3.4.2. Stope incidencije kolorektalnog karcinoma

Odmah nakon uvođenja programa ranog otkrivanja, stope incidencije u ciljnom rasponu dobi trebale bi se povećati zbog otkrivanja prevalentne bolesti probirom. Kod ponovnog probira, stope bi se trebale vratiti na osnovnu razinu osim za uznapredovalost dobi kod dijagnoze postavljene probirom.

Dobno i spolno specifične stope incidencije valja stoga vremenom evidentirati. Probir fleksibilnom sigmoidoskopijom trebao bi u konačnici dovesti do smanjenja stopa incidencije zbog otkrivanja i odstranjenja adenoma distalnog kolona, ali kako je razmotreno gore, to je dugoročni učinak. Probir testom na okultno krvarenje u stolici također može imati krajnji utjecaj na smanjenje stopa incidencije, ali mala je vjerojatnost da će učinak nastati zbog smanjenih stopa otkrivanja adenoma.

Za praćenje potencijalnog predijagnosticiranja karcinoma, odnosno karcinoma koji se inače ne bi pojavio, za vrijeme života pojedinca valja primjenjivati kumulativne stope incidencije ili zamjenske vrijednosti.

3.4.3. Stope bolesti u uznapredovalom stadiju

Probir (i testom na okultno krvarenje u stolici i fleksibilno sigmoidoskopijom) bi trebao rezultirati smanjenjem incidencije kasnog stadija bolesti (DUKES C i D) u općoj populaciji prije bilo kojeg smanjenja smrtnosti i stoga se može primjenjivati kao rani pokazatelj učinkovitosti. Kako će probir rezultirati otkrivanjem velikog broja slučajeva u ranim stadijima, i stoga smanjenjem u udjelu kasnih stadija bolesti, poželjno je pratiti stope niskog stadija bolesti. Ova mogućnost ovisit će o potpunosti podataka o stadijima koji bi u najboljem slučaju trebali biti dostupni za dovoljno dugo razdoblje odmah prije uvođenja programa ranog otkrivanja, kako bi se omogućilo proučavanje trendova.

Projekcija smrtnosti na temelju incidencije karcinoma prilagođena prema stadiju

Razvijeni su modeli koji primjenjuju prognostičke informacije prema Dukes stadiju i dobi prilikom dijagnoze kako bi se predvidjela smrtnost od karcinoma.

3.4.4. Stope smrtnosti od kolorektalnog karcinoma

Kao što je kazano gore, bit će potrebno nekoliko godina prije nego što učinak populacijskog probira na smrtnost od KRK postane uočljiv, a još mnogo godina prije nego li se postigne potpuni učinak. Izbor trenutka smanjenja ovisi o prirodnom tijeku bolesti, „koliko smo vremena ranije dijagnosticirali bolest zahvaljujući probiru“ (tzv. pretklinička faza ili engl. lead time) (tj.

vrijeme kojim probir pomiče datum dijagnoze), kao i o vremenu potrebnom da se pokrije ciljna populacija. Ovisit će također o kvaliteti probira.

Metode za vrednovanje utjecaja probira na smrtnost od kolorektalnog karcinoma uključuju analize populacijskih trendova, kohortna istraživanja (agregirana ili individualna) i istraživanja parova.

Populacijski trendovi

U mnogim europskim zemljama od sredine 90-ih smanjuje se smrtnost od kolorektalnog karcinoma (Karim_kos i sur. 2008.). Analize rutinski dobivenih dobno-spolno specifičnih populacijskih stopa vremenom će biti podvrgnute ograničenjima zbog slabljenja učinka probira zbog smrti koje se javljaju u slučajevima koji su dijagnosticirani prije uvođenja probira i/ili kod dobi ispod koje počinju pozivi. To se može prevladati primjenom usavršenih stopa smrtnosti od kolorektalnog karcinoma u kojima su takve smrti izuzete. Međutim, stope će također zbuniti ostali elementi poput učinaka kohorte na osnovnu incidenciju i učinaka poboljšanja u liječenju i/ili stadija dijagnoze simptomatske bolesti na preživljenje i smrtnost. Nedostatak bilo kakve promjene stopa smrtnosti treba biti uzrok za zabrinutost, no ipak treba znati da je teško koristiti takve trendove za kvantificiranje učinka i pri pokušaju da se to učini valja uzeti u obzir elemente koji su raspravljeni gore.

Kohortna istraživanja

U nekim sredinama uvođenje populacijskog probira bit će predstavljeno u fazama na takav način da bi se olakšale usporedbe populacija pozvanih u različito vrijeme. Takav model primijenjen je u Finskoj (vidi Poglavlje 2, Dio 2.6.4.). Ukoliko ne postoji takav sustav, mogu se uspoređivati geografska područja (regija pozvanih/nepozvanih u probir) ili ista populacija u različitim vremenskim razdobljima prije i nakon uvođenja probira. Oba tipa uspoređivanja podložna su sustavnoj pogrešci zbog osnovnih razlika u rizicima kod populacija/vremenskih razdoblja. Ovo se u nekim situacijama može nadomjestiti i uključivanjem usporedne skupine iz geografskog područja gdje nije postojao pozivni program prije uvođenja probira. Kohortna istraživanja koja koriste agregirane podatke trebaju procjene incidencije kako bi izbjegla učinak slabljenja koji je razmatran gore.

Te sustavne pogreške mogu se izbjeći individualnim kohortnim istraživanjima u kojima su registracije smrti i karcinoma povezani s anamnezom probira.

Istraživanja parova

Istraživanja parova koja uspoređuju „izloženost“ (tj. „probir“) među slučajevima (smrti od kolorektalnog karcinoma) i kontrole zgodna su alternativa kohortnim ispitivanjima u smislu troškova i napora. Međutim, potrebno je pažljivo razmotriti pitanja plana izvedbe kako bi se izbjegle moguće sustavne pogreške (Hosek, Flanders i Sasco 1996.). Glavni problem kod takvih ispitivanja je pogreška pri odabiru, zbog različitih razina osnovnog rizika kod sudionika i nesudionika probira. Potrebne su metode koje će ovo opravdati kako bi se procijenila korist za smanjenje smrtnosti u onih koji su već sudjelovali u probiru i „učinak“ na populaciju pozvanu u probir.

3.5 Literatura

Brotherstone H, Vance M, Edwards R, Miles A, Robb KA, Evans RE, Wardle J & Atkin W (2007), Uptake of population- based flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer: a nurse-led feasibility study, J.Med.Screen., vol. 14, no. 2, pp. 76-80.

Chrissidis T, Saliangas K, Economou A, Nikoloudis N, Andreadis E, Prodromou K & Georgakis K (2004), Mass screening for colorectal cancer: compliance in Almopea Region, Tech.Coloproctol., vol. 8 Suppl 1, p. s193-s195.

Crotta S, Castiglione G, Grazzini G, Valle F, Mosconi S & Rosset R (2004), Feasibility study of colorectal cancer screening by immunochemical faecal occult blood testing: results in a northern Italian community, Eur.J.Gastroenterol.Hepatol., vol. 16, no. 1, pp. 33-37.

Day NE, Williams DR & Khaw KT (1989), Breast cancer screening programmes: the development of a monitoring and evaluation system, Br.J Cancer, vol. 59, no. 6, pp. 954-958.

Denis B, Ruetsch M, Strentz P, Vogel JY, Guth F, Boyaval JM, Pagnon X, Ebelin JF, Gendre I & Perrin P (2007), Short term outcomes of the first round of a pilot colorectal cancer screening programme with guaiac based faecal occult blood test, Gut, vol. 56, no. 11, pp. 1579-1584.

Faivre J, Arveux P, Milan C, Durand G, Lamour J & Bedenne L (1991), Participation in mass screening for colorectal cancer: results of screening and rescreening from the Burgundy study, Eur.J.Cancer Prev., vol. 1, no. 1, pp. 49-55.

Federici A, Marinacci C, Mangia M, Borgia P, Giorgi RP & Guasticchi G (2006), Is the type of test used for mass colorectal cancer screening a determinant of compliance? A cluster-randomized controlled trial comparing fecal occult blood testing with flexible sigmoidoscopy, Cancer Detect.Prev., vol. 30, no. 4, pp. 347-353.

Fenocchi E, Martinez L, Tolve J, Montano D, Rondan M, Parra-Blanco A & Eishi Y (2006), Screening for colorectal cancer in Uruguay with an immunochemical faecal occult blood test, Eur.J.Cancer Prev., vol. 15, no. 5, pp. 384-390.

Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ & Hoff G (2003), The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years, Scand.J.Gastroenterol., vol. 38, no. 6, pp. 635-642.

Grazzini G, Castiglione G, Ciabattoni C, Franceschini F, Giorgi D, Gozzi S, Mantellini P, Lopane P, Perco M, Rubeca T, Salvadori P, Visioli CB & Zappa M (2004), Colorectal cancer screening programme by faecal occult blood test in Tuscany: first round results, Eur.J.Cancer Prev., vol. 13, no. 1, pp. 19-26.

Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD & Mangham CM (1996), Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer, Lancet, vol. 348, no. 9040, pp. 1472-1477.

Hart AR, Glover N, Howick-Baker J & Mayberry JF (2003), An industry based approach to colorectal cancer screening in an asymptomatic population, Postgrad.Med.J., vol. 79, no. 937, pp. 646-649.

Hol L, van Leerdam ME, van BM, van Vuuren AJ, van DH, Reijerink JC, van der Togt AC, Habbema JD & Kuipers EJ (2010), Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy, Gut, vol. 59, no. 1, pp. 62-68.

Hosek RS, Flanders WD & Sasco AJ (1996), Bias in case-control studies of screening effectiveness, Am.J.Epidemiol., vol. 143, no. 2, pp. 193-201.

Karim-Kos HE, de VE, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S & Coebergh JW (2008), Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s, Eur.J.Cancer, vol. 44, no. 10, pp. 1345-1389.

Karsa LV, Lignini TA, Patnick J, Lambert R & Sauvaget C (2010), The dimensions of the CRC problem, Best Pract.Res.Clin Gastroenterol., vol. 24, no. 4, pp. 381-396.

Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Haglind E & Ahren C (1994), Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects, Scand.J.Gastroenterol., vol. 29, no. 5, pp. 468-473.

Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD & Sondergaard O (1996), Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test, Lancet, vol. 348, no. 9040, pp. 1467-1471.

Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H & Chejfec G (2000), Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380, N.Engl.J.Med., vol. 343, no. 3, pp. 162-168.

Malila N, Oivanen T, Malminiemi O & Hakama M (2008), Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design, BMJ, vol. 337, p. a2261.

Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM & Ederer F (1993), Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study, N.Engl.J.Med., vol. 328, no. 19, pp. 1365-1371.

Moss SM, Hardcastle JD, Coleman DA, Robinson MH & Rodrigues VC (1999), Interval cancers in a randomized controlled trial of screening for colorectal cancer using a faecal occult blood test, Int J Epidemiol, vol. 28, no. 3, pp. 386-390.

NHS (2007), Bowel Screening Programme Clinical Standards, NHS Quality Improvement, Scotland, http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/3344.html. Accessed 12/11/2010.

Peris M, Espinas JA, Munoz L, Navarro M, Binefa G & Borras JM (2007), Lessons learnt from a population-based pilot programme for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain), J.Med.Screen., vol. 14, no. 2, pp. 81-86.

Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J, Nowacki MP & Butruk E (2006), Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia, N.Engl.J.Med., vol. 355, no. 18, pp. 1863-1872.

Saito H (2006), Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan, J.Med.Screen., vol. 13 Suppl 1, p. S6-S7.

Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, Kikendall JW, Kim HM, Weiss DG, Emory T, Schatzkin A & Lieberman D (2005), Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia, N.Engl.J.Med., vol. 352, no. 20, pp. 2061-2068.

Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, DiPlacido R, Ferrari A, Ferraris R, Ferrero F, Fracchia M, Gasperoni S, Malfitana G, Recchia S, Risio M, Rizzetto M, Saracco G, Spandre M, Turco D, Turco P & Zappa M (2005), Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates, J.Natl.Cancer Inst., vol. 97, no. 5, pp. 347-357.

Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C, Ferraris R, Gasperoni S, Penna A, Risio M, Rossini FP, Sciallero S, Zappa M & Atkin WS (2002), Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"--SCORE, J.Natl.Cancer Inst., vol. 94, no. 23, pp. 1763-1772.

Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, Ederle A, Fantin A, Ferrari A, Fracchia M, Ferrero F, Gasperoni S, Recchia S, Risio M, Rubeca T, Saracco G & Zappa M (2007), Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening, Gastroenterology, vol. 132, no. 7, pp. 2304-2312.

UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators (2002), Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial, Lancet, vol. 359, no. 9314, pp. 1291-1300.

Viiala CH & Olynyk JK (2007), Outcomes after 10 years of a community-based flexible sigmoidoscopy screening program for colorectal carcinoma, Med.J.Aust., vol. 187, no. 5, pp. 274-277.

Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S, Austin JH, Prorok PC & Gohagan JK (2005), Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial, J.Natl.Cancer Inst., vol. 97, no. 13, pp. 989-997.

Weller D, Coleman D, Robertson R, Butler P, Melia J, Campbell C, Parker R, Patnick J & Moss S (2007), The UK colorectal cancer screening pilot: results of the second round of screening in England, Br.J.Cancer, vol. 97, no.12, pp. 1601-1605.

Zappa M, Castiglione G, Paci E, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, Crocetti E & Ciatto S (2001), Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the District of Florence experience, Int.J.Cancer, vol. 92, no. 1, pp. 151-154.

Zorzi M, Falcini F, Fedato C, Grazzini G, de' Bianchi PS, Senore C, Vettorazzi M, Visioli C & Zappa M (2008), Screening for colorectal cancer in Italy: 2006 survey, Epidemiol.Prev., vol. 32, no. 2 Suppl 1, pp. 55-68.

4 Testiranje okultnog krvarenja u stolici

Autori
Stephen Halloran
Guy Launoy
Marco Zappa

Autori
Stephen Halloran, Ujedinjeno Kraljevstvo
Guy Launoy, Francuska
Marco Zappa, Italija

Recenzenti
Jean Faivre, Francuska
Hiroshi Saito, Japan
Steve Smith, Ujedinjeno Kraljevstvo

Zahvale
Zahvaljujemo na komentarima i prijedlozima dobivenim tijekom konzultacija Europske mreže za borbu protiv raka.

Preporuke[1]

Gvajakov test okultnog krvarenja u stolici

4.1 Gvajakovi testovi okultnog krvarenja u stolici imaju dokazane karakteristike koje ih čine prikladnima za populacijski probir. Nedostaje im analitička specifičnost i osjetljivost imunokemijskih testova, njihovu analizu nije moguće automatizirati i koncentracije pri kojima iz negativnih prelaze u pozitivne ne mogu se prilagoditi od strane korisnika. Iz ovih razloga gvajakovi testovi nisu preferirani u modernim programima populacijskog probira, iako ovisno o troškovima lokalnih laboratorija, mehanizma distribucije i prikupljanja testova te radi smanjene stabilnosti uzorka kod imunokemijskih testova, mogu se pokazati praktičnijima i ekonomičnijima od imunokemijskog testiranja **(I – B).** **Dio 4.2.4; 4.2.7; 4.4.2**

Imunokemijski testovi okultnog krvarenja u stolici

4.2 Imunokemijski testovi imaju unaprijeđene karakteristike u usporedbi s konvencionalnim gvajakovim testovima. Analitički i klinički su osjetljiviji i specifičniji, njihova se mjerenja mogu automatizirati i korisnik može prilagoditi koncentraciju pri kojoj se izviještava pozitivan nalaz (prag, prijelomna vrijednost ili na engleskom cut-off vrijednost). Imunokemijski testovi trenutno su testovi odabira za populacijski probir; međutim, karakteristike pojedinačnih testova, uključujući lakoću uporabe od strane sudionika u probiru te laboratorija, prikladnost za transportiranje, uzorkovanje i ponovljivost te stabilnost uzorka važni su kada odabiremo iTOKS kao najprikladniji test za pojedini program probira **(II – A)**. **Dio 4.2.5; 4.2.7; 4.3; 4.4.2**

DNK i drugi povezani novi markeri

4.3 Jedino su testovi za prisutnost krvi u stolici pokazali potrebne karakteristike kako bi bili prikladni za korištenje u okviru populacijskog probira. DNK i drugi povezani novi markeri trenutno su neprikladni za probir, ili pojedinačno ili kao dio panela testova **(III –D)**. **Dio 4.2.6; 4.2.7**

Stabilnost uzorka između uzimanja i analize

4.4 I dok je maksimalni period od 14 dana od uzimanja do analize citiran za mnoge gvajakove testove okultnog krvarenja u stolici, razmak citiran za imunokemijske testove je znatno kraći. Do objave dodatnih podataka o stabilnosti, programi probira bi trebali usvojiti uvjete i period pohrane kako je opisano u uputama proizvođača, kada su utvrdili da su prikladni za lokalne uvjete u kojima se uzorci mogu izlagati visokim temperaturama tijekom dugih vremenskih perioda **(III – A)**. **Dio 4.3.3.2; 4.3.4**

Algoritam probira

- **Uzorak i broj testova**

[1] **Dio** (u eksponentu) navedena nakon svake preporuke na popisu upućuje čitatelja na dio/dijelove Smjernica koji se odnosi na određenu preporuku.
Prep (u eksponentu) navedena tijekom poglavlja odnosi se na broj preporuke o kojoj je riječ u prethodnom tekstu.

4.5 Mali broj studija istraživao je broj uzoraka koji je potreban za optimizaciju dijagnostičkih performansi TOKS. Valja razmotriti korištenje više od jednog uzorka zajedno s kriterijem dodjeljivanja pozitivnosti koji bi zajedno dali stopu upućivanja koja je klinički i logistički prikladna za program probira. Klinička osjetljivost i specifičnost testa mogu se modificirati ovisno o načinu uporabe podataka testa. Gvajakovi testovi obično koriste tri uzorka stolice, no algoritam uporabe dodatnih testova može se upotrijebiti kako bi se prilagodila klinička osjetljivost i specifičnost. **(III - C).**[Dio 4.4.3.2; 4.4.3.1; 4.4.4]

- **Određivanje pozitivnosti testa**

4.6 Odabir prijelomne vrijednosti za koncentraciju koju valja koristiti kod imunokemijskih testova kako bismo razlikovali pozitivan i negativan nalaz ovisit će o odabranom testu, broju uzoraka i o tome koji je algoritam usvojen za integraciju pojedinih nalaza testiranja. Dok sve veći broj istraživanja izvještava o iskustvima različitih algoritama, lokalni uvjeti, uključujući utjecaj transportnih uvjeta na stabilnost uzorka u ovom trenutku onemogućuju uporabu predefiniranog algoritma. Usvajanje testnog uređaja te odabir prijelomne koncentracije trebali bi uslijediti nakon lokalne pilot studije kako bi se osiguralo da odabrani test, algoritam testa i transportni dogovor zajednički pružaju stopu pozitivnosti koja je klinički, logistički i financijski prihvatljiva. **(VI - A).**[Dio 4.4.3.1; 4.4.3.2; 4.4.4]

Interferencija testa

- Ograničenja u prehrani

4.7 Prehrambene namirnice predstavljaju moguće međudjelovanje s gvajakovim testom okultnog krvarenja u stolici. Nije dokazano da ograničenja prehrane značajno povećavaju specifičnost probira i stopu odaziva koja smanjuje rizike (engl. risks reducing participation rate). Mogućnost međudjelovanja (engl. interference) s prehranom znatno je manja kod imunokemijskih testova. **Uz kvalifikciju da prehrana specifična za određenu zemlju ili kulturu nije testirana ili izviještena, ograničenje prehrane nije indicirano za programe koji koriste gvajakov test ili imunokemijske testove (II - D)**. [Dio 4.3.2.1; 4.3.2.3; 4.3.4]

- Ograničenja lijekova

4.8 Međudjelovanje od krvarenja povezanog s lijekovima kao što su aspirin, nesteroidni protuupalni lijekovi i antikoagulansi (npr. warfarin) predstavljaju moguće međudjelovanje kako kod gvajakovog tako i kod imunokemijskih testova okultnog krvarenja u stolici. Iako se u literaturi nalaze nasuprotni izvještaji o učinku antikoagulansa na ishod probira, ograničenja lijekova ne preporučuju se za populacijske programe probira bilo da se koristi gvajakov ili imunokemijski testovi **(III - D).**[Dio 4.3.2.2; 4.3.2.3; 4.3.4]

Uzorkovanje stolice/sustav uzimanja uzoraka

4.9 Mnogi činitelji utječu na odaziv i pouzdanost uzimanja uzorka. Neprikladna provedba može rezultirati nalazima koji navode na pogrešan zaključak. Literatura ne podupire niti jednu

metodologiju prikupljanja; međutim valja razmotriti sljedeće faktore kada odabiremo uređaj za uzimanje uzoraka u populacijskom probiru:

- Postupak distribucije mora biti pouzdan i test mora stići do odabranih ispitanika.
- Laboratorij bi trebao moći nedvojbeno identificirati identitet ispitanika na testu, možda uporabom prikladnog identifikacijskog osobnog broja.
- Laboratorij bi trebao moći provjeriti istek roka valjanosti proizvođača na svakom vraćenom testu.
- Upute za uporabu testa moraju biti jednostavne i jasne.
- Test ciljanoj populaciji mora biti jednostavan za korištenje.
- Test bi trebao ostaviti minimalnu mogućnost za pogrešno uzimanje uzorka.
- Test bi trebao podupirati dosljednost u količini uzetog uzorka.
- Test/upute bi trebale obeshrabriti neprikladno ponavljanje uzorkovanja na istom testu.
- Kriva uporaba testa od strane ispitanika ne bi trebala rezultirati gubitkom pufera uzorka.
- Sustav ne bi trebao biti osjetljiv na međudjelovanje od sredstava za dezinfekciju wc školjke itd.
- Sudionik probira trebao bi moći zabilježiti datum uzimanja uzorka kako bi se osiguralo da laboratorij može potvrditi primitak unutar prihvatljivog razdoblja stabilnosti.
- Proces koji se koristi kako bi ispitanik vratio test trebao bi biti jednostavan, pouzdan i siguran te kada je to prikladno, trebao bi se pridržavati poštanskih propisa EU.

Treba provesti lokalno pilot-istraživanje kako bismo se uvjerili da je odabrani test i postupak njegove raspodjele, uzorkovanja i označavanja prihvatljiv **(VI - A)**. Dio [4.2.3; 4.2.4; 4.3.2.1; 4.3.3.4; 4.3.4]

Organizacija laboratorija

- **Broj laboratorija**

4.10 Populacijski probir zahtijeva svakodnevni primitak, mjerenje i bilježenje tisuća testova. Uzorci bi trebali biti neodgodivo analizirani kako bi se izbjegla daljnja denaturacija uzorka te povećan broj lažno negativnih nalaza. Unutar-laboratorijska nepreciznost analize dobro je opisana i može se vidjeti pomoću uspostavljenih shema vanjskog osiguranja kvalitete. Unaprijeđena dosljednost postiže se usvajanjem zajedničkih analitičkih platformi, analitičkih standarda i standarda kvalitete te zajedničkom edukacijom djelatnika. Analiza treba biti ponovljiva u cijeloj populaciji u kojoj se provodi probir te stoga broj centara treba biti što je manji moguć te gdje je god moguće valja koristiti automatizirane sustave analize te dogovorene zajedničke postupke testiranja usvojene od strane svakog pojedinog centra **(VI - B).**[Dio 4.3.3.4; 4.3.4]

- **Broj laboratorijskih djelatnika**

4.11 Sve laboratorije koji pružaju usluge populacijskog probira trebali bi voditi kvalificirani klinički kemičari koji su educirani i iskusni u tehnikama koje se koriste za analizu te u postupcima osiguranja kvalitete u klinici **(VI - B)**.[Dio 4.3.3.4; 4.3.4]

- **Akreditacija laboratorija i praćenje kvalitete**

4.12 Svi laboratoriji koji pružaju usluge probira trebali bi biti povezani s laboratorijem koji je akreditiran za ISO 15189:2007: Medicinski laboratoriji–Posebni zahtjevi za kvalitetu i kompetenciju. Laboratoriji bi trebali provoditi postupke interne kontrole kvalitete (IQC) i sudjelovati u prikladnim shemama vanjske ocjene kvalitete (EQAS) **(VI - B)**.[Dio 4.3.3.4]

- **Distribucija TOKS testova poštom**

4.13 Distribucija i primitak svih TOKS testova uporabom lokalne poštanske službe može biti učinkovit način dosega određene populacije (Pogl. 2, Prep. 2,14) **(VI - B).Dio 4.3.3.4**

Postizanje maksimalnog odaziva – činitelji vezani uz test

4.14 Na odabir testa moraju utjecati faktori koji unaprjeđuju dostupnost i odaziv (vidi ispod i Pogl. 2, Prep. 2.14) **(II - A)**.[Dio 4.2.3; 4.2.4; 4.4.4]

- **Ograničenja prehrane**

  Kako bi poboljšali sudjelovanje u probiru, testovi ne bi trebali zahtijevati ograničenja prehrane (Pogl. 2, Prep. 2.17) **(II - A).**[Dio 4.3.2.1; 4.3.2.3; 4.4.4; 2.5.1.2]

- **Dizajn testa**

  Dizajn testa trebao bi biti prihvatljiv ciljanoj populaciji (vidi Pogl. 2, Prep. 2.14) **(II - A)**.[Dio 4.2.3; 4.2.4; 4.4.4; 2.5.1.1]

- **Jednostavne i jasne upute**

  Jasne i jednostavne upute trebale bi biti priložene uz test (Pogl. 2, Prep. 2.16) **(V - A).**[Dio 4.2.3; 4.2.4; 4.4.4; 2.5.1.1]

Identifikacija sudionika i nalazi testiranja

4.15 Automatizirani protokol provjere trebao bi biti ustanovljen kako bi se mogla osigurati ispravna identifikacija populacije koja sudjeluje u probiru i napraviti potpun i precizan zapis pojedinog probira i nalaza testiranja (vidi Pogl. 2, Prep. 2.18) **(VI – A).** [Dio 4.3.4; 2.5.1.3]

Klasifikacija nalaza testiranja

4.16 Treba provoditi protokole kako bi se osigurala standardizirana i pouzdana klasifikacija nalaza testiranja (Pogl. 2, Prep. 2.19) **(VI - A)**.[Dio 4.3.4; 2.5.1.3]

Osiguranje kvalitete

- Osiguranje kvalitete gTOKS testiranja

4.17 Dok se imunokemijski testovi preporučuju, programi koji usvoje tradicionalni gvajakov test trebaju primijeniti dodatne postupke osiguranja kvalitete laboratorija. Kako bi se na najmanju moguću mjeru svela varijacija i pogreška povezana s vizualnim očitavanjem testa, uključujući manualno unošenje testova, valja razmotriti sljedeće postupke **(VI - B):**[Dio 4.3.3.4; 4.3.4]

- Uporaba prikladne temperature za umjetno svjetlo i neutralno obojene zidove u laboratoriju u kojem se vrši očitavanje;
- Uporaba nacionalnog programa laboratorijske edukacije kako bi napredovala dosljednost interpretacije;
- Slijepa interna kontrola kvalitete svakog dana za svakog analitičara prije početka testiranja;
- Usvajanje programa praćenja kako bi se identificirale analitičke performanse osoba koje provode testiranja (npr. varijabilnost pozitivnosti i sustavna pogreška);
- Dvostruki unos nalaza testova

- **Osiguranje kvalitete iTOKS testiranja**

4.18 Dosljednost analitičke učinkovitosti mora biti osigurana usvajanjem i primjenom strogih postupaka osiguranja kvalitete. Valja slijediti upute proizvođača. Laboratoriji bi trebali provoditi dnevne provjere analitičke preciznosti i preciznosti duž cijelog raspona mjerenja s posebnim naglaskom na odabrane prijelomne vrijednosti. Stroga procedura mora se dogovoriti te je potrebno usvojiti način interpretacija podataka interne kontrole kvalitete kao i odgovor laboratorija na nezadovoljavajuće rezultate. Podatke o izvedbi, kako interne kontrole kvalitete, tako i podatke vanjske ocjene kvalitete valja podijeliti s timom za osiguranje kvalitete koji djeluje u okviru cijelog programa. Trebao bi biti dostupan dovoljan broj instrumenata kako bi se izbjegla odgađanja analize uslijed kvara instrumenata ili postupaka održavanja **(VI - B)**.[Dio 4.3.3.4; 4.3.4]

- **Vanjsko osiguranje kvalitete**

4.19 Europska shema vanjskog osiguranja kvalitete trebala bi biti razvijena kao pomoć osiguranja kvalitete testiranja okultnog krvarenja u stolici diljem Europe te bi trebala poboljšati ponovljivost testiranja unutar i između država koje provode populacijski probir **(III - B)**.[Dio 4.3.3.4; 4.3.4]

- **Praćenje ishoda**

4.20 Svi činitelji laboratorijskog rada u vezi s probirnim testom trebali bi biti dijelom strogog sustava osiguranja kvalitete. Odaziv, nedostavljena pošta, vrijeme proteklo od uzimanja uzorka do analize, analitičke performanse (interno QA i vanjsko QA), stope pozitivnosti, izgubljeni i neupotrebljivi testovi i stopa tehničkih pogrešaka, varijabilnost performansi tehničara i sustavna pogreška, svi bi trebali biti podvrgnuti strogom praćenju **(VI - A).**[Dio 4.3.3.4; 4.3.4]

- **Kvaliteta informacija**

4.21 Na udio neprihvatljivih testova dobivenih na analizu utječe lakoća uporabe testa i kvaliteta uputa za uporabu. Ovaj udio ne bi trebao prelaziti 3% svih primljenih testova; manje od 1% je poželjno (vidi Pogl. 3, Prep. 3.9) **(III - A).**[Dio 4.3.4; 3.3.2]

4.1 Uvod

Idealan biokemijski test za populacijski probir kolorektalnog karcinoma koristio bi biomarker specifičan i osjetljiv za oboje karcinome i prekarcinome, na uzorku koji je lako uzeti, a koji bi bio siguran i ekonomski povoljan za transport do centralnog laboratorija gdje bi se mogla napraviti precizna, ponovljiva, jeftina i automatizirana analiza. Niti jedan od trenutno dostupnih testova ne zadovoljava ovaj kriterij.

Budući da kolorektalni karcinomi i adenomatozni polipi krvare, iako u različitim stupnjevima i možda i s prekidima, učinilo je hemoglobin fekalne krvi biomarkerom odabira za trenutne programe probira. Prisutnost krvi u stolici može nastati uslijed drugih patoloških stanja osim neoplazije, uslijed fiziološkog gubitka krvi između 0.5 i 1.0 mL/d (Moore, Derry i McQuay 2008.), uslijed snažnog četkanja desni i uslijed namirnica kao što je meso i mesne prerađevine (Fludger i sur. 2002.).

Najjeftiniji, ali najmanje specifičan način otkrivanja hemoglobina koristi gvajakovu smolu, često se naziva gvajakovim testom okultnog krvarenja u stolici ili gTOKS, i njegova učinkovitost kao testa za probir na kolorektalni karcinom dokazana je s tri randomizirana kontrolirana ispitivanja (Mandel i sur. 1993.; Hardcastle i sur. 1996.; Kronborg i sur. 1996.). Test otkriva hem komponentu hemoglobina koja je identična za ljude i životinjske vrste te je kemijski robustna i tek se djelomice razgrađuje tijekom prolaska kroz gastrointestinalni trakt. gTOKS slabo je specifičan za lezije distalnog intestinalnog trakta i ne može razlikovati ljudsku krv od ostataka krvi unesene prehranom.

Analitička osjetljivost gTOKS-a na hemoglobin može se pojačati hidracijom uzorka prije analize; međutim ovo donosi malo dobrobiti jer je pojačana klinička osjetljivost praćena smanjenom kliničkom specifičnošću. Suptilnija prilagodba osjetljivosti gTOKS tehnički nije moguća, a programi probira moraju konfigurirati programske algoritme (potreban broj uzoraka stolice i potreban broj pozitivnih nalaza tj. pozitivnih uzoraka od iste osobe (engl. positive test spots) te dalje pretrage, obično kolonoskopiju kako bi se zadovoljila stopa pozitivnosti gTOKS-a.

Značajno tehničko unaprjeđenje običnog gvajakovog testa na okultno krvarenje postiže se uporabom antitijela (imunoglobulina) specifičnog za ljudski globin, proteinske komponente hemoglobina. Ove imunokemijske tehnike koriste specifična antitijela te su dobro uhodane i sveprisutne u kliničkim laboratorijima. Što se tiče testiranja na mjestu gdje se bolesniku pruža skrb, imunokemijski testovi u širokoj su upotrebi posebice za testiranje plodnosti, trudnoće ili testiranja na droge.

I dok je hem komponenta zajednička svim vrstama, globin je na sreću specifičan za vrstu pa imunokemijski testovi okultnog krvarenja u stolici koji se često nazivaju iTOKS ili FIT (skrać. od engl. fecal imuno test) ne bi trebali biti podložni interferenciji krvi iz prehrane. Detekcija globina također pruža tu prednost što je test specifičniji za krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, budući da enzimi proteaze postupno probavljaju krv iz proksimalnog trakta tijekom prolaska kroz crijevo, čineći manje vjerojatnim da bude prepoznata od strane antitijela koja se koriste u iTOKS.

Imunokemijska tehnologija omogućuje otkrivanje krvi pri nižim koncentracijama nego kod gTOKS i stoga povećava kliničku osjetljivost otkrivajući manje gubitke krvi iz manjih lezija ili lezija koje krvare povremeno. I dok analitička specifičnost smanjuje lažno pozitivne testove uslijed krvi iz prehrane, njihova povećana analitička osjetljivost znači da će manji gubici krvi, nastali zbog upalnih bolesti ili fizioloških razloga, donijeti nove lažno pozitivne s većom stopom pozitivnosti i smanjenom specifičnošću. Nekoliko novijih iTOKS-a mogu se prilagoditi i odrediti prijelomnu vrijednost koncentracije iznad koje uređaj javlja pozitivnu vrijednost. Ove prilagodbe provode se na uređaju za očitavanje nalaza, a takvi instrumenti mogu pružiti dodatnu važnu mogućnost automatizacije postupka. Primjeri proizvoda ovakvih karakteristika su OC-Sensor Diana, Eiken ChemicalC o., Tokyo, Japan i SENTiFOB, Sentinel Diagnostics, SpA, Milano, Italija.

Populacijski probir na kolorektalni karcinom sada može imati dobrobiti od testova koje imaju prilagodljive granice otkrivanja i učinkovitost i analitičku ponovljivost koja dobiva podršku u automatizaciji analize; trenutno ovakvu mogućnost pruža samo iTOKS.

4.2 Biokemijski testovi za rak debelog crijeva

4.2.1 Karakteristike testa za populacijski probir raka debelog crijeva

Donji popis sažeti je prikaz analitičkih i kliničkih činilaca testiranja biomarkera koji su prikladni za populacijski probir te definira karakteristike koje su važne za učinkovitu i uspješnu provedbu.

Postupak testiranja

a. Uzorak
    i. Pouzdano uzimanje uzorka, ponovljiva veličina uzorka
    ii. Postupak uzimanja uzorka je jednostavan i zahtijeva minimalan kontakt sa stolicom
    iii. Sigurna i prihvatljiva za odabranu metodu transporta, zadovoljava poštansku EU regulativu

b. Biomarker (analit)
    i. Dostatno stabilan pri sobnoj temperaturi između uzimanja uzorka i testiranja
    ii. Analitička osjetljivost i specifičnost
        1. Prikladna analitička osjetljivost i specifičnost
        2. Prikladno razlikovanje neoplastične kolorektalne patologije i drugih patologija ili fizioloških izvora biomarkera
        3. Minimalno analitičko ili biološko međudjelovanje (npr. prehrana ili lijekovi)
    iii. Mogućnost prilagodbe osjetljivosti (i specifičnosti) da bude klinički i praktično prihvatljiva

c. Analiza
    i. Jednostavna i pouzdana za mjerenje
    ii. Može se dopuniti automatizacijom
    iii. Prihvatljivo ponovljiva

iv. Dopunjiva kontrolom kvalitete i praćenjem procjene

d. Dostupnost testa

i. Pouzdan komercijalni izvor, dugoročan dobavljač kvalitetnih testova

ii. Prihvatljiva ponovljivost među serijama i unutar iste serije

iii. Ekonomski isplativ

Klinički ishod

a. Prihvatljiva klinička performansa

i. Osjetljivost

ii. Specifičnost

iii. Pozitivna prediktivna vrijednost

Ishod probirnog testa mora biti identifikacija prihvatljivog udjela populacije kod koje je nađen rani stadij kolorektalnog karcinoma ili adenoma i kod kojeg se može provesti uspješno liječenje (Wilson i Jungner 1996.). Probirni test mora također pokazati prikladno razlikovanje onih koji imaju bolest i onih kod koje bolesti nema. Kritično gledano, idealna klinička osjetljivost i specifičnost testa i način njegove primjene mora samo identificirati onaj broj sudionika koji je logistički i financijski prihvatljiv za upućivanje u klinike za kolonoskopiju.

Kod interpretacije kliničke osjetljivosti i specifičnosti testova opisanih u literaturi, važno je činiti to u specifičnom kontekstu istraživanja, metodi provedbe, prirodi populacije kojoj se pruža usluga probira i drugih problema zdravstvene i socijalne skrbi.

4.2.2 Gubitak krvi stolicom

Abnormalno povećanje gubitka krvi u crijevima nužno je uspjeh gTOKS i iTOKS testova. Fekalni hem, hem-derivirani porfirin i eritrociti označeni kromom-51, svi se koriste kako bi se odredio fiziološki gubitak krvi. Nedavni sustavni pregled koji su napravili Moore, Derry i McQuay (2008.) o učinku nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIDs) na gubitak krvi pokazao je da je normalni dnevni gubitak krvi kod 1000 ispitanika manji od 1 mL/d. Gubitak krvi veći od 1 mL/d može se pronaći uslijed snažnog četkanja desni te kod iritacije i upale intestinalnog trakta. Većina NSAID i male doze aspirina stvaraju povećan gubitak krvi od 1 do 2 mL/d koji se povećava na 5 mL/d u 5% i 10mL/d ili više u 1% onih koji uzimaju veće doze. Veće dnevne doze aspirina od 1800 mg ili više uzrokuju dnevni gubitak krvi između 5 mL/d i 10 mL/d. Druga kronična upalna stanja gastrointestinalnog trakta, uključujući upalnu bolest crijeva, kolitis, Crohnovu bolest i perianalne lezije, također povećavaju gubitak krvi.

Macrae i St John (1982.) pokazali su usku povezanost veličine adenoma i gubitka krvi uporabom eritrocita označenih kromom-51. Levi i sur. (2007.) koristili su iTOKS OC-Sensor kako bi pokazali povećan fekalni hemoglobin od normalnih i hiperplastičnih polipa do neuznapredovalih i uznapredovalih polipa i karcinoma širokim rasponom koncentracija unutar svake kategorije. Fraser i sur. (2008.) pokazali su jasno povezanost povećane koncentracije krvi u stolici mjereno pomoću FOB Gold iTOKS i patološkom promjenom u 375 svježih uzoraka sudionika Škotske populacije. Ciatto i sur. (2007.) koristili su iTOKS OC-Sensor i populaciju koja je uključivala 191 karcinoma 890 detektiranih adenoma pri kolonoskopiji kako bi pokazali povećanje

koncentracije hemoglobina u stolici s povećanjem ozbiljnosti i veličine lezije. Ostaje nam da pretpostavljamo da li će svi karcinomi ranog stadija krvariti i da li krvare povremeno, što također možda ovisi o mehanici gastrointestinalnog trakta i prolasku probavljene hrane. Povremeni ili varirajući gubitak krvi djelomice objašnjava zašto manje osjetljiv gvajakov test ne pokazuje dosljedno pozitivne nalaze testiranja kod bolesnika u kojih se kasnije dijagnosticira kolorektalni karcinom i zašto, čak i s visoko osjetljivim testovima, nije postignuta klinička osjetljivost od 100%.

4.2.3 Uzimanje uzoraka za testiranje okultnog krvarenja u stolici

Učinkovito uzimanje uzoraka od ključne je važnosti za uspjeh programa probira. Postupak uzimanja uzoraka treba biti što je moguće jednostavniji. Sudionicima će ovaj postupak uvijek biti neprikladan i nelagodan. Jasne i jednostavne upute vrlo su važne kako bi ohrabrile sudjelovanje i kako bi se mogli prikupiti zadovoljavajući uzorci. Što je lakše uzeti uzorak stolice i prenijeti ga na testni uređaj, veća je vjerojatnost odaziva na program probira. Trenutno dostupni testovi koriste karton i drvene špatule, plastične sonde s nazubljenim krajevima i kistove. I dok većina testova zahtijeva da uzorak ostane podalje od vode iz wc školjke prije uzorkovanja, drugi testovi uzorkuju vodu koja okružuje stolicu. Mnogi sustavi prihvaćaju uzorke uzete s toalet papira. Jedno RKI (Cole i sur. 2003.) pokazalo je da različite tehnike uzorkovanja mogu promijeniti pridržavanje uputa za probir, a dva presječna istraživanja (Greenwald 2006.; Ellis i sur. 2007.) izvijestila su o informacijama o preferencijama među različitim tipovima metoda uzorkovanja stolice. Praktično iskustvo pokazalo je da u dobnim skupinama koje se uobičajeno podvrgavaju probiru, fizičke i mentalne poteškoće predstavljaju dodatni razlog za nesudjelovanje. Zahtjevni postupci uzorkovanja s kompleksnim uputama uvelike otežavaju prisutne poteškoće kod prikupljanja uzoraka stolice.

Učinkovito uzorkovanje također je važno za pouzdanost testa. Dok na sastav uzoraka stolice utječe vrijeme prolaska crijevima, konzistencija stolice (Rosenfield i sur. 1979.), neprobavljena hrana, varijabilna količina također će doprinijeti lošoj izvedbi uzimanja/nanošenja testa. Preferira se tehnika koja omogućuje da uzorak odražava krv u čitavoj stolici (reprezentativan) pa tako i sonda, koja se može umetnuti u različite dijelove stolice ili špatula ili kist koji omogućuju prikupljanje materijala duž velike površine bolji su nego uzimanje uzorka na jednom mjestu (Cole i sur. 2003.; Young i sur. 2003.; Smith i sur. 2006.). Dobro dizajnirano RKI provedeno u Australiji na 1818 stanovnika urbanih sredina dobi 50-69, uspoređivalo je stopu sudjelovanja tri kohorte (Cole i sur. 2003.). Pozvana populacija koristila je drvenu špatulu (Hemoccult SENSA, Beckman Coulter Inc. Fullerton, CA, USA), špatulu (FlexSure OBT Beckman Coulter Inc. Fullerton, CA, USA, tri uzorka), te kist (InSure Enterix Inc., Edison, New Jersey, USA, dva uzorka) za uzimanje uzoraka. Ukupna stopa sudjelovanja bila je znatno viša kod InSure skupine (Hemoccult SENSA: 23.4%, FlexSure: 30.5%, InSure: 39.6% χ^2=37.1, p<0.00001). U presječnoj studiji provedenoj u Ujedinjenom Kraljevstvu (Ellis i sur. 2007.), 1318 (50%) populacije koja zadovoljava kriterije uključivanja (n=2639), registrirano kod dva liječnika opće medicine, nasumično je odabrano te im je poslan upitnik na tri stranice kako bi se odredila prihvatljivost tri metode TOKS uzorkovanja; sterilni dugački štapić za uzimanje obriska u transportnom mediju, konvencionalni kartončić za uzimanje brisa sa kratkim drvenim aplikatorom i žlica s posudicom za prikupljanje uzorka. Nađeno je da je štapić najviše preferirana metoda, a kartončić najmanje preferirana metoda uzorkovanja. Mala presječna studija (Greenwald 2006.) usporedila je uporabu

toalet papira i kratkog drvenog aplikatora uz Hemoccult test, ali nije dokazala statistički značajnu razliku (p=0.05).

Kada uzorak primjenjujemo na uređaj za testiranje, važna je dosljedna primjena potrebnog volumena. Udvostručeni volumen uzorka može udvostručiti analitičku osjetljivost, a uporaba polovice volumena uzorka prepolovit će analitičku osjetljivost. Debljina kartončića koji okružuje prozor za prikupljanje uzorka na gvajakovom testu je važna jer utječe na volumen uzorka koji prenosimo na prozor. Sonda, koja nakon prikupljanja uzorka mora proći kroz malenu rupicu kako bi se uklonio višak, elegantan je sustav koji se koristi kod testova Hem-SP, OC-Sensor i FOBGold TOKS, posljednja dva opremljeni su nazubljenom sondom. Ova metoda prikupljanja koristi se samo za imunokemijske testove, a površina sonde, broj i dubina utora na nazubljenoj sondi i veličina rupice kroz koju se uvlači sonda, utjecat će na volumen koji se dodaje puferu u cijevi za prikupljanje. Konzistencija stolice promijenit će volumen uzorka koji prianja uz utore sonde. Niska tolerancija izrade također će doprinijeti smanjenju ponovljivosti sustava uzorkovanja.

4.2.4 Gvajakov test okultnog krvarenja u stolici – gTOKS

Gvajakov TOKS test još je uvijek česta metoda koja se koristi za otkrivanje krvi u stolici. Metoda koristi pseudoperoksidazne karakteristike hem skupine hemoglobina i oslobađa kisik iz 3-5%-tnog hidrogen peroksida u etanolu ili metanolu. Dobiveni oslobođeni kisik potom reagira s alfa-gvajanskom kiselinom, fenolskom komponentom (2,5-di-(4-hidroksi-3-metoksiphenil)-3,4-dimetilfuran) prisutnom u gvajaku, smoli koja se dobije ekstrakcijom iz drveta guaiacum officinale (gvajak). Reakcija proizvodi spoj kininske strukture koja se prestrukturira dvostrukim prijenosom elektrona te proizvede nestabilnu plavu bis-metilensku kininsku boju. Gvajak se još uvijek proizvodi ekstrakcijom iz smole drveta te je stoga podložan varijacijama pakiranja. Varijacija pakiranja potencijalno je značajan problem za populacijske probire za koje mala promjena analitičke osjetljivosti značajno može promijeniti stopu upućivanja na kolonoskopiju.

Guaiacum officinale je drvo koje raste u južnoj Americi i na Karibima te je predmetom Dodatka 2 Konvencije o međunarodnoj trgovini ugroženim vrstama (CITES) (Keong 2009.). Ovo je međunarodni ugovor kojim se regulira trgovina ugroženim vrstama kako bi ih se zaštitilo od eksploatacije i izumiranja. Sukladno CITES-u, izvoz uzoraka podliježe izdavanju dozvole od strane vlade kojom se potvrđuje da su legalno dobiveni i da njihov izvoz neće biti ugrožavajući za preživljenje vrste.

Kod svih trenutno dostupnih gvajakovih testova, gvajak se apsorbira na filter papir koji se nalazi unutar kartonske potpore. Sudionik probira stolicu stavlja na jednu stranu filter papira i, po primitku kartice, laboratorij primjenjuje alkoholnu otopinu hidrogen peroksida na drugu stranu papira. Količina hidrogen peroksida koja se dodaje nije od kritične važnosti, ali količina stolice jest. Na masu uzorka stolice utjecat će veličina prozora za aplikaciju i debljina kartona koji ga okružuje. Hidrogen peroksid obično se primjenjuje kapaljkom i laboratorijsko osoblje potom promatra hoće li se u prozoru pojaviti plava boja unutar vremenskog perioda koji je propisao proizvođač testa, obično 30-60 sekundi. Plava boja je nestabilna pa će kasno očitavanje rezultirati lažno negativnim rezultatom.

Uz komplet za testiranje bi trebao postojati način provjere performansi; mnogi testovi imat će kontrolnu traku za kontrolu kvalitete pozitivnog i negativnog rezultata koja se razvije uz nalaz sudionika i može ukazati na veće pogreške korisnika ili proizvođača. Ova traka kontrole kvalitete trebala bi se prostirati duž područja koje se koristi za kliničko testiranje kako bi se omogućila identifikacija nepotpune aplikacije gvajaka na filter papir tijekom postupka proizvodnje.

Dobar dizajn kompleta za testiranje uvelike može pomoći u pravilnoj uporabi. Identitet kartice i sudionika u laboratoriju bi trebalo biti moguće s lakoćom ustanoviti, obično uz pomoć identifikacijskog broja. Upute i smjernice moraju biti jasne tako da se uzorak primijeni na ispravni prozor. Dizajn aplikatora uzorka mora biti takav da pomaže u jednostavnom transferu uzorka i da je prikladan za određeni dizajn kompleta za testiranje. Veličina testnog prozora i aplikator moraju se poklapati kako bi se na najmanju moguću mjeru svela premalena ili prevelika aplikacija uzorka. Na uređaju za testiranje mora se nalaziti datum primjene uzorka tako da laboratorij može odbaciti one uzorke koji su prestari da bi dali pouzdane rezultate.

Gvajakovi testovi obično imaju analitičku osjetljivost (granicu oktrivanja) između 0.3 i 1 mg Hb/g stolice, ali na ovo će utjecati razina količine uzetog uzorka i vrijeme koje je proteklo od uzimanja uzorka do testiranja. Gvajakov test može se učiniti osjetljivijim (0.15 mg Hg/g) hidracijom uzorka na kompletu za testiranje prije dodavanja hidrogen peroksida; ovo je glavni način uporabe testa Hemoccult Sensa, Beckman Coulter Inc. Fullerton, USA.

4.2.5 Imunokemijski testovi – iTOKS testovi

Za razliku od gTOKS, uporaba imunokemijskih testova za testiranje okultnog krvarenja u stolici (iTOKS-a) demonstrirana je u jednom randomiziranom kontroliranom ispitivanju (van Rossum i sur. 2008.); međutim, analitička superiornost imunokemijskih testova uzrokovala je da su nedavno postali testom odabira za programe ranog otkrivanja raka debelog crijeva. iTOKS za populacijski probir koristi se u Japanu od 1992. (Saito, 2007.), a OC-Sensor odobren je u SAD od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) 2001. Imunokemijski testovi koriste monoklonalna ili poliklonalna antitijela protiv humanog globina, proteinsku komponentu hemoglobina. Antitijela su vezana za česticu lateksa, boje ili enzima te u prisutnosti humanog globina formiraju kompleks koji je moguće otkriti zamućenošću, agregacijom (aglutinacija lateksa, hemaglutinacija i aglutinacija koloidnog zlata) ili bojom koju stvaraju enzimi. Budući da je proteinska struktura humanog globina jedinstvena za ljude, imunokemijski test ne bi trebao podlijegati međudjelovanju sa životinjskom krvi u prehrani. Za razliku od hema, proteolitski enzimi postupno razgrađuju globin kako prolazi kroz crijeva, te mu ovo daje veću specifičnost za patologiju u distalnom intestinalnom traktu negoli hem. Varijacija imunokemijskog testa koji na tržište stavlja Chemicon Europe d.o.o., MonoHaem, koristi antitijela protiv humanog globina kako bi specifično imobilizirao hemoglobin te potom gvajakovu reakciju za otkrivanje hema.

iTOKS su obično desetak puta skuplji od gTOKS-a (Fraser 2008.). Povećani trošak na iTOKS testove može biti umanjen uporabom automatiziranih analiza te postići smanjenje troškova djelatnika, tamo gdje se koristi više gTOKS kartica i uporabom jednog iTOKS-a, budući da se prikladna klinička osjetljivost i specifičnost može postići korištenjem jednog iTOKS-a.

Imunokemijski testovi daju povećanu analitičku specifičnost za humani hemoglobin, i uporabom osjetljivih sustava otkrivanja, povećavaju osjetljivost testa na niske koncentracije krvi. iTOKS obično imaju granicu oktrivanja manju od 0.2 mg/g stolice i mogu otkriti i toliko male koncentracije kao što je 0.3 mL krvi dodane uzorku stolice (Saito 1996.).

Imunokemijski TOKS pružaju mogućnost unaprjeđenja populacijskog probira. Hem-SP, OC-Sensor i FOB Gold svi koriste spektrofotometrijske sustave mjerenja, ponekad u kombinaciji s CCD senzorom, kako bi izmjerili stupanj aglutinacije, zamućenosti ili boju koju je generirao test. Automatizirana mjerenja povećavaju protočnost testova te preciznost mjerenja te uklanjaju mogućnost sustavne pogreške korisnika (Fraser i sur. 2008.). Instrumentacija također daje mogućnost prilagodbe prijelomne vrijednosti ispod koje je rezultat testa negativan te nema upućivanja na daljnju kolonoskopiju.

I dok mjerenje provedeno na puferiranom uzorku stolice uz korištenje uređaja za automatsku analizu može biti kvantitativno, nemogućnost pružanja ponovljivih uzoraka znači da ove sustave ne možemo smatrati kadrima da pruže pouzdane kvantitativne testove. gTOKS i iTOKS se oboje moraju smatrati polu-kvantitativnim iako je imunokemijski test analitički superiorniji.

4.2.6 Drugi testovi

O-toluidin i benzidin oboje su korišteni kao alternative gvajaku, ali je njihova proizvodnja obustavljena jer su se pokazali karcinogenima (IARC 2010). Imipramin i dezipramin također su korišteni kao alternativni reagensi gvajaka i za njih je izviještena manja interferencija od biljnih peroksidaza, željeza i vitamina C, ali nisu dobili mjesto na tržištu (Syed, Khatoon i Silwadi 2001.). Alfa-gvajanska kiselina, aktivna komponenta gvajakove smole sintetizirana je, ali se dokazala nestabilnom i neprikladnom kao alternativa ekstraktu iz drveta, koji može sadržavati kontaminante sa stabilizirajućim karakteristikama.

Mjerenja porfirina proizvedenih reakcijom crijevnih bakterija i hemoglobina daju alternativnu metodu mjerenja krvi u stolici (Schwartz 1983.; Ahlquist i sur. 1984.; Ahlquist i sur. 1985.) te su nedavno opisane metode masene spektrometrije, ali vrlo vjerojatno neće biti usvojene za populacijski probir.

U literaturi je opisano mnogo alternativnih biomarkera za prisutnost kolorektalnog karcinoma. Oni uključuju albumin, haptoglobin, transferin, piruvat-kinaza izoenzime M2, kalprotektin, Ca3 anafilotoksin, kolon specifični antigen (CCSA-3 i CCSA-4) i razne DNK markere.

PK izoenzimi tipa M2 pokazali su slabu osjetljivost i specifičnost kada su upotrebljavani uz dva imunokemijska testa (Mulder i sur. 2007.). Kalprotektin ima ulogu u otkrivanju bolesnika s upalnom bolesti crijeva, ali metaanaliza literature 2006. zaključila je da je neprikladan za probir na rak debelog crijeva (von Roon i sur. 2007.).

Uporaba tehnika molekularne biologije za identifikaciju karcinomskih DNK ili proteinskih biomarkera korištenih zasebno ili kao panel za sada izgleda obećavajuće, ali je tek u povojima. Uporaba microarray analize DNK za otkrivanje mutacija prisutnih u genima kao što su TP53, K-ras, APC, BAT-26 i BRAF mogla bi nas dovesti bliže ranijem otkrivanju. Istraživanje 5486

asimptomatskih bolesnika koje je proveo Imperiale 2004. pokazalo je povećanu osjetljivost i specifičnost za invazivni karcinom i uznapredovalu neoplaziju uporabom fekalne DNK u odnosu na gTOKS, ali nije detektirao više od 50% u svakoj skupini (Imperiale i sur. 2004.). Članak koji su nedavno objavili Wang i Tang (2008.) pokazao je za kandidata kolorektalnog biomarkera hipermetilirani SFRP2 gen u fekalnoj DNK, ali niti jedan od tih DNK markera nisu pokazali karakteristike koje su potrebne da bi ih se moglo koristiti u populacijskom probiru. U Youngovom pregledu novih probirnih testova on primjećuje da epigenetički marker metiliranog vimetina ima poboljšanu osjetljivost za karcinom, ali njegova sveukupna performansa u odnosu na postojeće gTOKS i iTOKS ostaje nejasna (Chen i sur. 2005.; Young i Cole 2007.). U pregledu napravljenom 2008. o ekonomskoj isplativosti fekalane DNK te imunokemijskih i gvajakovih testova uporabom Markova modela, autori zaključuju da krvni marker ostaje preferirana opcija u populacijama s visokim pridržavanjem (Parekh, Fendrick i Ladabaum 2008.). MEDLINE pregled novih testova temeljenih na uzorcima stolice koju je proveo Haug zaključio je da: „iako su izviještene karakteristike performansi pojedinih testova, uvjerljiviji dokazi većih, prospektivnih studija… su potrebni“ (Haug i Brenner 2005.). Trenutno su novi markeri skupi te pokazuju vrlo slabu osjetljivost na karcinom i adenome.

Kratkoročno, markerski testovi temeljeni na genu ili epigenetskim mutacijama mogu se pokazati mjerodavnima za uporabu u odabranim populacijama pod visokim rizikom ili za praćenje progresije bolesti ili njene ponovne pojave, ali dugoročno, moguće je da ćemo ih vidjeti kao preferirane markere za probir u općoj populaciji.

4.2.7 Preporuke

Gvajakovi testovi okultnog krvarenja u stolici

Gvajakovi testovi okultnog krvarenja u stolici posjeduju dokazane karakteristike koje ih čine prikladnima za populacijski probir. Nedostaje im analitička specifičnost i osjetljivost koju imaju imunokemijski testovi, njihovu analizu nije moguće automatizirati, a koncentracije pri kojima iz negativnog postaju pozitivni nemoguće je prilagoditi od strane korisnika. Iz ovog razloga gvajakovi testovi nisu preferirani odabir za moderne populacijske programe probira, iako ovisno o lokalnim troškovima rada, mehanizmu distribucije i prikupljanja testa te smanjene stabilnosti uzorka u imunokemijskih testova mogu se dokazati praktičnijima i ekonomičnijima nego imunokemijski testovi (Dio 4.2.4, 4.3 i 4.4.2) **(I - B).**[Prep 4.1]

Imunokemijski testovi okultnog krvarenja u stolici

Imunokemijski testovi imaju naprednije testne karakteristike u usporedbi s konvencionalnim gvajakovim testovima. Analitički i klinički su osjetljiviji i specifičniji, njihovo je mjerenje moguće automatizirati, a korisnik može prilagoditi koncentraciju pri kojoj se izvještava pozitivan rezultat. Imunokemijski testovi trenutni su odabir za populacijski probir, međutim pojedine karakteristike testa uključujući lakoću uporabe od strane ispitanika, laboratorija te prikladnost za transport, ponovljivost uzimanja uzorka i stabilnost uzorka, važni su kada odabiremo iTOKS kao najprikladniji test za pojedini program probira (Dio 4.2.5, 4.3 i 4.4.2) **(II - A).**[Prep 4.2]

DNK i drugi novi markeri

Jedino su testovi prisutnosti krvi u stolici pokazali potrebne karakteristike kako bi bili prikladni za uporabu u populacijskom probiru. DNK i drugi povezani novi markeri trenutno nisu prikladni za probir, bilo pojedinačno, bilo kao dio panela testova (Dio 4.2.6) **(III - D).**[Prep 4.3]

4.3 Analitičke karakteristike i izvedba

4.3.1 Analitička osjetljivost

Analitička osjetljivost ili granica oktrivanja opisuje najnižu koncentraciju koju sustav analize pouzdano može detektirati. Sustav otkrivanja koji koristi iTOKS čini test inherentno osjetljivijim nego što je slučaj kod gvajakovih sustava. Koncentracija navedenih jedinica analitičke osjetljivosti ovisi o metodi određivanja, npr. mL krvi/g ili mL stolice, ili mg (ili µg) hemoglobina/g ili mL stolice. Većina proizvođača i znanstvenih članaka citiraju mg Hb/g stolice. Hemoglobinski sadržaj valja odrediti poznavanjem koncentracije hemoglobina u korištenoj krvi, a stolicu treba izmjeriti kao težinu formiranog vlažnog uzorka stolice. Neki proizvođači i studije također navode koncentracije hemoglobina ne u stolici, već u puferskoj otopini koja se koristi za analizu, te se ovo razlikuje za različite uređaje, čime se otežava jednostavna usporedba osjetljivosti, npr. Hem-SP uređaji imaju pufer od 0.3 mg stolice/mL, a OC-Senzor 10 mg stolice/mL.

S obzirom na varijabilnu konzistenciju uzoraka stolice i ovisnost o prehrani i prolasku kroz crijeva, povezanost uzoraka bolesnika i testnih uzoraka pripremljenih u laboratoriju često je loša. Proizvođači mogu radije citirati osjetljivost na otopinu krvi nego na uzorke stolice obogaćene krvlju, a ukoliko se podaci odnose na uzorke stolice, vrijeme između *in vitro* dodavanja krvi stolici i analize vjerojatno neće odgovarati uobičajenom vremenu uzorkovanja od strane sudionika u probiru i analize u okviru programa probira. Nestabilna priroda uzorka koji se koriste u TOKS raspravljena je kasnije u ovom poglavlju.

4.3.1.1 Analitička osjetljivost i prijelomne vrijednosti

Do nedavno nije bilo moguće prilagoditi analitičku osjetljivost TOKS-a te tako prilagoditi udio pozitivnih testova. Ova mogućnost prilagodbe osjetljivosti još uvijek nije dostupna za gTOKS, s iznimkom jednostavnog postupka hidracije uzorka prije testiranja. S Hemoccult SENSA ovaj postupak povećava osjetljivost, ali na račun specifičnosti pa se time povećava stopa lažno pozitivnih (Mandel i sur. 1993.; Ransohoff i Sandler 2002.).

iTOKS testiranje na mjestu gdje se bolesniku pruža skrb obično koristi imunokromatografsku tehniku koja proizvodi obojanu liniju na mjestu gdje se imobiliziraju antitijela i hemoglobin. Prisutnost linije vidljiva je okom, a granica otkrivanja ovisi o konfiguraciji uređaja, karakteristikama antitijela, kromogena i oštrini vida osobe koja očitava nalaz. Ovi iTOKS uređaji prikladni su za malen broj testiranja na mjestu gdje se bolesniku pruža skrb, ali su neprikladni za populacijski probir i ne daju numeričke rezultate.

Heterogena priroda stolice i prisutna nedosljednost uzimanja uzoraka, kvantitativno mjerenje krvi u stolici čini nepraktičnim. Međutim, mnogi automatizirani imunokemijski testovi koji su prikladni za populacijski probir daju brojčani analitički rezultat uzorka koji je analiziran. Ovi sustavi određuju zamućenost ili gustoću boje reakcije hemoglobina i sustava antitijela/kromogena. Mjerenje se obično provodi u kiveti koja sadrži alikvotu uzorka u puferu s dodanim reagensom (OC-Sensor, FOB Gold).

I dok nalazi dobiveni ovim sustavima ne smiju biti smatrani kvantitativnim mjerenjem fekalnog hemoglobina, brojčana vrijednost pruža mogućnost odabira prijelomne vrijednosti iznad koje test može biti definiran kao pozitivan. Ova karakteristika omogućuje korisniku da prilagodi stopu pozitivnosti, a time i kliničku osjetljivost i specifičnost testa. Ovakav sustav omogućuje da stope upućivanja na kolonoskopiju odgovaraju dostupnim kolonoskopskim resursima. Kliničke implikacije manipuliranja prijelomnim vrijednostima i/ili brojem uzoraka koji se koriste u analizi opisani su kasnije tijekom poglavlja.

Tablica 4.1 prikazuje analitičke osjetljivosti navedene od strane proizvođača za niz TOKS uređaja. Razlike među navedenim analitičkim osjetljivostima mogu odražavati uporabu drugačijih metoda procjene kao i karakteristika proizvoda.

Tablica 4.1 Analitička osjetljivost

Ime proizvoda	**Proizvođač/dobavljač**	**Analitička osjetljivost**
Gvajakov test		
Coloscreen	Helena Laboratories, Texas, SAD	0.9 mg Hb/g
Hema-screen	Immunostics Inc. 3505 Sunset Avenue, Ocean, New Jersey, 07712, SAD	0.6 mg Hb/g
Hemoccult	Beckman Coulter Inc. Fullerton, CA 92835, SAD	30% pozitivnost pri 0.3 mg Hb/g
Hemoccult SENSA	Beckman Coulter Inc. Fullerton, CA 92835, SAD	75% pozitivnost pri 0.3 mg Hb/g
MonoHaem	Chemicon Europe Ltd	1.05 mg Hb/g
Hema-Check	Siemens PLC	6 mg Hb/g
HemaWipe	Medtek Diagnostics LLC, dobavljač; BioGnosis Ltd	2 mg Hb/g
Automatizirani imunokemijski test/uređaj		
OC-Sensor/OC-Sensor Diana i OC-Sensor Micro	Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan	40 μg Hb/g
Hem-SP/MagStream HT	Fujirebio Inc. Japan	10 ng Hb/mL
FOB Gold/SENTiFOB analyser	Medinostics Products Supplier; Sentinel Diagnostics SpA, Milan, Italija	14 ng Hb/mL

4.3.2 Analitička specifičnost i međudjelovanje

U kontekstu gTOKS i iTOKS analitička specifičnost je sposobnost testa da precizno otkriva humanu krv bez međudjelovanja drugih endogenih ili egzogenih komponenti stolice. Ne uključuje međudjelovanje krvi proizvedene patološkim ili fiziološkim izvorima koje se naziva biološkim međudjelovanjem, budući da to nije rezultat slabosti analitičkog sustava.

4.3.2.1 Analitičko međudjelovanje

gTOKS koristi nespecifičnu reakciju za otkrivanje krvi, i dok je jeftin i jednostavan za uporabu, podliježe pozitivnom međudjelovanju oksidirajućih agensa i tvari s oksidaznim ili peroksidaznim svojstvima. gTOKS testovi također podliježu negativnom međudjelovanju od tvari sa redukcijskim svojstvima kao što je vitamin C. U svojim smjernicama za industriju iz 2007. godine, Centar za uređaje i radiološko zdravlje Američke agencije za hranu i lijekove FDA, ilustrirao je raspon prehrambenih supstanci za koje je poznato da interferiraju s gTOKS: brokula, dinja, karfiol, hren, pastrnjak, rotkvica, bijela repa, dodaci željeza i vitamina C te hemoglobin iz govedine, piletine, ribe, konjetine, kozletine, svinjetine, zečetine i ovčetine.

Dokazi ukazuju da iako je gTOKS otvoren za međudjelovanje s namirnicama normalne prehrane, ovo nije ključno i izviješteno je da je ovo moguće izbjeći vremenskom odgodom od najmanje 48 sati između uzimanja uzorka i analize (Sinatra, St John i Young 1999.). Izviješteno je da prehrana koja sadrži 750 g voća i povrća bogatog peroksidazom uzrokuje lažno pozitivne nalaze, međutim 750 g je neobično velik dnevni unos. Sustavni pregled učinka prehrane na gTOKS pokazao je da ograničenja prehrane nisu nužna (Pignone i sur. 2001.). Pet randomiziranih ispitivanja uključenih u pregled sva su koristila gTOKS Hemoccult testove. Niti jedno istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku između skupine kojoj je zabranjena bila prehrana koja sadrži peroksidaze (crveno meso, bez crvenog mesa, perad, riba, određeno sirovo povrće i voće), nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIDs, uključujući aspirin), i vitamin C i kontrolne skupine koja nije imala ograničenja u prehrani (metaanaliza: apsolutna razlika u stopi pozitivnosti: 0%; 95% CI, –1% do 1%). Kohortno istraživanje koje su u Brazilu proveli Rozen, Knaani i Samuel (1999.) na 944 asimptomatska sudionika koji su se podvrgli probiru na rak debelog crijeva (srednja dob 60.2±11.1) izvijestilo je o ukupnoj stopi pozitivnosti od 7.5% dok je neoplazija nađena u 16 (22.5%) ispitanika s pozitivnim gTOKS. Među ispitanicima sa i bez ograničenja prehrane, stope pozitivnosti bile su 7.2% odnosno 5.5% (p=0.26). Ove stope pozitivnosti značajno su više od onih primijećenih u studiji pilot-istraživanja probira provedenim u Ujedinjenom Kraljevstvu (1.6% u Engleskoj i 2.1% u Škotskoj, s prosjekom od 1.9%) i iste su sada primijećene u potpuno uvedenom programu probira koji ne zagovara ograničenja prehrane (Skupina za pilotiranje probira na rak debelog crijeva Ujedinjenog Kraljevstva 2004.).

iTOKS donosi značajan napredak analitičke specifičnosti. Uporaba specifičnog antitijela protiv humanog globulina, križne reakcije sa hemoglobinom iz prehrane čini vrlo nevjerojatnim, a metoda koja se koristi za otkrivanje reakcije antitijela može se također uvelike osloboditi drugih prehrambenih interferencija. Nema objavljenih istraživanja koja bi pokazala hoće li reagencije koje se koriste u iTOKS otkriti varijante hemoglobina. Poliklonalni testovi vjerojatno neće pokazati probleme križne reaktivnosti, ali proizvođaču bi trebali dati dokaze da njihovi analitički

sustavi reagiraju slično sa svim poznatim varijantama hemoglobina. Nedavna je studija pokazala da je s HbA1c, HbS, HbC, HbD, HbE i HbF uporabom Hem-SP/Magstream HT, Oc-Sensor/Diana i FOB Gold Sentinel Systems, samo HbF pokazao slabu reproducibilnost i može dati lažno negativne nalaze (Lamph i sur. 2009.).

Instant-View je iTOKS koji je koristila zdravstvena služba Australije, i budući da zahtijeva uzorkovanje iz wc školjke podložan je drugim potencijalnim analitičkim interferencijama. U njihovom podnesku američkoj FDA 510(k), američki dobavljač Instant-View sustava, Alfa Scientific Design, otkrio je smanjenu analitičku osjetljivost u prisutnosti dezodoransa wc školjke, osvježivača i sredstava za čišćenje te je tražio da dezodoransi/osvježivači ili sredstva za čišćenje budu uklonjeni iz wc školjke prije uzimanja uzoraka te da školjka bude svježe isprana.

Tablica 4.2 navodi poznate gTOKS interferencije. Dobar prikaz uključen je u MHRA izvještaj za 2000 te ga je sažeto prikazao Starkey (2002.).

4.3.2.2 Biološko međudjelovanje

Bilo koji fiziološki proces ili patološka lezija nevezana za kolorektalni karcinom koja povećava gubitak krvi u crijevima izvor je biološkog međudjelovanja. Iako aspirin i NSAID predstavljaju potencijalno međudjelovanje, istraživanja su pokazala ili da utjecaja nema ili da je osjetljivost za otkrivanje karcinoma i adenoma kod onih koji uzimaju aspirin povećana.

Tablica 4.2 gTOKS analitičko međudjelovanje

Pozitivno međudjelovanje	Komentar	Referenca
Ne-humana krv (govedina, svinjetina, piletina, fazan, losos, sardine, krvavica (black pudding), Njemačka krvavica (blutwurst), Francuska krvavica (budin noir), Španjolska krvavica (morcilla) i jetra)	Smanjuje se kuhanjem. Izbjegavati crveno meso tri dana prije uzorkovanja. Metaanaliza predlaže da ograničenja prehrane nisu potrebne.	(Illingworth 1965; Fludger i sur. 2002.)
Mioglobin		(Lifton i Kreiser 1982.; Achord 1983.; Welch i Young 1983.; Scriven i Tapley 1989.; Anderson, Yuellig i Krone Jr. 1990.)
Željezo	Izvještaji o tome da li željezo predstavlja interferenciju su miješani	
Povidon jod antiseptici	Valja izbjegavati uporabu u perianalnom području ili urinarni kateter jer će jod oksidirati gvajansku kiselinu	(Said 1979.)
Kontakt sa sredstava za	Potencijalno negativno i	(Imafuku, Nagai i Yoshida

sanitaciju u vodi u wc školjkama	pozitivno međudjelovanje. Za gTOKS manje nego za iTOKS. Izviješteno za agense koji oslobađaju klor.	1996.)
Sirovo voće, bijela repa, brokula, hren, karfiol, dinja, pasternak i rotkvice	međudjelovanje uzrokuje isključivo velik dnevni unos. Uzrokovan je peroksidazama koje djeluju kao hemoglobin i daju lažno pozitivne nalaze. Kuhanje 20 minuta pri 100°C uništava peroksidaze, a odgoda od 2 dana između uzimanja uzorka i analize također je učinkovita sve dok se koristi nehidrirani gTOKS.	(Illingworth 1965.; Sinatra, St John i Young 1999.)
Negativno međudjelovanje	**Komentar**	**Referenca**
Vitamin C (askorbinska kiselina)	Smanjenje agensa djeluje protiv oksidirajućeg učinka na gvajansku kiselinu. Unos vitamina C trebao bi biti <250m/d. Nije vjerojatno da će normalna prehrana uzrokovati međudjelovanje, ali dodaci prehrani u visokim dozama bi mogli.	(Jaffe i sur. 1975.; Garrick, Close i McMurray 1977.; Jaffe i Zierdt 1979.)
Razgradnja hema	Hem se razgrađuje polako, no taj se proces ubrzava ukoliko uzorak stolice ostane vlažan i topao.	CEP Report 2006. (Bennitt, Burtonwood i Halloran 2006.)
Kontakt sa sredstava za sanitaciju u vodi u wc školjkama	Potencijalno negativno i pozitivno međudjelovanje. Za gTOKS manje nego za iTOKS	(Imafuku, Nagai i Yoshida 1996.)

Aspirin i NSAID

Jedno dvostruko slijepo RKI i jedno kohortno istraživanje istraživali su da li su redovita uporaba aspirina ili NSAID rizični faktor za lažno pozitivan TOKS nalaz. Dvostruko slijepo RKI (Greenberg, Cello i Rockey 1999.) provedeno je na zdravim dobrovoljcima dobi 29.8±0.6 godina starosti koji su bili randomizirani u placebo te onima koji su primali doze od 30mg, 81mg, i 325mg aspirina. Kratkoročna (30 dana) uporaba niskih doza aspirina nije napravila dovoljno intestinalnih ozljeda kako bi uzrokovala pozitivan nalaz gTOKS (broj GI erozija u aspirinskoj skupini: 6/30 (20%); placebo: 1/10 (10%) p= 0.66). Kohortno istraživanje (Kahi i Imperiale 2004.) nije pokazalo razliku prevalencije nalaza kolonoskopije koji bi potencijalno objasnili pozitivan TOKS nalaz između onih koji su redovno uzimali aspirin ili NSAID i onih koji ih nisu uzimali, čak i nakon prilagodbe za čimbenike koji utječu na rizik od lezije koja bi mogla objasniti pozitivan nalaz (apsolutna razlika 2% (95% CI -10–14), p=0.7). Istraživanje također

nije pronašlo povezanost doze aspirina i vjerojatnosti nalaza kolonoskopije (χ^2 test za trend p=0.6). Sveukupno, izgleda da savjet bolesnicima da ograniče prehranu i izbjegavaju NSAID i vitamin C ne mijenja stope pozitivnosti. Nedavni izvještaj koji je objavio Levi i sur. (2009.) pokazao je povećanje osjetljivosti, ali bez gubitka specifičnosti iTOKS (OC-Sensor) za otkrivanje karcinoma i uznapredovalih adenoma kod onih koji koriste aspirin/NSAID ili antikoagulanse.

Antikoagulansi

Antikoagulansi predstavljaju daljnji izvor biološkog međudjelovanja. Učinak antikoagulansa na stopu lažno pozitivnih nalaza u populacijskim programima temeljenim na TOKS evaluiran je u dva istraživanja (Bini, Rajapaksa i Weinshel 2005.; Clarke i sur. 2006.). Kohortno istraživanje provedeno u škotskom ogranku pilota nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva na 846 ispitanika dobi 50-69 godina pokazalo je da je uzimanje antikoagulantnih lijekova (aspirina, COX-2 inhibitora i drugih NSADI te warfarina) u vrijeme testiranja povezano sa statistički značajnim povećanjem stope negativne kolonoskopije od 6.4%. Dijagnoza kolorektalne neoplazije bila je veća u skupini koja nije koristila antikoagulanse u usporedbi s kohortom koja je antikoagulanse uzimala (56.5% nasuprot 47.5%; apsolutna razlika 9%, p= 0.012). Istraživanje u okviru programa provedenog u američkom zdravstvenom sustavu istraživalo je bolesnike koji su uzimali warfarin, a koji su upućeni na procjenu pozitivnog TOKS (Bini, Rajapaksa i Weinshel 2005.). Za svakog bolesnika koji je uzimao warfarin uvedena je kontrola odgovarajuće dobi i spola. Pozitivna prediktivna vrijednost TOKS za gastrointestinalne lezije u skladu s okultnim gubitkom krvi u bolesnika koji uzimaju warfarin bila je slična onima u odgovarajućoj dobno-spolnoj kontrolnoj skupini ispitanika s pozitivnim TOKS koji nisu uzimali oralne antikoagulanse (59.0%, 95% CI, 52.3–65.8%; 53.8%, 95% CI, 47.0–60.6%; p=0.27).

Tablica 4.3 sažeto prikazuje izvore i mehanizme biološke interferencije koje će umanjiti specifičnost ili gTOKS ili iTOKS analize

Tablica 4.3 Biološke interferencije

Fiziološke	**Komentar**	**Referenca**
Gubitak krvi iz desni nakon snažnog četkanja zubi		
Mentrualno krvarenje		
Patološke		
Upalna bolest crijeva (Crohnova bolest, kolitis)		(Rockey i sur. 1998.)
Gastritis od alkohola ili kemoterapijskih lijekova	-	
Rak želuca		(Zhou, Yu i Zheng 1999.; Zappa i sur. 2007.)
Protuuplani lijekovi (ibuprofen, naproxen, kortikosteroidi, fenilbutazon	Povećan gubitak krvi od 1-2 mL/d. 5% osoba koje uzimaju visoke doze NSAID izgubilo je 5 mL/d.	(Moore, Derry i McQuay 2008.) (Levi et al. 2009.)

Aspirin	Nije izviješteno međudjelovanje za iTOKS kod niskih doza aspirina. Gubitak krvi kod visoke doze 5 mL/d	(Ahlquist i sur. 1985.), (Moore, Derry i McQuay 2008.) (Levi i sur. 2009.)
Upala proksimalnog intestinalnog trakta (gastritis, ezofagitis, gastrična ulceracija i ulceracija duodenuma)		(Rockey i sur. 1998.)
Terapija antikoagulansima	Studija iz 2005. nije pokazala učinak warfarina	(Bini, Rajapaksa i Weinshel 2005.)
Perianalno krvarenje	-	-

4.3.2.3 Ograničenja prehrane i ograničenja za uzimanje lijekova

Potencijalna interferencija prehrane i uzimanja lijekova na performanse testa pokazana je iznad (Dio 4.3.2.1 i 4.3.2.2), a organizacijski činitelji ograničenja prehrane i lijekova obrađeni su u Pogl.2 (Dio 2.5.1.2). I dok većina gTOKS proizvođača preporučuje savjete prehrane, potencijalni štetan učinak na stope sudjelovanja čini ih neprivlačnima. Jedno je istraživanje koristilo imunokemijski test i usporedilo stope sudjelovanja dvaju skupina, jedne s ograničenjima prehrane te druge bez takvih ograničenja (Cole i Young 2001.). Druga dva istraživanja (Cole i sur. 2003.; Federici i sur. 2005.) usporedila su stopu sudjelovanja pri uporabi gvajakovog testa s ograničenjima u prehrani i imunokemijski test bez ograničenja prehrane. Predvidljivo, sve tri studije zabilježile su veće sudjelovanje kada je prehrana bila bez ograničenja. Međutim, ova istraživanja i njihovi podaci nisu dovoljni za isključivanje drugih čimbenika koji doprinose ishodima.

4.3.3 Drugi činitelji koji utječu na analitičke performanse

4.3.3.1 Prozonski učinak

Imunokemijska analiza naklonjena je davanju lažno niskih rezultata kada je analit testiran pri znatno povišenim koncentracijama. Ova dobro opisana interferencija nazvana je prozonskim učinkom ili „hook“ učinkom. Koncentracija hemoglobina pri kojoj iTOKS pokazuje ovaj učinak treba biti vrlo visoka i treba biti objavljena od strane proizvođača. Ukoliko analitička metoda pokazuje prozonski učinak tada sustav mjerenja mora biti kadar detektirati pogrešne rezultate i upozoriti analitičara. Ovo je zahtjev podnesaka 510(k) Američke agencije za hranu i lijekove FDA.

4.3.3.2 Kvaliteta uzorka

Kvaliteta uzorka je vrlo važna; mora biti ponovljiv i reprezentativan za stolicu, mora biti potrebnog volumena i prikladno očuvan. Mnogi problemi koji nastaju uslijed kvalitete uzorka spomenuti su ranije. Stabilnost hemoglobina u stolici važno je razmotriti kada odabiremo test, razvijamo dogovore za transport uzoraka do laboratorija i određujemo hitnost analize pri dolasku uzoraka u laboratorij.

Hem skupina koja se koristi u gTOKS stabilnija je nego globinska skupina koja se koristi u iTOKS. Transport suhog uzorka koji se koristi kod većine gTOKS testova daje veću stabilnost nego u vlažnom puferu koji se obično koristi kod imunokemijskih testova. Prihvatljivi vremenski razmak između uzorkovanja i testiranja definiran je od strane proizvođača testa u uputama za uporabu (IFU). Za gTOKS maksimalni period obično iznosi između 14 i 21 dan; za iTOKS on je mnogo kraći.

Hem se u hemoglobinu nakon uzimanja uzorka sporo razgrađuje; ukoliko je uzorak uzet na filter papir, dizajn testa i kuverte trebali bi maksimalno povećati brzinu sušenja i tako pomoći u očuvanju uzorka. Young i sur. demonstrirali su propadanje vlažnih uzoraka u istraživanju u kojem je korišten gTOKS 1996. (Young, Sinatra i St John 1996.). UK NHS MHRA izvještaj iz 2006. izvijestio je o utjecaju uzimanja prekomjerne količine uzorka, visoke temperature pohrane i izlaganja suncu na 12 testova okultnog krvarenja u stolici (Pearson, Bennitt i Halloran 2000.). UK NHS CEP izvještaj iz 2006. izvijestio je o utjecaju vremena pohrane uzorka na pozitivnost za četiri gTOKS testa, pri čemu je promjena od pozitivnog u negativni nalaz testiranja bila najizraženija kod onih testova koji su imali najnižu granicu oktrivanja (Bennitt, Burtonwood i Halloran 2006.). Regresijska analiza u istraživanju koju su za gTOKS proveli Faure i sur. istražila je utjecaj temperature i vlage na osjetljivost gTOKS. U ovoj studiji primijećeno je da je stopa pozitivnosti Hemocculta II u 10 godina provedbe programa probira pokazala značajnu promjenu između 1.61% ljeti do 2.80% zimi (Faure i sur. 2003.). Nije primijećen značajan utjecaj same temperature: stopa pozitivnih smanjila se sa 74.0% pri 4°C uz prisutnost silica gela na 68.0% pri 30°C uz prisutnost vode ($p=0.52$). U ovoj studiji smanjenje stope pozitivnih nalaza uslijed prisutnosti vlage statistički je značajno (84.0% pri 4°C i 100% vlage, 58.0% pri 25°C uz silica gel; $p=0.007$).

Globin u hemoglobinu je proteinska skupina koja lako degradira i sklonija je denaturaciji nego hem. Proteolizu globina valja smanjiti između prikupljanja uzorka i analize. Dok odgovarajuće komponente u otopinama pufera mogu smanjiti razgradnju, stabilnost globina u sustavima vlažnih uzoraka koje primjenjuje većina iTOKS testova je slaba u usporedbi s hemom u gTOKS testovima. Koncentracija hemoglobina u pufer otopinama nakon uzorkovanja može biti vrlo niska, obično 20ng/mL uređajem za prikupljanje uzorka koji koristi MagStream HT. U tim niskim koncntracijama molekula hemoglobina sklona je raspadanju i može se adsorbirati po površini uređaja za prikupljanje i mjerne kivete. Puferi bogati proteinima poput albumina iz goveđeg seruma (BSA) i haptoglobina, mogu smanjiti zgrušavanje i stabilizirati hemoglobin. Neobjavljeni podaci proizvođača imunokemijskih sredstava Hem-SP i OC Sensor pokazuju dobru stabilnost na temperaturama u hladnjaku (4°C), no izraženo propadanje s porastom temperature. Vilkin i sur. (2005.) i Rozen i sur. (2006.) pokazali su, tijekom 21. dana, kako nema znatnije promjene na 4°C ili 20°C, već dolazi do dnevnog pada od ±1,8 na 28°C s iTOKS OC-Micro sustavom (*Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan*). Rozen je pohranjivao u hladnjaku i za to osigurao neprozirnu vrećicu s dvostrukim zatvaračem. Fraser i sur. (2007.) pokazali su uspješnu primjenu suhih uzoraka kod iTOKS testova koristeći Immunosticsove proizvode (*Immunostics Inc., Sunset Avenue, Ocean, New Jersey, SAD*). Hema-screen Devel-A-Tab korišten je za prikupljanje uzorka, a Hema-screen Specific kao sustav imunokemijske analize. Niske koncentracije hemogoblina otkrivene u iTOKS testovima povećavaju podložnost na probleme stabilnosti. Iako stabilnost uzorka nije predstavljala glavnu poteškoću kod programa

koji su primjenjivali iTOKS testove, vjerojatno će se pojaviti kod onih koji usvajaju vlažno prikupljanje uzorka s iTOKS testovima. Na prihvatljivo vrijeme između prikupljanja i analize izrazito utječe okolna temperatura tijekom pohrane i transporta, a to će ovisiti o transportu i vremenskm uvjetima.

Između prosinca 2008. i svibnja 2009. Godine, Australski program ranog otkrivanja susreo se s problemima stabilnosti kod sustava Haem-ST/MagStream HT (Australska vlada 2009.). Razine pozitivnosti znatno su pale tijekom šestomjesečnog razdoblja, a sudionici će morati ponoviti testiranje. Jako visoke ljetne temperature i uvođenje novog pufera s nižom koncentracijom proteina možda je pridonijelo nestabilnosti hemoglobina u programu i posljedičnom smanjenju stopa pozitivnosti. Nedavno izvješće opisuje retrospektivnu analizu mjerenja hemoglobina tijekom nekoliko godina koje je proveo program probira u sjevernoj Italiji (Grazzini i sur. 2010.). Istraživanje je otkrilo znatnu sezonsku varijaciju u pozitivnim stopama OC-Sensor iTOKS testa što se može pripisati visokim ljetnim temperaturama. Proizvođači iTOKS testova preciziraju strogo pohranjivanje i uvjete transporta kako bi se smanjilo propadanje uzorka. Ovi uvjeti predstavljaju praktične izazove za organiziranje programa ranog otrivanja koji se temelje na iTOKS testovima.

4.3.3.3. Dosljednost testova

Za populacijski probir važna je sposobnost iTOKS i gTOKS testova da budu dosljedno učinkoviti na promjene serije reagensa i redizajn proizvoda jer manje promjene osjetljivosti i specifičnosti proizvoda mogu uvelike promijeniti broj bolesnika upućenih na kolonoskopiju. Tvrtke bi trebale pokazati praksu kvalitetne proizvodnje i postupke osiguranja kvalitete koji smanjuju varijacije od serije do serije.

Gvajakova smola je prirodan proizvod i stoga podložniji nepostojanosti od reagencija monoklonalnih antitijela koji se mogu koristiti u iTOKS testovima. Poliklonalna antitijela koja se koriste za svaki od automatiziranih iTOKS testova, podložna su varijacijama od serije do serije te je stoga nužno razumjeti veličinu serije svih komponenata reagensa. Valja uzeti u obzir dugoročnu postojanost proizvoda i tvrtke na tržištu s mnogo malih proizvođača.

4.3.3.4. Osiguranje kvalitete analitike–unutarnja kontrola kvalitete (IQC) i planovi vanjske kontrole kvalitete (EQAS)

Laboratoriji koji pružaju analizu gTOKS i iTOKS testova za populacijske probire moraju prihvatiti rigorozne postupke osiguranja kvalitete analitike. Kako bi se smanjila analitička varijabilnost i varijabilnost postupka, ne treba postojati velik broj laboratorija za populacijski probir. U engleskom programu, laboratoriji u pravilu služe populaciji od 10-15 milijuna, od kojih će otprilike 10-16% biti unutar dobne skupine za probir. Svi laboratoriji koji pružaju usluge probira trebaju biti povezani s laboratorijima koji imaju akreditaciju ISO 15189:2007, *Medicinski laboratoriji – Posebni uvjeti kvalitete i kompetencije* (http://www.iso.org/iso/iso_catalogue.htm). Laboratorij treba voditi kvalificirani klinički kemičar koji ima izobrazbu i iskustvo u metodama koje se koriste pri analizi i kliničkoj primjeni analitičkih sredstava/instrumentacije, kontroli kvalitete i postupcima procjene te povezanoj informacijskoj tehnologiji.

Za laboratorije koji koriste vizualno očitane gTOKS testove, pribor testa (test kit) utjecat će na pouzdanost analize. Ponovljivost kod otkrivanja plave boje gTOKS testa u prisutnosti tamnih fekalnih pigmenata ovisi o dobroj izobrazbi osoblja i iskustvu, no može se poboljšati pomoću drugih čimbenika. Oštrinu vida i percepciju boje čitača valja stručno provjeriti i kontrolirati.

Valja uzeti u obzir boju testne kartice oko uzorka, boju okolnih zidova i toplinu boje te osvijetljenost umjetnog osvjetljenja. Valja smanjiti mogućnost pogreške koja nastaje zbog umora osobe koja očitava test na način da se provodi uzimanje povremenih stanki od posla. Kompetenciju osoblja koje provodi vizualne testove valja provjeriti prije nego započnu svaku seriju analize primjenjujući u pravilu unaprijed pripremljeni test čija je pozitivnost poznata, a koji nije poznat osobi koja provodi očitanje. Valja usvojiti strog sustav kontrole za otkrivanje osoblja kojima se stope uočavanja pozitivnosti testa znatno razlikuju od srednje vrijednosti ili koje pokazuje izraženu varijaciju.

Većina gTOKS testova i iTOKS testova na mjestu gdje se bolesniku pruža skrb imaju način za provjeravanje testa i reagensa pomoću provjere kontrole kvalitete koja je sastavni dio samog testa. Za gTOKS test ova kontrola može provjeriti je li se gvajak primijenio na cijelo testno područje i ispravnost rada reagensa hidrogen peroksida. iTOKS testovi koji se primjenjuju na mjestu gdje se bolesniku pruža skrb, iTOKS uređaji imaju sličnu provjeru ispravnosti testa i reagensa, ali nisu prikladni za populacijski probir.
Zahtjev za automatiziranjem populacijskih programa ranog otkrivanja karcinoma je opravdan i trebao bi znatno utjecati na izbor prikladnih sustava za testiranje okultnog krvarenja. Automatizirana analiza iTOKS testa tražit će postupke unutarnje kontrole kvalitete prikladne za odabranu metodu i instrument. Laboratoriji bi trebali prihvatiti proizvođačeva uputstva o primjeni kao minimum i razmotriti koje se dodatne mjere za unutarnju kontrolu kvalitete mogu koristiti za provjeru točnosti i nepreciznost instrumenata tijekom razdoblja analize. Dobra provedba analize osobito je važna kod odabrane prijelomne koncentracije, a mjere kontrole kvalitete trebale bi odražavati taj uvjet.

Sudjelovanje u planu vanjske procjene kvalitete (EQAS) smatra se obveznim kod testova koji se provode u kliničkom laboratoriju. Sudjelovanje u planu vanjske procjene kvalitete (EQUAS) omogućuje procjenu sustavne pogreške među uključenim laboratorijima i osobito je važno za nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma koji koristi nekoliko laboratorija. Poželjno je imati europski sustav vanjske procjene kvalitete EQAS. Nacionalni populacijski programi ranog otkrivanja karcinoma trebaju imati postupke za osiguranje kvalitete koji omogućuju pregled analitičke učinkovitosti svih laboratorija koji provode probir. Zadovoljavajuća učinkovitost/provedba u planu vanjske procjene kvalitete daje objektivno mjerilo kompetencije.

Sažetak triju sustava iTOKS koi sadrže neke elemente pogodne za populacijski probir dan je u Tablici 4.4.

Tablica 4.4. Usporedni tablični prikaz automatiziranog iTOKS

Hem-Sp/MagStream HT
Alternativni naziv(i): Razvijen iz Immudia-Hem-SP (plasiran kao HaemSelect u SAD-u)
Proizvodi: Fujirebio Inc. Japan
Distribuira: Fujirebio Europe B.V. (http://www.fujirebio.co.jp/english/index.html)
Način funkcioniranja sustava mjerenja: Hem-Sp/MagStream HT® temelji se na aglutinaciji magnetskih čestica. Uzorci stolice se inkubiraju pomoću magnetnih želatinoznih dijelića koje su ferit i smola afričke akacije obložene zečjim anti-humanim antitijelima na hemoglobin. Krute čestice prikupljaju se na sredini mikropločice magnetskim privlačenjem i nagnute su oko 60 stupnjeva te ispitane na promjene u nakupinama čestica. U prisutnosti humanog hemoglobina,

čestice ostaju u nakupinama na mjestu minimalne promjene (pozitivan nalaz). Izgled nakupina čestica interpretira se pomoću Mag Stream HT korištenjem CDD senzora i kompjutorskim određivanjem dužine linije magnetskih čestica. Tvrtka preporuča da jedan od dva uzorka mora biti pozitivan i tvrde da sustav mjerenja nije osmišljen za kvantitativna mjerenja. Ovaj sustav razvijen je strogo za prijelomne vrijednosti pri koncentraciji od 20 ng/ml, a ne za kvantitativna mjerenja prijelomnih koncentracija koje određuje korisnik te u tu svrhu nije obilježen znakom europske sukladnosti.

Predložen broj pojedinačnih uzoraka korištenih kod procjene: 2 uzorka
Način prikupljanja uzoraka: štapić u puferu koji se nalazi unutar testa
Način očitanja: MagStream HT, automatizirani instrument koji prima 400 uzoraka i ima memorijski kapacitet 2 milijuna nalaza testova.
Brzina analize: 960 testova na sat (MagStream HT)
Količina prikupljena sredstvom za uzorkovanje: 0,3 mg stolice
Volumen pufera u uređaju za prikupljanje: 1 mL
Analiza volumena uzorka: 25 µL
Kontrola kvalitete: Standardni laboratorijski postupci kontrole kvalitete
Slanje poštom prihvatljivo u EU: primjenjuje se u Francuskoj i Sloveniji
Prijelomna vrijednost: Nema je ili nema oznake europske sukladnosti CE za prilagodljivu prijelomnu vrijednost
Granica oktrivanja: 10 ng/mL
Primjena u populacijskom probiru: Japan, Francuska i Slovenija
Noviji relevantni znanstveni radovi: (Launoy i sur. 2005.; Morikawa i sur. 2005.; Morikawa i sur. 2007.)
Internetska stranica: Fujirebio
Fujirebio Inc Japan
http://www.fujirebio.co.jp/english/product/immunological.htm

OS-Sensor
Alternativan naziv(i): OC-Hemodia, OC light (nedostupno u EU)
Proivodi: Eiken Chemical Co., Tokyo, Japan
Distribuira: Mast (UK), Alfa Wassermann (Italija), Pharmatrade (Izrael)
Način funkcioniranja sustava: Lateks aglutinacija primjenom polistirenskih lateks čestica obloženih poliklonalnim antihemoglobinskim Ao antitijelima. Ova analiza koristi standardnu krivulju sa 6 točaka, a mjeri se na 600 nm algoritmom koji koristi kinetiku krajnje točke.
Predložen broj izdvojenih uzorakakorištenih kod procjene: 1 uzorak
Način prikupljanja uzoraka: nazubljeni štapić u puferu koji se nalazi unutar testa
Način očitanja: i OC-Sensor Diana i OC-Sensor Micro (nasljednik sustava OC-Sensor Neo) su automatizirani instrumenti koji imaju oznaku europske suskladnosti CE. Diana ima memorijski kapacitet 100 000 nalaza testova
Brzina analize: 280 uzoraka na sat (OC-Sensor Diana)
Količina prikupljena spravom za uzorkovanje : 10 mg stolice
Volumen pufera u uređaju (tubi) za prikupljanje : 2 mL
Analiza volumena uzorka : 35 µL
Kontrola kvalitete: Standardni laboratorijski postupci kontrole kvalitete

Slanje poštom prihvatljivo u EU: Navodno je prihvaćeno od strane pošte u UK
Prijelomna vrijednost: Oznaka europske sukladnosti CE za korisnički određenu prijelomnu vrijednost. Zadane postavke 100 ng/mL
Granica oktrivanja: 20 ng/mL u puferu
Primjena u populacijskom probiru: Nizozemska (van Rossum i sur. 2008; van rossum i sur. 2009.), sjeverna Italija (Castiglione i sur. 2000.), SAD, Urugvaj (fennochi i sur. 2006.) i Francuska
Internetska stranica: http://www.eiken.co.jp/en/company/index.html
URL: http://www.eiken.co.jp/en/product/index.htm#anc03

FOB Gold
Proizvodi: Sentinel Diagnostics SpA, Milano, Italija
Način funkcioniranja sustava: Ragensi FOB Gold koriste antigen-antitijelo aglutinacijsku reakciju između humanog hemoglobina i poliklonalnih antihemoglobinskih antitijela obloženih polistirenskim česticama. Aglutinacija se mjeri kao povećanje absorpcije kod 570 nm i proporcionalna je koncentraciji humanog hemoglobina u uzorku. Kalibrator je liofiliziran materijal koji sadrži humani hemoglobin i koristi se za dobivanje kalibracijske krivulje sa 6 točaka koristeći serijsko razrijeđenje rekonstruiranog materijala. Proizvođač osigurava liofilizirane preparate za kontrolu kvalitete sa dvije koncentracije hemoglobina. Ukupno vrijeme očitanja je 8 minuta.
Način očitanja: Reagensi FOB Gold mogu se primjenjivati na bilo kojem prikladnom uređaju za automatiziranu imunokemijsku analizu iako proizvođač osigurava SENTiFOB.
Brzina analize: 75 testova/sat SentiFOB)
Količina prikupljena spravom za uzorkovanje: 10 mg stolice
Volumen pufera u uređaju za prikupljanje: 1,7 mL
Analiza volumena uzorka: 10 µL
Kontrola kvalitete: Standardni laboratorijski postupci kontrole kvalitete
Slanje poštom prihvatljivo u EU: Nije poznato
Prijelomna vrijednost: Oznaka europske sukladnosti CE za korisnički definirane prijelomne vrijednosti
Granica oktrivanja: 14 ng/mL pufera
Raspon mjerenja: 15-1000 ng/mL
Primjena u populacijskom probiru: Italija (Rubecca i sur. 2006.) i Francuska
Noviji relevantni znanstveni radovi: (Fraser i sur. 2008.)
URL internetske stranice: http://www.sentinel.it/uk

4.3.4. Preporuke

Stabilnost uzroka između prikupljanja i analize

Dok je maksimalno razdoblje od 14 dana između prikupljanja i analize često zadano kod mnogih gvajakovih testova na okultno krvarenje u stolici, ono koje je zadano za imunokemijske testove je znatno kraće. Sve dok ne bude objavljeno još podataka o stabilnosti, programi probira trebaju usvojiti uvjete i razdoblje pohrane koji su opisani u proizvođačevim uputstvima za primjenu

ukoliko je odučeno da su isti primjereni za lokalne uvjete koji uzorke mogu izložiti visokim temperaturama na dulje vremensko razdoblje (Dio 4.3.3.2.) (**III- A).** **Pre.4.4.**

Međudjelovanje testa– ograničenja u prehrani i lijekovima

Prehrambene namirnice predstavljaju potencijalno međudjelovanje kod gvajakovih testova na okultno krvarenje u stolici. Nije dokazano da ograničenja u prehrani znatnije utječu na specifičnost probira i rizike koji smanjuju stopu sudjelovanja. Mogućnost međudjelovanja zbog prehrane znatno je manja kod imunokemijskih testova (Dio 4.3.2.1., 4.3.2.3.) (**II – D**). **Pre 4.7.**

Međudjelovanje od krvarenja, povezano s lijekovima poput aspirina, nesteroidnih protuupalnih lijekova i antikoagulansa (npr. warfarin), predstavlja potencijalnu interferenciju i kod gvajakovih i kod imunokemijskih testova na okultno krvarenje u stolici. Iako literatura ima oprečna izvješća o utjecaju antikoagulansa na ishod probira, kod populacijskih programa ranog otkrivanja karcinoma kolona koji primjenjuju ili gvajak ili imunokemijske testove, ne preporuča se ograničenja lijekova (Dio 4.3.2.2., 4.3.2.3.) (**III – D**). **Pre 4.8.**

Uzorkovanje stolice/sustav uzorkovanja

Mnogi činitelji utječu na odaziv i pouzdanost prikupljanja. Neodgovarajuća primjena može rezultirati grubim pogreškama u nalazima. Literatura ne podržava niti jednu metodu prikupljanja; međutim, pri odabiru sredstva za prikupljanje uzoraka u populacijskom probiru valja razmotriti sljedeće čimbenike:

- Postupak distribucije mora biti pouzdan i test mora stići do odabranih ispitanika.
- Laboratorij bi trebao moći nedvojbeno identificirati identitet ispitanika na testu, možda uporabom prikladnog identifikacijskog osobnog broja.
- Laboratorij bi trebao moći provjeriti istek roka valjanosti proizvođača na svakom vraćenom testu.
- Upute za uporabu testa moraju biti jednostavne i jasne.
- Test ciljanoj populaciji mora biti jednostavan za korištenje.
- Test bi trebao ostaviti minimalnu mogućnost za pogrešno uzimanje uzorka.
- Test bi trebao podupirati dosljednost u količini uzetog uzorka.
- Test/upute bi trebale obeshrabriti neprikladno ponavljanje uzorkovanja na istom testu.
- Kriva uporaba testa od strane ispitanika ne bi trebala rezultirati gubitkom pufera uzorka.
- Sustav ne bi trebao biti osjetljiv na međudjelovanje od sredstava za dezinfekciju wc školjke itd.
- Sudionik probira trebao bi moći zabilježiti datum uzimanja uzorka kako bi se osiguralo da laboratorij može potvrditi primitak unutar prihvatljivog razdoblja stabilnosti.
- Proces koji se koristi kako bi ispitanik vratio test trebao bi biti jednostavan, pouzdan i siguran te kada je to prikladno, trebao bi se pridržavati poštanskih propisa EU.

Valja provesti lokalno pilot istraživanje kako bi se osiguralo da su odabrani test i distribucija, uzorkovanje te postupci obilježavanja prihvatljivi. (Dio 4.2.3., 4.3.2.1., 4.3.3.4.) (**VI – A**). **Pre 4.9.**

Organiziranje laboratorija:

Populacijski probir zahtijeva svakodnevno zaprimanje, mjerenje i dokumentiranje tisuća testova. Uzorci se trebaju analizirati bez odgode kako bi se izbjeglo daljnje denaturiranje uzorka i povećanje broja lažno negativnih rezultata. Interlaboratorijska analitička nepreciznost je zabilježena i može se opaziti kroz uspostavljene planove vanjske kontrole osiguranja kvalitete. Poboljšana dosljednost postiže se usvajanjem zajedničkih analitičkih platformi, standardima analitike i kvalitete i zajedničkim usavršavanjem osoblja. Analiza treba biti ponovljiva u populaciji za probir te stoga treba, gdje je moguće, smanjiti broj centara za analizu s automatiziranim analitičkim sustavima i dogovorenim zajedničkim postupcima testiranja koji se primjenjuju u svakom centru (Dio 4.3.3.4.) (**VI – B**). **Pre 4.10.**

- Laboratorijsko osoblje

  Sve laboratorije koji pružaju uslugu populacijskog probira trebaju voditi kvalificirani kemičari koji imaju izobrazbu i iskustvo u metodama koje se koriste za analizu i s postupcima osiguranja kliničke kvalitete (Dio 4.3.3.4.) (**VI – B**). **Pre 4.11**

- Akreditacija laboratorija i kontrola kvalitete

  Svi laboratoriji koji pružaju usluge probira trebaju biti povezani s laboratorijima koji imaju akreditaciju ISO 15189:2007 *Medicinski laboratoriji – Posebni uvjeti kvalitete i kompetencije.* Laboratoriji trebaju provoditi postupke unutarnje kontrole kvalitete (IQC) i sudjelovati u odgovarajućem planu vanjske procjene kvalitete (EQUAS, Dio 4.3.3.4.) (**VI – B**). **Pre 4.12.**

- **Distribucija TOKS testova poštom**

  Distribucija i primitak TOKS testova putem lokalne pošte može biti učinkovit način obuhvaćanja određene populacije (Poglavlje 2, Pre. 2.15, Dio 2.5.1.1. i Dio 4.4.3.4.) (**I – B**). **Pre 4.13**

Identifikacija sudionika i nalazi testa

Valja primijeniti automatizirane protokole provjere kako bi se osigurala točna identifikacija populacije koja sudjeluje u probiru te potpuno i precizno evidentiranje sudjelovanja pojedinca u probiru i nalaza testa. (vidi Poglavlje 2, Pre. 2.18., Dio 2.5.1.3.) (**VI – A**). **Pre. 4.15.**

Klasifikacija nalaza testa

Valja primijeniti protokole kako bi se osigurala standardizirana i pouzdana klasifikacija nalaza testa (Poglavlje 2, Pre. 2.19., Dio 2.5.1.3.) (**VI – A**). **Pre 4.16.**

Osiguranje kvalitete

- **Osiguranje kvalitete gTOKS testiranja**

  Iako se preporuča imunokemijski test, programi koji se odluče za tradicionalni gvajakov test trebaju primijeniti dodatne laboratorijske postupke za kvalitetu. Valja uzeti u obzir sljedeće postupke kako bi se smanjila varijacija i pogreške povezane s vizualnim očitanjem testa, uključujući ručno upisivanje nalaza (Dio 4.3.3.) (**VI – B**): **Pre 4.17**

  - Primjena odgovarajuće temperature za umjetno osvjetljenje i zidovi neutralnih boja u laboratoriju za očitanje;
  - Primjena nacionalnog programa za laboratorijsko usavršavanje radi postizanja dosljednosti interpretacije;
  - Prihvaćanje programa kontrole radi identificiranja analitičke učinkovitosti povezane s osobom koja vrši očitanje (npr. varijabilnost pozitivnosti i sustavna pogreška); i
  - Dvostruki unos nalaza testa.

- **Osiguranje kvalitete iTOKS testiranja**

  Dosljednost analitičke očinkovitosti mora se osigurati prihvaćanjem i primjenom strogih postupaka osiguranja kvalitete. Moraju se pratiti proizvođačeva uputstva za primjenu. Laboratoriji bi trebali svakodnevno vršiti provjere analitičke točnosti i preciznosti kroz raspon mjerenja s posebnim naglaskom na odabrane prijelomne vrijednosti. Valja dogovoriti i usvojiti stroge postupke kako će se interpretirati podaci unutarnje kontrole kvalitete i kako će laboratoriji odgovoriti na nezadovoljavajuće nalaze. Podatke učinkovitosti, kako podatke o unutarnjoj kontroli kvalitete tako i podatke o vanjskoj procjeni kvalitete, treba ocijeniti i podijeliti među članovima tima za osiguranje kvalitete koji djeluje kroz program. Na raspolaganju valja imati dostatnu instrumentaciju kako bi se izbjegla kašnjenja pri analizi zbog prestanka rada instrumenta ili postupaka održavanja (Dio 4.3.3.4.) (**VI – B**). **Pre. 4.18.**

- **Vanjska procjena kvalitete**

  Europski plan vanjske procjene kvalitete valja razviti kako bi se svuda u Europi olakšalo osiguranje kvalitete testova na okultno krvarenje i poboljšala ponovljivost testiranja u zemljama i između zemalja koje provode populacijske probire (Dio 4.3.3.4.) (**III – B**). **Pre 4.19.**

- Nadzor ishoda

  Svi elementi laboratorijske učinkovitosti koji se odnose na test probira trebaju predstavljati dio strogog sustava osiguranja kvalitete. Odaziv, neisporučena pošta, vrijeme od prikupljanja do analize, analitička učinkovitost (unutarnja kontrola kvalitete

QC i vanjsko osiguranje kvalitete QA), pozitivne stope, izgubljen i pokvaren pribor testa te stope tehničke neispravnosti, varijacije učinkovitosti tehničara i sustavna pogreška - sve to treba biti podvrgnuto strogoj kontroli (Dio 4.3.3.4.) (**VI – A**). **Pre 4.20.**

- **Kvaliteta informacija**

  Na udio neprihvatljivih testova zaprimljenih za mjerenje utječe jednostavnost primjene pribora za testiranje i kvaliteta uputstava za primjenu. Taj udio ne bi smio prelaziti 3% svih zaprimljenih testova; poželjno je manje od 1% (vidi Poglavlje 3., Pre. 3.9., Dio 3.3.2.) (**III – A**). **Pre 4.21.**

4.4. Klinička učinkovitost

4.4.1. Opis pojmova kojima se opisuje učinkovitost testa

Probir gTOKS testom pokazao se učinkovitim u smanjenju smrtnosti kolorektalnog karcinoma (Hewitson i sur. 2007.). U randomiziranim ispitivanjima smanjenje smrtnosti karakteristične za ovu bolest bilo je od 15% (Hardcastle i sur. 1996.) do 33% (Mandel i sur. 1993.). Takva velika varijacija smrtnosti može se objasniti razlikama u testovima, različitom broju uzoraka stolice, različitim intervalima između ciklusa poziva (jednogodišnji ili dvogodišnji) i različitim odazivom na poziv povezanim s karakteristikama i sastavom populacije zahvaćene probirom. Stoga će na osjetljivost i specifičnost nekog testa utjecati, kako njegove analitičke karakteristike, tako i kontekst u kojem se isti primjenjuje i vrednuje.

Testovi gTOKS dolaze u dva oblika, onom konvencionalnom s normalnom osjetljivošću i onom s većom osjetljivošću, Hemoccult SENSA, gdje se uzorak prije analize hidratizira. Hemoccult SENSA ima drukčije performanse od gTOKS testova koji se primjenjuju u Europskim ispitivanjima (Hardcastle i sur. 1996.; Kronborg i sur. 1996.) te ima veću osjetljivost i manju specifičnost. Usporedba kliničke učinkovitosti gTOKS i iTOKS testa je složena jer iTOKS testovi imaju drukčije razine specifičnosti i osjetljivosti i mogu imati varijacije pozitivnih prijelomnih koncentracija. Promjene kod prijelomnih koncentracija rezultiraju različitim značajkama kliničke učinkovitosti.

Iako je u samo jednom populacijsko randomiziranom kontroliranom ispitivanju opisan iTOKS (van Rossum i sur. 2008.), mnoga objavljena ispitivanja dijagnostičke točnosti daju informacije o relativnoj sposobnosti trenutnih testova za razlikovanje ispitanika sa ili bez kolorektalnog karcinoma i adenoma te se mogu smatrati prikladnom indikacijom zadovoljavajuće učinkovitosti iTOKS testa u populacijskom probiru. (Bruch i sur. 2007.)

Ispitivanja dijagnostičke točnosti usporedila su:

a) Ispitanike koji su primjenjivali jedan ili oba testa (gTOKS i iTOKS) i podvrgnuli se totalnoj kolonoskopiji (ili sigmoidoskopiji) neovisno o nalazu testa (kohortna istraživanja);

b) Ispitanike koji su primjenjivali jedan ili oba testa i podvrgnuli se kolonoskopiji, ako je pozitivan bio jedan ili oba testa (kohortna istraživanja);

c) Unaprijed postavljenu dijagnozu i naknadno primijenjem test (istraživanja parova) i

d) Različite ispitanike koji su primjenjivali različite testove.

Kolorektalni karcinom, veliki adenomi (≥ 10 mm), visokorizični adenomi (displazija visokog stupnja, vilozna promjena, nazubljena histologija ili ≥ 3polipa), svi adenomi (uključujući male adenome), samostalno ili u kombinaciji, uzeti su kao referentni standardi u raznim istraživanjima.

Komparativna klinička učinkovitost različitih testova obično se temelji na sljedećim pokazateljima: osjetljivosti, specifičnosti, pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti (PPV), stopi lažno negativnih nalaza, omjeru vjerojatnosti LR za pozitivan ili negativan testa koji se dobiva iz osjetljivosti i specifičnosti (osjetljivost/(1-specifičnost)) za + LR; (1-osjetljivost)/specifičnost za –LR.

Svi ovi parametri dolaze iz dobro opisane tablice 2*2

		Prisutnost bolesti	Odsutnost bolesti	
		+	-	Ukupno
Pozitivan test	+	a	b	a+b
Negativan test	-	c	d	c+d
	Ukupno	a+c	b+d	

Gdje su *a* stvarno pozitivni, *b* lažno pozitivni, *c* lažno negativni i *d* stvarno negativni

Osjetljivost = a/(a+c)
Specifičnost = d/(b+d)
PPV = a/(a+b)

„Stvarno“ kod stvarno pozitivnih je apstraktan pojam jer se u praksi mora prihvatit referentni standard. Kod probira kolorektalnog karcinoma, stvarno se obično definira pomoću ishoda totalne kolonoskopije, najboljeg praktičnog dijagnostičkog postupka koji postoji iako mu osjetljivost nije 100%. U kliničkom okružju nije uvijek moguće provesti totalnu kolonoskopiju na svim ispitanicima s negativnim testovima probira pa je teško procijeniti broj lažno negativnih (c) i stvarno negativnih (d). Problem procjene lažno negativnih ima veći utjecaj na osjetljivost, no manji na specifičnost. Zapravo je (c) broj znatno niži od (d) pa je zbroj c+d (tj. broj negativnih u testiranju) malo precijenjen d.

Kod osjetljivosti, (c) je znatan udio (a+c) pa je potrebno imati izravnu procjenu broja lažno negativnih. Često se ta procjena dobiva mjerenjem intervalnih karcinoma (tj. broj kolorektalnih karcinoma dijagnosticiranih u ispitanika s negativnim testom tijekom definiranog vremenskog intervala). Jasno je da će pouzdanost procijenjenog broja lažno negativnih ovisiti o vremenskom

intervalu, a to će se s vremenom povećati. Stoga je nužno, pri usporedbi procjene osjetljivosti dobivene na ovaj način, potvrditi da je korišteni vremenski interval isti.

Idealni teoretski pristup procjeni učinkovitosti provedbe probira na rak bio bi dobivanjem statusa bolesti pomoću metode zlatnog standarda koja je neovisna o metodi probira. Kod kolorektalnog karcinoma status bolesti se obično određuje histološkim pretragama uzoraka biopsije onih s pozitivnim nalazima testa jer etički nije prihvatljivo prikupljati biopsije svih pojedinaca koji se podvrgavaju testu probira. Osjetljivost i specifičnost se stoga obično određuju pomoću intervalnih karcinoma. Kako je prvo opisao Day (1985.), intervalni karcinomi neće obuhvatiti spororastuće karcinome koje test ne prepoznaje i koji se ne pojavljuju između dva probira (stoga će klinička osjetljivost biti precijenjena). Suprotno, intervalni karcinomi će obuhvatiti brzorastuće karcinome koji nisu prisutni za vrijeme primjene testa probira, ali koji se razvijaju tijekom intervalnog razdoblja (na taj način podcjenjujući kliničku osjetljivost). Ovo ograničenje često je kod svih evaluacija postupka probira.

Osjetljivost programa je procjena osjetljivosti (tj. broja kolorektalnog karcinoma/broja otkrivenih karcinoma plus broj intervalnih karcinoma koji se pojavljuju u određenom vremenskom intervalu) i s odstupanjem prema predijagnosticiranju kolorektalnog karcinoma (tj. procjenjuje dijagnozu kolorektalnog karcinoma koja se nikad ne bi klinički pojavila). Iz tog je razloga ponekad poželjnije procijeniti osjetljivost temeljem omjera intervalnih karcinoma (u definiranom vremenskom razdoblju) i broja karcinoma koji se očekuju u istom razdoblju (točnije, 1 – (intervalni karcinomi koji su se pojavili u x godina/očekivani karcinomi u x godina)). Ova procjena daje sliku o karcinomima za koje se očekuje da će se pojaviti u probiru i na nju ne utječe predijagnosticiranje.

Također valja primijetiti da se s praktičnog gledišta izbor testa (ili kombinacije testova) ne temelji na kliničkoj osjetljivosti i specifičnosti već na odluci stope otkrivanja (za karcinome ili adenome) i njenoj korelaciji, a s time da pozitivnost prvo korelira sa senzitivnošću, a kasnije sa specifičnošću.

4.4.2. Usporedbena klinička učinkovitost – gTOKS i iTOKS

Mnoga istraživanja koja su uspoređivala iTOKS i gTOKS provedena su u zadnjih 8 godina, a nedavno je započeto nekoliko sustavnih pregleda literarure.

U 2007. godini, Kerr je objavio sustavni pregled by Health Technology Assessment (NZHTA) Novog Zelanda kojemu je u cilju bilo identificirati međunarodne dokaze kliničke i ekonomske isplativosti testova probira na kolorektalni karcinom (Kerr i sur. 2007.). Ovaj pregled obuhvatio je sva primarna istraživanja koja su objavljena kao potpuna izvorna izvješća i sekundarna istraživanja, sustavne preglede i meta-analize objavljene nakon prosinca 2004. godine. Također je uključio dostupna primarna istraživanja (Rozen, Knaani i Samuel 1997.; Rozen, Knaani i Samuel 2000.; Saito i sur. 2000.; Zappa i sur, 2001.; Cheng i sur. 2002.; Cole i sur. 2003; Ko, Dominitz i Nguyen 2003.) i pet dostupnih sekundarnih istraživanja; Australian Health Technology Advisory Committee (AHTAC) (1997.), Conseil d'Évaluation des Tecchnologies de la Santé du Quebec (2000.), Kanada, Craven UK (Craven 2001.), Young World Health

Organization and World Organization for Digestive Endoscopy (Younf i sur. 2002.), Piper Blue Cross Blue Shield Association Technology Evaluation Center US (Piper 2004.).

Pregled je zaključio kako „postoji ograničen neupitan dokaz o boljoj učinkovitosti imunokemijskog TOKS testa od gvajak testova. Ipak, dokazi iz presječnih istraživanja sugeriraju da je imunokemijski test *HemeSelect, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, SAD* komparabilan ili bolji od gvajakovih testova. Zaključci na ovu temu trebaju se ažurirati ukoliko se dobiju daljnji pouzdani dokazi o relativnoj učinkovitosti probira TOKS testovima."

Do sličnog se zaključka došlo u sustavnom pregledu koji je naručio UK NHS, a proveo Centre for Reviews and Dissemination of the University of York 2007. godine (Burch i sur. 2007.), koji je istraživao literaturu do 2004. godine. Pregled je obuhvatio 59 istraživanja, 39 je vrednovalo gTOKS testove, 35 iTOKS testove, a jedno je vrednovalo sekvencijalne TOKS testove. Zaključio je da ne postoje jasni dokazi od izravnih ili neizravnih usporedbi koji bi sugerirali da gvajakov ili imunokemijski TOKS imaju bolji učinak. Ipak, od iTOKS testova Immudia-HemSp (sada Hem–SP) pokazao je da ima najveću osjetljivost i specifičnost.
U četiri godine nakon 2004., objavljeno je šest istraživanja koja su uspoređivala učinkovitost gTOKS i iTOKS testova (levi i sur. 2006.; Smith i sur. 2006: Allison i sur. 2007.; Guittet i sur. 2007.: Dancourt i sur. 2008.; van Rossum i sur. 2008.). Neka daljnja istraživanja ispitivala su točnost iTOKS koja su, iako nije bilo izravne usporedbe s gTOKS testovima, potvrdila učinkovitost iTOKS testova, što je potvrđeno sljedećim istraživanjima (Morikawa i sur. 2005.; Castiglione i sur. 2007.; Levi i sur. 2007.).

U Australiji, Smith i suradnici (2006.) napravili su parnu usporedbu učinkovitosti iTOKS testa (InSure) i senzitivnog gTOKS (Hemoccult SENSA); 2351 asimptomatičan i 161 simptomatičan bolesnik zamoljen je da primijeni oba TOKS testa. iTOKS je dao stvarno pozitivan nalaz znatno češće na rak (n =24; 87,5% vs. 54,2%) i na značajne adenome (n = 61; 42,6% vs. 23,0%), dok je stopa lažno pozitivnih na bilo koju neoplaziju bila neznatno viša kod iTOKS testa nego kod gTOKS testa (3,4% vs. 2,5%; 95% CI , 0-1,8%): PPV kod raka i značajnih adenoma bila je malo bolja u slučaju iTOKS testa (41,9% vs. 40,4%).

U Izraelu, Levi i sur. (2006.) usporedili su gTOKS s iTOKS testom (OC-MICRO, sada OC-Sensor) na malom broju (151) bolesnika upućenih na kolonoskopiju ili zbog pozitivnog gTOKS testa ili zbog toga što su bili iznad prosječnog rizika od kolorektalnog karcinoma. Osjetljivost, specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost značajne kolorektalne neoplazije bili su 75%, 34% i 12% kod gTOKS testa, a 75%, 94% i 60% kof iTOKS testa, a uz 4 puta veći trošak.

U Francuskoj su Guittet i sur. (2007.) usporedili učinkovitost gTOKS i iTOKS testova (Immudia-HemSP (sada Hem-SP)) na 10 673 osoba srednjeg rizika starosne dobi do 50-74 godine. Kolonoskopija je ponuđena samo ako je jedan od TOKS testova bio pozitivan. Referentne vrijednosti kod iTOKS testa varirale su između 20 ng/mL i 75 ng/mL. U principu rezulati su ovisili o prihvaćenim referentnim vrijednostima iTOKS testa. Pri nižim referentnim vrijednostima (20 ng/mL) iTOKS test je detektirao 1,5 puta više karcinoma i gotovo 2,6 puta više visokorizičnih adenoma kao gTOKS; međutim, također je povećao stope razmjerno lažno pozitivnih nalaza (2,17 puta češće za svaku relevantnu leziju otkrivenu iTOKS testom u usporedbi s gTOKS testom). Valja primijetiti da je pri referentnoj vrijednosti od 75 ng/mL

iTOKS test detektirao 90% više uznapredovalih neoplazmi sa znatnim 33% smanjenjem lažno pozitivnog rizika. Daljnje objavljivanje ovog istraživanja (Guittet i sur. 2009a) otkrilo je kako je dobitak na osjetljivosti primjenom iTOKS testa naspram gTOKS proporcionalan stupnju gubitka krvi iz lezije i njene lokacije. Koristi za otkrivanje karcinoma ograničene su na leziju i rektum.

U SAD-u su Allison i sur. (2007.) prospektivno usporedili dva tipa TOKS testova, senzitivan gTOKS (Hemoccult SENSA) i ručni iTOKS (Flexure). Velik broj bolesnika (7394 ispitanika koji su zadovoljavali kriterije istraživanja) zamoljeni su da primijene oba testa. Svi bolesnici koji su bili pozitivni na jedan od spomenutih TOKS testova pozvani su na totalnu kolonoskopiju, dok se bolesnike negativne na TOKS test savjetovalo da naprave sigmoidoskopiju. Identificirani su svi karcinomi koji su se pojavili tijekom dvije godine nakon testiranja pa je bilo moguće procijeniti apsolutnu osjetljivost i specifičnost za detektiranje uznapredovalih neoplazmi u lijevom kolonu dvije godine nakon probira TOKS testom za dva testa primijenjena zasebno i u kombinaciji. Osjetljivost za otkrivanje karcinoma bila je 81,8% (95% CI = 32,7% do 50,4%) vs. 29,5% (95% CI = 21,4% do 38,9%). PPV je bila znatno viša za iTOKS nego za iTOKS testa kod distalnog karcinoma (5,2% i 1,5% za iTOKS odnosno gTOKS) i kod uznapredovalih adenoma (19,1 i 8,9% za iTOKS odnosno gTOKS). Autori su zaključili da iTOKS ima veću osjetljivost i specifičnost kod detektiranja karcinoma lijevog kolorektuma i da može biti korisna zamjena za gTOKS.

Istraživanje koje su proveli Dancourt i sur. (2008.) usporedilo je učinak trodnevnog gTOKS i dvodnevnog iTOKS testa na 17 215 ispitanika. Kod 1205 ispitanika koji su sudjelovali i podvrgli se kolonoskopiji PPV za gvajakov i imunokemijski test bio je 5,9%, odnosno 5,2% kod raka i 27,2% i 17,5% kod adenoma.

Istraživanje van Rossuma i sur. (2008.) predstavlja prekretnicu za usporedbu gTOKS i iTOKS testa jer je to prvo randomizirano ispitivanje u okružju populacijskog probira. Velik broj osoba (20 623) starosne dobi od 50-75 godina bilo je nasumično odabrano za ili gTOKS (*Hemoccult II, Beckman Coulter inc. Fullerton, CA, SAD*) ili iTOKS (OC-Sensor). Za iFOB koristila se standardna prijelomna vrijednost od 100 ng/mL. iTOKS je pokazao veći odaziv nego gTOKS (56,9% odnosno 46,9% $p<0.1$). Udio pozitivnih bio je znatno viši kod iTOKS nego kod gTOKS testa (5.0% odnosno 2,4%, $p<0,01$). Karcinom ili uznapredovali adenomi pronađeni su u 11 odnosno 46 gTOKS te u 24 odnosno 121 iTOKS testova. Stopa otkrivanja na 1000 pretraga na rak bila je 71% viša kod iTOKS nego kod gTOKS testa; stopa otkrivanja na 1000 pretraga kod uznapredovalih adenoma bila je 106% viša kod iTOKS nego kod gTOKS testa. Broj testiranih osoba potreban da se otkrije 1 rak ili 1 adenom bio je podjednak, s PPV-om koji nije statistički značajno različit. Zaključno, iTOKS je u usporedbi s gTOKS testom pokazao višu stopu oktrivanja sa sličnim PPV-om.

Rezultati tih pet studija odgovaraju podacima iz prvih europskih programa ranog otkrivanja. Pilot istraživanje u UK prihvatilo je Hema-screen, konvencionalani gTOKS bez rehidracije, koji korisiti dvostruke uzorke na 3 uzasopne stolice, povećan za do 2 dodatna seta za 3 stolice ukoliko je potrebno. Ovo pilot istraživanje u UK-u dalo je stopu pozitivnosti od 1,9% tijekom prvog kruga. Stope za karcinom i neoplaziju (karcinom i uznapredovali i neuznapredovali adenom) bile su 1,62/1000, odnosno 6,91/1000. PPV neoplazije bio je 46,9% u Engleskoj i 47,3% u Škotskoj (UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group 2004.).

U Italiji se u regionalnim programima ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma primjenjuje dvogodišnje testiranje jednodnevnim iTOKS testom s jednim uzorkom s prijelomnom vrijednošću pozitivnosti od 100 ng/mL. Istraživanje koje je proveo Zorzi (koje je opisalo talijanske programe ranog otkrivanja) pokazalo je sasvim drukčiji ishod nego pilot istraživanje u UK-u (Zorzi i sur. 2008.). Udio pozitivnih je bio zaista visok, 5,3% tijekom prvog kruga, stopa oktrivanja DR raka bila je 3.1/1000 (skoro dvostruka nego broj u UK), a DR adenoma bio je 24,7 na 1000 (trostruko veći nego rezultat u UK). PPV kod neoplazije bio je nešto viši nego onaj u pilot istraživanju u UK-u (54% vs. 46,9%) (UK Colorectal cancer Screening Pilot Group 2004.). Talijanski program usvojio je strategiju s većom osjetljivošću (ali manjom specifičnošću) u odnosu na onu u UK.

Hol i sur. (2009.) nedavno je izvijestio o randomiziranoj usporedbi gTOKS (Hemoccult II) i iTOKS testa (OC-Sensor) u populacijskom ispitivanju u jugozapadnoj Nizozemskoj (dobna skupina od 50-74 godine). Kod gTOKS testa, bilo koji od 6 prozora prikupljenih na 3 stolice označen je kao pozitivan, a kod iTOKS pojedinačni nalaz iznad prijelomne cut-off koncentracije od 50 ng/mL označen je kao pozitivan. Svi testovi su podijeljeni i vraćeni poštom. Sudionici s pozitivnim nalazima primili su poziv za kolonoskopiju. Pozitivni gTOKS testovi imali su 2,8%, a pozitvnost iTOKS testa bila je 8,1% pri prijelomnoj vrijednosti od 50 ng/mL, 5,7% pri 75 ng/mL, 4,8% pri 100 ng/mL i 4,0% pri 150 ng/mL. Pri prijelomnoj koncentraciji (engl. cut-off) iTOKS testa od 75 ng/mL stopa otkrivanja uznapredovalih neoplazija bila je 2X viša od one u gTOKS testu i smatrana je optimalnom prijelomnom koncentracijom (engl. cut-off) i ravnotežom između stope otkrivanja i pozitivnosti.

4.4.3. Optimizacija kliničke učinkovitosti primjenom prijelomnih vrijednosti testova i algoritama

4.4.3.1. Prijelomne vrijednosti (tzv. vrijednost praga)

Do nedavno nije se moglo prilagoditi analitičku osjetljivost TOKS testova. To još uvijek nije moguće za postojeće gTOKS testove, uz izuzetak jednostavnog dodatka hidracije uzorka prije testiranja testom Hemoccult SENSA. Kod testa Hemoccult SENSA hidracija povećava osjetljivost na štetu specifičnosti, time povećavajući stopu lažno pozitivnih nalaza (Mandel i sur. 1993.; Ransohoff i Sandler 2002.). Hemoccult i Hemoccult SENSA uspoređeni su dva velika istraživanja (Mandel i sur. 1993.). Kao rezultat rehidracije, stopa pozitivnih nalaza povećala se četverostruko i više, od 2,4% do 9,8%: Osjetljivost se povećala od 80,8% do 82,2% dok su se smanjili i specifičnost i PPV (specifičnost: 90,4% rehidrirano i 97,7% nerehidrirano. PPV: 2,2 rehidrirano i 5,6 nerehidrirano). U istraživanju koje su proveli Levin, Hess i Johnson (1997.) pozitivne stope bile su 5% i 14,6%, a PPV 14% odnosno 7% za nerehidraciju i rehidraciju. Rehidracija koja primjenjuje Hemoccult SENSA povećava kliničku osjetljivost i smanjuje specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrijednost. Visoka pozitivna stopa ovog pristupa čini ga neprikladnim za populacijski probir.

Kod iTOKS testova koji daju numerički rezultat moguće je prilagoditi prijelomne vrijednosti kako bi se napravio prihvatljiv kompromis između kliničke osjetljivosti i specifičnosti. Ova prilagodba može osigurati prikladnu stopu otkrivanja kod prihvatljive kohorte ili ispitanika

pozvanih na kolonoskopiju. Nekoliko recentnijih znanastvenih članaka bavilo se pitanjem modificiranja prijelomne vrijednosti hemoglobina u stolici kod iTOKS testova uključujući sljedeća istraživanja (Sieg i sur. 1999.; Castiglione i sur. 2000.; Nakama, Zhang i Zhang 2001.; Castiglione i sur. 2002.; Launoy i sur. 2005.; Vilkin i sur. 2005.; Rozen i sur. 2006.; Chen i sur. 2007; van Rossum i sur. 2009.). Podaci su sažeti u Tablici 4.5. Povećavajući pozitivnu prijelomnu vrijednost, osjetljivost i stopa pozitivnosti se smanjuju, a specifičnost i pozitivne prediktivne vrijednosti oktrivanja kolorektalnog karcinoma se povećavaju. Mora biti jasno da ova istraživanja primjenjuju različite komercijalne proizvode s različitim analitičkim značajkama i zato jednostavna usporedba može navesti na pogrešan zaključak.

Chen je otkrio analitički raspon prijelomnih vrijednosti od 100-150 ng/mL hemoglobina u stolici u iTOKS testu koji daje prihvatljiv omjer između osjetljivosti i specifičnosti (nakama, zhang i Zhang 2001.; Chen i sur. 2007.). Povećanje prijelomne vrijednosti na 300 ng/mL dovelo je do povećanja specifičnosti koje je bilo premalo za odgovarajuće smanjenje osjetljivosti i otkrivanja karcinoma. Nedavno istraživanje koje je proveo Rossum na 6157 nizozemskih ispitanika dobi od 50-75 godina, primjenjujući pojedinačno OC-Sensor i OC-Micro analyser test, zaključilo je kako izlazak izvan standarda od 100 ng/mL prijelomne vrijednosti u korist 75 ng/mL donijelo „optimalne“ rezultate i može se preporučiti za populacijske probire u Nizozemskoj (van Rossum i sur. 2009.). Ovo istraživanje također je zaključilo da tamo gdje je nije dovoljna kolonoskopija, prijelomna koncentracija (engl. cut-off) do 200 ng/mL bi rezultirala minimalnim lažno negativnim nalazima kod raka, iako bi to bilo više kod uznapredovalih adenoma. Donositelji odluka suočeni su s proizvoljnom odlukom koja se temelji na ravnoteži između neotkrivenih probirom karcinoma/uznapredovalih adenoma i troška kolonoskopije.

4.4.3.2. Broj uzoraka stolice

Nekoliko je istraživanja ispitivalo utjecaj broja uzoraka korištenih za testiranje na kliničku osjetljivost i specifičnost. Allison uzima bilo koji pozitivan nalaz iz 3 mjerena uzorka stolice primjenom FlexSure OBT kao indikacije za upućivanje i pokazuje veću osjetljivost za karcinom nego istraživanja koja primjenjuju pojedinačne uzorke stolice (Allison i sur. 2007.). Ostala istraživanja poklapala su se s tim zaključkom (St John i sur. 1993; Allison i sur. 1996.; Knaani i Samuel 1997.; Nakama i sur. 1999.; Greenberg i sur. 2000.; Nakama, Zhang i Fattah 2000.; Rozen, Wong i sur. 2003.). Nakama i sur. Primjenjivali su Monohaem i pokazali osjetljivost na rak od 89% od 3 stolice u usporedbi s 56% od jedne stolice (Nakama i sur. 1999.).

Primjenjujući Hem-SP, Morikawa je pomoću uzorka u jednom danu dokazao nisku osjetljivost na rak (Morikawa i sur.2005.). Rozen i sur. (2006.) primijenili su OC-Sensor na 3 stolice usporedivši ga s dvodnevnim uzorcima iz Japana (Nakama, Zhang i Fattah 2000.) i jednodnevnim dvogodišnjim testiranjem provedenim u Italiji (Castiglione i sur. 2002.). Relativna neosjetljivost u talijanskom istraživanju lezija u proksimalno crijevo (16.3 vs. 30,7%) pobuđuje daljnju sumnju u primjenu jednodnevnog uzorka. U istraživanju pomoću OC-Senzora u rizičnoj populaciji Levi i sur. (2007.) brojčano su mjerili tri uzorka i koristili njihove najviše koncentracije kao diskriminacijski čimbenik. Novija istraživanja uzela su kao diskriminacijski parametar srednju koncentraciju dvije stolice, što je pristup koji smanjuje stopu pozitivnosti.

Primjena različitih prijelomnih vrijednosti i različitih brojeva uzoraka stolice pokazuje kako programski algoritmi mogu manipulirati kliničku osjetljivost i specifičnost kod pojedninih lezija. Chen prikazuje primjenu ekonomski isplativog modela kao metodu određivanja optimalne prijelomne koncentracije kod iTOKS testa (Chen i sur. 2007.). U istraživanju koje su proveli Levi i sur. (2007.) primjenjujući iTOKS OC-Micro, točkasti dijagram dva uzastopna uzorka pokazao je da je 21 od 91 osobe s karcinomom ili adenomima imala povećano ili značajno povećano fekalno krvarenje u jednom uzorku, a normalno u drugom. Ovo je daljnji dokaz isprekidanog ili varijabilnog krvarenja, heterogenosti uzorka ili loše metode uzorkovanja što će smanjiti kliničku osjetljivost. Imperiale je u kometaru Levijevog članka (2007.) u uvodnom članku stručnog časopisa Annals of Internal Medicine (Levi i sur. 2007.) teoretizirao da se klinička osjetljivost i specifičnost povezane s koncentracijom mogu primijeniti u određivanju pojave rizika nakon testiranja. Ukoliko je rizik povezan s ispitanikovom dobi ili spolom, dobili bi se sofisticiraniji kriteriji za upućivanje na kolonoskopiju od ovih koje se trenutno primjenjuju.

Guittet i sur. (2009b). su pomoću prijelomne koncentracije od 20 ng/mL ispitali relativnu učinkovitost primjene jednog uzorka, jednog pozitivnog od dva uzorka, dva pozitivna od dva uzorka ili srednja pozitivna vrijednost od dva uzorka mjereći ih Magstream iTOKS testom. Ispitivanje je zaključilo da je za bilo koju osjetljivost, srednji od dvaju rezultata daje najveću specifičnost te pri bilo kojoj pozitivnosti daje najveću osjetljivost i specifičnost. Također je zaključilo kako je jedan pozitivan dobiven iz jednog uzorka bolji od jednog iz dvaju uzoraka te da valja prilagoditi cut-off kako bi se dobila prihvatljiva stopa pozitivnosti.

Noviji članak Grazzinija i sur. (2009.) promatra klinički ishod dvogodišnjeg populacijskog probira na 20 596 stanovnika sjeverne i centralne Italije starosne dobi od 50-69 godina. Istraživanje primjenjuje OC-Sensor i uspoređuje ishode strategija koje koriste različite prijelomne vrijednosti (80, 100 i 120 ng/mL), jedan ili dva uzorka i kriterij za upućivanje na kolonoskopiju koji se temelji na ili jednom pozitivnom, ili dva pozitivna nalaza. Niti jedna strategija nije izdvojena kao ona kojoj se daje prednost, iako neke pokazuju ograničenu korist. U principu one strategije koje rezultiraju većim brojem upućivanja na kolonoskopiju povećavaju stopu otkrivanja, osobito kod adenoma, smanjuju pozitivnu prediktivnu vrijednost i skuplje su. Na godišnjoj konferenciji *Digestive Disease Week* održanoj 2010. Godine, van Roon i sur. (2010.) objasnili su odnos između stope pozitivnosti, stope otkrivanja, prijelomnih vrijednosti, broja mjerenih uzoraka i primjene različitih algoritama za kombiniranje podataka. Kod stopa pozitivnosti između 4% i 9% korisnik može postići slične kliničke ishode mijenjajući prijelomne vrijednosti s jednim ili dvama uzorcima. Nedoumica kod populacijskih programa ranog otkrivanja karcinoma je gdje povući granicu između stopa oktrivanja, troška i neugode te morbiditeta povezanih s kolonoskopijom. Ispitivanje nije pokazalo značajnije smanjenje stope odaziva kod strategije s dvama uzorcima, no zahtijevalo je da se uzorci pohrane u hladnjak. Na izbor će vjerojatno uvelike utjecati i financijske i logističke okolnosti.

Tablica 4.5.: Usporedba kliničke učinkovitosti kod različitih prijelomnih koncentracija

Istraživanje	Fekalni Hb cut-off (ng/mL)	Nakama, Zhang i Fattah (2000.) Japan	Castiglione i sur. (2000.) Italija (OC-Hemodia)	Castiglione i sur. (2002.) Italija (Latex agglutinacija)	Launoy i Berchi (2005.) Francuska	Li i sur. (2007.) Taiwan	Vilkin i sur. (2005.) Rozen i sur. (2006.) Izrael	Sieg i sur. (1999.) Njemačka
Pozitivnost testa (%)	20	-	-	-	5,8	-	-	-
	50	6,5	-	-	3,1	-	-	-
	75	-	-	-	2,0	-	-	-
	100	-	3,5	4,2	-	5,5	-	-
	150	4,1	2,5	3,0	-	-	-	-
	200		2,0	2,3	-	-	-	-
	300	3,3	-	-	-	-	-	-
Osjetljivost Testa (%)	20	-	-		85,0	-	-	-
	50	89	-		68,0-83,0	81,5	79,4	-
	75	-	-		61,0-81,0	-	76,5	-
	100	-	84,0		-	81,5	76,5	-
	150	81	79,8		-	69,2	70,6	87
	200	-	73,4		-	64,6	64,7	83
	300	56	-		-	-	-	78
Specifičnost testa (%)	20	-	-		94,0		-	-
	50	94	-		97,0		89,7	-
	75	-	-		98,0		93,3	-
	100	-	97,2		-		95,3	-
	150	96	97,2		-		95,9	-
	200	-	97,2		-		96,3	-
	300	-97	-		-		-	-
PPV kolorektalnog karcinoma KRK (%)	20	-	-	-	6,0		-	-
	50	8,6	-	-	9,0		36,0	-
	75	-	-	-	13,0		45,6	-
	100	-	8,8	9,0	-		54,2	-
	150	12,6	11,5	11,6	-		54,5	-
	200	-	13,9	13,4	-		56,4	-
	300	10,7	-	-	-		-	-

4.4.3.3. Sekvencijalno testiranje

Dva konsekutivna istraživanja dijagnostičke točnosti u Škotskoj, kao dio pilot studije probira u Ujedinjenom Kraljevstu, ispitivala su može li testiranje pomoću TOKS testa pojedinaca s pozitivnim nalazima gTOKS testa biti učinkovitije pri odabiru onih koji bi trebali ići na kolonoskopiju (Fraser i sur. 2006.; Fraser i sur. 2007.). U oba istraživanja dvorazinski pristup dao je visoku osjetljivost od 95-96% s negativnima koji su nosili manje 1% mogućnosti invazivnog raka. Kod ispitanika s pozitivnim iTOKS testom, omjer šansi bio je 7,75 (95% CI 1.84-31,4).

Kinesko istraživanje (Li i sur. 2006.) na 324 ispitanika koji su išli na kolonoskopiju (srednja dob 53,5±15,3) pokazalo je da iTOKS učinjen nakon pozitivnog gTOKS testa ima bolju specifičnost za otkrivanje karcinoma kolona od gTOKS testa (94,2% vs. 75,5%) i sličnu osjetljivost (93,8% i 95,9%, p>0,05).

U multicenričnoj usporedbi primjenom različitih TOKS testova na 554 bolesnika upućenih na kolonoskopiju (srednja dob 59,8±11,7) kombinirani test s visokosenzitivnim gTOKS (Hemoccult SENSA) i iTOKS (FlexSure-FS ili Hemselect-HS, *Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, SAD*) testom pokazao je smanjeniju osjetljivost, no znatno manje lažno pozitivnih testova nego bilo koji pojedinačni test (Greenberg i sur. 2000.). Specifičnost SENSA/FS (95,7%, p=0,03) i SENSA/HS (95,2%, p=0,07) u detekciji kolorektalnog karcinoma bila je veća od bilo kojeg pojedinačnog testa

4.4.3.4. Stopa sudjelovanja i odabir testa

Činitelji koji utječu na stopu sudjelovanja (en. *uptake*) objašnjeni su u Poglavlju 2. (Dio 2.4, 2.5.1.1. i 2.5.1.2.). Iako su mnoga istraživanja prikazala učinak na pridržavanje uputstava za različita testna sredstva i permutacije uzorkovanja, neka od njih su proturječna i mnoga odražavaju lokalne uvjete. Dok analitička metodologija, gTOKS naspram iTOKS, neće izravno utjecati na pridržavanje uputstava, utjecaj metodologije testa na metodu uzorkovanja, broj potrebnih uzoraka, potreba za restrikcijom prehrane i poboljšan klinički ishod će utjecati na stopu sudjelovanja. Jačina utjecaja ovisit će o lokalnim prilikama. Dobro provedena randomizirana ispitivanja jasno su demonstrirala da se bolje pridržavanje postiže primjenjujući postojeće iTOKS nego gTOKS testove, no glavni činilac/činitelji utjecaja ostaju stvari koje se ne može sa sigurnošću utvrditi. U svom novijem članku Grazzini daje važnu primjedbu kako je u dvogodišnjem programu probira koji traži adenome sporog rasta veće dugoročnije pridržavanje možda važnije od veće stope oktrivanja kod pojedinačnog probira (Grazzini i sur. 2009.).

4.4.4. Preporuke

Algoritmi probira

- **Brojevi uzorka i testa**

Nekoliko istraživanja ispitivalo je broj uzoraka stolice koji je potreban za optimizaciju dijagnostičke učinkovitosti TOKS testa. Valja obratiti pozornost na primjenu više od jednog uzorka uz kriterije za dodijeljivanje pozitivnosti koji zajedno daju stopu upućivanja koja je

klinički, logistički i financijski prikladna za program probira. Klinička osjetljivost i specifičnost testiranja mogu se modificirati ovisno o tome kako se koriste podaci iz testa. Gvajakovi testovi u pravilu koriste 3 stolice, no može se primijeniti algoritam koji koristi dodatne testove za prilagođavanje kliničke osjetljivosti i specifičnosti (Dio 4.4.3.2., 4.4.3.1.) (**III – C**). **Pre 4.5.**

- **Određivanje pozitivnosti testa**

  Izbor prijelomne koncentracije koja će se u imunokemijskom testu primjenjivati za razlikovanje između pozitivnog i negativnog nalaza ovisit će o odabranom sredstvu za testiranje, broju uzoraka i prihvaćenom algoritmu za integriranje pojedinačnih nalaza testa. Dok sve veći broj istraživanja prikazuje različite algoritme, lokalni uvjeti, uključujući učinak transportnih uvjeta na stabilnost uzorka, u ovome trenutku onemogućuju/isključuju jednostavan propisani algoritam. Prihvaćanje nekog sredstva za testiranje i odabir prijelomne koncentracije treba uslijediti nakon lokalnog pilot-istraživanja kako bi se osiguralo da odabrani test, algoritam testa i organizacija transporta djeluju u cilju stvaranja pozitivne stope koja je klinički i financijski prihvatljiva (Dio 4.4.3.1., 4.4.3.2.) (**VI – A**). **Pre 4.6**.

Postizanje maksimalne stope sudjelovanja – faktori utjecaja povezani s testom

Na odabir pribora za testiranje moraju utjecati činitelji koji povećavaju dostupnost i stopu sudjelovanja (vidi dolje te Dio 4.2.3. i 4.2.4.; vidi također Poglavlje 2., Pre. 2.14., Dio 2.5.1.1.) (**II – A**). **Pre 4.14.**

- **Ograničenja u prehrani**

  U cilju povećanja sudjelovanja u probiru, test ne bi trebao nalagati ograničenja u prehrani (Poglavlje 2., Dio 2.17, Dio 2.5.1.1.; 4.3.2.1. i 4.3.2.3.) (**II – A**).

- Izgled testa trebao bi ga učiniti prihvatljivim u ciljanoj populaciji (vidi Poglavlje 2., Pre. 2.14., Dio 2.5.1.1., 4.2.3. i 4.2.4.) (**II – A**).

- Jednostavna i jasna uputstva

  Uz test valja dostaviti jednostavna i jasna pisana uputstva (Poglavlje 2., Pre. 2.16, Dio 2.5.1.1.; dio 4.2.3. i 4.2.4.) (**V – A**).

4.5. Zaključci

Iako je teško donijeti jednostavan zaključak na temelju raznih vrsta testova i uvjeta u kojima su istraživanja provedena, možemo zaključiti da iTOKS u usporedbi s gTOKS testom:

- Ne zahtijeva ograničenja u prehrani;
- Glavni mu je problem nestabilnost uzorka, a prikupljene uzorke *poželjno je* držati na hladnom i odmah vratiti na analizu;
- Ostvaruje veću stopu sudjelovanja od gTOKS testa;

- Traži manji broj uzoraka stolice od gTOKS testa;
- Pokazuje bolju relativnu osjetljivost od gTOKS testa;
- Pokazuje bolju osjetljivost pri detekciji uznapredovalih adenoma od gTOKS testa;
- Ima višu stopu ponovnih poziva nego većina gTOKS testova;
- PPV mu je sličan onom većine gTOKS testova;
- Pruža mogućnost za primjenu brojčanih referentnih vrijednosti za postizanje prikladnog omjera između osjetljivosti i specifičnosti (tj. između stope oktrivanja i pozitivnosti testa); i
- Dozvoljava mogućnost usklađivanja ponovnih poziva i stopa oktrivanja dajući svakoj zemlji instrumente za implementaciju programa ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma koji će ispuniti očekivanjima lokalne zdravstvene skrbi unutar raspoloživih sredstava.

4.6 Literatura

Achord JL (1983), Positive Hemoccult reactions after oral iron: true or false?, Gastroenterology, vol. 84, no. 3, pp. 670-672.

Ahlquist DA, McGill DB, Schwartz S, Taylor WF, Ellefson M & Owen RA (1984), HemoQuant, a new quantitative assay for fecal hemoglobin. Comparison with Hemoccult, Ann.Intern.Med., vol. 101, no. 3, pp. 297-302.

Ahlquist DA, McGill DB, Schwartz S, Taylor WF & Owen RA (1985), Fecal blood levels in health and disease. A study using HemoQuant, N.Engl.J.Med., vol. 312, no. 22, pp. 1422-1428.

Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, Pauly MP, Shlager L, Palitz AM, Zhao WK, Schwartz JS, Ransohoff DF & Selby JV (2007), Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics, J.Natl.Cancer Inst., vol. 99, no. 19, pp. 1462-1470.

Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ & Adrain AL (1996), A comparison of fecal occult-blood tests for colorectalcancer screening, N.Engl.J.Med., vol. 334, no. 3, pp. 155-159.

Anderson GD, Yuellig TR & Krone RE, Jr. (1990), An investigation into the effects of oral iron supplementation onin vivo Hemoccult stool testi ng, Am.J.Gastroenterol., vol. 85, no. 5, pp. 558-561.

Australian Government DOHAA. (2009) Screening Retest Fact Sheet. Last accessed 13/09/2010, http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/bw-retest

Australian Health Technology Advisory Committee (AHTAC) (1997), Colorectal Cancer Screening Commonwealth Department of Health and Family Services, AGPS Press, Canberra.

Bennitt W, Burtonwood C & Halloran S (2006), Four faecal occult blood test kits, Centre for Evidence-based Purchasing, Report no. 05110.

Bini EJ, Rajapaksa RC & Weinshel EH (2005), Positive predictive value of fecal occult blood testing in persons taking warfarin, Am.J.Gastroenterol., vol. 100, no. 7, pp. 1586-1592.

Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, Duffy S, Smith S, Kleijnen J & Westwood M (2007), Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review, J.Med.Screen., vol. 14, no. 3, pp. 132-137.

Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G, Rubeca T, Sani C, Turco P & Zappa M (2002), Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood, J.Med.Screen., vol. 9, no. 3, pp. 99-103.

Castiglione G, Visioli CB, Ciatto S, Grazzini G, Bonanomi AG, Rubeca T, Mantellini P & Zappa M (2007), Sensitivity of latex agglutination faecal occult blood test in the Florence District

population-based colorectal cancer screening programme, Br.J.Cancer, vol. 96, no. 11, pp. 1750-1754.

Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, Sani C & Ciatto S (2000), Screening for colorectal cancer by faecal occult blood test: comparison of immunochemical tests, J.Med.Screen., vol. 7, no. 1, pp. 35-37.

Chen LS, Liao CS, Chang SH, Lai HC & Chen TH (2007), Cost-effectiveness analysis for determining optimal cutoff of immunochemical faecal occult blood test for population-based colorectal cancer screening (KCIS 16), J.Med.Screen., vol. 14, no. 4, pp. 191-199.

Chen WD, Han ZJ, Skoletsky J, Olson J, Sah J, Myeroff L, Platzer P, Lu S, Dawson D, Willis J, Pretlow TP, Lutterbaugh J, Kasturi L, Willson JK, Rao JS, Shuber A & Markowitz SD (2005), Detection in fecal DNA of colon cancer-specific methylation of the nonexpressed vimentin gene, J.Natl.Cancer Inst., vol. 97, no. 15, pp. 1124-1132.

Cheng TI, Wong JM, Hong CF, Cheng SH, Cheng TJ, Shieh MJ, Lin YM, Tso CY & Huang AT (2002), Colorectal cancer screening in asymptomaic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests, J.Formos.Med.Assoc., vol. 101, no. 10, pp. 685-690.

Ciatto S, Martinelli F, Castiglione G, Mantellini P, Rubeca T, Grazzini G, Bonanomi AG, Confortini M & Zappa M (2007), Association of TOKS-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme, Br.J.Cancer, vol. 96, no. 2, pp. 218-221.

Clarke P, Jack F, Carey FA & Steele RJ (2006), Medications with anticoagulant properties increase the likelihood of a negative colonoscopy in faecal occult blood test population screening, Colorectal Dis., vol. 8, no. 5, pp. 389-392.

Cole SR & Young GP (2001), Effect of dietary restriction on participation in faecal occult blood test screening for colorectal cancer, Med.J.Aust., vol. 175, no. 4, pp. 195-198.
Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B & Morcom J (2003), A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer, J.Med.Screen., vol. 10, no. 3, pp. 117-122.

Conseil d'Evaluation des Technologies de la Sante du Quebec (2000), Colorectal cancer screening Montreal, Craven O (2001), Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test: a critical literature review, Eur.J.Oncol Nurs., vol. 5, no. 4, pp. 234-243.

Dancourt V, Lejeune C, Lepage C, Gailliard MC, Meny B & Faivre J (2008), Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms, Eur.J.Cancer, vol. 44, no. 15, pp. 2254-2258.

Day NE (1985), Estimating the sensitivity of a screening test, J.Epidemiol.Community Health, vol. 39, no. 4, pp. 364-366.

Ellis RJ, Wilson S, Holder RL & McManus RJ (2007), Different faecal sampling methods alter the acceptability of faecal occult blood testing: a cross sectional community survey, Eur.J.Cancer, vol. 43, no. 9, pp. 1437-1444.

Faure H, Exbrayat C, Winckel P & Bolla M (2003), Moisture content of Hemoccult slides influences test sensitivity, Eur.J.Gastroenterol.Hepatol., vol. 15, no. 10, pp. 1111-1114.

Federici A, Giorgi RP, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S & Gausticchi G (2005), The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial, J.Med.Screen., vol. 12, no. 2, pp. 83-88.

Fenocchi E, Martinez L, Tolve J, Montano D, Rondan M, Parra-Blanco A & Eishi Y (2006), Screening for colorectal cancer in Uruguay with an immunochemical faecal occult blood test, Eur.J.Cancer Prev., vol. 15, no. 5, pp. 384-390.

Fludger S, Turner AM, Harvey RF & Haslam N (2002), Controlled prospective study of faecal occult blood screening for colorectal cancer in Bury, black pudding capital of the world, BMJ, vol. 325, no. 7378, pp. 1444-1445.

Fraser CG (2008), Faecal occult blood tests--eliminate, enhance or update?, Ann.Clin.Biochem., vol. 45, no. Pt 2,pp. 117-121.

Fraser CG, Mathew CM, McKay K, Carey FA & Steele RJ (2008), Automated immunochemical quantitation of haemoglobin in faeces collected on cards for screening for colorectal cancer, Gut, vol. 57, no. 9, pp. 1256-1260.

Fraser CG, Mathew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA & Steele RJ (2007), Evaluation of a card collection-based faecal immunochemical test in screening for colorectal cancer using a two-tier reflex approach, Gut, vol. 56, no. 10, pp. 1415-1418.

Fraser CG, Matthew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA & Steele RJ (2006), Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: an observational study, Lancet Oncol, vol. 7, no. 2, pp. 127-131.

Garrick DP, Close JR & McMurray W (1977), Detection of occult blood in faeces, Lancet, vol. 2, no. 8042, pp. 820-821.

Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, Rubeca T, Visioli CB & Halloran SP (2010), Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district, Gut.

Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG, Bortoli A, Castiglione G, Cazzola L, Confortini M, Mantellini P, Rubeca T & Zappa M (2009), Immunochemical faecal

occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening?, Br.J.Cancer, vol. 100, no. 2, pp. 259-265.

Greenberg PD, Bertario L, Gnauck R, Kronborg O, Hardcastle JD, Epstein MS, Sadowski D, Sudduth R, Zuckerman GR & Rockey DC (2000), A prospective multicenter evaluation of new fecal occult blood tests in patients undergoing colonoscopy, Am.J.Gastroenterol., vol. 95, no. 5, pp. 1331-1338.

Greenberg PD, Cello JP & Rockey DC (1999), Relationship of low-dose aspirin to GI injury and occult bleeding: a pilot study, Gastrointest.Endosc., vol. 50, no. 5, pp. 618-622.
Greenwald B (2006), A pilot study evaluating two alternate methods of stool collection for the fecal occult blood test, Medsurg.Nurs., vol. 15, no. 2, pp. 89-94.

Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S, Tichet J & Launoy G (2007), Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population, Gut, vol. 56, no. 2, pp. 210-214.

Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Levillain R, Tichet J & Launoy G (2009a), Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location, Br.J.Cancer, vol. 100, no. 8, pp. 1230-1235.

Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Levillain R, Tichet J & Launoy G (2009b), Performance of immunochemical faecal occult blood test in colorectal cancer screening in average-risk population according to positivity threshold and number of samples, Int.J.Cancer, vol. 125, no. 5, pp. 1127-1133.

Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD & Mangham CM (1996), Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer, Lancet, vol. 348, no. 9040, pp. 1472-1477.
Haug U & Brenner H (2005), New stool tests for colorectal cancer screening: a systematic review focusing on performance characteristics and practicalness, Int.J.Cancer, vol. 117, no. 2, pp. 169-176.

Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B & Watson E (2007), Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult, Cochrane.Database.Syst.Rev. no. 1, p. CD001216.

Hol L, Wilschut JA, van BM, van Vuuren AJ, van d, V, Reijerink JC, van der Togt AC, Kuipers EJ, Habbema JD &van Leerdam ME (2009), Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels, Br.J.Cancer, vol. 100, no. 7, pp. 1103-1110.

IARC (2010), IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100F, Chemical Agents and Related Occupations (in preparation).

Illingworth DG (1965), Influence of diet on occult blood tests, Gut, vol. 6, no. 6, pp. 595-598.
Imafuku Y, Nagai T & Yoshida H (1996), The effect of toilet sanitizers and detergents on immunological occult blood tests, Clin.Chim.Acta, vol. 253, no. 1-2, pp. 51-59.
Imperiale TF (2007), Quantitative immunochemical fecal occult blood tests: is it time to go back to the future?, Ann.Intern.Med., vol. 146, no. 4, pp. 309-311.

Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA & Ross ME (2004), Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population, N.Engl.J.Med., vol. 351, no. 26, pp. 2704-2714.

Jaffe RM, Kasten B, Young DS & MacLowry JD (1975), False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C), Ann.Intern.Med., vol. 83, no. 6, pp. 824-826.

Jaffe RM & Zierdt W (1979), A new occult blood test not subject to false-negative results from reducing substances, J.Lab Clin.Med., vol. 93, no. 5, pp. 879-886.

Kahi CJ & Imperiale TF (2004), Do aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs cause false-positive fecal occult blood test results? A prospective study in a cohort of veterans, Am.J.Med., vol. 117, no. 11, pp. 837-841.

Keong CH (2009), CITES as a tool in combatting illegal logging, International Forestry Review, vol. 9, pp. 805-810.

Kerr J, Day P, Broadstock M, Weir R & Bidwell S (2007), Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer, N.Z.Med.J., vol. 120, no. 1258, p. U2629.

Ko CW, Dominitz JA & Nguyen TD (2003), Fecal occult blood testing in a general medical clinic: comparison between guaiac-based and immunochemical-based tests, Am.J.Med., vol. 115, no. 2, pp. 111-114.

Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD & Sondergaard O (1996), Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test, Lancet, vol. 348, no. 9040, pp. 1467-1471.

Lamph SA, Bennitt WE, Brannon CR & Halloran SP (2009), Evaluation report: Immunochemical faecal occult blood tests Report no. 09042.

Launoy G & Berchi C (2005), [Advantage of immunochemical fecal occult blood test in screening for colorectal cancer], Bull.Cancer, vol. 92, no. 10, pp. 885-890.

Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AV, Bouvier VM & Caces ER (2005), Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population, Int.J.Cancer, vol. 115, no. 3, pp. 493-496.

Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, Leshno M & Niv Y (2007), A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia, Ann.Intern.Med., vol. 146, no. 4, pp. 244-255.

Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, Lieberman N, Klang S & Niv Y (2009), Sensitivity, but not specificity, of a quantitative immunochemical fecal occult blood test for neoplasia is slightly increased by the use of low-dose aspirin, NSAIDs, and anticoagulants, Am.J.Gastroenterol., vol. 104, no. 4, pp. 933-938.

Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S & Niv Y (2006), Can quantification of faecal occult blood predetermine the need for colonoscopy in patients at risk for non-syndromic familial colorectal cancer?, Aliment.Pharmacol.Ther., vol. 24, no. 10, pp. 1475-1481.

Levin B, Hess K & Johnson C (1997), Screening for colorectal cancer. A comparison of 3 fecal occult blood tests, Arch.Intern.Med., vol. 157, no. 9, pp. 970-976.

Li CM, Shiu MN, Chia SL, Liu JP, Chen TH & Chie WC (2007), Factors associated with referral compliance of abnormal immunochemical faecal occult blood test, J.Med.Screen., vol. 14, no. 4, pp. 186-190.

Li S, Wang H, Hu J, Li N, Liu Y, Wu Z, Zheng Y, Wang H, Wu K, Ye H & Rao J (2006), New immunochemical fecal occult blood test with two-consecutive stool sample testing is a cost-effective approach for colon cancer screening: results of a prospective multicenter study in Chinese patients, Int.J.Cancer, vol. 118, no. 12, pp. 3078-3083.

Lifton LJ & Kreiser J (1982), False-positive stool occult blood tests caused by iron preparations. A controlled study and review of literature, Gastroenterology, vol. 83, no. 4, pp. 860-863.

Macrae FA & St John DJ (1982), Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas, Gastroenterology, vol. 82, no. 5 Pt 1, pp. 891-898.

Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM & Ederer F (1993), Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study, N.Engl.J.Med., vol. 328, no. 19, pp. 1365-1371.

Moore RA, Derry S & McQuay HJ (2008), Faecal blood loss with aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors: systematic review of randomized trials using autologous chromium-labelled erythrocytes, Arthritis Res.Ther., vol. 10, no. 1, p. R7.

Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Sakaguchi K & Shiratori Y (2007), Sensitivity of immunochemical fecal occult blood test to small colorectal adenomas, Am.J.Gastroenterol., vol. 102, no. 10, pp. 2259-2264.

Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T & Shiratori Y (2005), A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population, Gastroenterology, vol. 129, no. 2, pp. 422-428.

Mulder SA, van Leerdam ME, van Vuuren AJ, Francke J, van Toorenenbergen AW, Kuipers EJ & Ouwendijk RJ (2007), Tumor pyruvate kinase isoenzyme type M2 and immunochemical fecal occult blood test: performance in screening for colorectal cancer, Eur.J.Gastroenterol.Hepatol., vol. 19, no. 10, pp. 878-882.

Nakama H, Yamamoto M, Kamijo N, Li T, Wei N, Fattah AS & Zhang B (1999), Colonoscopic evaluation of immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia, Hepatogastroenterology, vol. 46, no. 25, pp. 228-231.

Nakama H, Zhang B & Fattah AS (2000), A cost-effective analysis of the optimum number of stool specimens collected for immunochemical occult blood screening for colorectal cancer, Eur.J.Cancer, vol. 36, no. 5, pp. 647-650.

Nakama H, Zhang B & Zhang X (2001), Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer, Eur.J.Cancer, vol. 37, no. 3, pp. 398-401.

Parekh M, Fendrick AM & Ladabaum U (2008), As tests evolve and costs of cancer care rise: reappraising stoolbased screening for colorectal neoplasia, Aliment.Pharmacol.Ther., vol. 27, no. 8, pp. 697-712.

Pearson S, Bennitt W & Halloran S (2000), Evaluation of eleven faecal occult blood test kits Medical Devices Agency, London, Report no. MDA/2000/05.

Pignone M, Campbell MK, Carr C & Phillips C (2001), Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing, Eff.Clin.Pract., vol. 4, no. 4, pp. 150-156.

Piper MA (2004), Immunochemical versus Guaiac fecal occult blood tests. Blue Cross Blue Shield Technology Evaluation Center Assessment Programme,

Ransohoff DF & Sandler RS (2002), Clinical practice. Screening for colorectal cancer, N.Engl.J.Med., vol. 346, no.1, pp. 40-44.

Rockey DC, Koch J, Cello JP, Sanders LL & McQuaid K (1998), Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic lesions in patients with positive fecal occult-blood tests, N.Engl.J.Med., vol. 339, no. 3, pp. 153-159.

Rosenfield RE, Kochwa S, Kaczera Z & Maimon J (1979), Nonuniform distribution of occult blood in feces, Am.J.Clin.Pathol., vol. 71, no. 2, pp. 204-209.

Rozen P, Knaani J & Samuel Z (1997), Performance characteristics and comparison of two immunochemical and two guaiac fecal occult blood screening tests for colorectal neoplasia, Dig.Dis.Sci., vol. 42, no. 10, pp. 2064-2071.

Rozen P, Knaani J & Samuel Z (1999), Eliminating the need for dietary restrictions when using a sensitive guaiac fecal occult blood test, Dig.Dis.Sci., vol. 44, no. 4, pp. 756-760.

Rozen P, Knaani J & Samuel Z (2000), Comparative screening with a sensitive guaiac and specific immunochemical occult blood test in an endoscopic study, Cancer, vol. 89, no. 1, pp. 46-52.

Rozen P, Waked A, Vilkin A, Levi Z & Niv Y (2006), Evaluation of a desk top instrument for the automated development and immunochemical quantification of fecal occult blood, Med.Sci.Monit., vol. 12, no. 6, p. MT27-MT32.

Rubeca T, Rapi S, Confortini M, Brogioni M, Grazzini G, Zappa M, Puliti D, Castiglione G & Ciatto S (2006), Evaluation of diagnostic accuracy of screening by fecal occult blood testing (TOKS). Comparison of FOB Gold and
OC Sensor assays in a consecutive prospective screening series 70, Int.J.Biol.Markers, vol. 21, no. 3, pp. 157-161.

Said R (1979), Contamination of urine with povidone-iodine. Cause of false-positive test for occult blood in urine, JAMA, vol. 242, no. 8, pp. 748-749.

Saito H (1996), Screening for colorectal cancer by immunochemical fecal occult blood testing, Jpn.J.Cancer Res., vol. 87, no. 10, pp. 1011-1024.

Saito H (2007), Current status of colorectal cancer screening in Japan, Acta Endoscopica, vol. 37, pp. 181-188.

Saito H, Soma Y, Nakajima M, Koeda J, Kawaguchi H, Kakizaki R, Chiba R, Aisawa T & Munakata A (2000), A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test, Oncol Rep., vol. 7, no. 4, pp. 815-819.

Schwartz MK (1983), How do we detect hereditary large bowel cancer? Biochemical diagnosis, Prog.Clin.Biol.Res.,vol. 115, pp. 123-129.

Scriven AJ & Tapley EM (1989), Coloscreen VPI test kit evaluated for detection of fecal occult blood, Clin.Chem., vol. 35, no. 1, pp. 156-158.

Sieg A, Thoms C, Luthgens K, John MR & Schmidt-Gayk H (1999), Detection of colorectal neoplasms by the highly sensitive hemoglobin-haptoglobin complex in feces, Int.J.Colorectal Dis., vol. 14, no. 6, pp. 267-271.

Sinatra MA, St John DJ & Young GP (1999), Interference of plant peroxidases with guaiac-based fecal occult blood tests is avoidable, Clin.Chem., vol. 45, no. 1, pp. 123-126.

Smith A, Young GP, Cole SR & Bampton P (2006), Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia, Cancer, vol. 107, no. 9, pp. 2152-2159.

St John DJ, Young GP, Alexeyeff MA, Deacon MC, Cuthbertson AM, Macrae FA & Penfold JC (1993), Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia, Gastroenterology, vol. 104, no. 6, pp. 1661-1668.

Starkey BJ (2002), Screening for colorectal cancer, Ann.Clin.Biochem., vol. 39, no. Pt 4, pp. 351-365.

Syed AA, Khatoon BA & Silwadi MF (2001), New reagents for detection of faecal occult blood, J.Pharm.Biomed.Anal., vol. 24, no. 4, pp. 581-586.

UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group (2004), Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom, BMJ, vol. 329, no. 7458, p. 133.

van Roon AHC, Wilschut JA, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Reijerink JCIY, van der Togt ACM, van Leerdam ME, Habbema JDF & Kuipers EJ (2010), Attendance and diagnostic yield of 1 vs 2-sample fecal immunochemical test (FIT) screening: a comparative population-based colorectal cancer trial. Oral Presentation, Diagnostic Diseases Week 2010 . New Orleans.

van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, Jansen JB, Verbeek AL & Dekker E (2009), Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme, Br.J.Cancer, vol. 101, no. 8, pp. 1274-1281.

van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB & Dekker E (2008), Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population, Gastroenterology, vol. 135, no. 1, pp. 82-90.

Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S & Niv Y (2005), Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test, Am.J.Gastroenterol., vol. 100, no. 11, pp. 2519-2525.

von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, Paraskeva P & Tekkis PP (2007), Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy, Am.J.Gastroenterol., vol. 102, no. 4, pp. 803-813.

Wang DR & Tang D (2008), Hypermethylated SFRP2 gene in fecal DNA is a high potential biomarker for colorectal cancer noninvasive screening, World J.Gastroenterol., vol. 14, no. 4, pp. 524-531.

Welch CL & Young DS (1983), Spectrophotometry of occult blood in feces, Clin.Chem., vol. 29, no. 12, pp. 2022- 2025.

Wilson JMG & Jungner YG (1968), Principles and Practice of Screening for Disease WHO, Geneva, Switzerland, Report no. 22.

Wong BC, Wong WM, Cheung KL, Tong TS, Rozen P, Young GP, Chu KW, Ho J, Law WL, Tung HM, Lai KC, Hu WH, Chan CK & Lam SK (2003), A sensitive guaiac faecal occult blood test is less useful than an immunochemical test for colorectal cancer screening in a Chinese population, Aliment.Pharmacol.Ther., vol. 18, no. 9, pp. 941-946.

Young GP & Cole S (2007), New stool screening tests for colorectal cancer, Digestion, vol. 76, no. 1, pp. 26-33.

Young GP, Sinatra MA & St John DJ (1996), Influence of delay in stool sampling on fecal occult blood test sensitivity, Clin.Chem., vol. 42, no. 7, pp. 1107-1108.

Young GP, St John DJ, Cole SR, Bielecki BE, Pizzey C, Sinatra MA, Polglase AL, Cadd B & Morcom J (2003), Prescreening evaluation of a brush-based faecal immunochemical test for haemoglobin, J.Med.Screen., vol. 10, no. 3, pp. 123-128.

Young GP, St John DJ, Winawer SJ & Rozen P (2002), Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report, Am.J.Gastroenterol., vol. 97, no. 10, pp. 2499-2507.

Zappa M, Castiglione G, Paci E, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, Crocetti E & Ciatto S (2001), Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the District of Florence experience, Int.J.Cancer, vol. 92, no. 1, pp. 151-154.

Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, Grazzini G, Rubeca T, Bonanomi AG, Confortini M, Paci E & Castiglione G (2007), Gastric cancer after positive screening faecal occult blood testing and negative assessment, Dig.Liver Dis., vol. 39, no. 4, pp. 321-326.

Zhou L, Yu H & Zheng S (1999), [The value of "occult blood bead" in detection of upper digestive tract disorders with bleeding], Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi., vol. 21, no. 1, pp. 48-50.

Zorzi M, Falcini F, Fedato C, Grazzini G, de' Bianchi PS, Senore C, Vettorazzi M, Visioli C & Zappa M (2008), Screening for colorectal cancer in Italy: 2006 survey, Epidemiol.Prev., vol. 32, no. 2 Suppl 1, pp. 55-68.

5 Osiguranje kvalitete u endoskopiji kod ranog otkrivanja i liječenja raka debelog crijeva

Autori

Roland Valori
Jean-Francois Rey
Wendy Atkin
Michael Bretthauer
Carlo Senore
Geir Hoff
Ernst Kuipers
Lutz Altenhofen
René Lambert
Giorgio Minoli

Autori

Roland Valori
Jean-Francois Rey
Wendy Atkin
Michael Bretthauer
Carlo Senore
Geir Hoff
Ernst Kuipers
Lutz Altenhofen
René Lambert
Giorgio Minoli

Suradnici
Engleski pilot probira na rak debelog crijeva (vidi ispod)
Marcis Leja, Latvija

Recenzenti
Lars Aabakken, Norveška
Linda Rabeneck, Kanada
Jaroslaw Regula, Poljska

Zahvale
Zahvaljujemo na doprinosu kolegama koji su sudjelovali Engleskom pilotu probira na rak debelog crijeva i koji su revidirali nacrt smjernica i provjerili njihovu primjenjivost u kontekstu Ujedinjenog Kraljevstva.

Zahvaljujemo na komentarima i prijedlozima dobivenim tijekom konzultacija Europske mreže za borbu protiv raka.

Vodeći principi za endoskopsku uslugu kod probira na rak debelog crijeva

1. Osobe koje se podvrgavaju endoskopskom pregledu debelog crijeva, bilo da je to radi primarnog probira, procjene nepravilnosti nađenih prilikom probira, obrade simptoma bolesti probavne cijevi ili praćenja nakon prethodne polipektomije, trebali bi imati što bolje iskustvo koje bi ih potaklo da podupiru probir, procjenu i nadzor prikladne kvalitete među svojim prijateljima, obitelji i kolegama.
2. Pružanje usluge mora u obzir uzeti mjesto endoskopičara i javnog zdravstva u pojedinoj sredini kako bi osiguralo da je iskustvo usluge visoke kvalitete, sigurno i učinkovito te usmjereno na pacijenta.
3. Pružanje probira bi trebalo u obzir uzeti i povijesni razvoj unutar različitih lokalni i kulturnih konteksta.
4. Pružanje primarnog endoskopskog probira manje je kompleksno nego dodatna kolonoskopija (osoba koje su na probiru imale pozitivan nalaz) primarno stoga što je kod primarnog endoskopskog probira niža učestalost visoko rizičnih lezija.
5. Uvođenje probira ne smije ometati pružanje endoskopije za ostale, simptomatske bolesnike.
6. Endoskopija u okviru probira i dijagnostička, kod simptomatskih bolesnika trebale bi postići iste minimalne razine kvalitete i sigurnosti.
7. Kada je god moguće, osiguranje kvalitete potrebno za probir trebalo bi unaprijediti kvalitetu endoskopije kod simptomatskih bolesnika i onih koji iz drugih razloga trebaju endoskopiju.
8. Probir i dijagnoza prikladne kvalitete zahtijevaju multidisciplinarni pristup dijagnozi i zbrinjavanju lezija koje se otkriju tijekom endoskopije.

Preporuke[1]

Planiranje i smještaj endoskopskih usluga

5.1 Kada provodimo primarni endoskopski probir na velikom broju sudionika, valja razmotriti da usluge budu smještene na lokacijama koje su dostupne bolesnicima **(VI - B)**.[Dio 5.1.4]

5.2 Usluge probira valja smjestiti u blizini kliničkih ustanova (**VI - C**).[Dio 5.1.2]

5.3 Kod planiranja usluga probira u obzir bi trebalo uzeti učestalost visokorizičnih lezija u populaciji koja pristupa probiru te kompetencije i opremu potrebnu da se ovakve lezije u potpunosti i sigurno uklone **(III - B).**[Dio 5.1.]2

5.4 Stopu upućivanja na kirurško odstranjivanje lezija treba podvrći vanjskom ocjenjivanju **(VI - B)**.[Dio 5.1.2]

5.5 Klinički voditelji probira trebaju tražiti zadovoljenje uvjeta uspješnog endoskopskog probira: djelatnici s potrebnim kompetencijama, dostatna oprema za provođenje endoskopskog probira i učinkovito zbrinjavanje neželjenih posljedica **(VI - A).**[Dio 5.1.2]

5.6 Prije početka probira valja procijeniti potrebe za opremom i edukacijom **(VI - A)**.[Dio 5.1.2]

5.7 Utjecaj potraživanja za probirom na vrijeme čekanja bolesnika koji imaju simptome, trebalo bi ocijeniti kako bi se osiguralo dovoljno planiranih novih kapaciteta da bi se izbjegla neprikladno duga čekanja za bolesnike sa simptomima **(VI - A)**.[Dio 5.1.5]

5.8 Bilo koja usluga probira, bez obzira na okruženje trebala bi napraviti procjenu rizika neželjenih posljedica i razviti kapacitete za odgovor na hitne situacije **(VI - A).**[Dio 5.1.8]

Infrastruktura i oprema

5.9 Infrastruktura jedinice za endoskopiju mora uključivati prostore za procjenu prije započinjanja postupka te oporavka te mora biti osmišljena tako da omogući dobar protok bolesnika kako bi se postigla maksimalna učinkovitost **(VI - B)**.[Dio 5.1.6]

5.10 Okruženje mora omogućiti dovoljno privatnosti kako bi se sačuvalo dostojanstvo bolesnika **(VI - B)**.[Dio 5.1.6; 5.3.6]

5.11 Količina opreme trebala bi odgovarati potraživanjima za uslugom kako bi se postigla maksimalna učinkovitost i izbjegle odgode bolesnika **(VI - B).**[Dio 5.4.3]

---

[1] **Dio** (u eksponentu) navedena nakon svake preporuke na popisu upućuje čitatelja na dio/dijelove Smjernica koji se odnosi na određenu preporuku.
Prep (u eksponentu) navedena tijekom poglavlja odnosi se na broj preporuke o kojoj je riječ u prethodnom tekstu.

5.12 Video endoskopija s mogućnošću primjene boja za bolji prikaz sluznice, potrebna je za detekciju i procjenu visokorizičnih kolorektalnih lezija **(III – B)**.[Dio 5.4.3]

5.13 Treba postojati prikladna zaliha potrošnog materijala potrebnog za endoskopske intervencije koje se provode unutar jedinice **(VI - B).**[Dio 5.4.3]

5.14 Treba usvojiti nacionalni konsenzus o uporabi materijala koji se mogu ponovno koristiti **(VI - B).**[Dio 5.4.3]

5.15 Pravilno održavana oprema za reanimaciju trebala bi biti dostupna u prostoriji u kojoj se provodi endoskopija kao i u prostoru za oporavak bolesnika **(VI - B).**[Dio 5.4.3; 5.5.2]

5.16 Održavanje opreme treba provoditi kompetentno osoblje **(V - A).**[Dio 5.4.3]

5.17 Treba postojati redovna revizija funkcioniranja i čišćenja svih endoskopa, sukladno nacionalnim ili paneuropskim smjernicama koje sadrže prihvaćene, objavljene preporuke i standarde **(VI - B).**[Dio 5.4.3]

5.18 Rezultati revizije trebali bi u svako doba biti dostupni u endoskopskoj jedinici **(VI - A).** [Dio 5.4.3]

Priprema bolesnika i postoperativno liječenje/rehabilitacija

5.19 Dodatna kolonoskopija nakon pozitivnog probira (bilo kojeg modaliteta) trebala bi biti dogovorena unutar 31 dan od upućivanja (prihvatljivo >90%, poželjno >95%). (Vidi također Pogl. 3, Prep. 3.16). **(VI - B)**.[Dio5.3.5; 3.3.4]

5.20 U svakoj endoskopskoj jednici prije svake kolonoskopije potrebna je evaluacija koja uključuje prikupljanje podataka relevantnih za provedbu postupka. Potrebno je vođenje prikladne dokumentacije i procesi koji će biti spremni poduprijeti i pratiti ovakav pristup (Vidi također Pogl. 10, Prep. 10.28) **(III - B)**.[Dio 5.3.2; 10.4.3]

5.21 Priprema crijeva za probir fleksibilnom sigmoidoskopijom trebala bi uključivati jedan postupak, ili klistir ili oralnu pripremu **(II)**. Čini se da je jedan klistir koji bolesnik uzima kod kuće preferirana opcija, no kulturalne čimbenike također valja uzeti u obzir, te stoga treba ocijeniti preferencije bolesnika (Vidi također Pogl. 2, Prep. 2.20) **(II - B).**[Dio. 5.3.3]

5.22 Do danas se niti jedna tehnika priprema crijeva za kolonoskopiju nije dokazala kao dosljedno superiornija nad drugima **(I)** iako se natrijev fosfat možda bolje podnosi te se pokazalo da se postižu bolji rezultati kada se priprema crijeva provodi u dva koraka (večer prije i ujutro prije provedbe postupka) **(II)**. Stoga se preporučuje postojanje protokola čišćenja za kolonoskopiju čiju učinkovitost treba kontinuirano pratiti. **(VI - A).**[Dio 5.3.3]

5.23 Nekoliko dobavljača pripravaka za pripremu crijeva u blizini ciljne populacije trebalo bi biti dostupno ukoliko se od bolesnika traži da se za nabavku pripravka za pripremu crijeva obrati

zdravstvenim ustanovama ili ustanovama u zajednici. Jasne i jednostavne upute trebale bi biti priložene uz pripravak. Za probir fleksibilnom sigmoidoskopijom organizacijske opcije trebale bi uključivati mogućnost primjene klistira u endoskopskoj jedinici (vidi Pogl. 2, Prep. 2.21) **(VI - B).**[Dio 5.3.3]

5.24 Otopina za čišćenje koja sadrži mannitol ili druge malapsorbirane ugljikohidrate (npr. sorbitol) mora se izbjegavati kod pripreme kolona zbog rizika od eksplozije kod primjene elektrokautera **(III - A).**[Dio 5.4.4]

5.25 Endoskopske službe moraju imati politike koje vode postupak pristanka, uključujući politiku o povlačenju pristanka prije ili tijekom postupka endoskopije (vidi također Pogl. 10, Prep. 10.29) **(VI - B).**[Dio 5.3.1; 10.4.3]

5.26 Prije napuštanja endoskopske jedinice bolesnicima treba dati usmeno objašnjenje nalaza postupka; također im treba uručiti pismene informacije koje podupiru usmeno objašnjenje (vidi također Pogl. 10, Prep. 10.30) **(VI - A).**[Dio 5.5.3; 10.4.3]

5.27 Ishod probirnih pregleda trebao bi biti priopćen liječniku primarne zdravstvene skrbi (ili njegovom ekvivalentu) tako da postane dio bolesnikova liječničkog kartona (vidi također Pogl. 10. Prep. 10.31) **(VI - B)**.[Dio 5.5.5; 10.4.3]

5.28 Trebali bi postojati unaprijed definirani klinički putevi za pojedince za koje je utvrđeno da je potrebna daljnja intervencija radi karcinoma, uključujući pT1 karcinome, nepotpuno uklonjene lezije i lezije koje je teško ukloniti; također kao i za nepotpune preglede; pojedince kojima je potreban daljnji nadzor. (vidi Dio. 5.4.4 i Pogl. 8, Dio. 8.3.6 i Pogl. 9). Dodatno moraju postojati sigurnosni mehanizmi kojima bi se osiguralo da se ove intervencije zaista provedu **(I - B)**.[Dio 5.5.5]

Endoskopska tehnika

5.29 Trebao bi postojati lokalni konsenzus o primjeni sedacije u endoskopiji kako bi se postigla optimalna doza sedativa i potpora pacijentu u cilju maksimalne tolerancije endoskopskog zahvata, a rizik od komplikacija sveo na najmanju moguću mjeru **(I - B).**[Dio 5.4.4]

5.30 Budući da nema jasne dobrobiti od jednog određenog pristupa (I), iz praktičnih razloga preporučuje se da politika o uporabi sedativa bude usvojena sukladno protokolima temeljenim na nacionalnim ili paneuropskim smjernicama, te se u obzir moraju uzeti povijesni kontekst, učinak na iskustvo bolesnika i troškovi **(I - B)**.[Dio 5.1.3]

5.31 Insuflacija ugljikovim dioksidom preporučena je kod kolonoskopskih postupaka **(I - A).**[Dio 5.4.4]

5.32 Insuflaciju ugljikovim dioksidom valja izbjegavati kod bolesnika s COPD, poznatom retencijom CO2 te smanjenom funkcijom pluća **(VI - A)**.[Dio 5.4.4]

5.33 Uporaba tehnologije magnetoskopskog endoskopskog oslikavanja (MEI) može se razmotriti za bolesnike kod kojih je potrebno provesti kolonoskopiju posebice kada se koriste niske doze sedativa ili kada se on uopće ne koristi **(II - B)**.[Dio 5.4.2]

5.34 Uporaba kolonoskopa varijabilne savitljivosti preporučuje se za probirnu kolonoskopiju **(I - B)**.[Dio 5.4.2]

5.35 Kako bismo postigli visokokvalitetne kolonskopske preglede, nužno je provesti potpunu intubaciju kolona i pažljivo pregledati mukozu tijekom izvlačenja **(I - A)**.[Dio 5.4.5.1]

5.36 Ukoliko je endoskopičar u dilemi je li kadar ukloniti visokorizičnu leziju, lezija mora biti dokumentirana te ukoliko je potrebno, označena tetovažom. Pacijent bi potom trebao biti upućen u ustanovu u kojoj će leziju ukloniti endoskopski ili kirurški **(VI - A)**.[Dio 5.1.2]

Iskustvo endoskopičara i unaprjeđenje kvalitete

5.37 Preporučuje se bilježiti godišnji broj postupaka koje provede endoskopičar kako bi se osigurala dostatna veličina uzorka za ključne pokazatelje provedbe **(III - A)**.[Dio5.4.5.1]

5.38 Svaki endoskopičar koji sudjeluje u programu ranog otkivanja raka debelog crijeva trebao bi godišnje napraviti najmanje 300 postupaka kako bi se osigurala dostatna veličina uzorka za kompetentno procjenjivanje. Veći broj provedenih postupaka je poželjan **(III - B)**.[Dio 5.4.5.1]

5.39 Usluge valja planirati na način da svaki pojedini endoskopičar postigne željenu količinu postupaka (> 300 godišnje) **(III - B).**[Dio 5.1.2; 5.4.5.1]

5.40 Za potrebe vanjskog ocjenjivanja trebala bi postojati foto dokumentacija obavljenog postupka, po mogućnosti panoramska snimka ileocekalnog zaliska i cekuma ili odgovarajuća slika video snimke **(VI - A).**[Dio 5.4.5.1]

5.41 Stopa intubacije cekuma trebala bi biti primarni pokazatelj kvalitete kolonoskopije. Prihvatljivi standard je > 90%; > 95% je poželjno (vidi također Pogl. 3, Prep. 3.11) **(III - A)**.[Dio5.4.5.1; 3.3.2; 3.3.3]

5.42 Trebala bi postojati dokumentacija i revizija razloga neuspjelog završetka postupka **(III - B)**.[Dio 5.4.5.1]

5.43 Programi probira trebali bi usvojiti minimalne ishode kojima će se utvrditi kvaliteta pregleda sluznice debelog crijeva **(VI - A).**[Dio 5.4.5.1]

5.44 Preporučuje se da se neplaniran primitak u bolnicu istog dana kada je obavljen endoskopski postupak smatra ključnom neželjenom posljedicom. Razloge hospitalizacije valja zabilježiti **(III - A)**.[Dio5.4.5.2]

5.45 Za endoskopske usluge trebaju postojati postupci kojima će se identificirati i bilježiti neželjene posljedice koje se jave nakon što bolesnik napusti endoskopsku jedinicu **(VI - B)**.[Dio 5.4.5.2]

5.46 U okviru svih programa probira trebaju postojati postupci praćenja, vanjskog ocjenjivanja, revizije i djelovanja sukladno ključnim ishodima mjerljivih vanjskim ocjenjivanjem i pokazateljima kvalitete **(III - A)**.[Dio 5.2]

5.47 Svi endoskopičari i centri u kojima se provodi endoskopija trebali bi sudjelovati u kontinuiranom programu unaprjeđenja kvalitete, uključujući praćenje (tracking) pokazatelja kvalitete i sigurnosti za pojedine endoskopičare. Ovo bi trebalo uključivati akcijske planove kako za endoskopičare tako i za druge djelatnike, kako bi se mogli rješavati problemi suboptimalne kvalitete **(VI - A)**.[Dio 5.1.7]

Smjernice i postupci

5.48 Politika i postupci dekontaminacije trebali bi biti u skladu s nacionalnim ili paneuropskim smjernicama i sadržavati prihvaćene, objavljene preporuke i standarde. Smjernice bi trebale biti dostupne na odjelu za endoskopiju te ih valja redovito ažurirati **(VI - A)**.[Dio 5.4.1]

5.49 Postupke dekontaminacije treba podvrći vanjskoj ocjeni sukladno definiranim pokazateljima **(VI - A).**[Dio 5.4.1]

5.50 Jedinica za endoskopiju trebala bi sastaviti i redovito revidirati kliničke smjernice, politike i postupke uzimajući u obzir relevantne nacionalne ili paneuropske smjernice **(VI - B).**[Dio 5.6]

5.1 Učinak načina probira na pružanje endoskopskih usluga za rano otkrivanja raka

5.1.1 Kliničko okruženje

Kolonoskopija je preporučeni dodatni test u osoba čiji su nalazi drugih metoda probira na KRK bili pozitivni (TOKS, fleksibilna sigmoidoskopija (FS), te također u eksperimentalnim studijama za ocjenu potencijalnih metoda probira (npr. fekalni DNK markeri i CT kolonografija). Visokokvalitetna endoskopija (kolonoskopija i fleksibilna sigmoidoskopija (FS)) se u nekim državama članicama koristi kao probirni alat za kolorektalni karcinom. Učestalost uporabe endoskopije kao primarne probirne metode bit će puno viša nego učestalost endoskopije koja se koristi kao dodatna pretraga drugog probirnog testa. Stoga će se naziv „probirna endoskopija većeg obujma“ koristiti za endoskopiju u smislu primarnog probirnog testa, a izraz „probirna endoskopija manjeg obujma“ koristit će se da bi opisao dodatnu kolonoskopiju učinjenu tijekom probira. Međutim, prepoznato je da ukoliko je stopa pozitivnosti kod TOKS programa probira velika, bit će generiran i velik broj kolonoskopija. Ključna praktična razlika kolonoskopija velikog i malog obujma u kontekstu probira je vjerojatnost identifikacije visokorizičnih lezija i njihove prirode (vidi ispod).

Okruženje u kojem će se provoditi endoskopski postupak bit će određeno:

- Smjernicama kvalitete i sigurnosti u endoskopiji;
- potrebom za uporabom sedativa;
- čimbenicima vezanim uz pacijente;
- mogućem učinku na usluge koje se nude pacijentima sa simptomima;
- infrastrukturom i učinkovitošću;
- kompetencijama djelatnika i opreme; te
- dostupnošću pomoćnih službi.

5.1.2 Kvaliteta i sigurnost

Dijagnostički postupci, kako fleksibilna sigmoidoskopija tako i kolonoskopija, mogu se sigurno obavljati u različitim kliničkim okruženjima. Kada pružamo usluge za provedbu ranog otkrivanja raka debelog crijeva, ključno razmatranje je koji su nam prostorni uvjeti, oprema, kompetencije te pomoćne službe potrebni pri ruci kada se jave komplikacije. Bilo bi primjerice neprikladno ukloniti veliku, kompliciranu leziju visokog rizika ukoliko se kolonoskopičar tek rijetko susreće s takvim lezijama (kao što je slučaj kod probira visokog obujma populacije niskog rizika) ili ukoliko se postupak provodi na udaljenoj lokaciji.

Okruženje u kojem se uvodi probir (ili dodatna kolonoskopija) bit će određeno sposobnošću provedbe visokokvalitetne endoskopije (definirano kasnije) te vjerojatnošću otkrivanja visokorizične lezije koju je teško u potpunosti sigurno ukloniti. Ukoliko postoji dilema oko uklanjanja lezije, u potpunosti je prikladno da je kolonoskopičar ostavi (dokumentira i označi tetoviranjem) te pacijenta uputi ili dalje na endoskopiju ili u nekim slučajevima na kirurško uklanjanje.

Kolonoskopičar treba procijeniti da li je kompetentan ukloniti leziju i da li je sigurno uklanjati leziju u određenom okruženju. Na temelju dobre prakse preporučuje se da u slučaju dvojbi, leziju valja prikladno dokumentirati te bolesnika uputiti na uklanjanje lezije u drugu ustanovu **(VI - A).**[Prep 5.36]
Stoga, kada razmatramo gdje ćemo smjestiti endoskopske usluge, pružatelj usluge treba biti svjestan koliko će često trebati upućivati bolesnika u drugu ustanovu. Ukoliko se očekuje da će upućivanje u drugu ustanovu biti česta pojava (možda > 1% bolesnika), u tom slučaju bolje je razmotriti da se usluga kolonoskopskog probira smjesti na mjesto gdje kompetencije dostupnih endoskopičara omogućuju manji broj upućivanja u drugu ustanovu.

Kako bismo pomogli u planiranju lokacije endoskopskih usluga probira, predlažu se sljedeće razine kompetencija.

- **Razina 0:** Operater ne uklanja lezije, upućuje sve bolesnike s bilo kojom detektiranom lezijom. Operater će biti kadar napraviti biopsiju lezije, a patološki materijal utjecat će na odluku o daljnjem upućivanju. Osnovna razina kompetencije za dijagnostičku FS, ali nije preporučeno za probirnu FS.
- **Razina 1:** Uklanjanje lezija <10mm promjera pri FS. Logička podloga: veće lezije indicirat će potrebu za kolonoskopijom te ih je moguće ukloniti kada se napravi kolonoskopija. Tkivo je potrebno uzeti od manjih lezija kako bi se odlučilo je li potrebna kolonoskopija. Stoga bilo koja osoba koja provodi FS probir treba imati ovu razinu kompetencije.
- **Razina 2:** Uklanjanje polipoidnih lezija i sesilnih lezija <25 mm pod uvjetom da je pristupačnost dobra. Svi kolonoskopičari bi trebali imati ove kompetencije.
- **Razina 3:** Uklanjanje manjih ravnih lezija (<20mm) koje su prikladne za endoskopsku terapiju, veće sesilne i polipoidne lezije, manje, teže pristupačne lezije. Neke lošije pristupačne ravne lezije <20mm mogle bi biti neprikladne za ovu razinu. Bilo koja osoba koja provodi kolonoskopiju uslijed pozitivnog TOKS u okviru programa probira trebala bi imati ovu razinu kompetencije.
- **Razina 4:** Uklanjanje velikih ravnih lezija ili drugih zahtjevnih polipoidnih lezija koje je također moguće liječiti kirurški. Ovo je tip lezije koji ne bi bio uklonjen pri prvoj kolonoskopiji radi vremenskog ograničenja, ukoliko je primjenjivo, ili iz razloga što s bolesnikom valja raspraviti kiruršku mogućnost. Ukoliko bolesnik/ica odabere endoskopsko liječenje tada ga/ju treba uputiti k endoskopičaru s kompetencijama četvrte razine. Ova razina kompetencija očekuje se od tek malog broja kolonoskopičara u regiji.

U kontekstu probira i dijagnostike raka debelog crijeva u Europi, jedinice koje pružaju kompetencije isključivo razine 0 se ne preporučuju jer će se tražiti nepotrebni endoskopski postupci za uklanjanje manjih lezija koje bi se mogle ukloniti inicijalnom FS. Nadalje, mogu se poticati nepotrebne kolonoskopije u nedostatku histopatološke evaluacije malih lezija koje su ostavljene tijekom inicijalne FS.

Razina kompetencije provedbe visokokvalitetne endoskopije i uklanjanja visoko rizičnih lezija također ovisi o kompetencijama tima potpore i dostupne opreme: visoko kompetentnom endoskopičaru potreban je jednako kompetentan tim djelatnika potpore i prikladna oprema i materijal kako bi mogao provesti postupak i riješiti bilo koje probleme koji se mogu pojaviti (kao što su kopče kod nekontroliranog krvarenja).

Prepoznato je da trenutno ne postoji metodologija koja bi pouzdano mogla prepoznati tko je dosegao predložene razine kompetencije. Stoga, do dostupnosti procesa procjene kompetencija kliničko vodstvo usluga bit će zadovoljno ukoliko:

- stručnjaci imaju potrebne kompetencije;
- jedinica ima potrebnu opremu; i
- u slučaju neželjenih posljedica bit će moguće zbrinuti bolesnika lokalno ili sigurno prebaciti bolesnika u drugu instituciju koja posjeduje stručnost, prostore i opremu kako bi zbrinula bolesnika.

Revizija sposobnosti može identificirati nedostatke koje je moguće riješiti daljnjom edukacijom ili investicijama (referenca na Pogl. 6). Ovakva edukacija i investicija trebala bi se dogoditi prije početka probira.

Preporučuje se da:

- usluge probira budu dostupne u blizini kliničkih usluga **(VI - C).**[Prep 5.2]
- planiranje usluga probira u obzir uzme učestalost visokorizičnih lezija u populaciji kod koje se provodi probir te kompetencije i opremu koji su potrebni kako bi se ove lezije sigurno i stručno uklonile **(III - B).**[Prep 5.3]
- usluge treba planirati tako da pojedini endoskopičari postignu željeni broj provedenih postupaka kako bi se održala visoka kompetencija (> 300/godišnje, vidi Dio 5.4.5.1) **(III – B).** [Prep 5.39]
- Kliničko vodstvo usluga probira treba težiti tome da djelatnici imaju potrebne kompetencije, da je oprema dostatna kako bi se obavljali postupci probira te da se učinkovito mogu zbrinuti ozbiljne neželjene posljedice **(VI – A).** [Prep 5.5]
- revizija opreme i potreba za edukacijom trebala bi biti provedena prije nego što se započne s probirom **(VI – A).** [Prep 5.6]
- stopa upućivanja na eksciziju visokorizičnih lezija bude ishod koji je moguće mjeriti vanjskim ocjenjivanjem **(VI – B).** [Prep 5.4]

5.1.3 Potreba za davanjem sedativa

Uporaba sedativa za endoskopske postupke donjeg gastrointestinalnog sustava varira među europskim zemljama. Mogu se razaznati tri uzorka:

- povremena uporaba sedativa,
- učestala uporaba svjesne sedacije opijatima i benzodiazepinima; te
- gotovo isključiva uporaba duboke sedacije propofolom ili opća anestezija.

Ova varijacija sugerira da ne postoji savršen pristup te naglašava potrebu da se u obzir uzmu povijesne i kulturne razlike kod provođenja probirne endoskopije. Pregled dobrobiti i rizika sedacije nije pokazao jasnu prednost određenog pristupa: svjesnom sedacijom vrlo su zadovoljni i liječnik i bolesnik, a rizik od ozbiljnih neželjenih pojava je nizak kod svih trenutno dostupnih agensa (McQuaid i Laine 2008.).

Rizik od neželjenih kardiorespiratornih događaja manji je ukoliko se pacijentu ne daje sedacija (Eckhardt i sur. 1999.; Rex, Imperiale i Portisch 1999.; Lieberman i sur. 2000.; Rex 2000b). Ukoliko se ne koristi sedacija, nema potrebe za opremom koja se koristi za praćenje bolesnika. Stoga se endoskopija bez sedacije može provoditi u udaljenim područjima, a potrebni su i manji troškovi za uvođenje probira. S druge strane, ukoliko se ne nudi sedacija, pacijent mora prihvatiti veću šansu neprihvatljive nelagode kod endoskopije, a endoskopičar manju šansu potpune provedbe postupka radi nelagode pacijenta. Ovi nedostaci mogu utjecati na odaziv te imaju učinak na probir: potencijalni sudionici probira zabrinuti su za nelagodnost koja je povezana sa samom edoskopskom pretragom, a nedovršenim postupcima mogla bi promaći važna patologija.

U većini okolnosti moguće je da endoskopičar primijeni svjesnu sedaciju, međutim u nekim europskim zemljama primjena propofola zahtijeva prisutnost anesteziologa. Stoga će troškovi pružanja sedacije varirati među pojedinim zemljama, ovisno o tome da li je potrebna prisutost anesteziologa kod davanja propofola. Kvaliteta i sigurnost različitih pristupa revidirana je kasnije u ovom poglavlju.

Budući da nema jasnih dobrobiti od određenog pristupa (I), iz praktičnih razloga, preporučuje se da smjernice o uporabi sedativa budu usvojene sukladno protokolima temeljenim na nacionalnim ili paneuropskim smjernicama, te se u obzir uzmu povijesni kontekst, učinak na iskustvo bolesnika i troškovi **(I - B).**[Prep 5.30]

5.1.4 Razmatranja vezana uz bolesnike

Bolesnici općenito preferiraju usluge koje se nalaze blizu mjesta stanovanja te su lako dostupne. Iz ovog razloga, probirnu endoskopiju većeg obujma najbolje je smjestiti bliže populaciji na koju je probir usmjeren. Za razliku od toga, razine kompetencije 3 i 4 za uklanjanje visokorizičnih lezija, vjerojatno će biti ponuđene na razini okruga, odnosno regije. Ovdje su prioriteti prostor, oprema i stručnost, a ne blizina.

Kada provodimo probirnu endoskopiju većeg obujma, pri smještaju usluga valja razmotriti lokacije koje najviše idu na ruku bolesnicima, kako bi se maksimalno uključili u probir **(VI - B)**.[Prep 5.1]

5.1.5 Mogući destabilizirajući učinak na usluge koje se pružaju bolesnicima sa simptomima

Neplanirano uvođenje probirne endoskopije (na bilo kojoj razini) stvara dodatno opterećenje te može dovesti do ugrožavanja pružanja usluga osobama sa simtpomima. Stoga, ukoliko se uz usluge koje se pružaju osobama sa simtomima uvodi i endoskopski probir, valja se pobrinuti da ima dovoljno novih kapaciteta.

Potrebno je provesti procjenu učinka potražnje probira na vrijeme čekanja bolesnika sa simptomima kako bismo se uvjerili da je planirano dovoljno novih kapaciteta tako da probir ne produljuje vrijeme čekanja bolesnika sa simptomima **(VI - A).**[Prep 5.7]

5.1.6 Infrastruktura i učinkovitost

Infrastrukturne potrebe za probirnu endoskopiju većeg obujma trebat će zbrinuti velik broj pretpostavljeno zdravih osoba. Probirna endoskopija većeg obujma zahtijeva učinkovit sustav rezervacija, procjene i postupka oporavka koji moraju funkcionirati učinkovito kako ne bi dolazilo do kompromitiranja bolesnikovog iskustva vezanog za postupak probira. Stoga je, možda prednost probirne aktivnosti većeg obujma, odvojiti od rutinske kliničke endoskopije i dodatne endoskopije osoba čiji je probirni test bio pozitivan.

Samo po sebi je vidljivo da infrastruktura mora biti adekvatna. Mora uključivati prostore i opremu za pripremni postupak, procjenu i oporavak te mora biti dizajnirana da omogući dobar protok bolesnika kako bi se postigla maksimalna učinkovitost **(VI - B)**. **Prep 5.9** Uz ovo, prikladno okruženje održat će privatnost i dostojanstvo bolesnika **(VI – B).** **Prep 5.10**

5.1.7 Kompetencije endoskopičara i pomoćnog osoblja

Endoskopičar i pomoćno osoblje koje pruža usluge endoskopskog probira moraju biti kompetentni za pružanje visokokvalitetne FS ili kolonoskopije kako bi se postiglo zadovoljstvo bolesnika i svi potrebni standardi kvalitete i sigurnosti (vidi Dio 5.4.5 i Pogl. 6).

Ključni je zahtjev osiguranja kvalitete, da svi endoskopičari i centri koji provode endoskopiju, moraju sudjelovati u programu kontinuiranog unaprjeđenja kvalitete, uključujući individualno praćenje pokazatelja kvalitete i sigurnosti. Ovo uključuje planove upravljanja za endoskopičare i pomoćno osoblje kojima se rješavaju problemi suboptimalne kvalitete **(VI – A).** **Prep 5.47**

5.1.8 Pomoćne službe

Vrlo rijetko će biti potrebna hospitalizacija kod osobe koja se podvrgla primarnom probirnom postupku te nije potrebno u blizini imati medicinsku potporu za ovu svrhu. Međutim, kod pružanja usluga endoskopije u udaljenim područjima potrebno je imati stroge smjernice i postupke kako bi se omogućila učinkovita reanimacija bolesnika te kako bi ih se brzo i sigurno moglo prevesti u bolnicu u kojoj su dostupne kirurške usluge. Temeljem ovoga, preporučuje se, da bilo koja usluga probira bez obzira na okruženje, mora napraviti procjenu rizika te razviti mogućnost odgovora na hitne slučajeve **(VI –A)**. **Prep 5.8**

5.1.9 Zaključak

Iako ne postoje apsolutno točne preporuke, možemo zagovarati pružanje usluga endoskopskog probira većeg obujma van tradicionalnog bolničkog okruženja kako bismo time poboljšali iskustvo bolesnika i smanjili troškove zdravstvenom sustavu i društvu. Za razliku od toga, procjena rizika ukazuje da je kolonoskopija napravljena nakon pozitivnog TOKS ili pozitivne FS kompleksniji postupak povezan s većim rizicima te bi ju stoga trebalo provoditi u akutnom bolničkom okruženju.

5.2 Vanjsko ocjenjivanje i unaprjeđenje kvalitete

Ovaj dio predlaže da endoskopske jedinice prate ključne ishode kako bi na taj način osigurale pružanje visokokvalitetnih i sigurnih usluga te kako bi identificirale područja u kojima je potreban napredak. Za ovakve ishode koristimo dva naziva: ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem i pokazatelji kvalitete. Ishod mjerljiv vanjskim ocjenjivanjem odnosi se na ishod koji bi trebao biti mjeren, ali za koji ne postoji baza dokaza koja bi preporučila standard, kao što je primjerice ugodnost endoskopskog postupka. Pokazatelj kvalitete je ishod za koji postoji dostatna baza dokaza koja može preporučiti standard, primjerice stopa intubacije cekuma.

Očekuje se da će neki ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem postati pokazatelji kvalitete kako se baza dokaza unaprjeđuje, te da će standardi pokazatelja kvalitete rasti kako se standardi unaprjeđuju.

Na temelju ovoga, preporučuje se da svi programi probira imaju definirane postupke za praćenje, vanjsko ocjenjivanje, reviziju i djelovanje na temelju ključnih ishoda mjerljivih vanjskim ocjenjivanjem i pokazatelja kvalitete u sljedećim područjima (vidi također Dodatak 5.1 i 5.2 te Poglavlje 3) **(III – A).** [Prep 5.46]

- kvaliteta;
- sigurnost; i
- povratne informacije bolesnika

5.3 Prije postupka

Početak bolesnikova putovanja

Dio 5.3 i sljedeći dijelovi slijede putovanje bolesnika od pozivanja do otpuštanja iz endoskopske usluge.

5.3.1 Informiranje i pristanak bolesnika

Informiranje bolesnika uključuje davanje podataka o endoskopskom postupku: razlog provedbe postupka, što postupak uključuje, pripremu za postupak te rizike. Pacijentu/ici treba reći što može očekivati nakon postupka (uključujući kontakt u hitnom slučaju) i kakav je plan skrbi nakon provedbe postupka. Pacijenta valja informirati o mogućnosti sedacije i kako ona može utjecati na percepciju postupka te s njom povezane restrikcije povratka kući. Postoje stanovite, male razlike u pristupu tijekom dobivanja pristanka, između probirnog testa te testa napravljenog nakon pozitivnog probirnog testa kao što je FS ili TOKS, i one su detaljnije objašnjene u poglavlju 10.

Proces pristanka uključuje objašnjenje postupka, potencijalne dobrobiti i rizike te moguće posljedice. Pristanak na endoskopiju počinje preporukom obavljanja pregleda, a završava kada je postupak obavljen. Pojedincu se mora dati mogućnost povlačenja pristanka u bilo kojem trenutku tijekom provedbe postupka.

Dobra je klinička praska endoskopske jedinice da prihvaćaju postupak dobivanja pristanka, uključujući i davanje mogućnosti povlačenja pristanka netom prije ili tijekom endoskopskog postupka **(VI - B)**.[Prep 5.25]

Ključni elementi informiranja bolesnika za endoskopiju uključuju:

- razmatranja vezana uz lijekove koje bolesnik trenutno uzima, uključujući antikoagulanse i agense protiv agregacije trombocita;
- razmatranja vezana uz prethodne bolesti;
- dobrobiti testa;
- kako se pripremiti za postupak (uključujući čišćenje crijeva);
- prirodu postupka i što on uključuje;
- moguće neželjene posljedice, uključujući nelagodu i komplikacije;
- kakvu potporu bolesnik može trebati nakon provedbe postupka, posebice ako se koristi sedativ; i
- važnost neupravljanja motornim vozilom i donošenja odluka nakon sedacije.

Ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem: povratne informacije bolesnika o postupku pristanka: Ove ocjene u idealnom slučaju trebale bi biti kvalitativne i kvantitativne te bi trebale dati procjenu bolesnikova iskustva na temelju raskoraka između očekivanog i doživljenog (vidi poglavlje 3). Povlačenje pristanka treba zabilježiti kao neželjenu posljedicu.

5.3.2 Preliminarna ocjena

Svrha preliminarne ocjene je identificirati čimbenike koji mogu utjecati na ishod postupka, kao što su antikoagulacija i opće zdravstveno stanje. Preliminarna ocjena također daje izvrsnu priliku da se osiguramo da je bolesnik razumio postupak čišćenja crijeva i da odgovorimo na pitanja koja bolesnik možda ima.

Priroda preliminarne ocjene ovisit će o tome gdje je ostvaren prethodni kontakt sa zdravstvenim djelatnikom endoskopske usluge. Ukoliko bolesnik nije imao prethodnog kontakta s endoskopskom uslugom, savjetujemo preliminarnu ocjenu napraviti nekoliko dana prije provedbe postupka, najmanje prije početka čišćenja crijeva. Ovo će omogućiti zakazivanje novog termina, pojave li se brige oko sigurnosti, ili ukoliko je potrebno obustaviti uzimanje lijekova kao što je warfarin kako bi imali dovoljno vremena da antikoagulans prestane djelovati.

Dostupni dokazi (Bini i sur. 2003; Hui i sur. 2004.; Bernstein i sur. 2005.; Harris i sur, 2007a; Lee i sur. 2008.; Tsai i sur. 2008.) ukazuju da praćenje varijabli vezanih uz bolesnike treba identificirati i uzeti u obzir prije FS ili kolonoskopije jer one mogu biti povezane s više neželjenih posljedica, duljim trajanjem ili nepotpuno provedenim pregledom: **(III)**

- uporaba antikoagulansa, npr. warfarina;
- anatomija (ženski spol);
- dob bolesnika;
- prethodna operacija abdomena;

- BMI;
- divertikularna bolest
- ASA PS (klasifikacija statusa bolesnika Američkog društva anesteziologa)[2] i informacije koje mogu utjecati na tip i razinu sedacije (za one postupke kod kojih se može koristiti sedativ); i
- prisutnost rizičnih čimbenika za endokarditis.

Na dan provedbe postupka trebalo bi napraviti kratki pregled prethodno prikupljenih informacija i mjerenja osnovnih kardiorespiratornih funkcija.

Preporučuje se da svaka endoskopska služba ima pristup koji uključuje preliminarnu procjenu koja uključuje minimalni broj podataka relevantnih za postupak. Dokumentacija o provedenom postupku preliminare procjene trebala bi postojati kao potpora ovakvom pristupu **(III – B).** **Prep 5.20**

Ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem: Bilježenje i revizija neželjenih kliničkih događaja povezanih s neadekvatnom procjenom (npr. nije prekinuto uzimanje antikoagulansa ili nije identificiran rizični čimbenik za endokarditis.

5.3.3 Čišćenje debelog crijeva

Pregled kolona zahtijeva pažljivu pripremu uklanjanja sadržaja kolona kako bi se postigla optimalna sigurnost i kvaliteta postupka. U idealnom slučaju ne bi trebalo biti preostale stolice ili tekućine u lumenu koji bi mogli prekriti bilo koje suspektno područje.

Fleksibilna sigmoidoskopija

Europska ispitivanja sigmoidoskopije koja su u tijeku, usvojila su pripremu crijeva temeljenu na jednom jedinom klistiru, primijenjenom kod kuće unutar dva sata od termina, ili u jednom slučaju, u centru za probir.

Nije pronađena niti jedna studija koja je ocjenjivala utjecaj obavljanja klistira izravno u centru za probir, iako ovo predstavlja opciju koja bi mogla pojačati sudjelovanje smanjenjem zabrinutosti bolesnika i pojačavajući uključenost. Dostupni dokazi iz jednog kontroliranog ispitivanja nisu ukazali da uporaba dvaju klistira (prvi noć prije testa, a drugi dva sata prije dogovorenog termina pregleda) utječe na sudjelovanje u usporedbi s jednim provedenim klistirom (Senore i sur. 1996.). Oralni pripravak povezan je sa smanjenim sudjelovanjem u velikom probirnom ispitivanju, u usporedbi s klistirom (Atkin i sur. 2000.). Dodatak oralnog pripravka klistiru rezultiralo je smanjenjem sudjelovanja (Bini i sur. 2000.).

Nije primijećena razlika između udjela neadekvatnih pregleda uspoređujući korištenje jednog klistira s uporabom dva klistira ili pripravkom. Priprema crijeva za probirnu sigmoidoskopiju trebala bi uključivati jedan postupak ili klistir ili oralni pripravak **(III)**. Čini se da je jedan jedini

[2] klasifikacija statusa pacijenta Američkog društva anesteziologa (ASA PS) grupira pacijente u 6 kategorija na temelju ocjene njihova fizičkog stanja prije invazivnog postupka: (http://www.asahq.org/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System.aspx)

klistir primijenjen kod kuće preferirana opcija, no u obzir valja uzeti kulturološke razlike i procijeniti preferencije bolesnika (vidi također Pogl. 2, Prep. 2.20) **(II – B)**. **Prep 5.21**

Kolonoskopija

Podaci o učinku različitih režima pripreme u kontekstu populacijskog probira kolonoskopijom nedostaju. Nedavno proveden sustavni pregled zaključio je da se niti jedan pripravak za pripremu crijeva nije dokazao dosljedno superioran. Natrij fosfat je bolje toleriran (Besley, Epstein i Heresbach, 2007.), no američka FDA i Health Canada nedavno su objavile upozorenja o sigurnosti njegove uporabe. Autori su identificirali opću potrebu za strožim dizajnom studija koji će omogućiti donošenje nedvojbenih zaključaka o sigurnosti i djelotvornosti preparata za pripremu crijeva.

Vrijeme primjene preporučene doze čini se važnim jer je ustanovljeno da je prepolavljanje doze (primjena barem dijela laksativa ujutro prije pregleda) superiornije nego doziranje čitavog preparata dan prije testa, za oboje natrij fosfat i polietilen glikol (Aoun i sur. 2005.; Parra-Blanco i sur. 2006.; Rostom i sur. 2006.; Cohen 2010.) **(II)**.

Sustavni pregled (Belsey, Epstein i Heresbach 2007.) različitih režima čišćenja crijeva nije identificirao značajne razlike osim bolje tolerancije bolesnika na pripravke natrij pikosulfata. Nadalje, ne postoji preferirana metoda ocjene učinkovitosti čišćenja crijeva. Valja pripaziti kod nekih agensa (odnosno fosfatnih pripravaka) u određenim skupinama bolesnika, posebice starijih i onih s renalnim zatajenjem uslijed mogućih nuspojava (WHO 2009.) **(I)**.

Također vidi Pogl. 2 (Dio 2.5.2.2, 2.5.2.3) za pregled literature o preparatima za pripremu crijeva za FS i kolonoskopiju i za organizacijske čimbenike.

Do danas se niti jedna tehnika priprema crijeva za kolonoskopiju nije dokazala kao dosljedno superiornija nad drugima **(I)** iako se natrijev fosfat možda bolje podnosi te se pokazalo da se postižu bolji rezultati kada se priprema crijeva provodi u dva koraka (večer prije i ujutro prije provedbe postupka) **(II)**. Stoga se preporučuje postojanje protokola čišćenja za kolonoskopiju čiju učinkovitost treba kontinuirano pratiti (vidi također Pogl. 2, Prep. 2.22) **(VI - A).** **Prep 5.22**

Ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem: Kvaliteta preparata, zadovoljstvo bolesnika režimom čišćenja crijeva.

Dostupnost

Nekoliko dobavljača pripravaka za pripremu crijeva u blizini ciljne populacije trebalo bi biti dostupno, ukoliko se od bolesnika traži da se za nabavku pripravka za pripremu crijeva obrati zdravstvenim ustanovama ili ustanovama u zajednici. Jasne i jednostavne upute trebale bi biti priložene uz pripravak. Za probir sigmoidoskopijom, organizacijske opcije trebale bi uključivati mogućnost primjene klistira u endoskopskoj jedinici (vidi Pogl. 2, Prep. 2.21) **(VI - B).** **Prep 5.23**

5.3.4 Dogovor termina i odabir

Postupak dogovora termina mora biti strog kako bi se na najmanju moguću mjeru svela kasna otkazivanja i nedolazak na dogovoreni termin. Kako bismo povećali šanse odaziva, poziv na primarni probirni test valja poslati 2-3 tjedna prije obavljanja postupka, s opcijom da bolesnik promijeni termin ukoliko mu ne odgovara predloženi (vidi dio 2.4.3.1).

Ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem: Povratne informacije bolesnika o postupku dogovaranja termina

5.3.5 Vremenski okviri

Pravovremeni postupak nije kritičan u kontekstu primarnog probira, ali je vrlo važan kada se endoskopija provodi nakon prethodno pozitivnog probirnog testa. Odgođen postupak možda neće biti biološki kritičan, ali može uzrokovati nepotrebnu anksioznost bolesnika.

Kako bismo osigurali da se anksioznost bolesnika nepotrebno ne povećava, preporučuje se da se dodatna kolonoskopija nakon pozitivnog probirnog testa provede što je razumno ranije moguće, ali ne kasnije od 31 dana nakon upućivanja (prihvatljivo > 90%, poželjno > 95%) (vidi također Pogl. 3, Prep. 3.16, Dio 3.3.4) **(VI – B)**. [Prep 5.19]

Ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem: Vrijeme proteklo od pozitivnog probirnog testa do provedbe dodatnog endoskopskog pregleda. Ukoliko su potrebne daljnje patološke informacije prije donošenja odluke o provedbi kolonoskopije, maksimalni i poželjni ciljevi od četiri, odnosno dva tjedna, trebali bi se izmjeriti od primitka patološkog izvješća. Patološko izvješće programu probira trebalo bi biti dostavljeno u roku od dva tjedna.

5.3.6 Okruženje

Okruženje treba dovesti do dobrog iskustva bolesnika i učinkovite provedbe. Trebalo bi biti fizički ugodno, nuditi privatnost i trebala bi postojati mogućnost privatnog razgovora s osobom koja se uključuje u probir i njegovom/njezinom obitelji. Prostori za zaprimanje i procjenu trebali bi biti odvojeni od prostora za oporavak **(VI – B)**.[Prep 5.10]

Ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem: Povratne informacije bolesnika i vrijeme potrebno da bolesnik u potpunosti provede postupak.

5.4 Tijekom provedbe postupka

Postoje sve veći broj dokaza koji pokazuju neprihvatljiv broj neotkrivenih karcinoma nakon kolonoskopije. Stope neotkrivenih karcinoma variraju među endoskopičarima što ukazuje da pažljiva provedba pregleda i tehnika imaju ključnu ulogu želimo li se uvjeriti da nam karcinom neće promaći.

Endoskopičari moraju imati mješavinu kompetencija tehnike, znanja i prosudbe kako bi identificirali i uspješno uklonili visokorizične lezije. U idealnom slučaju potpuni pregled provest

će brzo, sigurno i uz minimalnu nelagodu za pacijenta, ostavljajući dovoljno vremena za pažljiv pregled debelog crijeva, sigurno uklanjanje prikazanih promjena sluznice, hvatanje i izvlačenje odstranjene promjene kako bi se mogao dobiti materijal za patohistološku analizu. Prikazati sva promijenjena područja sluznice debelog crijeva, okarakterizirati ih i donijeti prosudbu o tome što valja napraviti. Potom će, ukoliko je to prikladno, sigurno ukloniti i izvaditi sve neoplastične promjene.

Pružanje ovakvih visokokvalitetnih i sigurnih endoskopija zahtijeva timski pristup s dostupnom prikladnom opremom. Tim medicinskih sestara za potporu mora osigurati da se pacijent osjeća ugodno i da ima stalni nadzor, kako bi endoskopičaru omogućio da svoju pažnju posveti postupku. Medicinske sestre također pružaju važnu tehničku potporu osiguravajući održavanje endoskopske opreme te da su svi dodatni uređaji pri ruci. Na koncu imaju i važnu ulogu u pružanju potpore endoskopičaru tijekom terapeutskih postupaka. I endoskopičar i sestra trebali bi redovito razmjenjivati iskustva o svojoj praksi zajedno s patološkim i kirurškim timovima kako bi se postigao optimalan pristup pacijentima.

Visokokvalitetna i sigurna endoskopija također ovisi o adekvatnom održavanju opreme te o adekvatnom dobavljanju dodatne opreme za niz postupaka koji se provode na odjelu. Ovo bi trebalo uključivati opremu za zbrinjavanje komplikacija ekscizije visokorizičnih lezija kao što je krvarenje, i u nekim slučajevima perforacija. Endoskopska oprema je skupa i izložena je čestoj i intenzivnoj uporabi. Nužno je da opremu održava kompetentno osoblje. Održavanje i popravak endoskopske opreme često je skuplje nego nabavka nove.

Nije prikladno u ovom poglavlju pružiti priručnik o tome kako obavljati kolonoskopiju i kako detektirati i ukloniti visokorizičnu leziju. Međutim, posljednjih godina dogodio se značajan napredak u postupcima, tehnici i tehnologiji dekontaminacije. Budući da ovakav napredak može utjecati na pružanje usluga i ishoda za bolesnike, smatramo važnim revidirati dokaze za njihovu učinkovitost.

Tehnološki napredak obećao je lakše uvođenje endoskopa i bolju vizualizaciju mukoze. Međutim, unatoč potencijalnim napredcima endoskopske tehnologije, ne mogu se preporučiti za rutinsku uporabu dok se ne dokaže njihova dobrobit u kliničkoj praksi. Sljedeći odlomci daju pregled trenutnog stanja ovih tehnologija i najbolje prakse te sigurnu, visokokvalitetnu endoskopiju.

5.4.1 Čišćenje i dezinfekcija

Bolesnicima treba razjasniti da su postupci dekontaminacije ažurirani i učinkoviti. Smjernice o čišćenju i dezinfekciji endoskopa i endoskopskih uređaja razvijeni su od ESGE-ESGENA[3] (Beilenhoff i sur. 2007.; Beilenhoff i sur. 2008.).

Preporuča se da smjernice o dekonatminaciji budu usklađene s nacionalnim ili paneuropskim smjernicama koje se temelje na prihvaćenim, objavljenim preporukama i standardima te ih valja

[3] ESGE-ESGENA: Europsko društvo za ganstrointestinalnu endoskopiju – Europska udruga medicinskih sestara i suradnika u gastroenterologiji i endoskopiji

revidirati prema definiranim pokazateljima. Smjernice trebaju biti dostupne na odjelu za endoskopiju i redovito ažurirane. (**VI – A**). [Pre 5.48. 5.49]

Ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem: utvrđeni su nacionalnim ili europskim smjernicama.

5.4.2. Oprema – tehnologije za poboljšano uvođenje kolonoskopa

Razne endoskopske tehnologije mogu olakšati intubaciju cekuma i poboljšati toleranciju pacijenta. Između ostalog, ove tehnologije uključuju instrumente varijabilne savitljivosti, praćenje položaja kolonoskopa uređajima koji odašilju elektromagnetske valove, i metode navođenja žicom.

Novija meta-analiza (othman i sur.2009.) kolonoskopa varijabilne savitljivosti utvrdila je sedam randomiziranih ispitivanja 1923 bolesnika: četiri ispitivanja su uspoređivala kolonoskope varijabilne savitljivosti za odrasle sa standardnim kolonoskopima za odrasle, a tri kolonoskopa varijabilne savitljivosti za djecu. Stopa intubacije cekuma bila je viša kod primjene kolonoskopa varijabilne savitljivosti. Kolonoskopi varijabilne povezani su s jačinom boli u donjem abdomenu i povećanom potrebom za sedacijom tijekom kolonoskopije. Na vrijeme intubacije nije utjecao kolonoskop varijabilne savitljivosti (i). U kolonoskopskom probiru preporuča se primjena kolonoskopa varijabilne savitljivosti (**I – B**). [Pre 5.34]

Pretraga literature nije dala niti jednu relevantnu publikaciju o poboljšanju potpunog provođenja kolonoskopije pomoću metoda navođenih žicom. Ova nova tehnologija istražena je u endoskopskom liječenju opstruktivnih tumora (Ramadori, Lindhorst i Armbrust 2007.).

Dva randomizirana kontrolirana ispitivanja RTC uređaja za megnetoskopsku endoskopiju (MEI) pokazala su poboljšan radni učinak endoskopičara, i kolonoskopijom varijabilne savitljivosti i tradicinalnom kolonoskopijom, u smislu tolerancije bolesnika i stopa intubacije cekuma, osobito onda kada se sedacija uopće ne koristi ili se koristi vrlo malo (Shah i sur. 2000.; Shah i sur. 2002.) (**II**). Posebice kada se sedacija ne primjenjuje ili se primmjenjuje minimalno, kod bolesnika kojima je potrebno napraviti kolonoskopiju može se razmotriti primjena tehnologije oslikavanja magnetskom endoskopijom (MEI) (**II-B**). [Pre 5.33]

5.4.3. Oprema – metode i tehnologije za unapređenje otkrivanja, karakterizacije i uklanjanja visokorizičnih lezija

Metode visoke razlučivosti obećavaju bolje liječenje visokorizičnih lezija na tri načina:

1. Prvo, mogu poboljšati otkrivanje lezija. Ovo će imati dodanu vrijednost samo ako su lezije važne u biološkom smislu: identificiranje više biološki nevažnih lezija donijet će dodatni posao i rizik.
2. Drugo, mogu bolje odrediti rubove lezije, pomažući endoskopičaru da učini kompletnu eksciziju.
3. Treće, mogu pomoći pri karakterizaciji prirode lezije, pomažući endoskopičaru u odluci treba li istu ukloniti. Ovaj treći element je izuzetno važan jer je možda prikladnije ne otkloniti leziju zbog povećanog rizika od maligniteta Umjesto toga, ako endoskopičar može sa sigurnošću ostaviti leziju koju nije potrebno ukloniti, poput malih hiperplastičnih polipa, može se znatno uštedjeti na vremenu i mogu se izbjeći mali rizici kod polipektomije. U principu postoje dva pristupa u poboljšanom prepoznavanju i

karakerizaciji lezija: aplikacija boje ili kromoendoskopija i tehnike obrade prikaza ili metoda visoke razlučivosti.

Kromoendoskopija

Široka primjena boje na lumen cijelog kolona (pankromoendoskopija) poboljšava otkrivanje manjih lezija (Brown, Baraza i Hurlstone 2007.) (I). Međutim, pankromoendoskopija oduzima vrijeme i dodatno otkrivene lezije mogu biti klinički nevažne jer je znatan broj manjih lezija regresivnog karaktera (Rother, Knopfle i Bohndorf 2007.). Autori nedavnog Cochrane sustavnog pregleda zaključili su kako tijekom kolonoskopije selektivna aplikacija boje na suspektna mjesta (selektivna kromoendoskopija) može biti prikladnija (**VI**).

Ovaj pristup slaže se sa zaključkom nedavno održane međunarodne radionice koja je istraživala ulogu nepolipoznih lezija u etiologiji kolorektalnog karcinoma. Endoskopičar mora biti vješt u prepoznavanju suptilnih promjena izgleda mukozne površine, osobito promjena boje, vaskularizacije i morfologije kako bi identificirao suspektna područja koja valja obojiti i otkrio polipoidne lezije. Mali dijelovi mukoze trebaju se isprati kako bi se pokazala podliježeća suspektna područja koja valja obojati, osobito u desnom kolonu (Kudo i sur. 2008.).

Selektivna kromoendoskopija aplikacijom boje na leziju pokazala se boljom od konvencionalne kolonoskopije u prognoziranju histologije polipa (Pohl i sur. 2008.) (**III**).

Stručno mišljenje (VI) sugerira da selektivna kromoendoskopija omogućuje:

- procjenu lezije i njenih granica;
- eksciziju lezije i rezidualnog tkiva;
- kolonoskopiju bolesnika s kroničnom upalom bolešću crijeva i
- kolonoskopiju bolesnika sa visokorizičnim obiteljskim sindromima poput nasljednog nepolipoznog kolorektalnog karcinoma HNPCC.

Stoga su za većinu polipoznih i nepolipoznih kolorektalnih abnormalnosti/anomalija, a u svrhu otkrivanja i karakterizacije visokorizičnih lezija trenutno dovoljni fleksibilna videoendoskopija visoke razlučivosti i sredstva za selektivnu aplikaciju boje (kromoskopija) na leziju. Preporuča se odizanje svih lezija osim najmanjih ravnih ili sesilnih lezija pomoću submokozne injekcije fiziološke otopine ili koloida kako bi se omogućilo sigurno odstranjivanje (endoscopic mucosal recection). Lezije koje se ne mogu „odići“ ne bi trebalo uklanjati jer je izglednije da su maligne, a uklanjanje će vjerojatno dovesti do perforacije (**VI**).

Tehnologija poboljšanog prikaza

Postoje oprečni dokazi o potencijalu prikaza u užem svjetlosnom spektru (NBI), Fuji inteligentne kromoendoskopije (FICE) i ostalih metoda obrade slike obično nazvanih „virtualna kromoendoskopija“ koji isti imaju za poboljšanje otkrivanja i karakterizaciju visokorizičnih lezija. Jedno ispitivanje je pokazalo povećanje stope oktrivanja malih adenoma (Inoue i sur. 2008.). Nije bilo razlika u stopama oktrivanja adenoma kod primjene NBI metode i kolonoskopije bijelim svjetlom što su objavila druga ispitivanja (Johanson 2006.; Rex 2006.; Kaltenbach i sur. 2008; Kaltenbach, Friedland i Soetikno 2008; Adler i sur. 2009.) (**II**).

U jednom istraživanju primjena autoflorescencije bila je povezana s višom stopom oktrivanja polipa u usporedbi s konvencionalnom endoskopijom, iako se opaženo poboljšanje uglavnom moglo pripisati dijagnostičkom doprinosu malih adenoma (Matsuda i sur. 2008.; Mayinger i sur. 2008.; McCallum i sur. 2008.) (**II**).

Istraživanja koja su uspoređivala učinkovitost kolonoskopije endoskopima visoke razlučivosti i standardnim endoskopima, nisu pokazala povećanje stope oktrivanja adenoma ili hiperplastičnih polipa primjenom instrumenata visoke razlučivosti (East i sur. 2008.; Pellise i sur. 2008.; Burke i sur. 2009.) (**II – III**).

Rezultati ispitivanja dijagnostičke točnosti pokazali su bolju točnost kolonoskopije užeg spektra NBI pri diferencijaciji neoplastičnih i neneoplastičnih lezija u usporedbi sa standardnom kolonoskopijom (Su i sur. 2006.; Katagiri i sur. 2008.) (**III**). U novijem Cochrane sustavnom pregledu kromoskopije, sugerirano je da kolonoskopija užeg spektra NBI može postati zlatni standard u poboljšanim metodama oktrivanja kolorektalnih lezija, ali s prednošću smanjenog vremena provođenja postupka u usporedbi s kromoendoskopijom. Pronađeno je jedno ispitivanje koje je na 99 bolesnika uspoređivalo dijagnostičku točnost NBI i kromoendoskopije (Tischendorf i sur. 2007.). Istraživanje nije otkrilo znatniju razliku između dviju tehnologija u točnosti diferencijacije neoplastičnih i neneoplastičnih lezija. Potrebna su daljnja ispitivanja koja uspoređuju NBI i kromoendoskopiju.

Prije nego što se napredne tehnologije mogu preporučiti za rutinsku, paneuropsku primjenu u probiru i dijagnostici kolorektanog karcinoma, potrebno je daljnje iskustvo i dokazi o učinkovitosti, koristima i potencijalnim neželjenim učincima. Poboljšanja u otkrivanju i dijagnostici, osobito u kontekstu probira, mogu biti praćena neprihvatljivim smanjenjem specifičnosti i/ili neproporcionalnim, neprihvatljivim povećanjem troškova, koji se mjere i u ljudskim i u financijskim sredstvima.

Nakon dovoljne standardizacije postupaka i protokola u studijama izvodljivosti, provedena pilot-istraživanja u sklopu populacijskih programa ranog otkrivanja, a koja se temelje na randomiziranoj javnozdravstvenoj politici, mogu dati odgovarajuće dokaze koji bi opravdali buduće preporuke o širokoj implementaciji novih tehnologija:

S obzirom na gore navedeno, preporuča se da:

- valja pažljivo upravljati nabavom i održavanjem opreme u endoskopskoj jedinici na temelju lokalnih smjernica koje odgovaraju relevantnim nacionalnim i paneuropskim smjernicama koje sadrže prihvaćene, objavljene preporuke i standarde.

- u probiru kolorektalnog karcinoma valja koristiti fleksibilne videoendoskope i sredstvo za fokalnu aplikaciju boje na leziju (**III – B**). **Pre 5.12.**
- broj opreme odgovara potražnji za istom zbog maksimalne učinkovitosti i izbjegavanja čekanja bolesnika (**VI – B**). **Rec 5.11.**
- valja imati odgovarajuću zalihu potrebnog materijala koji odgovara endoskopskim intervencijama koje se poduzimaju u jedinici (**VI – B**). **Pre 5.13.**
- korištenje potrebnog materijala koji se može ponovno iskoristiti valja utvrditi prema nacionalnoj politici/smjernicama (**VI – B**). **Pre 5.14.**

- u sobi za endoskopiju i prostor za oporavak bolesnika valja imati pravilno održavanu opremu za reanimaciju (**VI – B**). **Pre 5.15**
- opremu treba održavati kompetentno osoblje (**V - A**). **Pre 5.16.**
- Valja redovito kontrolirati funkcioniranje svih endoskopa u skladu sa specifikacijama i uputstvima proizvođača te relevantnim nacionalnim ili paneuropskim smjernicama (**VI – B**). **Pre 5.17**
- Rezultati takve kontrole trebaju biti uvijek dostupni u jedinici za endoskopiju (**VI – A**). **Pre 5.18.**

5.4.4. Sedacija i ugodnost
Fleksibilna sigmoidoskopija

Iako EU trenutno ne preporuča fleksibilnu sigmoidoskopiju kod probira kolorektalnog karcinoma, prethodni rezultati kontinuiranih ispitivanja ukazuju na to da je probir izvodljiv/izvediv, a sudionici probira ovaj postupak dobro prihvaćaju (UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators 2002; Segnan i sur. 2005.; Weissfeld i sur. 2005.; Segnan i sur. 2007.; Hoff i sur. 2009.). U ispitivanjima se nije primjenjivala sedacija. (**I**).

Kolonoskopija

Kolonoskopija može biti neugodno i bolno iskustvo. Nepovoljni učinci mogu se smanjiti pažljivom pripremom i sedacijom bolesnika. Kao što je u poglavlju prethodno spomenuto, u EU se metode sedacije i endoskopije uvelike razlikuju što odražava praksu tijekom povijesti i kulturne razlike.

Sedacija poboljšava toleranciju bolesnika na kolonoskopiju, osobito sedacija propofolom u kombinaciji s drugim sredstvima za sedaciju popiut midazolama i analgetika kao prethidine i fentanyl (McQuaid i Laine 2008.) (**I**). Međutim, pretjerana sedacija smatra se važnim čimbenikom smrti povezanih s kardiorespiratornim događajima kod visokorizičnih bolesnika nakon endoskopije, osobito kod starijih bolesnika.

Prema Rexu (Rex 200b), većina rizika kolonoskopije povezana je sa sedacijom. Kardiorespiratorne komplikacije nisu česte kod pacijanata koji ne pate od bolesti srca ili pluća. Svim bolesnicima kod kojih se primjenjuje sedacija valja kontrolirati oksigenaciju i krvni tlak.

Iako hipoventilacija, kardiopulmonarni događaji i vazovagalna reakcija mogu biti povezani uz bol i distenziju koji su uzrokovani endoskopijom, u većini slučajeva usko su povezani s primjenom sedativa i opioida. Smanjenje rizika od tih reakcija zapaženo je u istraživanju koje je za cilj imalo odrediti incidenciju spomenutih događaja u slučajevima kada je bilo potrebno primijeniti sedaciju. Sve postupke u toj studiji provodili su iskusniji gastroenterolozi pomoću optimalne opreme i s medicinskim sestrama. Bolesnici kojima je učinjena kolonoskopija bez sedacije imali su manji pad krvnog tlaka i manji broj hipoksičnih epizoda od bolesnika pod sedativima (Eckardt i sur. 1999.) (**V**).

Bolesnike pod jakom sedacijom teže se može okrenuti, a to zna ugroziti intubaciju crijeva i vizualizaciju mukoze (**V**).

Dostupni dokazi pokazuju da je kvaliteta i sigurnost kolonoskopije kod bolesnika koji primaju propofol slična onoj kod bolesnika koji primaju blagu, svjesnu sedaciju (ili nisu pod sedativima), pod uvjetom da je kod pacijenata pod sedacijom prije kolonoskopije učinjena prikladna procjena (McQuaid i Laine 2008.; Singh i sur. 2008.) (**I**).

Čini se da je propofol bolji od benzodiazepina ili narkotika uzmemo li u obzir na oporavak, vrijeme do otpuštanja te zadovoljstvo pacijenata, a jednak uzimamo li u obzir vrijeme potrebno za proceduru, stopu intubaciji crijeva i neželjene događaje (**I**). Međutim, u mnogim zemljama je ipak potrebno da anesteziolog daje propofol.

Preporuča se slijediti i provoditi lokalne smjernice i postupke za optimizaciju sedacije i potporu pacijentima kako bi se povećala tolerancija i smanjio rizik od komplikacija (**I –B**). **Pre 5.29.**

Valja pratiti sljedeće kategorije i podatke važne za sedaciju:

1. Bez sedacije;
2. Svjesna sedacija i primijenjena sredstva;
3. Sedacija propofolom ili opća anestezija, i primijenjena sredstva te
4. Insuflacija zrakom ili ugljičim dioksidom

Insuflacija ugljikovog dioksida

Kako bi se osigurala dobra vizualizacija tijekom kolonoskopije obvezna je insuflacija plina. Trenutno se u tu svrhu najčešće primjenjuje zrak (Janssens i sur. 2009.). Znatne količine zraka mogu se, međutim, zadržati u gastrointestinalnom traktu (Bretthauer i sur. 2003.) i kod bolesnika uzrokovati bol i neugodu. Kao glavna prepreka za sudjelovanje u kolorektalnom probiru utvrđena je bol povezana s kolonoskopijom (Denberg i sur. 2005.; Condon i sur. 2008.; McLachlan, Clements i Austoker 2009.).

Randomizirana ispitivanja pokazala su da insuflacija ugljikovog dioksida znatno smanjuje bol u abdomenu i neugodu koju osjećaju bolesnici podvrgnuti kolonoskopiji i fleksibilnoj sigmoidoskopiji (Bretthauer i sur. 2002a; Bretthauer i sur. 2002b; Sumanac i sur.2002.; Church i Delaney 2003.; Wong i sur. 2008.) (**I**).

U dva randomizirana istraživanja navedena u postojećoj pretragi literature koja su obuhvaćala 350 pacijenata, kod pacijenata bez sedacije nisu uočene nuspojave insuflacije CO_2 (Bretthauer i sur. 2002b; Bretthauer i sur. 2005.). Blago povišene razine parcijalnog tlaka CO_2 u krvi otkrivene su kod pacijenata pod sedacijom u potonjem istraživanju, no samo su 52 pacijenta pod sedacijom uključena u istraživanje, dok su pacijenti s kroničnom opstruktivnom pulmonarnom bolešću i pacijenti kod kojih je poznata retencija CO_2 isključeni.

Kako je ugljikov dioksid inertni plin koji ne tvori zapaljivu smjesu s amonijakom i metanom, primjenom insuflacije CO_2 izbjeći će se vrlo rijedak rizik od eksplozije tijekom sigmoidoskopije ili kolonoskopije (vidi dolje).

Nakon nepotpune kolonoskopije, često je potreban zamjenski pregled. Uz pretpostavku da postoje prikladni uređaji, u istom danu poželjno bi bilo učiniti CT ili MRI kolonografiju ili, u odgovarajućim slučajevima, irigografiju (radiološki prikaz barijevim dvostrukim kontrastom). Provođenje radiološke pretrage nakon kolonoskopije u istom danu često polučuje

nezadovoljavajuću kvalitetu, kada se kod kolonoskopije koristi insuflacija zraka radi zadržavanja zraka u kolonu. Ako se u istom danu primjenjuje insuflacija CO_2, radiološko oslikavanje je uglavnom izvedivo, prikladne kvalitete. Time se izbjegava zakazivanje dodatnih radioloških pretraga za neki drugi dan i daljnje čišćenje crijeva (Phaosawasdi i sur. 1986.; Rodney, Randolph i Petrson 1988.) (**III**).

U svjetlu gore navedenog dokaza i okolnosti;

- Insuflacija ugljikovog dioksida preporuča se kod postupaka kolonoskopije kolona (**I – A**). **Pre 5.31.**
- Kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolešću pluća COPD, poznatom retencijom CO_2 ili na bilo koji drugi način smanjenom pulmonalnom fukcijom valja izbjegavati insuflaciju ugljikovog dioksida. (**VI – A**). **Pre 5.32**

Opasnost od eksplozije kod elektrokauterizacije tijekom insuflacije zraka kolona

Pokazalo se da zrak u prostoriji, insufliran tijekom kolonoskopije, zna regairati s amonijakom i metanom iz kolona te stvoriti zapaljivu smjesu (Bigard, Gaucher i Lasalle 1979.). Noviji pregled pokazao je 20 slučajeva eksplozije zraka u debelom crijevu tijekom elektrokauterizacije koji su objavljeni nakon 1952. godine te je potvrdio kako je eksplozija zraka u debelom crijevu rijetka, ali potencijalno smrtonosna komplikacija tijekom kolonoskopije s elektrokauterizacijom (Ladas, karamanolis i Ben-Soussan 2007.).

Glavni uzroci eksplozije plina su kumulacija zapaljivih plinova u kolonu u potencijalno eksplozivnim koncentracijama radi neprikladne pripreme kolona i primjene zraka, a ne neinertnog plina poput ugljičnog dioksida, kod insuflacije. Petnaest od 20 prijavljenih slučajeva bilo je povezano s pripremom crijeva primjenom fermentabilnih, neprobavljivih ugljikohidrata (14 slučajeva manitola, koji se više ne primjenjuje u kolonoskopiji, i jedan sorbitola). Pet ostalih slučajeva uključivali su argon plazma koagulaciju i postradijacijski kolitis. Prilikom pripreme kolona mora se izbjegavati otopina za čišćenje crijeva koja sadržava manitol ili drugi neprobavljivi ugljkohidrat (npr. sorbitol) zbog opasnosti od eksplozije s elektrokauterizacijom. (**III – A**). **Pre 5.24**.

5.4.5. Metode i radni učinak endoskopičara

Postoje brojni dokazi o različitom radnom učinku endoskopičara i, posljedično, o različitim ishodima endoskopije kod bolesnika (Bressler i sur. 2007.; Dafnis i sur. 2001.; Enns 2007.; Shah i sur. 2007.; Rabeneck i sur. 2008.; Singh i rur. 2009.) (**III**).

Visokokvalitetna i sigurna kolonoskopija je presudna za uspjeh probira i stoga je nužno imati neprekidno praćenje/kontrolu učinka. Učinkovitost se može procijeniti mjereći ishode koji izravno utječu na bolesnika ili zamjenske ishode koji su povezani s pravim ishodima za pacijente. Primjeri ishoda koji izravno utječu na bolesnika su neugodnost, smanjena vjerojatnost razvitka karcinoma, perforacija i intervalni karcinom. Primjeri zamjenskih ishoda uključuju stope intubacije cekuma, vrijeme izvlačenja endoskopa i stope oktrivanja adenoma.

Često je teško identificirati prave ishode za pacijente i povezati ih s pojedinačnim učinkom, poput neotkrivenog karcinoma ili smanjenog rizika od nastanka karcinoma. Tako se kod procjene pojedinaca oslanjamo na zamjenske ishode. Uzimajući u obzir ograničeni broj postupaka koje stručan endoskopičar može redovito obavljati, učestalost pojave nekog događaja

utjecat će na mogućnost neke mjere za određivanje pojedinačnog učinka. Ako je stopa učestalosti događanja visoka (kao primjerice otkrivanje adenoma), dovoljni su relativno mali brojevi da bi se procijenio učinak. Suprotno tome, ako je stopa učestalosti događanja niska (kao primjerice perforacija), potreban je vrlo velik broj postupaka kako bi se provjerila stručna učinkovitost.

Ako postoji dvojba oko učinkovitosti, ili ako postoji želja za procjenom stručnosti prije sudjelovanja u programu ranog otkrivanja bolesti, moguće je procijeniti znanje i stručnost utemeljeno na vještinama uz ocjenjivanje glavnih pokazatelja provedbe (Barton 2008.). Ovaj pristup može biti osobito važan kod procjene vještina, znanja i prosudbi povezanih s ekscizijom visokorizičnih lezija jednom kad je stvoren okvir za procjenu kompetencija.

5.4.5.1. Ishodi kvalitete

Kvaliteta kolonoskopskog pregleda ne ovisi samo o kompletnoj intubaciji kolona. Pažljiva i potpuna vizualizacija mukoze tijekom izvlačenja kolonoskopa jednako je važna (Brown, Baraza i Hurlstone 2007.) (**I – A**). **Pre 5.35.** Kod svakog endoskopičara valja kontrolirati sljedeće pokazatelje kvalitete kako bi se osigurao kvalitetan pregled:

Dokumentacija za pristanak

Kod svakog pregleda valja dokumentirati prethodno pribavljen informirani pristanak. Valja uspostaviti mehanizme sigurnosti koji će jamčiti da endoskopičar ne provede postupak za koji ne postoji dokumentirani prethodni pristanak. Svaki izvanredan slučaj u kojem ne postoji prethodan pristanak, valja dokumentirati i ponovno ispitati.

Broj postupaka

Postoji dokaz da se iskustvo/vještina povećava s brojem provedenih postupaka (Enns 2007.). Nadalje, malen broj postupaka povezan je s većim rizikom od nastanka komplikacija: najniža stopa komplikacija u populacijskom istraživanju ambulantne kolonoskopije pridružena je uz najveći broj postupaka (više od 300 po endoskopičaru na godinu; (Rabeneck i sur.2008.; Singh i sur. 2009.)). Provođenje velikog broja postupaka ipak nije dovoljan dokaz stručnosti: loše navike prisutne su čak i kod vrlo iskusnih endoskopičara.

Kao što je ranije spomenuto, za davanje točnih procjena učinka potreban je velik broj postupaka, osobito ako događaji nisu učestali. 95%-tni interval pouzdanosti za stopu provedenosti od 90% kod 150 postupaka na godinu iznosi 85-95%; interval kod 300 postupaka na godinu iznossi 87-93%.

Preporuča se da se evidentira godišnji broj postupaka koje obavi svaki endoskopičar kako bi se osiguralo da je veličina uzorka ostalih pokazatelja provedbe dovoljna (**III – A**). **Pre 5.37**

Iako broj godišnje provedenih postupaka nije pouzdana mjera za kvalitetu, postizanje odgovarajućeg broja je ključno za održavanje vještina i učinkovitu kontrolu učinka. Stoga se preporuča da svaki endoskopičar koji sudjeluje u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma provede barem 300 postupaka na godinu. Poželjan je veći broj postupaka kako bi se održala visoka kvaliteta (**III –B**). **Pre 5.38**.

Usluge valja planirati tako da pojedinačni endoskopičari postignu željeni broj postupaka (>300/godinu) (**III –B**). **Pre 5.39.**

Uvođenje kolonoskopa u cekum i vrijeme izvlačenja

Brzo uvođenje kolonoskopa je zamjenski pokazatelj tehničke provedbe kolonoskopije, uz uvjet da su razine ugodnosti zadovoljavajuće, a stope komplikacije nisu povišene. Brzo uvođenje endoskopa vodi k većoj djelotvornosti, no osobitu pažnju valja posvetiti jače sediranim pacijentima. Vrijeme izvlačenja kolonoskopa je zamjenski pokazatelj pažljivog pregleda sluznice (vidi dolje). Ako su stope detekcije adenoma niske, a vrijeme izvlačenja kratko, endoskopičara valja potaknuti na polaganije izvlačenje kolonoskopa.

Dokumetacija o provedenoj kolonoskopiji

Jedno istraživanje procjenjivalo je specifičnost i osjetljivost dvije fotografije kako bi se ocijenila kompletna provedenost kolonoskopije, primjenjujući kratak video film kao referentnu normu. Istraživanje je otkrilo senzitivnost od 51,4% i specifičnost od 89,2% koje su smatrane preniskima da bi se mogle upotrijebiti za pouzdano dokumentiranje provedenosti kolonoskopije (Thuraisingam, Brown i Anderson 2008.). Jedna panoramska snimka koja pokazuje i ileocekalni (Bauchinijev?) zalistak i cekum može poboljšati osjetljivost (**VI**).

Iako intubacija ileuma nije potrebna u kontekstu kolorektalnog probira, snimka sluznice ileuma daje čvrst dokaz provedenosti. Ne potiče se, međutim, uzimanje biopsija ileuma za dokumentiranje provedenosti zbog zabrinutosti o prijenosu varijante Creutzfeldt-Jakobove bolesti CJD. Također, intubacija ileuma zahtijeva dodatno vrijeme i trud.

Stoga se preporuča da se provedenost dokumentira provjerljivom foto dokumentacijom: po mogućnosti panoramskom snimkom ileocekalnog (Bauchinijeva?) zaliska ili kratkom videosnimkom s odgovarajućom trenutnom snimkom (**VI – A**). **Pre 5.40.**

Stope provedenosti

Stopa intubacije cekuma jedan je od ključnih pokazatelja kvalitete kolonoskopije. Na stope intubacije cekuma utječu brojni činitelji uključujući dob, spol, niski indeks tjelesne mase, čišćenje crijeva, sedacija, divertikularna bolest i opće zdravstveno stanje (Eloubeidi i sur. 2003.; Rathgaber i Wick 2006.; Haris i sur. 2007b; Segnan i sur. 2007.; Radaelli i sur. 2008.; Viiala i Olynyk 2008.).

Prema dokazima može se očekivati da je moguće postići višu stopu intubacije cekuma kod pacijenata srednjeg rizika koji sudjeluju u probiru od onih koji sudjeluju radi pretraga po simptomima. Američke smjernice preporučuju drugi standard za stopu intubacije kod probira i simptomatsku populaciju: 95% odnosno 90% (Rex i sur. 2002.). Prilagođene stope provedenosti (za čimbenike poput pripreme ili opstrukcije crijeva) mogu se različito interpretirati i kao standard se preporuča primjena neprilagođenih stopa. Izuzetak bi bila opstrukcija koja vodi k operativnom zahvatu. To je jasan razlog za prilagođavanje stope provedenosti.

Preporuča se da neprilagođene stope intubacije cekuma (kako su opisane gore) budu glavni pokazatelj kvalitete kolonoskopije. Prihvatljiva norma je >90%, poželjno je >95% (vidi također Poglavlje 3., Pre. 3.11, dio 3.3.2. i 3.3.3.) (**III – A).** **Pre 5.41** Valja imati dokumentaciju i provjeriti razlog za neuspješnost provedbe (**III – B**). **Pre 5.42**

Potpuno i točno prepoznavanje neoplastičnih lezija

Glavni cilj probira fleksibilnom sigmoidoskopijom i kolonoskopijom je prepoznati i u slučajevima kada je to prikladno, ukloniti neoplastične lezije kako bi se smanjilo opterećenje kolorektalnim karcinomom u populaciji.

Osim toga, totalna kolonoskopija koja je otkrila sve važne patološke promjene, preduvjet je procjene budućeg rizika i uključivanje u programe endoskopskog nadzora (vidi Poglavlje 9.). Postoje valjani dokazi o varirajućim stopama detekcije visokorizičnih i neotkrivenih lezija u istraživanjima kolonoskopija koje su provedene jedna za drugom (Rex i sur. 1997.). Naglo izvlačenje kolonoskopa povezano je s nižim stopama detekcije adenoma (Rex i sur. 2000a; Barclay i sur. 2006.); Millan i sur. 2008.). Međunarodno prihvaćene smjernice o pokazateljima provedbe kolonoskopije preporučile su kontrolu/praćenje izravnih ili zamjenskih markera detekcije suspektnih lezija: polipa, adenoma ili vremena izvlačenja (Rex i sur. 2002.; Levin i sur. 2005.). U nedavno objavljenom retrospektivnom istraživanju koje se temeljilo na podacima iz programa ranog otkrivanja karcinoma kolonoskopijom u kojem je sudjelovao velik postotak osoba s obiteljskom anamnezom kolorektalnog karcinoma, pokazalo se kako je stopa detekcije adenoma nezavisan prediktor intervalnog karcinoma (Kaminski i sur. 2010.).

Relativno je lako brojati polipe, no stope detekcije adenoma mogu predstavljati problem ako endoskopske i patološke baze podataka nisu povezane. Vrijeme izvlačenja kolonoskopa je zamjenska mjera i lošija od mjerenja detekcije polipa ili adenoma.

Sada postoje dobro definirani kriteriji za određivanje visokog rizika, a temelj dokaza koji podupire iste razmotren je u Poglavlju 9. Preporuka je da se ti kriteriji uzmu kao pokazatelj pažljivog pregleda sluznice kolona. Ovi kriteriji također pokazuju tko bi trebao sudjelovati u programima nadzora. Stoga se predlaže da stopa upućivanja u programe nadzora (bez obzira jesu li oni ili ne dio programa probira) bude ključni ishod pri procjeni kvalitete pregleda mukoze kolona u kontekstu probira.

Preporuča se da programi ranog otkrivanja karcinoma usvoje, kao minimum, sljedeće ishode kako bi se odredila kvaliteta pregleda sluznice kolona (**VI – A**): **Pre 5.43**

1. Upućivanje u programe nadzora (vidi gore i Poglavlje 9.) i
2. Vrijeme izvlačenja iz cekuma do anusa (kod bolesnika kod kojih nije rađena biopsija ili nisu liječeni).

1. NAPOMENA: Praćenje više od jednog ishoda pomoći će poboljšati kvalitetu. Primjerice, vrijeme izvlačenja može ukazivati na to da je kod pojedinca s niskim stopama oktrivanja adenoma potrebno sporije izvlačenje. Ukoliko je, međutim, prihvatljivo vrijeme izvlačenja povezano sa slabim stopama otkrivanja, bit će potrebno drugo rješenje.

2. NAPOMENA: Različite populacije bolesnika imat će različite stope prevalencije neoplastičnih lezija pa će prema tome standardi za različite populacije biti drukčiji.

3. NAPOMENA: Za omogućavanje kontrole stručne učinkovitosti, valja stvoriti gore spomenute minimalne ishode iz potpunih, pojedinačnih skupina podaka evidentiranih prema standardiziranim postupcima koje određuju pravila programa.

Ekscizija i uzimanje patološkog materijala

Nepotpuna ekscizija visokorizičnih lezija povezana je s povećanim rizikom od razvoja karcinoma (Winaver i sur. 1993.). Nepotpuno uklanjanje tkiva može dovesti do pogrešne patološke klasifikacije (vidi Poglavlje 8.). Trenutno ne postoje metode za određivanje provedenosti ekscizije, ali moguće je mjeriti stope uzimanja patološkog materijala. Kromoendoskopija može olakšati procjenu razine potpune provedenosti (vidi dio 5.4.3.). U ovome trenutku preporučeno je podizati svijest o važnosti potpune ekscizije (ili barem pažljive dokumentacije je li lezija potpuno endoskopski odstranjena) i valja zabilježiti stope uzimanja izrezanog tkiva.

Informacije namijenjene patologu

Na kvalitetu patohistološke analize utječu informacije koje dostavlja endoskopičar i mjera do koje endoskopičar i patolog međusobno komuniciraju. (vidi Poglavlje 7.).

Obrasci zahtjeva za histološku obradu suspektnih lezija kolona trebaju sadržavati sljedeće informacije (vidi također Poglavlje 7.):

- smještaj lezija,
- veličina lezije (prema procjeni endoskopičara),
- karakteristike lezije, uključujući podatak o tome je li ulcerirana,
- provedenost ekscizije prema ocjeni endoskopičara.

NAPOMENA: Optimalan nalaz kolonoskopije sadržavat će ove informacije i preporuča se da se preslika istog dostavi zajedno s obrascem zahtjeva za histološku obradu.

5.4.5.2. Ishodi sigurnosti

Neželjeni ishodi mogu se pojaviti odmah ili nekoliko dana nakon zahvata. U tom smislu trenutan neželjeni ishod definiran je kao neželjeni ishod koji se događa prije nego što bolesnik napusti odjel za endoskopiju. Neželjeni ishod koji se javlja nakon toga jest kasni ishod. Službe za endoskopiju moraju imati uspostavljene postupke za identificiranje i evidentiranje neželjenih ishoda koji se pojavljuju nakon što bolesnik napusti odjel za endoskopiju (**VI – B**). **Pre 5.45**

Daju se preporuke za tri metode:

- kontaktiranje svih bolesnika unutar definiranog vremenskog razdoblja,
- pregled 30-dnevne smrtnosti svih bolesnika koji sudjeluju u probiru i
- pregled 8-dnevnog neplaniranog zaprimanja svih bolesnika koji sudjeluju u probiru.

Uvažava se da za neke zdravstvene sustave bilježenje 30-dnevne smrtnosti i 8-dnevnog ponovnog zaprimanja pacijenata može biti zahtjevno. Nadalje, jasno je da osoba može biti zaprimljena ili umrijeti iz razloga koji nemaju nikakve veze s postupkom. Glavna poanta je da ukoliko postoje čimbenici povezani s endoskopskim postupkom koji su doprinijeli smrti ili hospitalizaciji, valja ih procijeniti i stvoriti plan djelovanja ukoliko procjena ukazuje na to da je potrebno mijenjanje postupka.

Kako bi se pojednostavilo prikupljanje trenutnih neželjenih ishoda, daje se preporuka da ključan neželjeni ishod bude neplanirano zaprimanje pacijenta istog dana kada je obavljen i endoskopski

pregled. Daje se preporuka da se razlog zaprimanja evidentira u sljedećim kategorijama. Nadalje, valja naznačiti glavni razlog zaprimanja (**III- A**): [Pre 5.44]

- bol u abdomenu
- suspektna ili potvrđena perforacija
- krvarenje
- kardiorespiratorni događaj ili
- drugo (navesti).

5.5. Nakon postupka

5.5.1. Prostorije i postupci za oporavak

Osobama koje su obavile kolonoskopiju potrebno je razdoblje oporavka, osobito ako su primili sedaciju. Treba postojati poseban prostor za oporavak i dostatna oprema kako bi se bolesnici oporavili (poput stolaca i kolica).

Ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem: povratne informacije o bolesnikovom oporavku prikupljene kada se bolesnik oporavio od sedacije.

5.5.2. Oprema i protokoli za hitne slučajeve

Prostor za oporavak valja opremiti s odgovarajućom opremom za reanimaciju i praćenje bolesnika te uspostaviti politike i postupke za praćenje bolesnika i rješavanje hitnih slučajeva (**VI – B**). [Pre 5.15.]

Ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem: redovito neovisno vanjsko ocjenjivanje provjere opreme za reanimaciju.

5.5.3. Informacije za bolesnike – nakon provedbe postupka

Bolesnike valja informirati o ishodu njihova postupka prije no što napuste jedinicu za endoskopiju i dati im pisanu informaciju koja podupire usmeno objašnjenje, osobito ukoliko su primili sedaciju (**VI – A**). [Pre 5.26.] Treba im reći (usmeno i pisanom informacijom) hoće li se dogovoriti dodatne pretrage (pisano ili ambulantno?), tko će ih dogovoriti i tijekom kojeg vremenskog razdoblja. Usmena i pisana informacija mora sadržavati objašnjenje što činiti ukoliko se pojave problemi, a bolesnicima valja dati kontakt telefon (24 sati/dan, 7 dana/tjedan) u slučaju komplikacije povezane s postupkom.

Ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem: povratne informacije koje daje bolesnik o prikladnosti i pomoći od informacija dobivenih nakon provedbe postupka.

5.4.5. Povratne informacije dobivene od bolesnika

Bitno je redovito dobiti povratnu informaciju od bolesnika kako bi se ispravila pitanja koja se odnose na bolesnike, a kojih zdravstveni stručnjaci nisu svjesni. Može se očekivati da će ta povratna informacija sadržavati važnu pohvalu pruženoj usluzi, a takva pozitivna povratna informacija imat će motivacijski učinak na osoblje da pružaju još bolju uslugu.

5.5.5. Komunikacija s drugim zdravstvenim stručnjacima

Ishod pregleda u sklopu probira valja priopćiti liječniku primarne zdravstvene skrbi (ili istovrsniku) tako da isti postane dijelom bolesnikova temeljnog liječničkog kartona (vidi Poglavlje 2., dio 2.4.3.4.; Poglavlje 10., Pre. 10.31.) (**II – B**). [Pre 5.27.] U nekim zemljama EU-a potrebno je dobiti bolesnikov pristanak kako bi se ova informacija mogla prenijeti liječniku

primarne zdravstvene skrbi. Valja imati unaprijed određene kliničke puteve za bolesnike kod kojih je utvrđeno da je potrebna daljnja intervencija kod karcinoma, u potpunosti neuklonjenih lezija i lezija koje je teško ukloniti (i sigurnosne mehanizme kako bi se osiguralo da će se intervencija provesti) (**II – B**). **Pre 5.28.**

Ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem: vrijeme do konačnog liječenja za bolesnike s karcinomom; za priopćavanje patoloških nalaza bolesniku.

5.5.6. Trenutni i kasniji sigurnosni ishodi

Valja uspostaviti sustav za sistematsko evidentiranje trenutnih i kasnijih ishoda nakon kolonoskopskog probira. Vidi gore tipove i metode procjene.

Ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem: Ishodi utvrđeni ovim postupkom

5.6. Smjernice

Ova endoskopska služba trebala bi uspostaviti i redovito ažurirati smjernice za sljedeće postupke, uzimajući u obzir prethodno iskustvo i rezultate, kao i relevantne nacionalne i paneuropske smjernice koje sadrže prihvaćene, objavljene preporuke i standarde (**VI – B**): **Pre 5.50.**

- sedaciju
- praćenje bolesnika nakon primjene svjesne sedacije
- profilaksu antibioticima
- čišćenje kolona
- endoskopsku procjenu kolorektalnih abnormalnosti
- endoskopsko uklanjanje lezija (i visokorizičnih i niskorizičnih)
- obilježavanje visokorizičnih lezija
- daljnje liječenje visokorizičnih lezija i
- opremu

5.7. Smjernice i postupnici

Valja imati smjernice i postupnike koji ih podupiru za sljedeće:

- pristanak i informaciju namijenjenu bolesniku
- povlačenje pristanka
- dekontaminaciju
- procjenu kompetencija
- izobrazbu osoblja
- prebacivanje bolesnika na drugu vrstu skrbi nakon pojave komplikacija
- dovršenje ciklusa neovisne vanjske procjene i
- odabir i procjenu opreme.

5.8. Literatura

Adler A, Aschenbeck J, Yenerim T, Mayr M, Aminalai A, Drossel R, Schroder A, Scheel M, Wiedenmann B & Rosch T (2009), Narrow-band versus white-light high definition television endoscopic imaging for screening colonoscopy: a prospective randomized trial, Gastroenterology, vol. 136, no. 2, pp. 410-416.

Aoun E, Abdul-Baki H, Azar C, Mourad F, Barada K, Berro Z, Tarchichi M & Sharara AI (2005), A randomized single-blind trial of split-dose PEG-electrolyte solution without dietary restriction compared with whole dose PEGelectrolyte solution with dietary restriction for colonoscopy preparation, Gastrointest.Endosc., vol. 62, no. 2, pp. 213-218.

Atkin WS, Hart A, Edwards R, Cook CF, Wardle J, McIntyre P, Aubrey R, Baron C, Sutton S, Cuzick J, Senapati A & Northover JM (2000), Single blind, randomised trial of efficacy and acceptability of oral picolax versus self administered phosphate enema in bowel preparation for flexible sigmoidoscopy screening, BMJ, vol. 320, no. 7248, pp. 1504-1508.

Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF & Greenlaw RL (2006), Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy, N.Engl.J.Med., vol. 355, no. 24, pp. 2533-2541.

Barton R (2008), Accrediting Competence in Colonoscopy: Validity and Reliability of the UK Joint Advisory Group/NHS Bowel Cancer Screening Programme Accreditation Assessment, Gastrointestinal Endoscopy, vol. 67, no. 1, p. AB77.

Beilenhoff U, Neumann CS, Rey JF, Biering H, Blum R, Cimbro M, Kampf B, Rogers M & Schmidt V (2008), ESGEESGENA Guideline: cleaning and disinfection in gastrointestinal endoscopy, Endoscopy, vol. 40, no. 11, pp. 939-957.

Beilenhoff U, Neumann CS, Rey JF, Biering H, Blum R & Schmidt V (2007), ESGE-ESGENA guideline for quality assurance in reprocessing: microbiological surveillance testing in endoscopy, Endoscopy, vol. 39, no. 2, pp. 175-181.

Belsey J, Epstein O & Heresbach D (2007), Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy, Aliment. Pharmacol.Ther., vol. 25, no. 4, pp. 373-384.

Bernstein C, Thorn M, Monsees K, Spell R & O'Connor JB (2005), A prospective study of factors that determine cecal intubation time at colonoscopy, Gastrointest.Endosc., vol. 61, no. 1, pp. 72-75.

Bigard MA, Gaucher P & Lassalle C (1979), Fatal colonic explosion during colonoscopic polypectomy, Gastroenterology, vol. 77, no. 6, pp. 1307-1310.

Bini EJ, Firoozi B, Choung RJ, Ali EM, Osman M & Weinshel EH (2003), Systematic evaluation of complications related to endoscopy in a training setting: A prospective 30-day outcomes study, Gastrointest.Endosc., vol. 57, no. 1, pp. 8-16.

Bini EJ, Unger JS, Rieber JM, Rosenberg J, Trujillo K & Weinshel EH (2000), Prospective, randomized, single-blind comparison of two preparations for screening flexible sigmoidoscopy, Gastrointest.Endosc., vol. 52, no. 2, pp. 218-222.

Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C & Rabeneck L (2007), Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis, Gastroenterology, vol. 132, no. 1, pp. 96-102.

Bretthauer M, Hoff G, Thiis-Evensen E, Grotmol T, Holmsen ST, Moritz V & Skovlund E (2002a), Carbon dioxide insufflation reduces discomfort due to flexible sigmoidoscopy in colorectal cancer screening, Scand.J.Gastroenterol., vol. 37, no. 9, pp. 1103-1107.

Bretthauer M, Hoff GS, Thiis-Evensen E, Huppertz-Hauss G & Skovlund E (2003), Air and carbon dioxide volumes insufflated during colonoscopy, Gastrointest.Endosc., vol. 58, no. 2, pp. 203-206.

Bretthauer M, Lynge AB, Thiis-Evensen E, Hoff G, Fausa O & Aabakken L (2005), Carbon dioxide insufflation in colonoscopy: safe and effective in sedated patients, Endoscopy, vol. 37, no. 8, pp. 706-709.

Bretthauer M, Thiis-Evensen E, Huppertz-Hauss G, Gisselsson L, Grotmol T, Skovlund E & Hoff G (2002b), NORCCAP (Norwegian colorectal cancer prevention): a randomised trial to assess the safety and efficacy of carbon dioxide versus air insufflation in colonoscopy, Gut, vol. 50, no. 5, pp. 604-607.

Brown SR, Baraza W & Hurlstone P (2007), Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum, Cochrane.Database.Syst.Rev. no. 4, p. CD006439.

Burke CA, Choure AG, Sanaka MR & Lopez R (2009), A Comparison of High-Definition Versus Conventional Colonoscopes for Polyp Detection, Dig.Dis Sci.

Church J & Delaney C (2003), Randomized, controlled trial of carbon dioxide insufflation during colonoscopy, Dis.Colon Rectum, vol. 46, no. 3, pp. 322-326.

Cohen LB (2010), Split dosing of bowel preparations for colonoscopy: an analysis of its efficacy, safety, and tolerability, Gastrointest.Endosc., vol. 72, no. 2, pp. 406-412.

Condon A, Graff L, Elliot L & Ilnyckyj A (2008), Acceptance of colonoscopy requires more than test tolerance, Can.J.Gastroenterol., vol. 22, no. 1, pp. 41-47.

Dafnis G, Ekbom A, Pahlman L & Blomqvist P (2001), Complications of diagnostic and therapeutic colonoscopy within a defined population in Sweden, Gastrointest.Endosc., vol. 54, no. 3, pp. 302-309.

Denberg TD, Melhado TV, Coombes JM, Beaty BL, Berman K, Byers TE, Marcus AC, Steiner JF & Ahnen DJ (2005), Predictors of nonadherence to screening colonoscopy, J.Gen.Intern.Med., vol. 20, no. 11, pp. 989-995.

East JE, Stavrindis M, Thomas-Gibson S, Guenther T, Tekkis PP & Saunders BP (2008), A comparative study of standard vs. high definition colonoscopy for adenoma and hyperplastic polyp detection with optimized withdrawal technique, Aliment.Pharmacol.Ther., vol. 28, no. 6, pp. 768-776.

Eckardt VF, Kanzler G, Schmitt T, Eckardt AJ & Bernhard G (1999), Complications and adverse effects of colonoscopy with selective sedation, Gastrointest.Endosc., vol. 49, no. 5, pp. 560-565.

Eloubeidi MA, Wallace MB, Desmond R & Farraye FA (2003), Female gender and other factors predictive of a limited screening flexible sigmoidoscopy examination for colorectal cancer, Am.J.Gastroenterol., vol. 98, no. 7, pp. 1634-1639.

Emura F, Saito Y, Taniguchi M, Fujii T, Tagawa K & Yamakado M (2007), Further validation of magnifying chromocolonoscopy for differentiating colorectal neoplastic polyps in a health screening center, J.Gastroenterol.Hepatol., vol. 22, no. 11, pp. 1722-1727.

Enns R (2007), Quality indicators in colonoscopy, Can.J.Gastroenterol., vol. 21, no. 5, pp. 277-279.

Harris JK, Froehlich F, Wietlisbach V, Burnand B, Gonvers JJ & Vader JP (2007a), Factors associated with the technical performance of colonoscopy: An EPAGE Study, Dig.Liver Dis., vol. 39, no. 7, pp. 678-689.

Harris JK, Vader JP, Wietlisbach V, Burnand B, Gonvers JJ & Froehlich F (2007b), Variations in colonoscopy practice in Europe: a multicentre descriptive study (EPAGE), Scand.J.Gastroenterol., vol. 42, no. 1, pp. 126-134.

Hoff G, Grotmol T, Skovlund E & Bretthauer M (2009), Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial, BMJ, vol. 338, p. b1846.

Hui AJ, Wong RM, Ching JY, Hung LC, Chung SC & Sung JJ (2004), Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases, Gastrointest.Endosc., vol. 59, no. 1, pp. 44- 48.

Inoue T, Murano M, Murano N, Kuramoto T, Kawakami K, Abe Y, Morita E, Toshina K, Hoshiro H, Egashira Y, Umegaki E & Higuchi K (2008), Comparative study of conventional colonoscopy and pan-colonic narrow-band imaging system in the detection of neoplastic colonic polyps: a randomized, controlled trial, J.Gastroenterol., vol. 43, no. 1, pp. 45-50.

Janssens F, Deviere J, Eisendrath P & Dumonceau JM (2009), Carbon dioxide for gut distension during digestive endoscopy: technique and practice survey, World J.Gastroenterol., vol. 15, no. 12, pp. 1475-1479.

Johanson JF (2006), Practicality of high-resolution chromoendoscopy during routine screening colonoscopy, Gastrointest. Endosc., vol. 63, no. 6, pp. 829-830.

Kaltenbach T, Friedland S & Soetikno R (2008), A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates, Gut, vol. 57, no. 10, pp. 1406-1412.

Kaltenbach T, Sano Y, Friedland S & Soetikno R (2008), American Gastroenterological Association (AGA) Institute technology assessment on image-enhanced endoscopy, Gastroenterology, vol. 134, no. 1, pp. 327-340.

Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP & Butruk E (2010), Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer, N.Engl.J Med., vol. 362, no. 19, pp. 1795-1803.

Katagiri A, Fu KI, Sano Y, Ikematsu H, Horimatsu T, Kaneko K, Muto M & Yoshida S (2008), Narrow band imaging with magnifying colonoscopy as diagnostic tool for predicting histology of early colorectal neoplasia, Aliment. Pharmacol.Ther., vol. 27, no. 12, pp. 1269-1274.

Kudo S, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Van GA, Jung M, Vieth M, Jass JR & Hurlstone PD (2008), Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa, Gastrointest.Endosc., vol. 68, no. 4 Suppl, pp. S3-47.

Ladas SD, Karamanolis G & Ben-Soussan E (2007), Colonic gas explosion during therapeutic colonoscopy with electrocautery, World J.Gastroenterol., vol. 13, no. 40, pp. 5295-5298.

Lee KK, Anderson MA, Baron TH, Banerjee S, Cash BD, Dominitz JA, Gan SI, Harrison ME, Ikenberry SO, Jagannath SB, Lichtenstein D, Shen B, Fanelli RD & Van GT (2008), Modifications in endoscopic practice for pediatric patients, Gastrointest.Endosc., vol. 67, no. 1, pp. 1-9.

Levin TR, Farraye FA, Schoen RE, Hoff G, Atkin W, Bond JH, Winawer S, Burt RW, Johnson DA, Kirk LM, Litin SC & Rex DK (2005), Quality in the technical performance of screening flexible sigmoidoscopy: recommendations of an international multi-society task group, Gut, vol. 54, no. 6, pp. 807-813.

Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H & Chejfec G (2000), Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380, N.Engl.J.Med., vol. 343, no. 3, pp. 162-168.

Matsuda T, Saito Y, Fu KI, Uraoka T, Kobayashi N, Nakajima T, Ikehara H, Mashimo Y, Shimoda T, Murakami Y, Parra-Blanco A, Fujimori T & Saito D (2008), Does autofluorescence

imaging videoendoscopy system improve the colonoscopic polyp detection rate?--a pilot study, Am.J.Gastroenterol., vol. 103, no. 8, pp. 1926-1932.

Mayinger B, Neumann F, Kastner C, Degitz K, Hahn EG & Schwab D (2008), Early detection of premalignant conditions in the colon by fluorescence endoscopy using local sensitization with hexaminolevulinate, Endoscopy, vol. 40, no. 2, pp. 106-109.

McCallum AL, Jenkins JT, Gillen D & Molloy RG (2008), Evaluation of autofluorescence colonoscopy for the detection and diagnosis of colonic polyps, Gastrointest.Endosc., vol. 68, no. 2, pp. 283-290.

McLachlan S, Clements A & Austoker J (2009), Patients' experiences and reported barriers to screening colonoscopy: A systematic review, J.Clin.Oncol, vol. 27, no. 15s, p. 1537.

McQuaid KR & Laine L (2008), A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures, Gastrointest.Endosc., vol. 67, no. 6, pp. 910-923.

Millan MS, Gross P, Manilich E & Church JM (2008), Adenoma detection rate: the real indicator of quality in colonoscopy, Dis Colon Rectum, vol. 51, no. 8, pp. 1217-1220.

Othman MO, Bradley AG, Choudhary A, Hoffman RM & Roy PK (2009), Variable stiffness colonoscope versus regular adult colonoscope: meta-analysis of randomized controlled trials, Endoscopy, vol. 41, no. 1, pp. 17-24.

Parra-Blanco A, Nicolas-Perez D, Gimeno-Garcia A, Grosso B, Jimenez A, Ortega J & Quintero E (2006), The timing of bowel preparation before colonoscopy determines the quality of cleansing, and is a significant factor contributing to the detection of flat lesions: a randomized study, World J.Gastroenterol., vol. 12, no. 38, pp. 6161-6166.

Pellise M, Fernandez-Esparrach G, Cardenas A, Sendino O, Ricart E, Vaquero E, Gimeno-Garcia AZ, de Miguel CR, Zabalza M, Gines A, Pique JM, Llach J & Castells A (2008), Impact of wide-angle, high-definition endoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia: a randomized controlled trial, Gastroenterology, vol. 135, no. 4, pp. 1062-1068.

Phaosawasdi K, Cooley W, Wheeler J & Rice P (1986), Carbon dioxide-insufflated colonoscopy: an ignored superior technique, Gastrointest.Endosc., vol. 32, no. 5, pp. 330-333.

Pohl J, Nguyen-Tat M, Pech O, May A, Rabenstein T & Ell C (2008), Computed virtual chromoendoscopy for classification of small colorectal lesions: a prospective comparative study, Am.J.Gastroenterol., vol. 103, no. 3, pp. 562-569.

Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, Saskin R, Leddin D, Grunfeld E, Wai E, Goldwasser M, Sutradhar R & Stukel TA (2008), Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice, Gastroenterology, vol. 135, no. 6, pp. 1899-1906, 1906.

Radaelli F, Meucci G, Sgroi G & Minoli G (2008), Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators, Am J Gastroenterol., vol. 103, no. 5, pp. 1122-1130.

Ramadori G, Lindhorst A & Armbrust T (2007), Colorectal tumors with complete obstruction--endoscopic recovery of passage replacing emergency surgery? A report of two cases, BMC.Gastroenterol., vol. 7, p. 14.

Rathgaber SW & Wick TM (2006), Colonoscopy completion and complication rates in a community gastroenterology practice, Gastrointest.Endosc., vol. 64, no. 4, pp. 556-562.

Rex DK (2000a), Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates, Gastrointest.Endosc., vol. 51, no. 1, pp. 33-36.

Rex DK (2000b), Colonoscopy, Gastrointest.Endosc.Clin.N.Am., vol. 10, no. 1, pp. 135-60, viii.

Rex DK (2006), Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy, Am.J.Gastroenterol., vol. 101, no. 12, pp. 2866-2877.

Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, Kirk LM, Litlin S, Lieberman DA, Waye JD, Church J, Marshall JB & Riddell RH (2002), Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, Am.J.Gastroenterol., vol. 97, no. 6, pp. 1296-1308.

Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, Lehman GA & Mark DG (1997), Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies, Gastroenterology, vol. 112, no. 1, pp. 24-28.

Rex DK, Imperiale TF & Portish V (1999), Patients willing to try colonoscopy without sedation: associated clinical factors and results of a randomized controlled trial, Gastrointest.Endosc., vol. 49, no. 5, pp. 554-559.

Rodney WM, Randolph JF & Peterson DW (1988), Cancellation rates and gas scores for air contrast barium enema immediately after 65-CM flexible sigmoidoscopy. A randomized clinical trial, J.Clin.Gastroenterol., vol. 10, no. 3, pp. 311-314.

Rostom A, Jolicoeur E, Dube C, Gregoire S, Patel D, Saloojee N & Lowe C (2006), A randomized prospective trial comparing different regimens of oral sodium phosphate and polyethylene glycol-based lavage solution in the preparation of patients for colonoscopy, Gastrointest.Endosc., vol. 64, no. 4, pp. 544-552.

Rother T, Knopfle E & Bohndorf K (2007), [Virtual colonoscopy--and then? Relevance of small colorectal polyps], Rofo, vol. 179, no. 2, pp. 130-136.

Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, DiPlacido R, Ferrari A, Ferraris R, Ferrero F, Fracchia M, Gasperoni S, Malfitana G, Recchia S, Risio M, Rizzetto M, Saracco G, Spandre M, Turco D, Turco P & Zappa M (2005), Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates, J.Natl.Cancer Inst., vol. 97, no. 5, pp. 347-357.

Segnan N, Senore C, Andreoni B, Azzoni A, Bisanti L, Cardelli A, Castiglione G, Crosta C, Ederle A, Fantin A, Ferrari A, Fracchia M, Ferrero F, Gasperoni S, Recchia S, Risio M, Rubeca T, Saracco G & Zappa M (2007), Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening, Gastroenterology, vol. 132, no. 7, pp. 2304-2312.

Senore C, Segnan N, Rossini FP, Ferraris R, Cavallero M, Coppola F, Pennazio M & Atkin WS (1996), Screening for colorectal cancer by once only sigmoidoscopy: a feasibility study in Turin, Italy, J.Med.Screen., vol. 3, no. 2, pp. 72-78.

Shah HA, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA & Rabeneck L (2007), Factors associated with incomplete colonoscopy: a population-based study, Gastroenterology, vol. 132, no. 7, pp. 2297-2303.

Shah SG, Brooker JC, Williams CB, Thapar C & Saunders BP (2000), Effect of magnetic endoscope imaging on colonoscopy performance: a randomised controlled trial, Lancet, vol. 356, no. 9243, pp. 1718-1722.

Shah SG, Brooker JC, Williams CB, Thapar C, Suzuki N & Saunders BP (2002), The variable stiffness colonoscope: assessment of efficacy by magnetic endoscope imaging, Gastrointest.Endosc., vol. 56, no. 2, pp. 195-201.

Singh H, Penfold RB, DeCoster C, Kaita L, Proulx C, Taylor G, Bernstein CN & Moffatt M (2009), Colonoscopy and its complications across a Canadian regional health authority, Gastrointest.Endosc., vol. 69, no. 3 Pt 2, pp. 665-671.

Singh H, Poluha W, Cheung M, Choptain N, Baron KI & Taback SP (2008), Propofol for sedation during colonoscopy, Cochrane.Database.Syst.Rev. no. 4, p. CD006268.

Su MY, Hsu CM, Ho YP, Chen PC, Lin CJ & Chiu CT (2006), Comparative study of conventional colonoscopy, chromoendoscopy, and narrow-band imaging systems in differential diagnosis of neoplastic and nonneoplastic colonic polyps, Am J Gastroenterol., vol. 101, no. 12, pp. 2711-2716.

Sumanac K, Zealley I, Fox BM, Rawlinson J, Salena B, Marshall JK, Stevenson GW & Hunt RH (2002), Minimizing postcolonoscopy abdominal pain by using CO(2) insufflation: a prospective, randomized, double blind, controlled trial evaluating a new commercially available CO(2) delivery system, Gastrointest.Endosc., vol. 56, no. 2, pp. 190-194.

Thuraisingam AI, Brown JL & Anderson JT (2008), What are the sensitivity and specificity of endoscopic photographs in determining completion of colonoscopy? Results from an online questionnaire, Eur.J.Gastroenterol.Hepatol., vol. 20, no. 6, pp. 567-571.

Tischendorf JJ, Wasmuth HE, Koch A, Hecker H, Trautwein C & Winograd R (2007), Value of magnifying chromoendoscopy and narrow band imaging (NBI) in classifying colorectal polyps: a prospective controlled study, Endoscopy, vol. 39, no. 12, pp. 1092-1096.

Tsai MS, Su YH, Liang JT, Lai HS & Lee PH (2008), Patient factors predicting the completion of sedation-free colonoscopy, Hepatogastroenterology, vol. 55, no. 86-87, pp. 1606-1608.

UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators (2002), Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial, Lancet, vol. 359, no. 9314, pp. 1291-1300.

Viiala CH & Olynyk JK (2008), Outcomes for women in a flexible sigmoidoscopy-based colorectal cancer screening programme, Intern.Med.J., vol. 38, no. 2, pp. 90-94.

Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, Bresalier RS, Church T, Yurgalevitch S, Austin JH, Prorok PC & Gohagan JK (2005), Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial, J.Natl.Cancer Inst., vol. 97, no. 13, pp. 989-997.

WHO (2009), WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1.

Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, Waye JD, Bond J, Schapiro M, Stewart ET & . (1993), Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup, N.Engl.J.Med., vol. 328, no. 13, pp. 901-906.

Wong JC, Yau KK, Cheung HY, Wong DC, Chung CC & Li MK (2008), Towards painless colonoscopy: a randomized controlled trial on carbon dioxide-insufflating colonoscopy, ANZ.J.Surg., vol. 78, no. 10, pp. 871-874.

Dodatak 5.1 Predloženi pokazatelji kvalitete i ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem

Dodatak 5.1 Predloženi pokazatelji kvalitete (QI) i ishodi mjerljivi vanjskim ocjenjivanjem (AO)

		QI/AO	**obavezno**	**poželjno**
1	Dob i spol bolesnika	QI/AO	+	
2	Stopa oktrivanja karcinoma (svi karcinomi)	QI/AO	+	
3	Stopa oktrivanja karcinoma (endoskopski uklonjeni karcinomi)[1]	QI/AO	+	
4	Stopa upućivanja u programe nadzora (ukupno i prema kategoriji rizika	QI	+	
5	Stopa ekscizije i uklanjanja adenoma +/- vrijeme vrijeme izvlačenja	QI	+	
6.1	Broj i stope oktrivanja kolorektalnih lezija, ukupno i prema: polipoidni i nepolipoidni (Paris klasifikacija: Ip Ls, IIb IIc sesilni ne-neoplastični)	QI/AO	+	
6.2	Broj i stope pod 6.1 prema sektoru kolona (cekum, uzlazni, poprečni, silazni kolon; sigmoidni kolon, rektum)	AO	+	
7.1	Broj i stope oktrivanja kolorektalnih lezija, ukupno i prema predviđenoj histologiji: 1) ne-neoplastični (hiperplastični polip, sesilne nazubljene lezije, drugo), 2) neoplastični (adenom niskog stupnja, adenom visokog stupnja, submukozni karcinom) i 3) neuobičajene lezije	QI/AO	+	
7.2	Broj i stope pod 7.1 prema sektoru kolona (cekum, uzlazni, poprečni, silazni kolon; sigmoidni kolon, rektum)	AO	+	
8.1	Broj i stope oktrivanja kolorektalnih lezija, ukupno i prema potvrđenoj histologiji: 1) ne-neoplastični (hiperplastični polip, sesilne nazubljene lezije, drugo), 2) neoplastični (adenom niskog stupnja, adenom visokog stupnja, submukozni karcinom) i 3) neuobičajene lezije	AO	+	
8.2	Broj i stope pod 8.1 prema sektoru kolona (cekum, uzlazni, poprečni, silazni kolon; sigmoidni kolon, rektum)	AO	+	
9.1	Broj i stope diskrepantnih lezija prema kategorijama pod 7.1 i 8.1	AO	+	
9.2	Broj i stope diskrepantnih lezija prema kategorijama pod 7.2 i 8.2	AO	+	
10	Vrijeme izvlačenja od cekuma do anusa (kod bolesnika kod kojih nije provedena biopsija ili liječenje)	QI/AO	+	
11	Stopa provedene kolonoskopije	QI	+	

12	Vrijeme čekanja: od TOKS do kolonoskopije	QI	+	
13	Vrijeme čekanja: od FS do kolonoskopije	QI	+	
14	Vrijeme čekanja: od kolonoskopije do nalaza patologije	QI	+	
15	Vrijeme čekanja: od FS do nalaza patologije	QI	+	
16	Vrijeme čekanja: od patoloških nalaza do definitivnog liječenja	QI	+	
17	Neplanirani primitak u bolnicu na dan postupka: četiri opcije	AO	+	
18	Tip insuflacijskog plina (zrak ili CO_2)	AO	+	
19	Tip korištenog sedativa: tri opcije	AO	+	
20	Ugodnost: samo ukoliko je korištena svjesna sedacija ili ukoliko nije korišten sedativ	AO		+
21	Adekvatnost pripreme	AO	+	
22	Odgođene neželjene posljedice: dvije opcije	AO	+	
23	Ključne endoskopske karakteristike polipa navedene na uputnici za patologiju: pet ključnih karakteristika: broj, mjesto, veličina, potpunost ekscizije, odvojene posude za različita mjesta (vidi također 6–9)	QI	+	
24	Lezije upućene na eksciziju drugamo	AO	+	
25	Povratne informacije bolesnika o pristanku, dogovaranju termina, okruženju, udobnosti i postoperativnoj skrbi	AO		+
26	Neželjeni događaji vezani uz nepotpunu ocjenu	AO	+	
27	Pokazatelji dekontaminacije	AO	+	

[1] Uklonjeni endoskopskom polipektomijom i mukozektomijom

Dodatak 5.2. Minimalni uvjeti za nalaz endoskopije

Dodatak 5.2.: Minimalni uvjeti za nalaz endoskopije

Na radnu učinkovitost jedinice i osoblja mogu utjecati brojni činitelji.

Stoga je važno kod svake endoskopski uklonjenje lezije evidentirati:

1. Precizan opis postupka kojim je lezija dobivena
   1.1. Informacija o bolesniku/klijentu
   1.2.Tip endoskopije (FS ili CS)
   1.3. Tim koji provodi postupak (endoskopičar(i) i pomoćno osoblje)
   1.4. Svrha postupka
      1.4.1. Primarni probir
         1.4.1.1. Inicijalni probir ili sljedeći probir
         1.4.1.2.Interval do posljednjeg postupka primarnog probira, ako je primjenjivo
         1.4.1.3.Interval do posljednje endoskopske pretrage ukoliko nije ista kao gornja
      1.4.2. Procjena abnormalnih nalaza
         1.4.2.1. Nakon pozitivnog testa probira (naznačiti je li TOKS ili FS ili drugo)
         1.4.2.2. Nakon pozitivnog simptomatskog testa (naznačiti je li TOKS ili FS ili drugo, npr. simptomi)
         1.4.2.3. Kod ponovljene procjene abnormalnih nalaza
      1.4.3. Nadzor
   1.5. Interval do posljednjeg endoskopskog postupka i tip postupka
2. Priprema, insuflacija i sedacija
   2.1. Režim čišćenja crijeva
   2.2. Insuflacija plina (zrak ili CO_2)
   2.3. Tip anestezije ili primijenjenih supstanci
   2.4. Pribor
3. Intubacija cekuma
   3.1. Kraj cekuma vizualiziran:
      3.1.1 Panoramska snimka image ileocekalnog (Bauchinijeva?) zalistka i kraja cekuma (druge potvrde o intubaciji cekuma dobivene oslikavanjem)
      3.1.2 Znakovi neodgovarajuće pripreme u cekumu
      3.1.3 Vrijeme intubacije (vrijeme početka postupka, vrijeme vizualizacije kraja cekuma)
   3.2. Kraj cekuma nije vizualiziran:
      3. 2.1. Maksimalna intubacija/pregled sluznice kolona
      3.2.2. Razlog nepotpunog pregleda
4. Kraj postupka (izvlačenje iz cekuma)
5. Broj otkrivenih abnormalnosti:
6. Za svaku otkrivenu abnormalnost:
   6.1. Lokalizacija
      6.1.1. Udaljenost u cm od anorektalne granice
      6.1.2. Sektor: cekum; uzlazni, poprečni silazni kolon; sigmoidni; rektum
   6.2. Veličina i morfologija:
      6.2.1. Maksimalni promjer u milimetrima
      6.2.2. Dubina u mm i sloj (mukoza/submukoza)
      6.2.3. Dio promijenjene sluzničke površine

6.2.4. Polipoidni
6.2.5. Nepolipoidni (pariška klasifikacija): Ip Ls, IIb; IIc sesilni
6.3. Histološka prognoza (endoskopska dijagnoza)
6.3.1. Neneoplastično (hiperplastični polip, sesilna nazubljena lezija, drugo)
6.3.2. Neoplastično (adenom niskog stupnja, adenom visokog stupnja[4], submukozni karcinom)
6.3.3. Rijetke lezije
7. Kada se provodi endoskopsko liječenje
7.1. Komplikacije (krvarenje, primjena koagulacije, perforacija i ostali neželjeni učinci)
7.2. Kod svake endoskopski liječene abnormalnosti:
7.2.1. Metoda resekcije (polipektomija, mukozektomija)
7.2.2. Informacije namijenjene patologu:
7.2.2.1.Lokalizacija (vidi 5.1.)
7.2.2.2.Veličina i morfologija: (vidi 5.2.)
7.2.2.3. Provedenost ekscizije (prema ocjeni endoskopičara)
7.2.2.4.Histološka prognoza (endoskopska dijagnoza vidi 5.3.)

[4] Vrlo rijetki mukozni karcinomi, ukoliko su dijagnosticinari, uključeni su u „mukozna neoplazija visokog stupnja i liječe se endoskopskom biopsijom /ekscizijom.

6 Stručni uvjeti i edukacija

Autori
Robert J C Steele
Jean-François Rey
René Lambert

Autori
Robert J C Steele
Jean-François Rey
René Lambert

Recenzenti
Guido Costamagna, Italija

Zahvale
Zahvaljujemo na komentarima i prijedlozima dobivenim tijekom konzultacija Europske mreže za borbu protiv raka.

Preporuke[1]

Opći zahtjevi

6.1 Programe otkrivanja kolorektalnog karcinoma trebali bi voditi adekvatno educirani multidisciplinarni timovi (vidi Pogl. 8, Prep. 8.1) **(VI - A).** [Dio 6.2; 8.2]

6.2 Za praćenje nacionalnog ili regionalnog programa probira treba razviti ključne pokazatelje provedbe (VI – B). [Dio 6.2]

Upravno i administrativno osoblje

6.3 Nacionalne ili regionalne programe probira u sprezi s drugim programima probira treba voditi iskusan administrativni tim **(VI – B).** [Dio 6.3]

6.4 Svo upravno i administrativno osoblje programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva trebalo bi dobiti osnovno razumijevanje o kolorektalnom probiru te je za tu svrhu potrebno razviti specifične tečajeve **(VI –A).** [Dio 6.3]

6.5 Upravljanje, komunikacija i vještine upravljanja projektima za administrativno osoblje programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva trebale bi biti usvojene u obliku formalnih tečajeva **(VI – A).** [Dio 6.3]

Epidemiolog

6.6 Specifično školovan (educiran) epidemiolog trebao bi biti zadužen za nacionalni ili regionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva **(VI – B)**. [Dio 6.4]

6.7 Kao potporu postojećim centrima za provedbu probira koji provode populacijske programe probira treba organizirati edukaciju epidemiologa koji su neiskusni u evaluaciji i praćenju probira kolorektalnog karcinoma. Dodatni didaktički tečajevi iz relevantnih aspekata rada trebali bi biti pokriveni ovisno o znanju i iskustvu pojedinaca **(VI – B).** [Dio 6.4]

Laboratorijsko osoblje

6.8 Za provedbu nacionalnih ili regionalnih programa probira na kolorektalni karcinom, na raspolaganju treba biti potpuno educirano laboratorijsko osoblje s prikladnom upravom, a za laboratorij treba osigurati internu kontrolu kvalitete i mehanizme vanjskog ocjenjivanja (vidi Pogl. 4, Prep. 4.10 i 4.12) **(VI – A).** [Dio 6.5; 4.3.3.4; 4.3.4]

6.9 Izobrazba u obliku tečajeva ili potpore postojećim laboratorijima trebala bi biti dostupna za svo laboratorijsko osoblje. **(VI – B).** [Dio 6.5]

---

[1] **Dio** (u eksponentu) navedena nakon svake preporuke na popisu upućuje čitatelja na dio/dijelove Smjernica koji se odnosi na određenu preporuku.
Prep (u eksponentu) navedena tijekom poglavlja odnosi se na broj preporuke o kojoj je riječ u prethodnom tekstu.

6.10 Potrebno je uspostaviti europsku laboratorijsku mrežu kako bi dobili prikladno vanjsko osiguranje kvalitete **(VI – C)**. **Dio 6.5**

Liječnici primarne zdravstvene zaštite

6.11 Svi liječnici opće medicine trebali bi biti informirani o nacionalnom ili regionalnom programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva te im treba osigurati prikladnu infrastrukturu i edukaciju, uključujući adekvatnu izobrazbu kako bi mogli pomoći ljudima u donošenju informiranih odluka o probiru na KRK (vidi Pogl. 2, Prep 2.12 i Pogl. 10, Prep. 10.21) **(III – C).** **Dio 6.6; 2.4.3.4.2; 10.4.2.3.2**

Endoskopičari

6.12 Endoskopičari, koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva, trebali bi biti potpuno educirani u kolonoskopiji ili fleksibilnoj sigmiodoskopiji, ovisno o postupku koji provode u sklopu programa **(V –A).** **Dio 6.7**

6.13 Endoskopičari, koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva, trebali bi biti potpuno educirani u biopsiji i polipektomiji **(V – A).** **Dio 6.7**

6.14 Endoskopičari, koji namjeravaju sudjelovati u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva, trebali bi proći procjenu kako bi se osigurala adekvatna razina kompetencije prije nego što počnu s radom unutar programa **(VI – B).** **Dio 6.7**

6.15 Endoskopičari, koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva, trebali bi moći demonstrirati visoku stopu dovršetka postupka, nizak morbiditet i prikladne stope oktrivanja adenoma **(VI – B).** **Dio 6.7**

Radiolozi

6.16 Radiolozi, koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva, trebali bi imati specijalističku izobrazbu iz kolorektalnog oslikavanja **(VI –A)**. **Dio 6.8**

6.17 Radiolozi, koji rade u sklopu programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva, trebali bi sudjelovati u osiguranju kvalitete u kojem je barem jedan udio radioloških pregleda dvostruko očitavan **(VI – B)**. **Dio 6.8**

Patolozi

6.18 Patolozi, koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva, trebali bi imati specifičnu izobrazbu iz patologije **(VI – B)**. **Dio 6.9**

6.19 Patolozi, koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva, trebali bi razviti mrežu s drugim patolozima, kako bi omogućili međusobnu razmjenu iskustava (vidi također Pogl. 7, Prep. 7.16) **(VI – B)**. **Dio 6.9; 7.6; 7.7**

Kirurzi

6.20 Kirurzi, koji liječe bolesnike s probirom otkrivenom bolešću, trebali bi specijalizirati (iako ne nužno isključivo) iz kirurgije kolorektalnog karcinoma i trebali bi moći demonstrirati praksu velikog broja bolesnika **(III – B)**. [Dio 6.10]

Medicinske sestre

6.21 Medicinske sestre, koje sudjeluju u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva, trebale bi imati specifičnu edukaciju koja će im dati potrebne vještine, uključujući prikladnu izobrazbu kako bi mogle pomoći bolesnicima da donesu informiranu odluku o probiru na KRK (vidi Pogl. 10, Prep. 10.21) **(VI – C)**. [Dio 6.11; 10.4.2.3.2]

Javno zdravstvo

6.22 Liječnici javnog zdravstva trebali bi biti uključeni u nacionalni ili regionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva i trebali bi imati prikladnu izobrazbu **(VI – C).** [Dio 6.12]

6.23 Ukoliko je potrebno, specijalisti javnog zdravstva trebali bi imati pristup tečajevima ili mogućnosti posjete centrima za probir kako bi dobili ovu specifičnu izobrazbu **(VI – C)**. [Dio 6.12]

6.1 Uvod

Uspjeh programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva ovisi o specijalno educiranim pojedincima koji su posvećeni provedbi, nabavci i evaluaciji visokokvalitetne usluge. Multidisciplinarni tim koji je odgovoran za program otkrivanja raka debelog crijeva uključuje:

- Upravno i administrativno osoblje;
- Epidemiologe;
- Laboratorijsko osoblje;
- Liječnike primarne zdravstvene zaštite;
- Endoskopičare;
- Radiologe;
- Patologe;
- Kirurge;
- Medicinske sestre i
- Specijaliste javnog zdravstva

Svi djelatnici uključeni u pružanje usluga programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva moraju imati znanje o osnovnim principima probira na rak debelog crijeva. Kako bi ovo postigli, prikladno je da pohađaju tečaj uputa u odobrenom edukacijskom centru prije početka programa. Potreba za specijalističkom izobrazbom razlikuje se među različitim disciplinama i najvažnija je kod onih koji su uključeni u pružanje usluga i dijagnoze, tj. laboratorijskog osoblja, endoskopičara, radiologa, patologa i medicinskih sestara. Kirurško liječenje probirom otkrivenog karcinoma i postoperativno liječenje ne provodi se drugačije ovisno o tome da li je karcinom otkriven probirom ili simptomima, ali postoje određena razmatranja koja kirurg mora uzeti u obzir kada liječi karcinom otkriven probirom. Onkolozi se posebno ne spominju u ovom dokumentu jer stadij po stadij, njihova uloga u liječenju bolesti otkrivene probirom nije drugačija nego što je to slučaj kod simptomatske bolesti. Visokokvalitetna provedba probira temelji se na multidisciplinarnom pristupu te je važno ponuditi prikladne edukacijske pakete. Treba ohrabrivati obnavljanje znanja kao dio kontinuirane medicinske edukacije.

Sudjelovanje u edukacijskim tečajevima valja bilježiti te treba izdavati potvrde o sudjelovanju na temelju razine usvojenih i evaluiranih vještina. Specifični uvjeti za izobrazbu u smislu kvalitete i količine trebali bi odlučiti o tome zadovoljavaju li se uvjeti za postupak certifikacije ili akreditacije koji se mora primijeniti samo na centre s dovoljno stručnim osobljem.

6.2 Opći zahtjevi

Dokaz da multidisciplinarni timovi (MDT) unaprjeđuju ishode za bolesnike kojima je dijagnosticiran rak još su uvijek skromni, ali se počinju jačati (Fleissing i sur. 2006.). Međutim, općenito se priznaje da multidisciplinarne usluge daju bolju skrb bolesniku za raznolika stanja pa i kod kolorektalnog karcinoma, multidisciplinarno zbrinjavanje snažno se preporučuje (NHS Executive 2004.). Učinkovita komunikacija stručnjaka kolorektalnog multidisciplinarnog tima ključna je te stoga edukacijske tečajeve treba usmjeriti na dobru komunikaciju među

stručnjacima. Zajednički tečajevi za multidisciplinarni tim mogli bi pomoći u ostvarivanju ovog cilja.

Kontinuirana edukacija, uključujući tečajeve za obnovu znanja u različitim intervalima, ključna je za dobivanje novog napretka i za unaprjeđenje kvalitete probira i dijagnostičko terapijskog postupka. Važno je bilježiti sve edukacijske aktivnosti jer su korisni pokazatelji kvalitete usluge. Te aktivnosti bile bi dio certifikacije ili procesa revizije akreditacije.

Djelatnici – svi djelatnici uključeni u program probira potrebuju osnovno znanje o temeljima programa. Relevantne teme su:

- Epidemiologija kolorektalnog karcinoma (incidencija, prognoza, smrtnost);
- Uvod u teoriju probira;
- Nazivlje probira (pokazatelji kliničke valjanosti-osjetljivost, specifičnost, prediktivna vrijednost, itd);
- Trenutna praksa probira (načini provedbe probira u uporabi, metode identifikacije ciljne populacije, metode pozivanja);
- Evaluacija učinkovitosti probira (ključni pokazatelji provedbe);

Ključni pokazatelji provedbe nužni su za učinkovito praćenje nacionalnog ili regionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva (Steele i sur. 2009.). Kao najnužniji minimum, ključni pokazatelji provedbe programa probira uključuju:

- Odaziv na probirni test;
- Vrijeme proteklo između probirnog testa i konačne dijagnoze (gdje probirni test nije kolonoskopija);
- Udio osoba s pozitivnim testom koji su se podvrgli kolonoskopiji (gdje kolonoskopija nije probirni test);
- Stopa provedene kolonoskopije;
- Stopa komplikacija pri kolonoskopiji;
- Stopa pozitivnosti (za neendoskopski probirni test);
- Stopa otkrivanja karcinoma;
- Stadij karcinoma kod dijagnoze;
- Stopa otkrivanja adenoma;
- Pozitivna prediktivna vrijednost za karcinom i adenome; i
- Stopa intervalnih karcinoma

Sažetak dokaza

- Optimalnu skrb najbolje će pružiti multidisciplinarni timovi **(VI).**
- Ključni pokazatelji provedbe nužni su za učinkovito praćenje nacionalnog ili regionalnog programa probira **(VI)**.

Preporuke

Program probira na kolorektalni karcinom trebao bi voditi adekvatno educiran multidisciplinarni tim (vidi Pogl. 8, Prep. 8.1) **(VI – A)**. **Prep 6.1**

Za praćenje nacionalnog ili regionalnog programa probira treba razviti ključne pokazatelje provedbe (VI – B). **Prep 6.2**

6.3 Upravno i administrativno osoblje

Program ranog otkrivanja raka debelog crijeva može se voditi pod okriljem odjela za programe probira unutar nacionalnog ili regionalnog ureda za zdravstvo gdje on postoji. Ovo omogućuje da djelatnici koji rade u okviru programa probira imaju dobrobit od iskustava dobivenih provedbom drugih programa probira. U Ujedinjenom Kraljevstvu, organizaciju programa ranog otkrivanja raka nadzire voditelj programa koji izvještaje podnosi nacionalnom ili regionalnom koordinatoru programa probira, odgovornom za sve programe probira. Uz voditelja programa, svaki centar odgovoran za slanje poziva i/ili organizaciju probirnih testova za one koji prihvate odazvati se pozivu, nadzire voditelj probira koji je odgovoran za učinkovito djelovanje programa probira i upravljanje djelatnicima centra (Public Health Resource Unit 2008.; Scottish Bowel Screening Programme 2010.) Broj i struka djelatnika ovisi o strukturi samog programa; primjerice, ukoliko se radi o centraliziranom programu, djelatnici su potrebni kako bi se pozvali sudionici probira, za slanje pozivnih pisama, odgovaranje onima koji su se podvrgli testiranju i gdje je primjenjivo, organizaciju daljnjih pretraga za osobe čiji je probirni test pozitivan. Osnovni uvjeti za izobrazbu za svo upravno i administrativno osoblje programa probira trebalo bi uključivati sljedeće:

- Osnovno razumijevanje kolorektalnog karcinoma, potencijane dobrobiti probira i ključnu važnost osiguranja kvalitete
- Osnovno razumijevanje programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva; i
- Osnovne informacijske i tehnološke vještine

Uz ovo, voditelj centra treba imati:
- Napredne vještine upravljanja; i
- Napredne komunikacijske vještine (za rješavanje upita, žalbi itd).

Uz ovo, voditelj programa treba imati:
- Napredne vještine upravljanja projektima

Komunikacija u upravljanju i vještine upravljanja projektima mogu se usvojiti kroz formalnije tečajeve. Međutim, upravna struktura koja je potrebna za program ranog otkrivanja raka debelog crijeva uvelike će ovisiti o tome koliko treba prilagoditi lokalne i nacionalne uvjete.

Sažetak dokaza

O ovoj temi nisu dohvaćeni dokazi u literaturi. Nacionalni i regionalni programi probira zahtijevaju učinkovitu upravljačku strukturu **(VI)**.

Preporuke
Nacionalne ili regionalne programe probira u sprezi s drugim programima probira treba voditi iskusan administrativni tim **(VI – B)**. [Prep 6.3]

Svo upravno i administrativno osoblje programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva trebalo bi dobiti osnovno razumijevanje o kolorektalnom probiru te je za tu svrhu potrebno razviti specifične tečajeve **(VI –A)**. [Prep 6.3]

Upravljanje, komunikacija i vještine upravljanja projektima za administrativno osoblje programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva trebalo bi biti usvojeno u obliku formalnih tečajeva **(VI – A)**. [Prep 6.5]

6.4 Epidemiolog

Kako pružanju podataka potrebnih za praćenje i vrednovanje programa probira kolorektalnog karcinoma doprinose mnoge discipline, nužno je da određeni pojedinac s odgovarajućim (relevantnim) epidemiološkim znanjem bude određen za zadatak nadzora prikupljanja i analize podataka potrebnih za provedbu evaluacije. Ocjena učinka programa na smrtnost od kolorektalnog karcinoma, moguća je jedino ukoliko je kod planiranja napravljena odredba o adekvatnom prikupljanju i analizi podataka (vidi poglavlje 3).

Osnovno školovanje: pojedinac koji nadzire prikupljanje podataka i analizu treba imati edukaciju iz kliničke (op.prev. primijenjene) epidemiologije i statistike.

Specifično školovanje: Školovanje epidemiologa uključenih u program ranog otkrivanja raka debelog crijeva usmjereno je na:

- Epidemiologiju raka debelog crijeva (incidenciju, prevalenciju, smrtnost, trendovi);
- Teoriju probira (pretklinička bolest, predvodeće vrijeme, tj. vrijeme do pojave znakova bolesti, odabir, pogreška (od engl. length bias));
- Nazivlje probira na rak debelog crijeva (osjetljivost, specifičnost, prediktivna vrijednost itd):
- Program ranog otkrivanja raka debelog crijeva (organizacija, trenutni načini provedbe probira);
- Etička pitanja i pitanja povjerljivosti;
- Uspostavljanje programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva (utvrđivanje, tj. identifikacija i pozivanje ciljne populacije, sustav pozivanja i ponovnog pozivanja; sustav praćenja);
- Strategije za prikupljanje podataka i upravljanje podacima (prikladna uporaba baza podataka, pojedinačnih datoteka, kompjuterskih arhiva, povezanost s prikladnim registrima, klasifikacija ishoda probira, postupci kontrole kvalitete i prikupljanje podataka);
- Statističku analizu i interpretaciju rezultata (pokazatelji provedbe za evaluaciju, prediktori učinka probira, procjena učinka i učinkovitosti probira, izračun ekonomske isplativosti);
- Prezentaciju podataka i sastavljanje izvještaja.

Usvajanje ovih vještina može zahtijevati specifične tečajeve za uključene pojedince.

Sažetak dokaza

O ovoj temi nisu dohvaćeni dokazi u literaturi. Pažljivo prikupljanje podataka nužno je za učinkovito praćenje i evaluaciju nacionalnih i regionalnih programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva **(VI)**.

Preporuke

Specifično educiran epidemiolog trebao bi pomagati nacionalni ili regionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva **(VI – B)**. **Prep 6.6**

Kao potporu postojećim centrima za provedbu probira koji provode populacijske programe probira, treba organizirati školovanje epidemiologa koji su neiskusni u evaluaciji i praćenju probira kolorektalnog karcinoma. Dodatni didaktički tečajevi iz relevantnih aspekata rada trebali bi biti pokriveni ovisno o znanju i iskustvu pojedinaca **(VI – B).** **Prep 6.7**

6.5 Laboratorijsko osoblje

Ako je program probira temeljen na laboratorijskom testu (u slučaju probira na kolorektalni karcinom jedini trenutno dostupni laboratorijski test je test okultnog krvarenja u stolici), jasno je samo po sebi da je potreban laboratorij s adekvatnim osobljem. Na sličan je način jasno samo po sebi da edukacija i vještine koje se traže od djelatnika laboratorija ovise o tipu testa (gvajakov ili imunokemijski, kvalitativni ili kvantitativni). Djelatnici laboratorija trebaju superviziju prikladno kvalificiranog pojedinca stručnjaka kliničke biokemije (vidi Pogl. 4, Prep. 4.11), a dnevno funkcioniranje laboratorija mora voditi znanstveni djelatnik adekvatnih vještina. Kada se kao primarni test u okviru probira na kolorektalni karcinom koristi test okultnog krvarenja u stolici, nužno je da se ovo provodi uz prikladnu internu kontrolu kvalitete (IQC) i vanjsko osiguranje kvalitete (EQAS) (vidi Pogl. 4, Prep. 4.10 i 4.12, Dio 4.3.3.4 i 4.3.4); a ovo zahtijeva centralizaciju, ili na nacionalnoj ili regionalnoj razini procesa testiranja (Public Health Resource Unit 2008.; Scottish Bowel Screening Programme 2010.) Nije prikladno delegirati pojedine liječnike.

Edukacija potrebna za djelatnike laboratorija trebala bi uključivati sljedeće:

- Razumijevanje kolorektalnog karcinoma i dobrobiti rane dijagnoze (osnovno razumijevanje procesa probira na kolorektalni karciom);
- Edukaciju iz dobre laboratorijske prakse;
- Edukaciju iz provedbe testa okultnog krvarenja u stolici (specifična izobrazba ovisit će o tome koristi li se gvajakov ili imunokemijski test te da li je kvalitativan ili kvantitativan); i
- Edukaciju iz uporabe IT sustava koji se koristi za bilježenje nalaza.

Uz ovo, edukacija potrebna za voditelje laboratorija uključuje:

- Vještine upravljanja;
- Uvažavanje interne kontrole kvalitete i vanjskog osiguranja kvalitete; i
- Temeljito razumijevanje interakcije laboratorijskog procesa i cjelokupnog programa probira.

Pojedinac, stručan u području kliničke biokemije, u konačnici je odgovoran za rad cijelog laboratorija i potrebuje izobrazbu iz:

- Dubinskog razumijevanja kolorektalnog karcinoma (dijagnoze, liječenja, prognoze, određivanja stadija i važnost stadija pri dijagnozi);
- Dubinskog razumijevanja procesa probira na kolorektalni karcinom (uključujući teoriju probira i posebno potencijalne dobrobiti i štete probira te glavnu važnost osiguranja kvalitete);
- Iscrpnog znanja karakteristika performansi različitih tipova testa okultnog krvarenja u stolici;
- Dubinskog razumijevanja tehnologije koja je potrebna za provedbu testa okultnog krvarenja u stolici.

U nekim dijelovima Europe program probira možda se neće temeljiti na testiranju okultnog krvarenja u stolici. Ako je ovo slučaj, nužno je osigurati uniformno visok standard testiranja, a Europska mreža laboratorija bi pomogla u tome.

Sažetak dokaza

- O ovoj temi nisu dohvaćeni dokazi u literaturi. Prikladno educirani djelatnici laboratorija nužni su za program probira temeljen na TOKS **(VI)**.
- O ovoj temi nisu dohvaćeni dokazi u literaturi. Interna kontrola kvalitete i vanjsko osiguranje kvalitete nužni su za osiguranje dosljednosti TOKS nalaza **(VI)**.

Preporuke

Za provedbu nacionalnih ili regionalnih programa probira na kolorektalni karcinom na raspolaganju treba biti potpuno educirano laboratorijsko osoblje s prikladnom upravom, a za laboratorij treba osigurati internu kontrolu kvalitete i mehanizme vanjskog ocjenjivanja (vidi Pogl. 4, Prep. 4.10 i 4.12, Dio 4.3.3.4 i 4.3.4) **(VI – A).** **Prep 6.8**

Edukacija u obliku tečajeva ili potpore postojećim laboratorijima trebala bi biti dostupna za svo laboratorijsko osoblje. **(VI – B).** **Prep 6.9**

Potrebno je uspostaviti europsku laboratorijsku mrežu kako bi pružili prikladno vanjsko osiguranje kvalitete **(VI – C)**. **Prep 6.10**

6.6 Liječnici primarne zdravstvene zaštite

Postoji mnoštvo dokaza za važnost uključivanja liječnika primarne zdravstvene zaštite u provedbi programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva (vidi Pogl. 2, Prep. 2.8, 2.12 i 2.13; i Dio 2.3.1 i 2.4.3). Uloga liječnika primarne zdravstvene zaštite u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva varirat će znatno među europskim državama. U nekim primjerima, od liječnika opće medicine (GP), zahtijevat će se pozivanje ciljne populacije, u nekim slučajevima od njih će se tražiti da ohrabruju svoje bolesnike da sudjeluju u centralno organiziranom programu probira, a u nekim slučajevima oni neće imati izravnu ulogu u programu probira, ali će se od njih tražiti

da odgovore na pitanja bolesnika vezana uz program probira. Moramo međutim naglasiti da liječnika opće medicine ne treba ohrabrivati da provodi TOKS na individualnoj razini jer je nemoguće omogućiti prikladno osiguranje kvalitete za performanse testa.

Edukacija potrebna za liječnike opće medicine koji rade na području u kojem se provodi aktivni program probira uključuje sljedeće:

- Temeljito razumijevanje kolorektalnog karcinoma (dijagnoze, liječenja, prognoze, određivanja stadija i važnost stadija pri dijagnozi);
- Dubinsko razumijevanje procesa probira na kolorektalni karcinom (uključujući teoriju probira i posebno potencijalne dobrobiti i štete probira te glavnu važnost osiguranja kvalitete);
- Temeljito poznavanje organizacije lokalnog programa probira i ulogu GP-a unutar programa.

Kada god se u nekoj regiji uvodi program probira, nužno je da svi liječnici opće medicine koji rade na navedenom području budu informirani i da se za liječnike opće medicine dostupnima učine edukativni događaji, uključujući adekvatnu edukaciju kako bi mogli pomoći ljudima da donesu informirane odluke o probiru na KRK (vidi Pogl. 10, Prep. 10.21 i Dio. 10.4.2.3.2).

Sažetak dokaza

Uključivanje liječnika primarne zdravstvene zaštite (opće medicine) u program probira može povećati odaziv (I) (vidi poglavlje 2).

Prema dokazima iz dva kvalitetna randomizirana kontrolirana ispitivanja, čini se kako su programi edukacije za liječnike primarne zdravstvene skrbi o razlogu probira kolorektalnog karcinoma, preporukama, riziku od nastanka i sl. učinkoviti u poboljšanju stope probira kolorektalnog karcinoma (Ferriera i sur. 2005.; Lane i sur. 2008.). Treće randomizirano kontrolirano ispitivanje nije, međutim, potvrdilo ove rezultate (Walsh i sur. 2005.) (**II**).

Preporuke

Sve liječnike opće medicine valja obavijestiti o nacionalnim ili regionalnim programima ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma i pružiti im prikladnu infrastrukturu i obuku, uključujući adekvatnu obuku kako bi pomogli ljudima da donesu informirane odluke o pristupanju kolorektalnom probiru (vidi Poglavlje 2., Pre. 2.12, Dio 2.4.3.2.; Poglavlje 10., Pre. 10.21. i Dio 10.4.2.3.2.) (**II – C**). **Pre 6.11.**

6.7. Endoskopičari

Endoskopičari, koji kao primarni test probira izvode ili fleksibilnu sigmoidoskopiju ili kolonoskopiju ili kolonoskopiju kao pretragu nakon pozitivnog primarnog testa probira, bitni su za provedbu uspješnog programa ranog otkrivanja karcinoma. Izuzetno je važno da su stručni u izvođenju kompletnog pregleda mukoze kolona i prepoznavanju kako karcinoma, tako i prekanceroznih lezija (tj. adenoma). Također je važno da su stručni u metodama biopsije i polipektomije, tako da mogu učinkovito i sigurno izvoditi endoskopiju donjeg gastrointestinalnog trakta. Ukoliko endoskopija povezana s programom ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma ima značajan mobiditet ili mortalitet, to potencijalno može poništiti

svaku korist koja proizlazi iz programa. Jednako tako, ukoliko visok udio neoplastičnih lezija nije uočen tijekom endoskopije, to će potkopati povjerenje populacije u program ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma i potencijalno stvoriti štetan utisak da je dobila „potvrdu da je zdrava“ .

Kako bi se osiguralo pružanje samo najkvalitetnije kolonoskopije u nacionalnom programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma u Ujedinjenom Kraljevstvu, uveden je poseban postupak procjene, a svi kolonoskopičari koji žele sudjelovati moraju ga uspješno proći. Procjena se sastoji od testa znanja te vještina izravnog opažanja i postupanja (Shorthouse 2009.) (za razinu kompetencije endoskopičara vidi poglavlje 5., Dio 5.1.2.).

Za provođenje endoskopije različite zemlje uključuju različite profile zdravstvenih stručnjaka, uključujući medicinski kvalificirane gastroenterologe, medicinski kvalificirane kirurge, endoskopske medicinske sestre i, u nekim slučajevima, endoskopičare koji nemaju niti formalnu medicinsku niti sestrinsku kvalifikaciju.

U svim slučajevima, endoskopičari koji, međutim, rade u sklopu programa ranog otkrivanja kolorektalnog carcinoma, trebaju udovoljavati nacionalnim profesionalnim uvjetima za provođenje endoskopije (fleksibilne sigmoidoskopije i/ili kolonoskopije, ovisno o vrsti programa i ulozi pojedinog endoskopičara) i ispunjavati sljedeće uvjete za izobrazbu:

- Dobro poznavanje normalnog debelog crijeva, njegove anatomije i fiziologije;
- Dobro poznavanje tijeka bolesti koja može utjecati na debelo crijevo i njegov endoskopski izgled;
- Poznavanje tehnologije digitalne endoskopije uključujući održavanje i čišćenje;
- Kompletnu izobrazbu o provođenju ili fleksibilne sigmoidoskopije ili kolonoskopije, prema potrebi uključujući odgovarajuću akreditaciju ako postoji;
- Potpunu izobrazbu o metodama sigurne biopsije i polipektomije (primjedba: u nekim slučajevima ukoliko se zahtijeva endoskopska mukozna resekcija submukozna resekcija ekstenzivnih lezija, možda će biti potrebno tercijarno upućivanje); i
- Potpunu izobrazbu u liječenju komplikacija nastalih provođenjem endoskopskih postupaka za vrijeme probira i dijagnostike, uključujući lokalne protokole za liječenje teških komplikacija.

Kako bi se u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma osigurala potrebna visokokvalitetna endoskopija, svi uključeni endoskopičari moraju sudjelovati u osiguranju kvalitete i moraju dati podatke i izvješća potrebna za rutinsko stvaranje povratnih podataka o brojevima provedenih endoskopija, stopama provedenosti pretraga, stopama morbiditeta (uključujući perforaciju, krvarenje i smrt) i stopama otkrivanja adenoma i karcinoma.

Teško je zaključiti koji stručni uvjeti ili uvjeti za endoskopičare mogu utjecati na učinkovitost, sigurnost, podnošljivost i preciznost endoskopskih postupaka, no dokazi ukazuju na to da prije fleksibilne sigmoidoskopije ili kolonoskopije valja identificirati i uzeti u obzir sljedeće varijable kod bolesnika jer iste mogu biti povezane s neželjenim događajima, duljim vremenom trajanja pregleda i nepotpunim pregledom:

- Primjena antikoagulansa, npr. warfarin;
- Građa žene;

- Dob bolesnika;
- ASA (Američko društvo anesteziologa en. American Society of Anaesthesiologists) fizikalni status;
- Prethodna operacija trbuha;
- Indeks tjelesne mase, BMI i
- Divertikularna bolest.

Nadalje, uvjeti u kojima se provode endoskopije također utječu na učinkovitost (vidi Poglavlje 5., Pre. 5.21., 5.30., 5.37.-39., Dio 5.1.3., 5.3.3. i 5.4.5.1..):

- Loša priprema crijeva povezana je s nižom stopom kompletne kolonoskopije;
- Duboka sedacija povezana je s višom stopom provedenosti kolonoskopije, ali i s većim rizikom od kardiovaskularnih događaja;
- Broj kolonoskopija povezan je potpuno provedenim pregledom i nižim stopama komplikacija.

Preporuke

Endoskopičari, koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja kolorektalnog carcinoma, trebaju imati kompletnu izobrazbu u području kolonoskopije i/ili fleksibilne sigmoidoskopije ovisno o postupku koji provode u programu (Aitkin i sur. 2004.; Thomas.Gibson i sur. 2007.) (**V – A**). **Pre 6.12.**

Endoskopičari, koji sudjeluju u programina ranog otkrivanja kolorektalnog carcinoma, trebaju imati kompletnu izobrazbu u području biopsije i polipektomije (Aitkin i sur. 2004.; Thomas.Gibson i sur. 2007.) (**V – A**). **Pre 6.13**

Endoskopičari, koji namjeravaju sudjelovati u programu ranog otkrivanja kolorektalnog carcinoma, trebaju proći procjenu kako osigurali prikladnu razinu stručnosti prije nego što počnu raditi u sklopu programa (Atkin 2004.). Jedna druga studija ipak nije potvrdila ove rezultate (Aslinia i sur. 2006.) (**VI – B**). **Pre 6.14.**

Endoskopičari koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma trebaju pokazati visoke stope provedenosti, niske stope morbiditeta i prikladne stope oktrivanja adenoma (**VI – B**). **Pre 6.15**

6.8. Radiolozi

Dok će većina europskih zemalja primijeniti kolonoskopiju kao ili glavnu metodu ispitivanja pozitivnog testa ili kao primarni test probira, kod pretrage kolona onih pojedinaca u kojih se ne može učiniti kompletna dodatna ili kontrolna kolonoskopija, potrebna je radiološka ekspertiza. Izuzetno je važno da radiološki pregled provodi iskusan radiolog gastrointestinalnog trakta. Postoji dokaz da je „stopa neotkrivenih karcinoma“ najviša u onim situacijama gdje je učinjena nepotpuna kolonoskopija, a kasniji radiološki pregled nije otkrio patološko stanje.

Za radiologe koji rade u sklopu programa ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma postoje sljedeći uvjeti izobrazbe:

- Dobro poznavanje normalnog kolona, njegove anatomije i fiziologije;
- Dobro poznavanje tijeka bolesti koja može utjecati na kolon i njegov radiološki izgled;

- Poznavanje tehnologije provedbe barijevog klistira i CT kolorografije[2] (CT) i
- Kompletna izobrazba u provođenju barijevog klistira ili CT kolonografije ili oboje, ovisno o lokalnoj dostupnosti.

Radi osiguranja kvalitete valja učiniti dvostruko očitanje dijela radioloških pregleda. Kod bolesnika slabog zdravlja česta je primjena virtualne kolonoskopije[1] nakon nepotpune kolonoskopske procjene. Iste uvjete, specifične za edukaciju iz barij klistira, valja primijeniti na virtualnu kolonoskopiju.

Sažetak dokaza

- Uloga radiologa u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma je trenutno ograničena na pretrage bolesnika kojima je učinjena nepotpuna dodatna ili kontrolna kolonoskopija (**V**).

Preporuke

- Radiolozi koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma moraju imati specijalističku izobrazbu u oslikavanju kolorektuma (**VI – A**). **Pre 6.16.**
- Radiolozi koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma trebaju sudjelovati u osiguranju kvalitete gdje je barem dio radioloških pregleda dvostruko očitan (**VI – B**). **Pre 6.17.**

6.9. Patolozi

Patolozi koji rade u sklopu programa ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma moraju imati kompletnu izobrazbu u području patohistologije gastrointestinalne bolesti s posebnim naglaskom na kolorektalni karcinom. Ti patolozi moraju biti stručni u sljedećim područjima:

- Interpretaciji biopsija benignih i malignih tumora kolona i rektuma;
- Pripremi histološke interpretacije uzoraka dobivenih endoskopskom polipektomijom i
- Pripremi histološke interpretacije uzoraka dobivenih kirurškom resekcijom.

Histološka pretraga uzoraka dobivenih polipektomijom osobito je zahtjevno područje u sklopu programa probira jer je izuzetno važno da su pojedincima s lezijama, otkrivenima tijekom probira, pruženi najviši mogući standardi skrbi (vidi Poglavlje 8.). Patolog ima ključnu ulogu pri osiguranju kvalitete kirurškog zahvata procjenjujući je li kod uzoraka resekcije u potpunosti provedena ekscizija tumora.

Patolozi koji rade u sklopu programa ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma moraju zadovoljiti sljedeće uvjete za izobrazbu:

- Dobro poznavanje tijeka bolesti koja može utjecati na kolon i njihov histološki izgled;
- Sposobnost razlikovanja benignih i malignih uzoraka biopsije;
- Sposobnost razlikovanja benignih i malignih uzoraka polipektomije;
- Sposobnost procjene čimbenika rizika povezanih s pojavom recidiva nakon endoskopske ekscizije malignih polipa;

[2] CT kolografija također je poznata pod nazivom virtualna kolonoskopija

- Razumijevanje imunohistokemije tamo gdje se odnosi na histološku interpretaciju kolorektalnih tumora i
- Sposobnost pripreme uzorka nakon kolorektalne resekcije, s osobitim naglaskom na uzimanje limfnih čvorova i rubova nakon kružne resekcije.

U sklopu programa ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma važno je osigurati kvalitetu rada patologije, a razmjena snimaka važan je sastavni dio osiguranja dosljednog izvještavanja, osobito kod interpretacije teških endoskopski odstranjenih lezija (vidi Poglavlje 7, Dio 7.7.).

Sažetak dokaza

- Probir na kolorektalni karcinom rezultira povećanim opsegom posla za patološke odjele i stvara znatnu potrebu za interpretacijom kompleksne histologije lezija uklonjenih endoskopijom (vidi Poglavlje 7, Pre 7.17 i 7.22, Dio 7.6.5.2.) (**V**).

Preporuke

Patolozi koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma trebaju imati specifičnu izobrazbu u području kolorektalne patologije (**VI – B**). **Pre 6.18.**

Patolozi koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma trebaju razviti mrežu zajedno s ostalim patolozima kako bi podijeliti iskustvo (vidi također Poglavlje 7, Pre 7.16., Dio 7.6. i 7.7.) (**VI – B**). **Pre 6.19.**

6.10. Kirurzi

Većina karcinoma i manji dio velikih adenoma otkrivenih u sklopu programa ranog otkrivanja raka kolorektuma zahtijevat će kiruršku eksciziju pa je važno da se izvede što učinkovitije i sigurnije. Koristan učinak ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma ovisi o niskim stopama smrtnosti i morbiditeta povezanih s kasnijim kirurškim zahvatom.

Sada je poznato da kratkoročni i dugoročni rezultati kirurškog zahvata kod carcinoma, kako kolona, tako rektuma, uvelike ovise o kirurgu i da postoje valjani dokazi kako je specijalizacija vezana uz velik broj zahvata povezana s boljim rezultatima (Morris i Platell 2007.; Salz i Sandler 2008.). Stoga je obavezno da sve probirom otkrivene karcinome koji zahtijevaju kirurško zbrinjavanje, liječe kirurzi specijalizirani iz kolorektalne kirurgije, po mogućnosti s osobitim interesom za karcinom. Također je bitno da ti kirurzi rade u sklopu multidisciplinarnih timova s pristupom onkolozima specijaliziranima u području adjuvantne i palijativne terapije kolorektalnog karcinoma (vidi Poglavlje 8, Dio 8.1.).

Iz toga proizlazi kako bi kirurzi koji liječe bolesnike s kolorektalnim karcinomom koji je otkriven probirom trebali biti potpuno educirani i imati potrebne kvalifikacije za kolorektalnog kirurga. Uz traženu specijalističku izobrazbu, za kirurge koji djeluju u sklopu programa ranog otkrivanja, postoje sljedeći uvjeti izobrazbe:

- Razumijevanje osnovnih principa probira s osobitim naglaskom na kolorektalni karcinom i
- Razumijevanje važnosti pT1 karcinoma s osobitim naglaskom na potrebi za cjelovitim kirurškim zahvatom (vidi Poglavlje 8., Pre. 8.17.).

Karcinomi otkriveni probirom mogu posebno biti prikladni za laparoskopsku resekciju i bitno je da kirurg koji primjenjuje ovu metodu bude u potpunosti educiran i da ima, ako je moguće, akreditaciju. Dok su neki kirurzi u mogućnosti steći odgovarajuću izobrazbu iz laparoskopske kirurgije u sklopu svojih institucija, to nije uvijek slučaj pa je nužno, da oni kirurzi koji žele prakticirati laparoskopsku kirurgiju kolorektuma, pohađaju odgovarajuće tečajeve i steknu prikladnu izobrazbu gdjegod je to dostupno.

Sažetak dokaza

- Visoka kvaliteta kirurškog zahvata u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma ključna je kako bi se izbjegla nepotrebna smrtnost kod bolesnika kojima je potrebna operacija asimptomatske bolesti. Kirurška specijalizacija i broj obavljenih kirurških zahvata vezani su uz kratkoročan i dugoročan ishod kolorektalnog karcinoma (**III**).

Kirurzi

Svi kirurzi koji liječe bolesnika s probirom otktivenom bolešću trebaju imati specijalizaciju (iako ne nužno isključivo) iz kirurgije karcinoma kolorektuma i trebaju pokazati praksu na velikom broju obavljenih operacija (**III – B**). **Pre 6.20.**

6.11. Medicinske sestre

Medicinske sestre imaju važnu ulogu tijekom cijelog procesa kolorektalnog probira, od prvog kontakta s osobama pozvanima u probir kroz dijagnostičku endoskopiju kao endoskopsa medicinska sestra ili medicinska sestra koja provodi endoskopiju, do skrbi za bolesnika kojemu je potreban kirurški zahvat (Public Health Resource Unit 2008.; Scottish Bowel Screenong Programme 2010.). Važnost tih uloga će se razlikovati od zemlje do zemlje i od regije do regije unutar zemalja. U većini situacija, vještine potrebne za pružanje skrbi bolesnicima probira su zapravo iste kao one potrebne za zbrinjavanje simptomatičnih pacijanata. Medicinska sestra specijalnizirana za kolorektalni karcinom ima, međutim, posebnu ulogu osobito kod savjetovanja pojedinaca s pozitivnim testovima probira. Te medicinske sestre su u potpunosti kvalificirane i imaju iskustvo u pružanju specijalističke njege kolorektalnog karcinoma.

Uvjeti za izobrazbu medicinskih sestara u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma su:

- Sveobuhvatno poznavanje kolorektalnog karcinoma (dijagnostika, liječenje, prognostika, stupnjevanje i važnost stadija prilikom dijagnoze);
- Sveobuhvatno poznavanje postupka kolorektalnog probira (uključujući teoriju probira, a osobito potencijalnu korist i štetu nastalu probirom te glavnu važnost osiguranja kvalitete) i
- Napredne komunikacijske vještine.

Za medicinske sestre koje su konkretno uključene u programe ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma trebaju postojati odgovarajući tečajevi koji bi se bavili ovim pitanjima, uključujući odgovarajuću izobrazbu kako bi se bolesnicima pomoglo pri donošenju informiranih odluka o pristupanju probiru kolorektalnog karcinoma.

Preporuke

Medicinske sestre koje sudjeluju u programima ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma trebaju imati posebnu izobrazbu koja bi im pomogla potrebnim vještinama, uključujući odgovarajuću izobrazbu kako bi se bolesnicima pomoglo pri donošenju informiranih odluka o pristupanju probiru kolorektalng karcinoma (vidi Poglavlje 10., Dio 10.21.) (**VI – C**). **Pre 6.21.**

6.12. Javno zdravstvo

Specijalist javnog zdravstva u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma ima ulogu osigurati koordinaciju sastavnih dijelova programa probira na način da se optimizira provedba programa za ciljanu populaciju (Public Health Resource Unit 2008.; Scottish Bowel Screenong Programme 2010.). To će uključivati pokušaj povećavanja stope sudjelovanja pomoću inicijativa za promicanje zdravlja i rješavanje pitanja vezanih uz nejednakost.

Uloga liječnika specijalista javnog zdravstva razlikuje se od zemlje do zemlje i od regije do regije unutar zemalja, no liječnici specijalisti javnog zdravstva su postavljeni kako bi imali ulogu koordinatora.

Uvjeti izobrazbe za specijaliste javnog zdravstva uključene u probir kolorektalnog karcinoma su sljedeći:

- Sveobuhvatno poznavanje kolorektalnog karcinoma (dijagnostika, liječenje, prognostika, stupnjevanje i važnost stadija prilikom dijagnoze);
- Sveobuhvatno poznavanje postupka kolorektalnog probira (uključujući teoriju probira, a osobito potencijalnu korist i štetu nastalu probirom te glavnu važnost osiguranja kvalitete);
- Potpuno poznavanje mehanizama putem kojih se u populaciji provodi probir raka kolorektalnog karcinoma i
- Izobrazba u području učinkovite promidžbe zdravlja.

Tečajevi ili posjeti centrima za probir omogućuju ovu posebnu izobrazbu.

Preporuke

U nacionalne ili regionalne programe ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma valja uključiti i liječnike specijaliste javnog zdravstva koje bi na odgovarajući način trebalo educirati. (**VI – C**). **Pre 6.22**

Javnozdravstvenim stručnjacima valja omogućiti, ako je potrebno, pristup tečajevima ili mogućnost posjeta centrima za probir kako bi prošli posebnu vrstu izobrazbe (**VI-C**). **Pre 6.11.**

6.13 Literatura

Aslinia F, Uradomo L, Steele A, Greenwald BD & Raufman JP (2006), Quality assessment of colonoscopic cecal intubation: an analysis of 6 years of continuous practice at a university hospital, Am J Gastroenterol., vol. 101, no. 4, pp. 721-731.

Atkin W, Rogers P, Cardwell C, Cook C, Cuzick J, Wardle J & Edwards R (2004), Wide variation in adenoma detection rates at screening flexible sigmoidoscopy, Gastroenterology, vol. 126, no. 5, pp. 1247-1256.

Ferreira MR, Dolan NC, Fitzgibbon ML, Davis TC, Gorby N, Ladewski L, Liu D, Rademaker AW, Medio F, Schmitt BP & Bennett CL (2005), Health care provider-directed intervention to increase colorectal cancer screening among veterans: results of a randomized controlled trial, J.Clin.Oncol, vol. 23, no. 7, pp. 1548-1554.

Fleissig A, Jenkins V, Catt S & Fallowfield L (2006), Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK?, Lancet Oncol, vol. 7, no. 11, pp. 935-943.
Lane DS, Messina CR, Cavanagh MF & Chen JJ (2008), A provider intervention to improve colorectal cancer screening in county health centers, Med.Care, vol. 46, no. 9 Suppl 1, p. S109-S116.

Morris M & Platell CF (2007), Surgical volume influences survival in patients undergoing resections for stage II colon cancers, ANZ.J.Surg., vol. 77, no. 10, pp. 902-906.

NHS Executive (2004), The NHS Cancer Plan and the New NHS London, Report no. 264924.

Public Health Resource Unit (2008), Bowel cancer Screening Programme - Guidance for Public Health and Commissioners NHS Cancer Screening Programmes, Sheffield, Report no. BCSP Publication No 3.

Salz T & Sandler RS (2008), The effect of hospital and surgeon volume on outcomes for rectal cancer surgery, Clin.Gastroenterol.Hepatol., vol. 6, no. 11, pp. 1185-1193.

Scottish Bowel Screening Programme. (2010) http://www.bowelscreening.scot.nhs.uk/
Shorthouse A (2009), Specialist Training - a vision for the future., Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, vol. 8, no. 6, pp. 522-524.

Steele RJ, McClements PL, Libby G, Black R, Morton C, Birrell J, Mowat NA, Wilson JA, Kenicer M, Carey FA & Fraser CG (2009), Results from the first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer, Gut, vol. 58, no. 4, pp. 530-535.

Thomas-Gibson S, Bassett P, Suzuki N, Brown GJ, Williams CB & Saunders BP (2007), Intensive training over 5 days improves colonoscopy skills long-term, Endoscopy, vol. 39, no. 9, pp. 818-824.

Walsh JM, Salazar R, Terdiman JP, Gildengorin G & Perez-Stable EJ (2005), Promoting use of colorectal cancer screening tests. Can we change physician behavior?, J Gen.Intern.Med., vol. 20, no. 12, pp. 1097-1101.

7 Osiguranje kvalitete u patologiji kod ranog otkrivanja i liječenja raka debelog crijeva

Autori
Phil Quirke
Mauro Risio
René Lambert
Lawrence von Karsa
Michael Vieth

Autori
Phil Quirke, Ujedinjeno Kraljevstvo
Mauro Risio, Italija
René Lambert, IARC
Lawrence von Karsa, IARC
Michael Vieth, Njemačka

Recenzenti
Bob Riddel, Kanada
Hiroshi Saito, Japan
Hidenobu Wanatabe, Japan

Zahvale

Neki materijali sadržani u ovim Smjernicama reproducirani su uz dozvolu UK bowel cancer screening programme pathology screening committee (Carey F, Mapstone N, Quirke P, Shepherd N, Warren B, Williams G) i the Royal College of Pathologists minimum dataset for colorectalcancer reporting (Williams G, Quirke P, Shepherd N).

Phila Quirkea podupiru Yorkshire Cancer Research and the Department of Health/Cancer Research UK Experimental Cancer Medicine Centre Initiative.

Zahvaljujemo na pomoći dr. Tilmana Schulza, Bayereuth, Njemačka, pri sastavljanju ilustracija.

Zahvaljujemo na komentarima i prijedlozima dobivenim tijekom konzultacija Europske mreže za borbu protiv raka.

Preporuke[1]

7.1 Uslijed unaprijeđene dijagnostičke ponovljivosti revidirane Bečke klasifikacije, uporaba ove klasifikacije u modificiranom obliku za lezije detektirane probirom preporučuje se kako bi se osigurala dosljedna međunarodna komunikacija i usporedba histopatologije biopsije te uzoraka resekcije (VI – B). Valja koristiti samo dva stupnja kolorektalne neoplazije (niski gradus i visoki gradus) kako bismo na minimalnu razinu sveli pogreške promatrača (interobserver) i pogreške među različitim promatračima (V – B). Ne treba koristiti pojmove intramukozni adenokarcinom i in situ karcinom **(VI – B)**. **Dio7.2; 7.3; 7.5.1**

7.2 Valja koristiti definiciju adenokarcinoma SZO-a: „invazija neoplastičnih stanica kroz muskularis mucosae u submukozu“ **(VI – A)**. **Dio 7.5.1**

7.3 Adenokarcinomi bi trebali biti izviješteni kroz TNM klasifikaciju. Na Nacionalnoj razini treba odlučiti koja će se verzija TNM klasifikacije koristiti te treba navesti: npr. pT1 pN0 pMx (Verzija 5) ili pT4 pN2 pM1 (Verzija 7). Ovo se nadalje može skratiti u pT1N0MX **(v5)** ili u pT4N2M1 **(v7) (VI - B)**.**Dio 7.6.5.1**

7.4 Valja koristiti klasifikaciju adenoma SZO u tubularne, tubulovilozne i vilozne **(VI – A)**. **Dio 7.2**

7.5 Uslijed povećanog rizika od kolorektalnog karcinoma povezanog s ravnim i/ili udubljenim lezijama, iste treba izvijestiti kao nepolipoidne lezije **(III)** te dalje klasificirati sukladno Pariškoj klasifikaciji **(V – B)**.**Dio 7.2; 7.2.3**

7.6 Patolog bi morao verificirati potpuno uklanjanje neoplastičnih lezija (slobodne rubove) i odsutnost zahvaćenosti sumbukoze u uzorcima biopsije. Trenutno preporučujemo da status kirurškog ruba od 1 mm ili manje indicira zahvaćenost ruba **(VI – B).** Slučajevi nepotpunog uklanjanja ili nesigurnosti o zahvaćenosti submukoze trebali bi biti naglašeni u patološkom izvješću **(VI – B).** **Dio 7.6.3**

7.7 Određivanje podstadija T1 karcinoma trebalo bi napraviti kako bi se utvrdio rizik rezidualne bolesti. Valja razmotriti prikladnu metodu, koja može varirati ovisno o morfologiji lezije (Kikuchi/Haggit ili mjerenje). Trenutno se za nepolipoidne lezije preporučuju Kikuchijevi stupnjevi te za pedunkulirane lezije Haggitovi **(VI – C)**. Treba izvijestiti visokorizične značajke za rezidualnu bolest kao što je nedostatak slobodnih rubova (≤ 1 mm), slaba diferencijacija i limfatička ili vaskularna invazija **(V – B)**. Valja konzultirati multidisciplinarni tim o tome da li je preporučljiva kirurška resekcija pT1 adenokarcinoma; ukoliko je kirurška resekcija preporučena, valja razmotriti dobivanje mišljenja od drugog histopatologa budući da postoji varijacija kod evaluacije visokorizičnih značajki **(VI – A)**. **Dio 7.5.3**

7.8 Patolog treba pažljivo izmjeriti veličinu lezije do najbližeg mm na preparatu hematoksilina i eozina, ili na fiksiranom uzorku kada najveću dimenziju lezije nije moguće pouzdano izmjeriti na predmetnom stakalcu. Endoskopska mjerenja su manje precizna i treba ih koristiti samo kada

[1] **Dio** (u eksponentu) navedena nakon svake preporuke na popisu upućuje čitatelja na dio/dijelove Smjernica koji se odnosi na određenu preporuku.
Prep (u eksponentu) navedena tijekom poglavlja odnosi se na broj preporuke o kojoj je riječ u prethodnom tekstu.

je nužno, primjerice, ukoliko je lezija fragmentirana **(III – B)**. S obzirom na male dimenzije submukoznog sloja, infiltraciju u submukoznu razinu treba mjeriti u mikronima od donjeg sloja granice muscularis mucosae (VI – B). Dio 7.2.1; 7.6.3

7.9 Programi bi trebali imati smjernice o metodologiji i redovito pratiti preciznost mjerenja veličine endoskopski uklonjenih lezija. Devijacija od stvarne veličine i mjerenja patologa i endoskopičara trebala bi biti što je manja moguća. Odluke o daljnjem terapijskom pristupu koje ovise o veličini lezije trebale bi u obzir uzeti i potencijalnu nepreciznost mjerenja veličine. Multidisciplinarni tim trebao bi razmotriti devijaciju od preporučenih kategorija veličina u liječenju i algoritmima praćenja, ukoliko revizija slučaja ukazuje da ima dovoljno razloga sumnjati u preciznost mjerenja. Takve slučajeve treba zabilježiti kao ishod mjerljiv vanjskim ocjenjivanjem. **(VI – B)**.[Dio 7.2.1]

7.10 Hiperplastični polipi su neoplastični i njihovo potpuno uklanjanje je opcionalno. Sve ostale lezije („serrated“) nazubljenog puta nastanka trebale bi biti resecirane, a nazubljene lezije s neoplazijom trebale bi se pratiti kao da se radi o adenomima **(VI – C)**.[Dio 7.1; 7.2.4.4.-5]

7.11 Sve biopsije i lezije identificirane u programu probira te uzorak dobiven naknadnom resekcijom trebali bi biti pravovremeno ispisani na proforma obrascu (IV – B) i to kod najmanje 90% svih slučajeva. Proforma obrazac treba poslati liječniku koji je uputio pacijenta, relevantnom registru za rak i programu probira **(VI – B)**.[Dio 7.6.5.2; 7.8]

7.12 Disekcija svih uzoraka trebala bi biti provedena sukladno nacionalnim smjernicama. Ukoliko ne postoje nacionalne smjernice trebalo bi ih kreirati ili usvojiti neke smjernice koje postoje drugdje. Dodatni izvještaj pisan slobodnim tekstom je opcija, ali mora uključiti sve podatke koji se traže na proforma obrascu **(VI – B)**. [Dio 7.6.5.2]

7.13 Treba izvijestiti o korelaciji histološke dijagnoze dobivene biopsijom i kirurški. Bilo kakav nedostatak korelacije valja raspraviti u multidisciplinarnom timu, a rezultate ove diskusije treba dokumentirati **(III – B)**. [Dio 7.8]

7.14 Patolozi moraju osigurati da koordinatori probira ili registar za rak prime proforma obrasce u svrhu daljnjeg kliničkog zbrinjavanja, vanjskog ocjenjivanja i osiguranja kvalitete. Rezultati ključnih pokazatelja kvalitete, radi analize, trebali bi biti vraćeni tijelu koje daje financijska sredstva: ili zdravstvenoj upravi, ili nacionalnom povjerenstvu za provedbu probira **(VI – B)**.[Dio 7.8]

7.15 Statistike bi trebale uključivati učestalost kolorektalnog karcinoma i distribuciju TNM stadija i verzije koje su korištene, kao i distribuciju tipa lezije, veličine, lokacije i učestalost stupnja neoplazije i viloziteta (vilozni, tubulovilozni ili tubularni) te prisutnost neneoplastičnih lezija **(VI – B).** [Dio 7.8; 7.5.3.6]

7.16 Među članovima tima koji provodi probir treba postojati dobra komunikacija u smislu dogovorene terminologije, redovitih sastanaka i kliničkih diskusija (VI – B). [Dio 7.7]

7.17 Patolozi koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva moraju redovito sudjelovati na sastancima multidisciplinarnog tima te dvaput godišnje u programu vanjskog osiguranja kvalitete koji ima vanjski nadzor na rezultatima **(VI – B)**.[Dio 7.6; 7.7]

7.18 Odjeli i pojedini patolozi trebali bi vanjskom ocjenjivanju podvrći ključne čimbenike vlastite prakse izvještavanja **(VI – B).** [Dio 7.7]

7.19 Patolozi koji izvještavaju programu za rano otkrivanje raka debelog crijeva moraju zadovoljiti nacionalne kriterije sigurnosti izvještavanja kolorektalnog karcinoma **(VI – B)**.[Dio 7.7]

7.20 Odjeli i patolozi koji sudjeluju u programima probira trebali bi vanjskom ocjenjivanju podvrći broj izvađenih limfnih čvorova, učestalost zahvaćenosti kirurškog ruba i učestalost visokorizičnih značajki kao što su ekstramuralna vaskularna invazija, perforacija tumora i peritonealna invazija (VI – B).[Dio 7.7]

7.21 Patolozi koji izvještavaju u kolonoskopskom programu probira ne bi trebali izvještavati neoplazije visokog stupnja u više od 5% lezija, a oni koji sudjeluju u TOKS programu ne u više od 10% lezija **(VI – B)**.[Dio 7.7]

7.22 Patolozi bi trebali pohađati jedan tečaj svake godine o patologiji kolorektalne neoplazije u svrhu osvježavanja znanja, kako bi održali razinu kvalitete **(VI – B)**.[Dio 7.6]

7.23 Laboratoriji koji sudjeluju u programu probira moraju biti kadri demonstrirati sudjelovanje u vanjskom programu osiguranja tehničke kvalitete laboratorija i za svoje usluge imati vanjsku akreditaciju (VI – C). [Dio 7.7]

Ostale detaljnije informacije nalaze se u Dodatku ovog poglavlja.

7.1 Uvod

Djelatnost patologije ima vrlo značajnu ulogu u ranom otkrivaju raka debelog crijeva budući da zbrinjavanje sudionika programa ovisi o kvaliteti i preciznosti dijagnoze. Patologija utječe na odluku za podvrgavanjem dodatne lokalne ili opsežne resekcije kao i odluku o nadzoru nakon provedbe probira. Usvajanje formalnih programa ranog otkrivanja dovodi do unaprjeđenja ne samo u zbrinjavanju rane, već i uznapredovale bolesti uvođenjem smjernica, standarda kvalitete, vanjskog osiguranja kvalitete i vanjskog ocjenjivanja. U programima ranog otkrivanja, sposobnosti i vještine pojedinaca i programa moramo ocjenjivati i od prednosti je ukoliko su razvijeni zajednički dijagnostički standardi kako bi se osigurala kvaliteta, prepoznala područja u kojima nedostaju dokazi i započele visokokvalitetne studije kako bi se pronašao odgovor na ova pitanja. Ovo poglavlje predstavlja praktične smjernice za patologiju unutar programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva. Koncentrirali smo se na područja od kliničke važnosti u nadi njihove standardizacije diljem Europske unije. U pridruženom dodatku poglavlja spomenuli smo neka teža područja i predložili teme za buduća istraživanja. Također smo uključili smjernice za izvještavanje i zbrinjavanje uzoraka resekcije u pokušaju da krenemo prema dogovorenom minimumu europskog standarda u patologiji u ovim područjima. Ovo je prvo izdanje koje će biti podvrgnuto kontinuiranom postupku revizije kako se nova saznanja iz podtručja patologije, probira i upravljanja kolorektalnog karcinoma budu razvijala. Nadamo se da ćemo postaviti minimalne standarde koje će slijediti svi programi te kako ćemo potaknuti razvoj viših standarda među patolozima i onima koji se bave programiranjem programa ranog otkrivanja.

Mnoge lezije otkriju se tijekom programa ranog otkrivanja od kojih su neke tek manje ili uopće nisu relevantne za smanjenje opterećenja kolorektalnim karcinomom u populaciji. Raspon patoloških nalaza varira kod različitih pristupa, pri čemu programi temeljeni na okultnoj fekalnoj krvi dovode do otkrivanja bolesti u kasnijoj, uznapredovalijoj fazi nego što je slučaj sa probirom pomoću fleksibilne sigmoidoskopije i kolonoskopije. Programske aktivnosti treba usmjeriti na identifikaciju i adekvatno zbrinjavanje invazivnog kolorektalnog karcinoma i njegovih prekursora. Zbrinjavanje preinvazivnih lezija uključuje nadzor kako bi se omogućila prevencija buduće bolesti, dok je zbrinjavanje adenokarcinoma usmjereno na neposredno liječenje i odluke o lokalnom uklanjanju ili radikalnom kirurškom zahvatu koji nosi rizik operativnog mortaliteta. Učestala primjena radikalnih kirurških zahvata mora se izbjegavati, dok preporuke za kirurški zahvat moraju svakako uzeti u obzir i rizike vezane za bolesnika.

Postoji određeni broj lezija, posebice nazubljenog puta nastanka od hiperplastičnih polipa do drugih nazubljenih lezija, a u nekim slučajevima i adenokarcinoma, koje može biti teško dijagnosticirati i za koje je poznavanje prirodnog tijeka razvoja i kliničkih implikacija ograničeno (Snover i sur. 2005.). Na ovom području potrebno je daljnje istraživanje, ali do daljnjih saznanja preporuča se ukloniti sve nazubljene lezije s iznimkom hiperplastičnih polipa **(V – B)**. **Dio 7.10**

Literatura daje malo podataka o ovoj temi. Pomanjkanje podataka uzrokovano je dijelom nedostatkom standardizacije terminologije te ograničenim slaganjem promatrača. Nadalje, nedostatak prospektivnih studija onemogućuje donošenja jasnih uputa o strategiji optimalnog liječenja i nadzora lezija nazubljenog puta nastanka. Za dodatne informacije pogledajte dodatak

ovom poglavlju. Program ranog otkrivanja također će identificirati druge nenazubljene neoplastične i neneoplastične lezije te dati važne podatke i o ovakvim stanjima.

7.2 Klasifikacija lezija u sekvenci adenom-karcinom

Kolorektalni adenom definiran je kao lezija u kolonu ili rektumu koja sadrži nedvojbenu noplaziju epitela. Klasifikacija adenoma trebala bi uključivati određivanje stupnja neoplazije sukladno revidiranoj Bečkoj klasifikaciji koja je modificirana za Europske smjernice kako bi se dobio dvorazinski sustav neoplazija visokog stupnja i niskog stupnja (Tablica 7.1); vidi Kudo i sur. (2008.). Ovaj modificirani sustav određivanja stupnja za cilj ima smanjenje varijacija jednog promatrača i među različitim promatračima te podupire zbrinjavanje endoskopski detektiranih lezija unaprjeđenjem korelacije histopatologije biopsija i uzoraka resekcije (Tominaga i sur. 2009.). Adenomi se klasično dijele u tubularni, tubulovilozni ili vilozni tip, a razgraničenje ova tri tipa temelji se na relativnom udjelu tubularne i vilozne komponente, sukladno „20%-tnom pravilu“ opisanom u SZO klasifikaciji tumora probavnog trakta (SZO 2000.). Najmanje 20% procijenjenog volumena adenoma treba biti vilozno da bi ga se klasificiralo kao tubulovilozni adenom te 80% mora biti vilozno kako bismo ga klasificirali kao vilozni adenom. Sve druge lezije klasificiramo kao tubularne (SZO 2000.). **(VI – A)**. **Prep 7.4** Reproducibilnost viloziteta povećava se kada ove kategorije spojimo u samo dvije: tubularna naspram bilo koje vilozne komponente (tj. bilo što >20% vilozno). Adenomi endoskopski mogu biti polipoidni, ravni ili udubljeni. Uslijed povećanog rizika za kolorektalni karcinom koji je povezan s ravnim i /ili udubljenim lezijama (III) trebalo bi ih opisati kao nepolipoidne lezije (vidi Dio 7.2.3). Parišku endoskopsku klasifikaciju površinskih neoplastičnih lezija valja koristiti kako bi se opisao izgled kolorektalnih adenoma **(V – B)**.**Prep 7.5** Ključne značajke o kojima valja izvijestiti su veličina, vilozitet, gradus neoplazije, prepoznavanje značajki zahvaćenosti i značajki koje upućuju na potrebu daljnje intervencije bilo lokalne ili radikalne. Važna je veličina adenoma radi procjene rizika za prisutnost adenokarcinoma i potrebe daljnjeg endoskopskog nadzora.

Dvorazinska gradacija mukozne kolorektalne neoplazije poreporučena u Europskim smjernicama (vidi tablicu 7.1) temelji se na revidiranoj Bečkoj klasifikaciji koja ima unaprijeđenu dijagnostičku reproducibilnost, posebice za nepolipoidne lezije (Schlemper i sur. 2000.; Schlemper, Kato i Stzolte 2001.; Dixon 2002.; Stolte 2003.; Suzuki i sur. 2006.) (IV – B). Prep 7.1 Preporučen dvorazinski sustav gradacije također omogućava prijevod histopatoloških nalaza patologa zapada i Japana u uniformni sustav klasifikacije kolorektalnih neoplastičnih lezija.

U programima probira razvila se uporaba naziva naprednog adenoma i ponekad se koristi kako bi se provela kategorizacija adenoma u svrhu procjene daljnjeg terapijskog pristupa i praćenja. U ovom kontekstu, uznapredovali adenom je onaj koji je $\geq$ 10 mm, ili sadrži visoku displaziju ili viloznu komponentu.

Potrebno je razlikovati hiperplastični polip od drugih nazubljenih lezija, obzirom na njegov iznimno niski maligni potencijal. Značaj drugih lezija nazubljenog spektra je kontroverzan, a naše se znanje razvija; tradicionalni nazubljeni adenomi i miješani polipi s neoplazijom trebali bi se za potrebe praćenja (nadzora) smatrati adenomima. Dodatni detalji navedeni su u Dodatku.

7.2.1 Mjerenje veličine adenoma

Veličina (najveći promjer) je važno objektivno mjerenje koje će najbolje napraviti patolog (Schoen, Gerber i Margulies 1997.) sa predmetnog stakalca, kako preporučuju EU Smjernice za rano otkrivanje raka dojke (EC Radna skupina za patologiju dojke 2006.). Endoskopska mjerenja su manje precizna i valja ih koristiti samo kada je nužno potrebno **(III – B)**.[Prep 7.8] Patološka mjerenja moguće je podvrći vanjskom ocjenjivanju, precizna su i jednostavno ih je provesti te omogućavaju procjenu veličine adenomatozne komponente miješanih lezija. Iako je kvaliteta dokaza niska, postoje indicije da različiti načini mjerenja uznapredovalih adenoma (endoskopsko mjerenje nasuprot mjerenju patologa prije i nakon fiksacije, pripremanje pripravka) može utjecati na dijagnostičku reproducibilnost i stopu detekcije uznapredovalih adenoma. Prekomjerna ili preniska procjena velikog ili malog polipa važna je kada kriva procjena prijeđe prag od 10 mm. Trenutno se mjerenje patologa čini najpreciznijim. Ukoliko je lezija prevelika da bi se maksimalna dimenzija mogla izmjeriti ovom metodom, jer se ne može uklopiti u jedno predmetno stakalce, valja koristiti mjerenja provedena pri disekciji uzorka. Ukoliko je dobivena biopsija ili je uzorak fragmentiran treba navesti da patolog nije u mogućnosti precizno procijeniti veličinu te treba koristiti endoskopska mjerenja. Mjerenja bi trebala isključiti peteljku ukoliko se sastoji od normalne mukoze, međutim udaljenost do resekcijskog ruba treba biti zabilježena. Veličina adenoma koristi se i kako bi se odredila potreba za nadzorom i stoga valja precizno provesti mjerenje do najbližeg milimetra (a ne zaokružiti na najbližih 5 ili 10 mm). Ako je lezija miješana ili je samo dio lezija adenomatozan, mjerenje treba provesti na adenomatoznoj komponenti.

Programi probira bi trebali redovito pratiti preciznost mjerenja veličine endoskopski uklonjenih lezija. Devijacije stvarne veličine i mjerenja patologa i endoskopičara valja svesti na najmanju moguću mjeru. Odluke o zbrinjavanju ovise o veličini lezije i u obzir trebaju uzeti potencijalnu nepreciznost mjerenja veličine. Multidisciplinarni tim trebao bi razmotriti devijacije od preporučenih kategorija veličine kod liječenja i algoritama praćenja ukoliko kod revidiranog slučaja postoji dovoljan razlog za sumnju u preciznost mjerenja. Ovakve slučajeve treba zabilježiti kao ishod mjerljiv vanjskim ocjenjivanjem **(VI – B)**.[Prep 7.9]

7.2.2 Tubularni, tubulovilozni i vilozni adenomi: tipizacija viloznosti

Pravilo o 20% primjenjuje se samo na potpuno kirurški uklonjene polipe i na netaknute dijelove velikih lezija koje su dovoljno velike da bi pružile dovoljno pouzdane proporcije. Za manje fragmentirane lezije ili biopsije površinskih polipa, prisutnost najmanje jednog villusa kojeg je moguće jasno identificirati opravdava klasifikaciju kao „najmanje tubulovilozan“. Definicije tipova viloziteta nalaze se u Dodatku.

7.2.3 Nepolipoidni adenomi

Uloga patologa u evaluaciji nepolipoidnih adenoma je potvrditi adenomatoznu prirodu lezije i odrediti gradus neoplazije kao i dubinu depresije u slučaju udubljene nepolipoidne lezije (vidi ispod). Budući da izraz „ravni adenom“ nije dobro definiran, preporučuje se zajedno grupirati sve adenomatozne lezije koje nisu polipoidne u kategoriju „nepolipoidni adenomi“ te izbjegavati izraz „ravni“. Nepolipoidni adenomi odgovaraju endoskopskoj dijagnozi neoplazije subtipova IIa, IIb i II c sukladno Pariškoj klasifikaciji. Potpuno ravni adenomi (tip IIb) i udubljene lezije (tip IIc) rijetko se nalaze u kolonu i rektumu, dok su neznatno uzdignute lezije (tip IIa) česte. U

literaturi, visina nepolipoidnih adenoma opisana je histološki kao ono što ne prelazi dvostruku visinu normalne mukoze, iznoseći dakle manje od 3 mm u visinu. Ova definicija može biti teško primjenjiva uslijed artefakata fiksacije i kod neznatno udubljenih lezija budući da susjedna mukoza može biti tanja nego normalni epitel. Endoskopska dijagnoza nepolipoidnih lezija trebala bi biti korištena sukladno Pariškoj klasifikaciji (The Paris Classification 2003.; Suzuki i sur. 2006.; Kudo i sur. 2008; Soetkino i sur. 2008.) **(III – B)**. [Prep 7.5] Nismo pronašli studije koje se isključivo bave temom razlike stopa detekcije nepolipoidnih kolorektalnih neoplazija među različitim tipovima programa probira (TOKS nasuprot FS, nasuprot TC), iako su prevalenciju od 9-10% nepolipoidnih kolorektalnih neoplazmi (ravnih i udubljenih) nedavno izvijestili zapadni patolozi u velikom presječnom istraživanju (Soetkino i sur. 2008.). Udubljene lezije (tip IIc) valja spomenuti u histološkom izvještaju za kliničko-patološku korelaciju. Posebnu pažnju valja pokloniti centralno udubljenim lezijama, posebice kada je udubljenje dublje od polovice susjedne lezije. Postoje izvješća o većoj učestalosti neoplazije visokog stupnja i invazije kod manjih centralno ulegnutih lezija u odnosu na druge ravne ili udubljene lezije (Kudo i sur. 2008.). Nepolipoidni adenomi mogu pokazivati takozvano lateralno širenje sa slabo ocrtanim rubovima čineći stoga endoskopsko uklanjanje teškim.

7.2.4 Nazubljene lezije

7.2.4.1 Nazivlje

Ovim lezijama zajednička je nazubljena morfologija, a ovisno o drugim prisutnim značajkama, potencijal razvoja u invazivni adenokarcinom značajno varira. Nazubljene lezije variraju od hiperplastičnog polipa, koji iako je vrlo čest nema utjecaja na program ranog otkrivanja osim ukoliko nije vrlo brojan, smješten proksimalno ili velike veličine (> 10 mm), do sesilnih nazubljenih lezija (ponekad ih nazivamo sesilni nazubljeni polipi/sesilni nazubljeni adenomi), tradiocionalnih nazubljenih adenoma ili miješanih lezija/miješanih polipa. Nazubljene lezije nisu česte lezije, stavovi temeljeni na dokazima su slabi, a preporuke nisu etablirane. Do pristizanja stavova koji će biti temeljeni na čvršćim dokazima preporučujemo sljedeće:

7.2.4.2 Hiperplastični (metaplastični) polip

Hiperplastični polipi (HPs) često su male lezije (< 5 mm promjera), najčešće se nalaze u lijevom (distalnom) kolonu. Sastoje se od jednostavnih izduženih kripti s nazubljenom strukturom gornje polovice. Ovi polipi obično pokazuju nešto proliferacije u bazalnom (nenazubljenom) dijelu kripti (regularna proliferacija). Jezgre su malene, pravilne i bazalno orijentirane. Nema hiperkromije, a stratifikacija gornje polovite kripti ima nazubljen izgled bez citološke atipije. Hiperplastičnu polipozu valja isključiti kod slučajeva s gigantskim hiperplastičnim polipima (> 10 mm) ili multiplim hiperplastičnim polipima u desnom kolonu, ili ukoliko je bolesnik u prvom stupnju srodstva s osobama s hiperplastičnom polipozom.

7.2.4.3 Sesilne nazubljene lezije

Preporučujemo uporabu naziva sesilna nazubljena lezija (SSL) za nazubljene lezije sa strukturnim promjenama koje ne pokazuju mukoznu neoplaziju. Ovaj naziv trebao bi zamijeniti

uporabu naziva sesilni nazubljeni polip i sesilni nazubljeni adenom do boljih definicija[2]. Ne preporučuje se upotrebljavati ove posljednje nazive u programima ranog otkrivanja jer bi ovo doprinijelo loše definiranim kategorijama što može zbuniti liječnike.

7.2.4.4 Tradicionalni nazubljeni adenomi

Ukoliko lezija pokazuje nazubljenu morfologiju kao i mukoznu neoplaziju (citološke abnormalnosti), smatra se tradicionalnim nazubljenim adenomom (TSA) (Longacre i Fenoglio-Preiser 1990.). Izvijestiti ju treba kao takvu (TSA), a liječenje i nadzor trebao bi biti isti kao i za adenome. Za detalje vidi Dodatak i Pogljavlje 9. Ova pragmatična preporuka prepoznaje neoplastičnu prirodu ovih lezija. Nenazubljene karakteristike nađene kod ovakvih lezija (npr. veličina i stupanj neoplazije) i koegzistirajuća patologija (npr. broj neoplastičnih lezija) trebale bi biti uzete u obzir kada odabiremo prikladan protokol nadzora **(VI – C).**[Prep 7.10]

7.2.4.5 Miješani polip

Ovo su lezije s kombinacijama više od jednog histološkog tipa nazubljenog spektra (hiperplastični polipi, sesilne nazubljene lezije, tradicionalni nazubljeni adenomi) ili najmanje jednog tipa u kombinaciji s adenomom (Jass i sur. 2006.). Za probir je važno prepoznati prisutnost neoplazije. Navedeni tipovi lezije u miješanom polipu trebali bi biti navedeni u histološkom izvještaju, a naziv „miješani polip“ treba navesti samo u zagradi, nakon dijagnoze pojedinih komponenti (npr. adenom i hipeprlastični polip, ili tradicionalni nazubljeni adenom plus adenom). Miješane polipe valja kompletno ukloniti. Ukoliko postoj adenomatozna komponenta, leziju treba pratiti (nadzor) na isti način kako i adenome, uzimajući u obzir veličinu i gradus adenomatozne komponente. (VI – C). Prep 7.10

7.3 Određivanje stupnja neoplazije

Revidirana Bečka klasifikacija je usvojena ovdje u pojednostavljenom obliku za probir i dijagnozu, uklanjanjem nedefinirane kategorije između „negativan na neoplaziju“ i „neoplazija niskog stupnja“. Ova kategorija nema kliničku vrijednost i za razliku od upalne bolesti crijeva vjerojatno će rijetko biti odabrana. Njezino isključivanje smanjuje broj kategorija i pojednostavljuje daljnji pristup bolesniku. Prednosti revidirane Bečke klasifikacije na kojoj je temeljena europska klasifikacija probira su da unaprjeđuje dijagnostičku reproducibilnost (Schlemper i sur. 2000.; Dixon 2002.; Stolte 2003.; Suzuki i sur. 2006.) **(IV – B)**. Modificirani format dvorazinske gradacije mukozne kolorektalne neoplazije za cilj ima smanjiti varijacije među različitim promatračima (Fenger i sur. 1990.) **(V – B).**[Prep 7.1] Uključuje dijagnostičke kategorije koje se koriste u istočnim i zapadnim školama i svaka razina ima kliničku posljedicu. U revidiranoj Bečkoj klasifikaciji naziv neoplazija koristi kao sinonim s prije korištenim nazivom „displazija“. U sustavu gradacije u dva stadija koji preporučuju Europske smjernice, mukozna neoplazija niskog stupnja odgovara neoplaziji istog stupnja u revidiranoj Bečkoj klasifikaciji; mukozna neoplazija visokog stupnja također odgovara neoplaziji istog stupnja u revidiranoj Bečkoj klasifikaciji. Invazivna submukozna neoplazija Europske klasifikacije

[2] Naziv sesilni nazubljeni polip predložen je drugdje za nazubljene lezije koje je nemoguće definitivno klasificirati u kategoriju hiperplastičnih polipa ili nazubljenih adenoma (Snover i sur. 2005.), posebice u slučajeva s tehničkim nedosljednostima kao što je tangentni rez ili površinska biopsija. Isti naziv predložen je za lezije s minimalnim i žarišnim strukturalnim promjenama u odsutnosti citološke atipije (Torlakovic i sur. 2008.).

odgovara karcinomu s invazijom sumbukoze ili dubljih slojeva u Bečkoj klasifikaciji (vidi Tablicu 7.1)

7.3.1 Neoplazije niskog stupnja

Neoplazija niskog stupnja nedvojbeno je neoplastično stanje ograničeno na žlijezde epitela. Ne smije ju se zamijeniti za upalne ili regenerativne promjene. Promjene karakteristične za neoplaziju niskog stupnja počinju s jednom žlijezdom i razviju se u mikroadenom koji potom raste kako bi postao makroskopski vidljiv. Valja biti oprezan kod bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva kod koje dijagnoza neoplastičnog sporadičnog adenoma ima različite implikacije od neoplazije u mukoze kolona.

7.3.2 Neoplazije visokog stupnja

Promjene neoplazije visokog stupnja trebale bi uključivati više nego samo jednu ili dvije žlijezde (osim možda kod biopsija sitnih polipa te bi ih stoga trebalo biti moguće identificirati pregledom pod manjim uvećanjem. Valja biti oprezan kod preintepretacije izoliranih površinskih promjena koje mogu biti posljedica traume, erozije ili prolapsa.

Tablica 7.1: Adaptacija revidirane Bečke klasifikacije[1] za probir na kolorektalni karcinom

1. BEZ NEOPLAZIJE:[2]
Bečka kategorija 1 (Negativno na neoplaziju)
2. MUKOZNA NEOPLAZIJA NISKOG STUPNJA:
- Bečka kategorija 3 (Mukozna neoplazija niskog stupnja
  - Adenom niskog stupnja
  - Displazija niskog stupnja);
- Druga uobičajena terminologija
  - blaga i umjerena displazija;
- SZO: intraepitelna neoplazija niskog stupnja

3. MUKOZNA NEOPLAZIJA VISOKOG STUPNJA:
- Beč: Kategorija 4.1–4.4 (Mukozna neoplazija visokog stupnja
  - Adenom visokog stupnja/displazija
  - Neinvazivni karcinom (karcinom in situ)
  - Suspektno na invazivni karcinom
  - Intramukozni karcinom);
- Druga uobičajena terminologija
  - teška displazija;
  - intraepitelna neoplazija visokog stupnja;
  - SZO: intraepitelna neoplazija visokog stupnja
  - TNM: pTis

4. KARCINOM s invazijom submukoze ili dublje
- 4a. Karcinom ograničen na submukozu
  - Beč: Kategorija 5 (Submukozna invazija karcinomom);
- TNM: pT1
- 4b. Karcinom dublje od submukoze
  - TNM: pT2-T4

[1] Za revidiranu Bečku klasifikaciju vidi Dixon (2002.), za SZO klasifikaciju vidi SZO (2000.), za TNM vidi (TNM klasifikaciju malignih 5. izdanje 1997.; TNM klasifikacija malignih tumora 6. izdanje 2002.; TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edition 2009).

[2] Kategorija 2 Bečke klasifikacije (neodređena) ne preporučuje se za probir.

Dijagnoza neoplazije visokog stupnja postavlja se se prema strukturnim abnormalnostima, uz dodatak prikladne citologije. Stoga je njezina prisutnost uvijek suspektna pri prikazu pod manjim uvećanjem kada su prisutne kompleksne strukturne abnormalnosti u strukturama čiji epitel izgleda zadebljan, plav, dezorganiziran te s fokalim staničnim debrisom i nekrozom[3]. Strukturne značajke su:

- Kompleksno nagomilavanje žlijezda i iregularnost (imajte na umu da je riječ „kompleksno“ važna te da isključuje jednostavnu napučenost pravilnih tubula koji mogu nastati od oštećenja uzorka);
- izraženo glandularno pupanje;
- kribriformni izgled i žlijezde („leđa uz leđa“ (engl back to back); te
- izražen intraluminalni papilarni resičast izgled (engl. tufting)

I dok mnoge ove značajke koegzistiraju kod neoplazija visokog stupnja, pojedinačno niti su potrebne niti su obično dostatne. One se uistinu povremeno mogu pojaviti u neoplaziji niskog stupnja i stoga je nužno dalje nadzirati citološke značajke za znakove neoplazije visokog stupnja. Citološke značaje neoplazije visokog stupnja su:

- Gubitak polariteta stanica ili stratifikacije jezgara. Neoplazija visokog stupnja trebala bi imati barem 2-5 reda jezgri, po mogućnosti varijabilni broj redova unutar pojedinih žlijezda. Jezgre su distribuirane nasumično unutar sve tri trećine visine epitela. Prema luminalnoj površini ne vidi se sazrijevanje epitela ;
- Neoplastične vrčaste stanice (retronuklearne/distrofične vrčaste stanice)
- Citologija uključuje vezikularne i/ili nepravilne okrugle jezgre s gubitkom polariteta dok su vretenaste palisadne jezgre znak intraepitelne neoplazije niskog stupnja;
- Izraženo povećane jezgre, često s dispergiranim kromatinskim uzorcima i izraženim nukleolom;
- Atipični brojevi mitoza; i
- Izražena apoptoza, fokalni stanični debris i nekroza.

Ponovno, ove značajke obično koegzistiraju kod neoplazije visokog stupnja te valja biti oprezan kod uporabe samo jedne od njih. Valja ponovno naglasiti da bi se trebale pojaviti u pozadini kompleksnije strukturne abnormalnosti. Izražen gubitak polariteta i stratifikacije jezgara ponekad se pojavljuje na površini malenih, strukturalno pravilnih tubularnih adenoma koji bi inače imali neoplaziju niskog stupnja, vjerojatno kao rezultat traume, te se ne smiju klasificirati kao lezija visokog stupnja. Jedina iznimka od pravila je kada se uzorak sastoji od tek malene biopsije polipa, kada nema dovoljno tkiva kako bi se arhitekonika mogla pravilno procijeniti. U ovoj je situaciji dopušteno označiti značajne citološke abnormalnosti kao neoplaziju visokog stupnja, no ovo će obično dovesti do reekscizije čitavog polipa kada će biti moguće pravilno procijeniti cijelu leziju.

[3] Neoplazija visokog stupnja također sadrži podskupinu intramukozni karcinom koju koriste neki patolozi, ali se ona ovdje ne preporučuje. Za detalje vidi Dodatak.

Karakteristikom neoplazije visokog stupnja smatramo i prisutnost jasne invazije lamine proprie mukoze, ali ne invazije kroz muscularis mucosae.

7.4 Druge lezije

7.4.1 Upalni polipi

Pilot studija iz Ujedinjenog Kraljevstva pokazuje da su upalni tipovi polipa relativno česti Uglavnom nastaju kao komplikacija kronične upalne bolesti crijeva, posebice ulcerativnog kolitisa, ali se mogu javiti kod divertikuloze, prolapsa sluznice i na mjestu uterosigmoidostomije. Nadalje, sporadični, pojedinačni upalni tipovi polipa (upalni polipi, kloakogeni upalni polipi, mioglandularni polip, polip granulacijskog tkiva itd.) dobro su opisani u kolorektumu. Kako patolog ne mora znati pravi kontekst ovakvih polipa, preporučujemo da se svi ovakvi polipi klasificiraju kao „postupalni polipi“. Naziv upalni pseudopolip (ili čak samo „pseudopolip“) valja izbjegavati. Biopsije uzete kod sluzničkog prolapsa valja identificirati i kao takve opisati, kako ne bi bile opisane kao neoplastične promjene.

7.4.2 Juvenilni polipi

Juvenilni polipi su sferičnog oblika, pokazuju višak lamine proprie i cistično proširene žlijezde. Proširena lamina propria pokazuje edem i miješane upalne stanice. Iskustva iz pilot studije fekalnog okultnog krvarenja u Ujedinjenom Kraljevstvu ukazuju da se povremeno identificiraju polipi juvenilnog tipa, čak i kod probirne populacije (Jass i sur. 1988.). Juvenilni polipi najčešći su kod djece, ali se povremeno mogu vidjeti i kod odraslih. Savjetujemo da bilo koji polip koji pokazuje značajke juvenilnog tipa polipa klasificirate kao „juvenilni polip“ u svrhu pravilnog dijagnostičkog izvještavanja u sklopu programa ranog otkrivanja. Juvenilni polipi često pokazuju epitelnu hiperplaziju, ali je neoplazija vrlo rijetka. Pojedinačni sporadični juvenilni polipi imaju glatku površinu, mogu se naći u svim dobnim skupinama i često su erodirani. Takozvani „atipični juvenilni polipi“ pokazuju drugačije morfološke značajke, s multilobuliranom arhitekturom, intaktnom sluzničkom površinom i (obično) izraženijom epitelnom komponentom. Oni su karakteristična značajka juvenilne polipoze (JP).

7.4.3 Peutz-Jeghersovi polipi

I dok se ovi polipi obično vide kod Peutz-Jeghersova sindroma, povremeno se mogu otkriti kao pojedinačni, sporadični polipi kolona. Ostaje nejasno da li „upalni mioglandularni polip“ predstavlja sličan entitet. Kao što je slučaj i s juvenilnom polipozom, čini se vrlo nevjerojatno, s obzirom na rijetkost sindroma i dob populacije u kojoj se provodi probir, da bi se Peutz-Jeghersov sindrom dijagnosticirao u sklopu program probira. Iako su Peutz-Jeghersovi polipi klasificirani kao hamartomi, imaju vrlo organiziranu strukturu. Posjeduju centralnu jezgru glatkog mišića s upadljivim grananjem, svaki ogranak je pokriven sluznicom kolorektalnog tipa koja izgleda hiperplastično, ali ne neoplastično. Kao što je slučaj sa sporadičnim juvenilnim polipima, u solitarnim Peutz-Jeghersovim polipima vrlo vjerojatno neće biti žarišta neoplazije.

7.4.4 Nazubljena (hiperplastična) polipoza

Ovo stanje karakterizirano je jednim ili sa više sljedećih stanja (Burt i Jass 2000.):

- Najmanje 5 histološki dijagnosticiranih nazubljenih polipa proksimalno od sigmoidnog kolona, od kojih su 2 > 10 mm;
- Bilo koji broj nazubljenih polipa koji se pojavljuju proksimalno od sigmoidnog kolona kod osobe koja ima rođaka prvog reda sa hiperplastičnom polipozom; i/ili
- Više od 30 nazubljenih polipa bilo koje veličine, ali distribuiranih kroz kolon.

Kako je spomenuto u dijelu 7.2.4.2, hiperplastičnu polipozu treba isključiti u slučajevima gigatnskih hiperplastičnih polipa (> 10 mm), hiperplastičnih polipa smještenih u desnom kolonu ili kod rođaka prvog reda pojedinaca s hiperplastičnom polipozom.

7.4.5 Cronkhite-Canada sindrom

Mala je vjerojatnost da će se ovakvi slučajevi pojaviti tijekom programa probira i prava dijagnoza možda neće biti prepoznata kod patološke analize. Međutim, ako se sumnja na Cronkhite-Canada sindrom, patolog bi trebao kontaktirati endoskopičara i zatražiti kliničke detalje kako bi bio siguran u dijagnozu.

7.4.6 Neuroendokrini tumor

Preporučuje se radije koristiti naziv „neuroendokrini tumor“ nego karcinoid u skladu s SZO klasifikacijom. Ove su lezije obično benigne, male lezije i ne uzrokuju teškoće pri dijagnosticiranju.

7.4.7 Kolorektalni intramukozni tumori sa zarobljenim epitelom i nazubljenom površinom

Zahvaćanje epitela i pseudoinvazija žlijezda u submukozni sloj mora se razlikovati od invazivnog karcinoma. U slučaju nedoumice, relevantne nalaze treba navesti u izvještaju. Ukoliko je evaluacija problematična, valja razmotriti postupne (stepenastu sekciju), drugo mišljenje i daljnje biopsije na mjestu polipektomije.

7.4.8 Neepitelni polipi

- Lipom
- Leiomiom muscularisa mucosae
- Ganglioneurom
- Gastrointestinalni švanom
- Nerurofibrom
- gastrointestinalni stromalni tumor GIST
- različiti oblici vaskularnog tumora
- Perineurinom
- Fibroblastični polip
- Tumori epiteloidne živčane ovojnice

- Upalni fibrozni polip

7.5. Procjena stupnja invazije pT1 kolorektalnog carcinoma

Karcinomi pT1 su oni koji pokazuju invaziju kroz muscularis mucosae u submukozu, ali ne i u muscularis propriju.

7.5.1 Definicija invazije

Invazije neoplastičnih stanica kroz muscularis mucosae u submukozu (VI –A). [Pre 7.2] Pojam intramukozni karcinom valja zamijeniti s neoplazijom sluznice visokog stupnja prema klasifikaciji SZO-a i modificiranom klasifikacijom neoplazije preporučenoj u Europskim smjernicama koje se temelje na bečkoj klasifikaciji (vidi tablicu 7.1.). Prihvaćamo da se ovime neće omogućiti potpuna usporedba s japanskim studijama, prema kojima se, za razliku od američke i europske literature, dijagnoza karcinoma može prikazati na slučajevima neoplazije bez invazije submukoze ili čak na temelju izražene atipije epitela. TNM klasifikacija (TNM klasifikacija malignih tumora, 5. Izdanje 1997.; TNM klasifikacija malignih tumora, 6. Izdanje 2002.; TNM klasifikacija maalignih tumora, 7. Izdanje 2009.) dozvoljava karcinom *in situ* (Tis), no to nije popravljeno u revidiranoj Bečkoj klasifikaciji i ne bi se trebalo koristiti. Za pojedinosti molimo vidjeti dodatak. (**VI –D**). [Pre 7.1.]

Valja pažljivo razmotriti mogućnost pretjeranog kirurškog liječenja ili pogrešnu klasifikaciju ranih stadija karcinoma T1. Programi ranog otkrivanja karcinoma traže jasne kriterije za dijagnosticiranje i određivanje stadija ranih stadija adenokarcinoma jer nepotrebna radikalna resekcija povećava morbiditet i mortalitet u programima ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma. Molimo vidjeti dodatak za daljnje razmatranje ovog pitanja. Postoperativna smrtnost (unutar 30 dana) ima raspon između 0,6% i 4,4% kod karcinoma T1 ovisno o populaciji, dobi pacijenta i kvaliteti dostupnih usluga. Vrlo je važno postići optimalnu ravnotežu između uklanjanja bolesti resekcijom i umanjivanja štete.

7.5.2. Izmještanje/premještanje epitela

Izmještanje, premještanje adenomatoznog epitela u submukozu polipa dobro je znana pojava (Muto, Bussey i Morson 1973.). Često je uočena kod prolabirajućih polipa u sigmoidnom kolonu. Iskustvo pokazuje kako će ovo biti jedno od najtežih područja patološke dijagnostike u probiru TOKS testom. Polipi sigmoidnog kolona osobito su skloni upalama, što je karakteristika koja ima tendenciju pojačati prisutne neoplastične promjene. Kada uz ove promjene nalazimo i izmještanje, premještanje epitela, mogućnost pogrešne dijagnoze ovih lezija kao ranih stadija karcinoma postaje znatno veća. U slučajevima migracije/istisnuća epitela, postoje okolna lanima propria i makrofagi koji sadržavaju hemosiderin. Mogu se vidjeti mucinozna submukozna jezerca. Ona ne znače trenutnu dijagnozu invazije i moraju se interpretirati zajedno s okolnim značajkama.

7.5.3. pT1 adenokarcinom visokog rizika

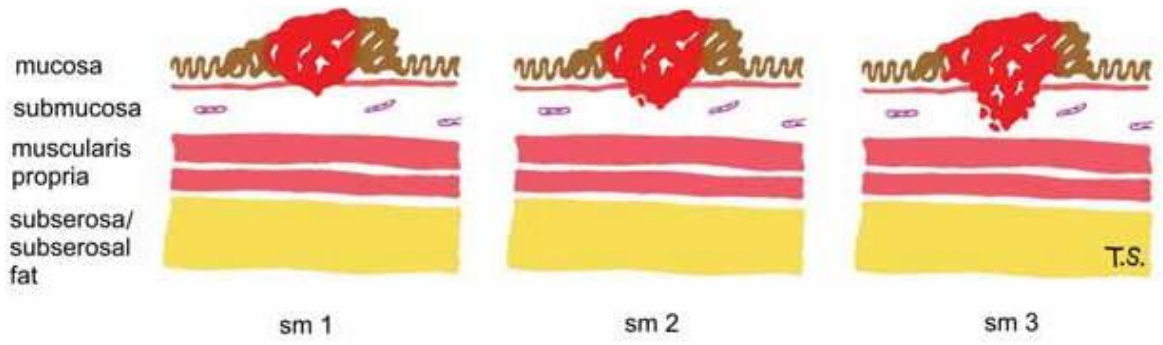
pT1 tumori stvaraju mnoge poteškoće u programima probira, a trenutni temelj dokaza za liječenje tih lezija je slab i temelji se na pacijentima sa simptomima (Coverlizza i sur. 1989.; Cooper i sur. 1995.; Vikl i sur. 1995.; Blumberg i sur. 1999.; Hassan i sur. 2005.) (**V – B**). [Pre 7.7.]

S obzirom na korelaciju kliničkih ishoda i patologije tumora, primijećena je jasna indikacija na povećan rizik od rezidualne bolesti, metastaze limfnih čvorova, hematogene metastaze i smrtnosti nakon endoskopske polipektomije i kasnije kirurške resekcije slabo diferenciranih tumora (tj. tumora kod kojih nije provedena kompletna ekscizija, niskim stupnjem histološke diferencijacije, venska i limfatička invazija, pupanje tumora). Neke patološke značajke poput pupanja tumora i venska i limfatička invazija pojavile su se kao mogući prognostički čimbenici povećanog rizika metastaze limfnog čvora, no ne mogu se dati jasne smjernice jer ova korelacija nije statistički značajna u svim ispitivanjima. Dolje su navedene dostupne metode određivanja podstadija i stupnja diferenciranosti. Najprikladnija metoda ovisi o morfologiji lezije i dubini invazije, npr. nepolipoidni - Kikuchijevi stupnjevi i polipoidni - Haggitovi stupnjevi. U budućnosti valja bolje ispitati kvantitativna mjerenja kao što predlažu Japanci.

7.5.3.1. Određivanje podstadija pT1

Kod pT1 tumora učestalost metastaze limfnog čvora tumora koji zahvaćaju površinske, srednje i duboke dijelove trećine submukoze, tj. takozvane Kukuchijeve stupnjeve sm1, sm2 i sm3 (slika 7.1.) (Kudo 1993.; Kikuchi i sur. 1995..) opisana je kao 2%, 8% i 25% (Nascimbeni i sur. 2002.).

Slika 7.1.: Kikuchijevi stupnjevi submukozne infiltracije prilagođeni prema Nascimbeni i sur. (2002.)



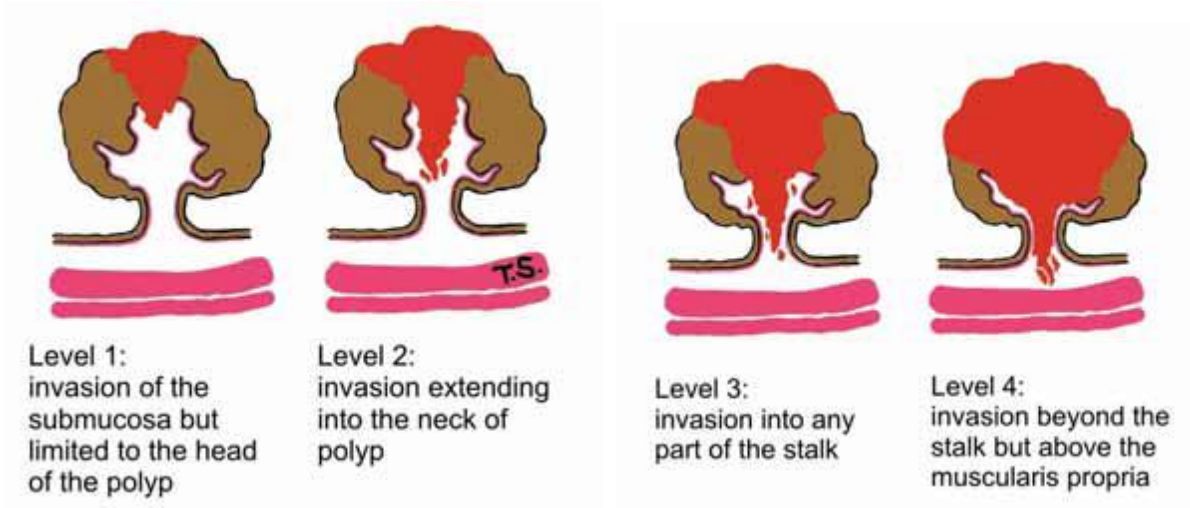
mukoza
submukoza
muscularis proprija
subseroza/
perikolično masno tkivo

Kod penduktuliranih polipoidnih lezija Haggit je utvrdio kako je stupanj invazije u peteljci polipa (slika 7.2.) važan za predviđanje ishoda i otkrio kako je invazija 4. stupnja, gdje se tumor proširio iza peteljke polipa u submukozu, no nije zahvatio muscularis propriju, nepovoljan čimbenik (Haggit i sur. 1985.).

I Kikuchijev sustav (nepolipoidnih tumora) i Haggitov sustav (pedunktuliranih tumora) teško je primijeniti u praksi, osobito ako postoji fragmentacija ili suboptimalna orijentacija tkiva, a jedno je ispitivanje otkrilo metastaze limfnog čvora u 6/24 lezija Haggitovog stadija 3. Nedavno su Ueno i sur. (2004.) predložili primjenu dubine (>2000 μm) i širine (>4000 μm) invazije mjerene u mikronima izvan muscularis mucosae kao objektivniju procjenu metastatskog potencijala limfnog čvora (2,5% vs. 18,2% kada je submukozna invazija < ili ≥4000 μm respectively;

odnosno 3.9% vs. 17,1% kada je širina submukozna invazija < ili ≥2000 μm), a taj je pristup prihvaćen u Japanu. Svaka klasifikacija ima prednosti i mane.

Slika 7.2. Haggitovi stupnjevi invazije polipoidnih karcinoma



1.stupanj	2. stupanj	3. stupanj	4. stupanj
Invazija submukoze, ali ograničena na glavu polipa	Invazija sa širenjem u vrat polipa	Invazija u bilo koji dio peteljke	Invazija izvan peteljke, ali iznad muscularis proprije

Bez prisutnosti musculatis prorije ne može se primijeniti Kikuchi; Haggit nije primjenjiv kod nepolipoidnih lezija, a mjerenje ovisi o prepoznavaju submukoze s koje se mjeri. Još se ne može dati čvrsta preporuka temeljena na dokazima za jednu metodu procjene lokalne invazije zbog dvojbi i nedostatka konsenzusa. Trenutno dajemo preporuku za Kikuchijev stupanj kod nepolipoidnih lezija i Haggitov stupanj kod pedunkuliranih lezija (VI – C). Svaki od ova tri pristupa moraju se evaluirati u velikim studijama kako bi se na odgovarajući način donijele preporuke utemeljene na dokazima.

7.5.3.2 Gradus tumora u pT1 lezijama

Slabo direferencirani karcinomi se prepoznaju po prisutnosti ili distorziranih i često malenih tubula s nepravilnim naborima, ili nepostojanjem tubularne tvorbe uz izražen stanični pleomorfizam. Ako ne postoje valjani dokazi preporučamo da se stupanj (gradus) slabe diferenciranosti primijeni kod polipoidnih karcinoma u slučaju kada se smatra da BILO KOJE mjesto lezije pokazuje slabu diferencijaciju. Slabu direfencijaciju valja izjednačiti s kategorijama slabih i nediferenciranih tumora SZO-a (Washington i sur. 2009.). Učestalost ne bi trebala biti veća od 20%. Prema klasifikaciji SZO-a (SZO 1989.), pupanje tumorskih stanica na prednjoj plohi invazije ne bi tebalo utjecati na stupnjevanje tumora. Za detalje molimo vidjeti dodatak.

7.5.3.3 Limfovaskularna invazija kod pT1 adenokarcinoma

Sigurno postojanje invazije endotelom obloženih vaskularnih prostora u submukozi općenito se smatra znatnim rizikom od metastaziranja u limfne čvorove ili udaljene metastaze. Ponekad artefakt nastao retrakcijom oko nakupina tumora može dati dvojbenu (nesigurnu, upitnu) procjenu. U tom slučaju takvu dilemu/dvojbu valja evidentirati, a to opažanje interpretirati i prodiskutirati na sastanku multidisciplinarnog tima imajući u vidu druge nepovoljne histološke značajke. Trenutno ne postoje dosljedni (uvjerljivi) podaci o dodatnoj primjeni imunohistokemije, no ona svakako može pomoći pri razlikovanju artefakata retrakcije od limfnog (npr. LEM dD 2-40) ili kapilarnog širenja (npr. CD 34).

7.5.3.4 Zahvaćenost ruba resekcije kod pT1 adenokarcinoma

Bitno je evidentirati je li duboki (bazalni) rub resekcije zahvaćen invazivnim tumorom (to može biti razlog za daljnji kirurški zahvat) i je li lateralni mukozni rub resekcije zahvaćen karcinomom ili već postojećom mukoznom neoplazijom (u tom slučaju može se pokušati daljnja lokalna ekscizija) (VI – B). [Prep. 7.6.]

Poznate su kontroverze i dvojbe o tome koja se širina resekcijskog ruba može smatrati prihvatljivom kod tumora koji se protežu blizu dubokog submukoznog ruba resekcije (Cooper i sur. 1998.). Važno je da se resekcijski rub izmjeri i evidentira u nalazu. Svi će se složiti da indikaciju za daljnje liječenje predstavlja rub resekcije clearance od 0 mm, dok većina smatra resekcijski rub <1 mm, a ostali bi koristili širinu resekcijskog ruba <2 mm. Preporučamo da resekcijski rub od 1 mm ili manje ukazuje na zahvaćenost resekcijskog ruba. (VI – B). U toj situaciji rezidualno tumorsko tkivo može se odstraniti endoskopski.

7.5.3.5 Pupanje tumorskih stanica kod pT1 adenokarcinoma

Pupanje tumorskih stanica, tj. prisutnost jezeraca ili pojedinačnih infiltrirajućih tumorskih stanica na početku invazije tumora opisano je u japanskoj literaturi kao nepovoljan prognostički čimbenik ukoliko je znatno prisutan (Sakuragi i sur. 2003..; Ueno i sur. 2004. Masaki i sur. 2006.). Pupanje je ocijenjeno ili kao blago, umjereno ili izraženo; ili kao prisutno/nije prisutno (Deinlein i sur. 2003.; Wang i sur. 2005.). Ipak se kritizirala ponovljivost, dijagnostički kriteriji variraju (Prall 2007.), a sposobnost prognoziranja metastaze u suporedbi s prethodno razmatranim činiteljima nije potvrđena. Potrebno je provesti daljnje istraživanje u ovom području kako bi se utvrdila optimalna metoda i njena ponovljivost prije nego što se bujanje tumorskih stanica može preporučiti kao pokazatelj postojanja metastaze u rutinskoj primjeni. Za pojedinosti molimo vidjeti dodatak.

7.5.3.6 Sijelo

Kliničar treba zabilježiti točan smještaj sijelo svakog dobivenog uzorka te tu informaciju proslijediti patologu na obrascu za patološku obradu request form (VI – B). (VI – B). [Pre 7.15.] To znači da je potrebno navesti točan segmet crijeva i udaljenost od anokutane granice u cm. Patolog bi trebao evidentirati ovaj podatak u svom nalazu. Ovo je važno budući da postoje podaci o variranju rizika metastaza T1 adenokarcinoma u limfne čvorove ovisno o sijelu lezije (Okuyama, Oyya i Ishikawa 2002.).

7.6 Postupanje s uzorcima

Postupanje s uzorcima važno je pitanje budući da neadekvatno postupanje i postupci disekcije mogu umanjiti dijagnostičku točnost. Postupanje s uzorkom počinje s endoskopskim uklanjanjem uzorka i završava s patohistološkom dijagnostikom i nalazom. Naglasak je na uskoj suradnji između endoskopičara i patohistologa.

7.6.1 Dostavljanje uzoraka

Preporuka je položiti uzorke u odvojene spremnike, jedan za svaku leziju, kako bi se izbjegla nejasnoća vezana uz točnu lokalizaciju; ukoliko su lezije male, mogu se koristiti kasete za pojedinačne uzorke ili kasete za više uzoraka. Uzorci biopsije uzeti iz iste lezije mogu se odložiti u isti spremnik. Kod endoskopskih resekcija korisno je pričvrstiti uzorke postavljanjem igle kroz periferiju uzorka na pluto ili deblji papir. Prevelika napetost/zategnutost uzorka zna rezultirati umjetno stanjenim lezijama. Igle ne bi trebalo postaviti direktno kroz leziju, već na rubu. Osim podataka o bolesniku, valja dostaviti točan opis lokalizacije (npr. centimetre od akutane linije, kao i veličinu i morfološki oblik (peteljkasti polip, nepolipozni – pariška klasifikacija, i sl.). Korisne mogu biti dodatne informacije o centralnom udubljenju ili fokalnoj eroziji ili ulceraciji ili koegzistirajućoj kroničnoj upalnoj bolesti crijeva. Zajedno s uzorkom/uzorcima mogu se dostaviti i endoskopske snimke.

7.6.2 Fiksacija

Fiksacija 10% pulferiranim formalinom; to je otprilike jednako 4%-tnoj koncentraciji paraformaldehida, budući da je formalin 30-40% paraformaldehid. Uzorak/uzorci se mogu skupiti zbog fiksacije formalinom pa mjerenja nakon fiksacije mogu dati drukčije iznose od onih prije fiksacije. Ne preporuča se fiksacija alkoholom. Ukoliko se primjenjuju bilo koja druga fiksacijska sredstva, prije njegove primjene valja provesti komparativno istraživanje o veličini adenoma nakon fiksacije kako bi se izbjeglo prekomjerno skupljanje adenoma tijekom postupanja s uzorkom.

7.6.3 Disekcija

Patolog valja potvrditi kompletno uklanjanje neoplastičnih lezija (resekcijski rub) i odsutnost invazije submukoze u uzorcima dobivenim biopsijom. Trenutno preporučamo da resekcijski rub od 1 mm ili manje indicira zahvaćenost ruba resekcije (**VI – B**). U patološkom nalazu valja istaknuti nepotpuno uklanjanje neoplastične lezije ili dvojbe o invaziji submukoze (**VI – B**). [Pre 7.6] Veličinu lezije valja navesti u milimetrima. Veličinu treba pažljivo izmjeriti utvrđujući maksimalan promjer adenomatozne komponente, kao i udaljenost od resekcijskog ruba do u mm (**V – B**). [Pre 7.8.]

S obzirom na male dimenzije submukoznog sloja, infiltraciju u submukozni sloj valja mjeriti u mikronima od donje linije muscularis mucosae (**VI – B**). [Pre 7.8.]

7.6.3.1 Polipoidne lezije

Polipi se moraju izrezati u slojevima i biti potpuno uklopljeni. Osobitu pozornost valja posvetiti rubu resekcije, koji valja odrediti i opisati (točkast, širok, peteljkast, i sl.) i ili tangencijalno disecirati u posebnu kasetu ili izrezati u slojevima na način koji omogućava kompletnu procjenu.

7.6.3.2 Uzorci mukoznih lezija dobiveni ekscizijom

Uzorke mukoze dobivene ekscizijom treba pričvrstiti na plutenu podlogu ili na neku drugu odgovarajuću vrstu materijala, fiksirani, opisani i disecirani tako da je moguće utvrditi zahvaćenost dubokih i lateralnih kirurških rubova. Osobitu pozornost valja posvetiti mjestima ulceracije ili induracije radi znakova invazije. Preporuča se obilježiti rubove tintom.

7.6.3.3 Piecemeal resekcija

Korisno je rekonstruirati leziju uklonjenu piecemal resekcijom, no obično to nije slučaj. Važno je uklopiti cijelu leziju kako bi se isključila maligna invazija. Ponekad nije moguće uklopiti cijelu leziju.

7.6.4 Seciranje i slojevi

Valja izrezati tri ili više slojeva kroz svaki blok i obilježiti ih hematoxylinom ili eosinom.

7.6.5 Kirurški uklonjene lezije

7.6.5.1 Klasifikacija

Stupnjevanje kolorektalnog karcinoma može se napraviti pomoću nekoliko različitih sustava. Sustavi koji se primjenjuju u Europi su TNM i starija klasifikacija Dukes. Izvorno je klasifikacijski sustav Dukes stavljao pacijente u jednu od tri kategorije (stadij A, B, C) (vidi Tablicu 7.2.). Ovaj sustav je kasnije modificiran tako što je stadij C podijeljen u stadij C1 i C2 i dodan je četvrti stadij (D). Nedavno je Međunarodna unija protiv raka Union Internationale Contra le cancer (UICC) i Američki udruženi odbor za rak American Joint Committee of Cancer (AJCC) uveo sustav određivanja stadija karcinoma TNM, koji stavlja pacijente u jedan od četiri stadija (Stadij i – IV). TNM je bolji od sustava Dukes jer daje više informacija, no trenutno postoje veliki problemi zbog povremene reklasifikacije ovog sustava koji mogu dovesti do promjene stadija.

Tablica 7.2.: Modificirana Dukesova klasifikacija

Dukes A	Tumor prodire u, ali ne kroz muscularis propriju (muskularni sloj) stijenke crijeva
Dukes B	Tumor prodire u i kroz muscularis propriju stijenke crijeva, ali ne zahvaća limfne čvorove.
Dukes C	**C1**: Postoje patološki znakovi

	adenokarcinoma u jednom ili u više lokalnih limfnih čvorova, ali ne u udaljenom čvoru. **C2**: Postoje patološki znakovi adenokarcinoma u regionalnom ali i udaljenom limfnom čvoru
Dukes D	Tumor se proširio na druge organe (kao što su jetra, pluća i kost).

Postoje brojne inačice sustava TNM pa u zagradama valja navesti inačicu koja se primjenjuje (npr. v5, v6, v7). Tablica 7.3. dozvoljava usporedbu najrecentnijih inačica, 5, 6 i 7 (klasifikacija malignih tumota TNM, 5. izdanje 1997.; klasifikacija malignih tumora TNM, 6. izdanje 2002.; klasifikacija malignih tumora TNM, 7. izdanje 2009.). Među ovim inačicama ipak postoje razlike, osobito vezano uz napomene o klasifikaciji T i N. Također postoje razlike između zemalja u smislu koju klasifikaciju TNM primjenjuju. Primjerice TNM 5 preopručena je u Ujedinjenom Kraljevstvu, Nizozemskoj, Belgiji i Danskoj i postaje sve popularnija u drugim zemljama.

U SAD-u primjenjuje se inačica 7. Čini se da je TNM 7 subjektivnija zbog napomena o klasifikaciji N i N1c kategoriji, koja promiče prelaske u stadjiima od II do III (Quirke i sur. 2007.; Jass i sur. 2008.; Quirke i sur. 2010.). Nalaze na nacionalnoj razini valja izvješćivati onom inačicom TNM klasifikacije koja se primjenjuje u toj zemlji (**VI – B**) . **Pre 7.3.**

Tablica 7.3.: TNM klasifikacija tumora kolona i rektuma

T – primarni tumor	Klinička klasifikacija	5. izdanje (1997.)	6. izdanje (2002.)	7. izdanje (2009.)
TX	Primarni tumor se ne može procijeniti	+	+	+
T0	Nema znakova primarnog tumora	+	+	+
Tis[1]	Karcinom in situ: intraepitelni ili invazija lamine proprije	+	+	+
T1	Tumor prodire u submukozu	+	+	+
T2	Tumor prodire u muscularis propriju	+	+	+
T3	Tumor prodire kroz muscularis propriju u subserozu ili u neperitonealizirana perikolična ili perirektalna tkiva	+	+	+
T4[2,3]	Tumor izravno zahvaća ostale organe ili strukture i/ili perforira visceralni	+	+	+

	peritoneum			
T4a	Perforira visceralni peritoneum	-	-	+
T4b	Izravno zahvaća ostalne organe ili strukture	-	-	-
N – regionalni limfni čvorovi				
NX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti	+	+	+
N0	Nema prisutnih metastaza limfnih čvorova	+	+	+
N1	Metastaze prisutne u 1 do 3 regionalna limfna čvora	+	+	+
N1a	1 čvor	-	-	+
N1b	2-3 čvora	-	-	+
N1c	Sateliti[4] u subserozi *bez* regionalnih čvorova	-	-	+
N2	Metastaza u 4 ili više regionalnih limfnih čvorova	+	+	+
N2a	4-6 čvora	-	-	+
N2b	7 ili više čvorova	-	-	+
M – udaljena metastaza				
MX		+	+	-
M0	Nema prisutnih metastaza	+	+	+
M1	Prisutne udaljene metastaze	+	+	+
M1a	Metastaze ograničene na jedan organ (jetra, pluća, jajnik, neregionalni/e limfni/e čvor/ove	-	-	+
M1b	Metastaza prisutna u više od jednog organa ili peritoneumu	-	-	+

	Grupiranje stadija					
Stadij	**T - Tumor**	**N - Čvor**	**M - Metastaza**	**5. izdanje (1997.)**	**6. izdanje (2002.)**	**7. izdanje (2009.)**
Stadij 0	Tis	N0	M0	+	+	+
Stadij I	T1, T2	N0	M0	+	+	+
Stadij II	T3, T4	N0	M0	-	-	+
Stadij IIA	T3	N0	M0	+	+	+
Stadij IIB	T4	N0	M0	+	+	-
Stadij IIB	T4a	N0	M0	-	-	+
Stadij IIC	T4b	N0	M0	-	-	+

Stadij III	Bilo koji T	N1, N2	M0	-	-	+
Stadij IIIA	T1, T2	N1	M0	+	+	+

	Grupiranje stadija, nastavlja se					
Stadij	**T - Tumor**	**N - Čvor**	**M - Metastaza**	**5. izdanje (1997.)**	**6. izdanje (2002.)**	**7. izdanje (2009.)**
Stadij IIIA	T1, T2	N1c	M0	-	-	+
Stadij IIIA	T1	N2a	M0	-	-	+
Stadij IIIB	T3, T4	N1	M0	+	+	-
Stadij IIIB	T3, T4a	N1/N1c	M0	-	-	+
Stadij IIIB	T2, T3	N2a	M0	-	-	+
Stadij IIIB	T1, T2	N2b	M0	-	-	+
Stadij IIIC	Bilo koji T	N2	M0	+	+	-
Stadij IIIC	T4a	N2a	M0	-	-	+
Stadij IIIC	T3, T4a	N2b	M0	-	-	+
Stadij IIIC	T4b	N1, N2	M0	-	-	+
Stadij IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M	+	+	-
Stadij IVA	Bilo koji T	Bilo koji N	M1a	-	-	+
Stadij IVB	Bilo koji T	Bilo koji N	M1b	-	-	+

	Napomene		
Br.	**5. izdanje**	**6. izdanje**	**7. izdanje**
1	Tis uključuje stanice karcinoma ograničene unutar glandularne bazalne membrane (intraepitelne) ili lamine proprije (intramukozne) bez širenja kroz muscularis mucosae u submukozu. (Napomena: autori Europskih smjernica za osiguranje kvalitete u patologiji probira kolorektalnog karcinoma i dijagnostici ne poreporučaju korištenje ove kategorije. Takve lezije valja izvijestiti kao mukozne neoplazije visokog stupnja, vidi dio 7.3.).		
2	Direktna invazija u T4 uključuje invaziju ostalih segmenata kolona i rektuma kroz serozu, npr. invaziju sigmoidnog kolona karcinomom cekuma.		Direktna invazija kod T4b uključuje invaziju ostalih organa ili segmenata kolona ili rektuma kroz serozu, što je potvrđeno mikroskopskim pregledom, ili kod tumora smještenih retroperitonealno ili subperitonealno, direktna invazija ostalih organa ili struktura širenjem izvan muscularis proprije.
3		Tumor koji adherira uz druge organe ili strukture makroskopski, klasificiran je kao T4. Ukoliko međutim mikroskopski nije prisutan tumor koji adherira, klasifikacija treba biti pT3.	Tumor koji adherira uz druge organe ili strukture, makroskopski, valja klasificirati kao pT1-T3, ovisno o anatomskoj dubini invazije.
4	Tumorski nodul veći od 3 mm u promjeru u perirektalnom ili perikoličnom	Tumorski nodul u perikoličnom/perirektalnom adipoznom tkivu bez histoloških znakova	Tumorski depoziti (sateliti) tj. makroskopski ili mikroskopski dokazana gnijezda ili noduli, u perikolorektalnom masnom tkivu

	adipoznom tkivu bez histoloških znakova regionalnog limfnog čvora u nodulu klasificiran je kao metastaza regionalnog limfnog čvora. Tumorski nodul do 3 mm u promjeru klasificiran je u kategoriji T kao diskontinuirano širenje tj. T3.	rezidualnog limfnog čvora u nodulu klasificiran je u kategoriji pN kao metastaza regionalnog limfnog čvora ako nodul ima oblik i gladak obris limfnog čvora. Ukoliko nodul ima nepravilne obrise, valja ga klasificirati u kategoriju T i također obilježiti kao V1 (mikroskopska venska invazija) ili V2, ako je makroskopski uočljiv jer postoji velika vjerojatnost da se radi o venskoj invaziji.	limfnog drenažnog područja primarnog karcinoma bez histoloških znakova rezidualnog limfnog čvora u nodulu, mogu predstavljati diskontinuirano širenje, vensku invaziju s ekstravaskularnim širenjem (V1/2) ili potpuno zamijenjen replaced limfni čvor (N1/2). Ukoliko su takvi depoziti uočeni kod lezija koje bi inače bile klasificirane kao T1 ili T2, tada se Klasifikacija T nije promijenila, već je obilježen kao N1c. Ukoliko patolog smatra da je nodul u potpunosti zamijenjen replaced limfni čvor (obično glatkog obrisa), valja ga evidentirati kao pozitivan limfni čvor, a ne kao satelit i svaki nodul valja računati posebno kao limfni čvor kod finalnog određivanja kategorije pN.

7.6.5.2 Praktična pitanja

Visokokvalitetno izvješćivanje o nalazima kolorektalnog karcinoma izuzetno je važno i za kliničare koji liječe bolesnike i za registar za rak. Uvođenje predloška obrasca s „minimalnim“ podacima omogućava kompletnije izvješćivanje o nalazima od strane medicinskog osoblja u usporedbi s intrepretacijom nalaza pisanih slobodnim tekstom (Quirke i Williams 1998.; Cross, Feeley & Angel 1998.; Rigby i sur. 1999.; Branston i sur. 2002.; Oppong i sur. 2002.; Beattie i sur. 2003.; Wei i sur. 2004.; Eon i sur. 2006.). O svim biopsijama i lezijama identificiranima u programu probira i kasnijim uzorcima dobivenim resekcijom valja izvijestiti na papiru ili elektroničkom obrascu (**II – B**) na vrijeme u minimalno 90% svih slučajeva. Obrazac valja poslati liječniku kojem se bolesnik upućuje, nadležnom registru za rak i programu probira (**VI – B**). **Pre 7.11.**

Disekcija treba biti prema nacionalnim smjernicama poput onih preporučenih za Ujedinjeno Kraljevstvo; Royal College of Pathologists (Williams, Quirke i Shepherd 2007a; Williams, Quirke i Shepherd 2007b; Williams, Quirke i Shepherd 2007c) i NHS Bowel Cancer Screeening Publication (NHS Bowel Cancer Screeening Programme 2007.), škotskih kliničkih smjernica (SIGN 2003.), nizozemskih smjernica (Vereniging integrale kankercentra 2008a; Vereniging integrale kankercentra 2008b), njemačkih smjernica (Schmiegel i sur. 2008.), ili talijanskih smjernica (Risio i sur. 2006.). Za primjere istih vidi popis internetskih stranica u Dodatku 4 dokumenta potpunih Smjernica. Ukoliko ne postoje nacionalne smjernice, valja ih sastaviti ili od negdje preuzeti (**VI – B**). Dodatno pisano izvješće sastavljeno slobodnim tekstom je prepušteno slobodnom izboru, no treba sadržavati sve podatke koji se traže u obrascu (**VI – B**). **Pre 7.12.**

Patolog treba imati pristup visokokvalitetnom binokularnom mikroskopu s barem sljedećim objektivima: 5X, 10X, 20X i 40X i time se ispunjavaju nacionalne smjernice poput onih koje njemačkog Sector Committee for Pathology i Neuropathology of the German Accreditation Body (DAP -TM-30 2007.).

Potrebno je računalo za identifikaciju prethodnog materijala nekog bolesnika i za elektroničko i *online* ispunjavanja obrazaca, ukoliko su dostupne sigurne *online* usluge. Treba imati dovoljno vremena za disekciju, izvješćivanje i sudjelovanje na sastancima tima za probir i multidisciplanorg tima za kolorektalni karcinom (**VI – B**). [Pre 7.17]. Kako bi patolozi sudjelovali na nacionalnim sastancima o programu ranog otkrivanja karcinoma i za trajnu izobrazbu iz patohistologije kolorektalne neoplazije, potrebni su vrijeme i sredstva. Patolozi bi svake godine trebali pohađati jedan tečaj izobrazbe za obnovu znanja iz patologije kolorektalne neoplazije kako bi održavali kvalitetu (**VI – B**). [Pre 7.22.]

7.7. Standardi i pokazatelji kvalitete

Treba postojati dobra komunikacija među članovim tima za probir uz dogovorenu terminologiju, redovite sastanke i kliničke rasparave (**VI – B**). [Pre 7.16.]

Valja uspostaviti program vanjskog osiguranja kvalitete, određujući mimimum od dvije razmjene odgovarajućeg broja stakalca na godinu (**VI – B**). [Pre 7.17.] To može biti putem skupine patologa koji koriste stakalca ili elektronički sa slikama ili virtualnim stakalcima (Risio i sur. 2010.) putem DVD-a ili mrežno (vidi http://www.virtualpathology.leeds.ac.uk). Valja imati vanjski nadzor ovakvih programa. U nedostatku smjernica utemeljenih na dokazima preporučamo da patolozi, koji daju nalaze u sklopu programa kolonoskopije, ne izvješćuju o neoplaziji viskog stadija u više od 5% lezija, a oni koji su u programu probira koji primjenjuje TOKS testove, u ne više od 10% lezija (**VI – B**). [Pre 7.21.]

Patolozi koji daju nalaze u sklopu programa moraju ispunjavati nacionalne kriterije o sigurnosti u izvješćivanju o kolorektalnom karcinomu (**VI – B**). [Pre 7.19.] Odjeli i patolozi koji sudjeluju u programima ranog otkrivaanja karcinoma trebaju provesti vanjsku neovisnu procjenu svojih vlastitih izvješća za glavne značajke, uključujući broj odstranjenih limfnih čvorova, učestalost cirkumferetnog zahvaćanja resekcijskog ruba i učestalost visokorizičnih značajki poput ekstramuskularne invazije i peritonealne invazije (**VI – B**). [Pre 7.18.; 7.20.] U Ujedinjenom Kraljevstu, nacionalni standardi predlažu da broj uzetih čvorova treba biti veći od medijana koji iznosi 12, učestalost cirkumferetnog zahvaćanja resekcijskog ruba kod karcinoma rektuma treba biti ispod 15%, intramuskularna vaskularna invazija evidentirana u više od 25%, a peritonealna invazija u više od 20%. Laboratorij mora pokazati sudjelovanje u programu vanjskog osiguranja tehnološke kvalitete laboratorija, poput Kliničke Patološke UK Akreditacije za kliničku patologiju Clinical Pathology Accreditation UK (http://www.cpa-uk.co.uk/), ISO/IEC akreditaciji koju je u Njemačkoj razvio razvio Sector Committee for Pathology i Neuropathology of the German Accreditation Body (http://www.dakks.de/, vidi također Rocken i Manke (2010)), ili druge nacinalne standardee (**VI – C**).

7.8 Prikupljanje podataka i praćenje

O lezijama koje su evidentirane u programu probira valja izvijestiti u obrascu (**II – B**) ili strukturiranom izvješću, a podatke vratiti programu ranog otkrivanja karcinoma ili nacionalnim registrima za rak. Isti će uključivati sve identificirane lezije i uzorak sljedeće resekcije. Tako treba biti u najmanje 90% svih slučajeva (**VI – B**). [Pre 7.11.]

Ispitivanja su pokazala nesrazmjer između patohistologije bioptiranih uzoraka i uzoraka uzetih potpunim uklanjanjem polipektomijom, endoskopskom mukoznom resekcijom EMR i kirurškim zahvatom. Kolorektalni karcinom otkriven je u uzorcima uzetim kirurškim zahvatom u preko 20% biopsija koje su dijagnosticirale neoplaziju visokog stadija (Gondal i sur. 2005.). Submukozna invazija otkrivena je u kirurški uzetim uzorcima u preko 25% slučajeva s mukoznom neoplazijom (Tominaga i sur. 2009.). Stoga valja izvijestiti o korelaciji između histološke dijagnoze bioptiranih i reseciranih uzoraka. Multidisciplinarni tim valja raspraviti nepostojanje korelacije, a rezultate te rasprave valja dokumentirati **(III – B)**. **Pre 7.13.**

Patolozi moraju osigurati da koordinatori programa ranog otkrivanja ili registri za rak karcinoma dobiju njihove obrasce u svrhu provedbe kliničkog liječenja, neovisne vanjske procjene i osiguranja kvalitete (**VI – B**). **Pre 7.14.**

Rezultate ključnih pokazatelja kvalitete treba vratiti na analizu osnivačkom tijelu: ili zdravstvenim vlastima Health Authority ili uredima nacionalnog programa za rano otkrivanje karcinoma (**VI – B**). **Pre 7.14.**

Statistike trebaju sadržavati učestalost kolorektalnog karcinoma i distribuciju stadija TNM i inačicu koja je primijenjena, kao i distribuciju tipa lezije, veličine lokalizacije, učestalost stupnja displazije i vilozitet (vilozni, tubulovilozni ili tubularni) te prisutnost neoplastičnih lezija (**VI – B**). **Pre 7.15.**

7.9. Slike

Na internetu na http://www.virtualpathology.leeds.ac.uk (odi na Europske Smjernice za osiguranje kvalitete u patologiji probira i dijagnostike kolorektalnog karcinoma – repozitorij slika) postoji izbor slika i digitalnih slajdova koji prikazuju patohistologiju lezija obično otkrivenih programima probira, kao i neke slike koje prikazuju zamke pri patohistološkoj interpretaciji. Internetska stranica je napravljena za uspostavljanje inicijalnog kvalitetnog repozitorija slika koje ilustriraju ovo poglavlje. Slike su dane kao preporuka za referencu i ocijenili su ih patolozi iz najmanje triju europskih zemalja. Potičemo kolege da šalju slike za koje smatraju da bi mogle biti poučne ili korisne za ilustraciju ili daljnje razvijanje Europskih smjernica.

U cilju nam je također proširiti sadržaj ove internetske stranice u budućnosti kako bi promicali paneuropsku i međunarodnu suradnju u izobrazbi i širenju temelja dokaza za daljnji napredak u probiru i dijagnostici kolorektalnog karcinoma.

7.10 Literatura

TNM classification of malignant tumours, 5th edition (1997), Sobin LH & Wittekind C (eds.) John Wiley & Sons, Inc. New York.

TNM Classification of malignant tumours, 6th edition (2002), Sobin LH & Wittekind C (eds.) John Wiley & Sons, New Jersey.

TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edition (2009), Sobin LH, Gospodarowicz MK, & Wittekind C (eds.) Wiley-Blackwell.

Beattie GC, McAdam TK, Elliott S, Sloan JM & Irwin ST (2003), Improvement in quality of colorectal cancer pathology reporting with a standardized proforma - a comparative study, Colorectal Dis., vol. 5, no. 6, pp. 558- 562.

Blumberg D, Paty PB, Guillem JG, Picon AI, Minsky BD, Wong WD & Cohen AM (1999), All patients with small intramural rectal cancers are at risk for lymph node metastasis, Dis Colon Rectum, vol. 42, no. 7, pp. 881-885.

Branston LK, Greening S, Newcombe RG, Daoud R, Abraham JM, Wood F, Dallimore NS, Steward J, Rogers C & Williams GT (2002), The implementation of guidelines and computerised forms improves the completeness of cancer pathology reporting. The CROPS project: a randomised controlled trial in pathology, Eur.J.Cancer, vol. 38, no. 6, pp. 764-772.

Burt R & Jass J (2000), Hyperplastic Polyposis, in World Health Organisation classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the digestive system, IARC Press, Lyon, pp. 135-136.

Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR, Qizilbash AH, Rickert RR & Silverman JF (1995), Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations, Gastroenterology, vol. 108, no. 6, pp. 1657-1665.

Cooper HS, Deppisch LM, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR, Qizilbash AH, Rickert RR, Silverman JF & Wirman JA (1998), Pathology of the malignant colorectal polyp, Hum.Pathol., vol. 29, no. 1, pp. 15-26.

Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM & Rossini FP (1989), Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential, Cancer, vol. 64, no. 9, pp. 1937-1947.

Cross SS, Feeley KM & Angel CA (1998), The effect of four interventions on the informational content of histopathology reports of resected colorectal carcinomas, J Clin Pathol., vol. 51, no. 6, pp. 481-482.

DAP-TM-30. (2007) Leitfaden zur Interpretation der Anforderungen der DIN EN ISO/IEC 17020 : 2004 und technische Kriterien fuer deren Anwendung zur Akkreditierung in der

Pathologie / Neuropathologie. http://www.dap.de/95doc/DAP-TM-30.pdf. Accessed 12/11/2010.

Deinlein P, Reulbach U, Stolte M & Vieth M (2003), [Risk factors for lymphatic metastasis from pT1 colorectal adenocarcinoma], Pathologe, vol. 24, no. 5, pp. 387-393.

Dixon MF (2002), Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited, Gut, vol. 51, no. 1, pp. 130-131.

EC Working Group on Breast Screening Pathology (2006), Quality assurance guidelines for pathology. Open biopsy and resection specimens., in European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th edn, Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, & von Karsa L (eds.), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

Eon Y, Le Douy JY, Lamer B, Battini J & Bretagne JF (2006), Quality and completeness of histopathology reports of rectal cancer resections. Results of an audit in Brittany, Gastroenterol.Clin.Biol., vol. 30, no. 2, pp. 235-240.

Fenger C, Bak M, Kronborg O & Svanholm H (1990), Observer reproducibility in grading dysplasia in colorectal adenomas: comparison between two different grading systems, J Clin Pathol., vol. 43, no. 4, pp. 320-324.

Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ & Hoff G (2005), Biopsy of colorectal polyps is not adequate for grading of neoplasia, Endoscopy, vol. 37, no. 12, pp. 1193-1197.

Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE & Wruble LD (1985), Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy, Gastroenterology, vol. 89, no. 2, pp. 328-336.

Hassan C, Zullo A, Risio M, Rossini FP & Morini S (2005), Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis, Dis.Colon Rectum, vol. 48, no. 8, pp. 1588-1596.

Jass JR, Baker K, Zlobec I, Higuchi T, Barker M, Buchanan D & Young J (2006), Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer, Histopathology, vol. 49, no. 2, pp. 121-131.

Jass JR, O'Brien J, Riddell RH & Snover DC (2008), Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma: Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, Am.J.Clin.Pathol., vol. 129, no. 1, pp. 13-23.

Jass JR, Williams CB, Bussey HJ & Morson BC (1988), Juvenile polyposis - a precancerous condition, Histopathology, vol. 13, no. 6, pp. 619-630.

Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T & Uchida Y (1995), Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines, Dis.Colon Rectum, vol. 38, no. 12, pp. 1286- 1295.

Kudo S (1993), Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer, Endoscopy, vol. 25, no. 7, pp. 455-461.

Kudo S, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Van GA, Jung M, Vieth M, Jass JR & Hurlstone PD (2008), Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa, Gastrointest.Endosc., vol. 68, no. 4
Suppl, pp. S3-47.

Longacre TA & Fenoglio-Preiser CM (1990), Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia, Am.J.Surg.Pathol., vol. 14, no. 6, pp. 524-537.

Masaki T, Matsuoka H, Sugiyama M, Abe N, Sakamoto A & Atomi Y (2006), Actual number of tumor budding as a new tool for the individualization of treatment of T1 colorectal carcinomas, J.Gastroenterol.Hepatol., vol. 21, no. 7, pp. 1115-1121.

Muto T, Bussey HJ & Morson BC (1973), Pseudo-carcinomatous invasion in adenomatous polyps of the colon and rectum, J.Clin.Pathol., vol. 26, no. 1, pp. 25-31.
Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S & Larson DR (2002), Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum, Dis.Colon Rectum, vol. 45, no. 2, pp. 200-206.

NHS Bowel Cancer Screening Programme. (2007) Reporting lesions in the NHS Bowel Cancer Screening Programme - guidelines from the Bowel Cancer Screening Programme Pathology Group.
http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/publications/nhsbcsp01.pdf . Accessed 12/11/2010.

Okuyama T, Oya M & Ishikawa H (2002), Budding as a risk factor for lymph node metastasis in pT1 or pT2 well differentiated colorectal adenocarcinoma, Dis.Colon Rectum, vol. 45, no. 5, pp. 628-634.

Oppong C, Robertson N, Sherwood A & Brodribb J (2002), The use of a proforma improves colorectal cancer pathology reporting, Ann.R.Coll.Surg.Engl., vol. 84, no. 4, p. 290.

Prall F (2007), Tumour budding in colorectal carcinoma, Histopathology, vol. 50, no. 1, pp. 151-162.

Quirke P, Cuvelier C, Ensari A, Glimelius B, Laurberg S, Ortiz H, Piard F, Punt CJ, Glenthoj A, Pennickx F, Seymour M, Valentini V, Williams G & Nagtegaal ID (2010), Evidence-based medicine: the time has come to set standards for staging, J Pathol., vol. 221, no. 4, pp. 357-360.

Quirke P & Williams GT (1998), Minimum Dataset for Colorectal Cancer Histopathology Reports Royal College of Pathologists, London,

Quirke P, Williams GT, Ectors N, Ensari A, Piard F & Nagtegaal I (2007), The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate?, Lancet Oncol, vol. 8, no. 7, pp. 651-657.

Rigby K, Brown SR, Lakin G, Balsitis M & Hosie KB (1999), The use of a proforma improves colorectal cancer pathology reporting, Ann.R.Coll.Surg.Engl., vol. 81, no. 6, pp. 401-403.

Risio M, Baccarini P, Casson P, Clemente C, Ederle A, Fiocca R, Senore C, Sonzogno A, Tomezzoli A & Zamboni G (2006), [Histopathologic diagnosis in colorectal cancer screening: guidelines], Pathologica, vol. 98, no. 3, pp. 171- 174.

Risio M, Bussolati G, Senore C, Vigna S, Frangipane E, Segnan N & Cassoni P (2010), Virtual microscopy for histology quality assurance of screen-detected polyps, J Clin Pathol., vol. 63, no. 10, pp. 916-920.

Rocken C & Manke H (2010), [Accreditation in pathology. Systematic presentation and documentation of activities in pathology], Pathologe, vol. 31, no. 4, pp. 268-278.

Sakuragi M, Togashi K, Konishi F, Koinuma K, Kawamura Y, Okada M & Nagai H (2003), Predictive factors for lymph node metastasis in T1 stage colorectal carcinomas, Dis.Colon Rectum, vol. 46, no. 12, pp. 1626-1632.
Schlemper RJ, Kato Y & Stolte M (2001), Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists, J Gastroenterol., vol. 36, no. 7, pp. 445-456.

Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Flejou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E,
Stolte M, Watanabe H & Yamabe H (2000), The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia, Gut, vol. 47, no. 2, pp. 251-255.

Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rodel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I & Pox C (2008), [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008], Z.Gastroenterol., vol. 46, no. 8, pp. 799-840.

Schoen RE, Gerber LD & Margulies C (1997), The pathologic measurement of polyp size is preferable to the endoscopic estimate, Gastrointest.Endosc., vol. 46, no. 6, pp. 492-496.

SIGN (2003), Scottish Intercollegiate Guidelines Network - Guidelines for the management of colorectal cancer**.** http://www.sign.ac.uk/pdf/sign67.pdf. Accessed 12/11/2010.

Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C & Batts KP (2005), Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept, Am.J Clin.Pathol., vol. 124, no. 3, pp. 380-391.

Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, Matsui S & Friedland S (2008), Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults, JAMA, vol.
299, no. 9, pp. 1027-1035.

Stolte M (2003), The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages, Virchows Arch., vol. 442, no. 2, pp. 99-106.

Suzuki N, Price AB, Talbot IC, Wakasa K, Arakawa T, Ishiguro S, Fraser C & Saunders BP (2006), Flat colorectal neoplasms and the impact of the revised Vienna Classification on their reporting: a case-control study in UK and Japanese patients, Scand.J Gastroenterol., vol. 41, no. 7, pp. 812-819.

The Paris Classification (2003), The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002, Gastrointest.Endosc., vol. 58, no. 6 Suppl, pp. S3-43.

Tominaga K, Fujinuma S, Endo T, Saida Y, Takahashi K & Maetani I (2009), Efficacy of the revised Vienna Classification for diagnosing colorectal epithelial neoplasias, World J Gastroenterol., vol. 15, no. 19, pp. 2351- 2356.

Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T & Snover DC (2008), Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA), Am.J.Surg.Pathol., vol. 32, no. 1, pp. 21-29.
Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K & Bekku S (2004), Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma, Gastroenterology, vol. 127, no. 2, pp. 385-394.

Vereniging integrale kankercentra (2008a), Colon cancer. Nation-wide guideline, Version: 2.0. http://www.oncoline.nl/richtlijn/doc/index.php?type=save&richtlijn_id=598.
Accessed 12/11/2010.
Vereniging integrale kankercentra (2008b), Rectal cancer. Nation-wide guideline, Version: 2.0. http://www.oncoline.nl/richtlijn/doc/index.php?type=save&richtlijn_id=615.
Accessed 12/11/2010.

Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, Carey WD & Fazio VW (1995), Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps, Gastroenterology, vol. 109, no. 6, pp. 1801-1807.

Wang HS, Liang WY, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, Chang SC & Lin JK (2005), Curative resection of T1 colorectal carcinoma: risk of lymph node metastasis and long-term prognosis, Dis.Colon Rectum, vol. 48, no. 6, pp. 1182-1192.

Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, Halling K, Frankel W, Jessup J, Kakar S, Minsky B, Nakhleh R & Compton CC (2009), Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum, Arch.Pathol.Lab Med., vol. 133, no. 10, pp. 1539-1551.

Wei JT, Miller EA, Woosley JT, Martin CF & Sandler RS (2004), Quality of colon carcinoma pathology reporting: a process of care study, Cancer, vol. 100, no. 6, pp. 1262-1267.

WHO (1989), Histological Typing of Intestinal Tumours, in World Health Organization International Histological Classification of Tumours, 2 edn, Jass JR & Sobin LH (eds.), Springer-Verlag, Berlin, p. 30.

WHO (2000), Pathology and genetics of tumours in the digestive system. Carcinoma of the colon and rectum, in World Health Organization International Histological Classification of Tumours, vol. 2 Hamilton SR & Aaltonen LA (eds.), IARC Press, Lyon, pp. 105-119.

Williams GT, Quirke P, & Shepherd NA. (2007a) Dataset for colorectal cancer (2nd edition). http://www.rcpath.org/resources/pdf/G049-ColorectalDataset-Sep07.pdf. Accessed 12/11/2010.

Williams GT, Quirke P, & Shepherd NA. (2007b) Dataset for colorectal cancer (2nd edition) - Appendix C: Proforma for colorectal cancer resections. http://www.rcpath.org/resources/worddocs/G049ColorectalDatasetAppendixC-Sep07.doc. Accessed 12/11/2010.

Williams GT, Quirke P, & Shepherd NA. (2007c) Dataset for colorectal cancer (2nd edition) - Appendix D: Proforma for local excision specimens. http://www.rcpath.org/resources/worddocs/G049ColorectalDatasetAppendixD-Sep07.doc. Accessed 12/11/2010.

7A Dodatak – Napomene uz kolorektalne lezije

Authori
Michael Vieth
Phil Quirke
Rene Lambert
Lawrence von Karsa
Mauro Risio

Autori
Michael Vieth, Njemačka
Phil Quirke, Ujedinjeno Kraljevstvo
Rene Lambert, IARC
Lawrence von Karsa, IARC
Mauro Risio, Italy

Zahvale
Phile Quirek primio je potporu programskog financiranja od Yorkshire Cancer Research i Experimental Cancer Medicine Centre initiative.

7A.1 Uvod

Europske smjernice za osiguranje kvalitete patologije u provedbi probira i dijagnostike na kolorektalni karcinom trebale bi pružiti multidisciplinarne standarde i preporuke najbolje prakse koje je moguće rutinski provesti diljem EU. Autori su stoga odlučili ograničiti opseg Poglavlja 7 te detaljnije opisati neke od tema koje se u njemu spominju u Dodatku, posebice detalje od posebnog interesa za patologe. Također smo smatrali da bi Dodatak bilo prikladno mjesto na kojem bismo istakli nova saznanja koja još nisu usvojena u čitavoj Europi u rutinskoj praksi, a koja će u sljedećim verzijama smjernica možda biti uključena.

7A.2 Određivanje stupnja neoplazije

U sadašnjim Smjernicama, sustav klasifikacije kolorektalne neoplazije, koji se preporučuje, temelji se na modificiranoj verziji Bečke klasifikacije (dio 7A.3). Za čitatelje koji još nisu upoznati s Bečkom klasifikacijom, možda će od koristi biti napomena da je to prva klasifikacija koja uključuje kliničku preporuku za svaku neoplastičnu kategoriju. Nadalje, sustav je razvijen kako bi unaprijedio dijagnostičku reproducibilnost kod interpretacije uzoraka biopsije i resekcije uzoraka koja slijedi (Schlemper, Kato i Stolte 2000.; Schlemper i sur. 2000.; Schlemper, Kato i Stolte 2001.). Striktno govoreći, Bečka klasifikacija vrijedi samo za uzorke biopsije, budući da treba slijediti klinička preporuka. Međutim, kako bismo izbjegli nedosljednosti u dijagnostici, Bečku klasifikaciju je moguće koristiti i za uzorke dobivene resekcijom.

U Bečkoj klasifikaciji, a stoga i u Europskim Smjernicama, naziv neoplazija, radije nego displazija, koristi se kako bismo označili epitelne tumore povezane s kroničnim upalnim bolestima. I dok Bečka klasifikacija razlikuje između strogo intraepitelnih lezija i onih koje zahvaćaju laminu propriu, Europske Smjernice govore samo o mukoznoj neoplaziji koja može i ne mora zahvaćati laminu propriu (vidi dio 7A.3). I što je još važnije, EU smjernice preporučuju dvostadijsku gradaciju mukozne neoplazije. Patolog mora odlučiti da li neoplastična mukozna lezija može biti kategorizirana kao lezija niskog ili visokog stupnja; za kriterije vidi Tablicu 7A.1.

Kao i uvijek kod neoplazije, lezija bi trebala dostići mukoznu površinu (bez sazrijevanja epitela). Isključiti valja podrovane rubove pridruženog karcinoma.

Kriterije u Tablici 7A.1 možemo odvagnuti. Najvažniji kriteriji za dijagnozu karcinoma su lateralna proširenost i broj redova jezgara. Kod karcinoma, broj redova jezgara trebao bi se promijeniti unutar jedne žlijezde. Neoplazija visokog stupnja dijagnosticirana je kada redovi jezgara ne prelaze 2-5 jezgra, a žlijezde ne pokazuju lateralnu proširenost. Neoplazija niskog stupnja dijagnosticirana je kada redovi jezgara ne prelaze 2–3 jezgre (Wolbei i Owen 1991.; Ajioka i sur. 1994.; Ajioka i sur. 2000.).

U histopatologiji, entitet karcinoma *in situ* generalno je definiran kao karcinom ograničen na epitelni sloj. U pločastom epitelu ovakav entitet lako se može dijagnosticirati. Kod cilindričnog epitela, analogni entitet bi u teoriji također trebao postojati. Međutim, do danas ne postoje točni kriteriji koji bi omogućili dijagnozu i koji bi omogućili histopatologu da razlikuje intraepitelnu neoplaziju visokog stupnja od mukoznog karcinoma koji je zahvatio laminu propriu. Stoga kroz cijeli grastrointestinalni trakt uporaba naziva karcinom *in situ* se ne preporučuje za lezije cilindričnog epitela. Naziv intramukozni karcinom široko je uveden

za gornji GI trakt ali još uvijek ne i za donji GI trakt (vidi također dio 7A.4.5). Preferiramo naziv mukozna neoplazija radije nego intraepitelna neoplazija, budući da displazija visokog stupnja može sadržavati epitelnu neoplaziju i invaziju lamine proprije sukladno TNM klasifikaciji.

Tablica 7A.1: Određivanje stupnja gastrointestinalne neoplazije

	Normalno	Mukozna/intraepitelna neoplazija niskog stupnja (LGMN)	Mukozna/intraepitelna neoplazija visokog stupnja (HGMN)	Invazivni karcinom
Žlijezde	nerazgranate	vilozne	razgranate, kribriformne, nepravilne, solidne	razgranate, kribriformne, nepravilne, solidne
Proširenost	gore/dolje	do površine	do površine	lateralna proširenost
Diferencijacija epitela	gore/dolje	vrh-dno te iznimno dno-vrh	nema sazrijevanja prema površini	
Vrčaste stanice	+ +	(+)	-/(+) retronuklearne, atipične	
Redovi jezgara	1	2-3	2-5	promjenjivi
Veličina jezgara	male, bazalne	palisadne	povećane	vezikularne
Kromatin	malo	+	++	++ / +++
Nukleoli	nema	nema	nešto malih	nekoliko/izraženi

Modificirano iz (Brochard i sur. 1991.; Brochard 2000; Vieth i Stolte 2005.)

7A.3 Klasifikacija nazubljenih lezija

7A.3.1 Nazivlje

O nazivlju se još uvijek diskutira. Nazubljene lezije mogu se smatrati kontinuiranim spektrom kolorektalnih lezija sa sve više izraženom nazubljenom morfologijom počevši od hiperplastičnog polipa i progredirajući u sesilne nazubljene lezije (SSL, ponekad se nazivaju sesilni nazubljeni adenomi ili sesilni nazubljeni polipi), tradicionalnih nazubljenih adenoma (TSA) te u konačnici vodeći do adenokarcinoma. Ne samo adenomatozna komponenta već i druge promjene povezane s jače izraženom nazubljenom morfologijom potencijalno mogu progredirati u karcinom (vidi tablicu 7A.2).

Situacija sa sesilnim nazubljenim lezijama komplicirana je, budući da ove lezije otkrivaju kompleksne strukturne abnormalnosti, a ne adenomatozne promjene. Stoga ove promjene niti su adenomatozne, a niti neoplastične. Iz tog razloga Kudo i sur. (2008.) i Lambert i sur. (2009.) preporučuju da se ove lezije više ne nazivaju adnomima; umjesto ovoga treba ih nazivati sesilnim nazubljenim lezijama (SSL). Za mali broj ovih lezija postoje izvješća o brzoj progresiji u invazivni karcinom (Ono i sur. 2009.). Ovih nekoliko slučajeva kod kojih je progresija rapidna, posebice u desnom kolonu, češće je za očekivati da će se pojaviti u obliku intervalnih karcinoma. Tradicionalni nazubljeni adenomi (TSA) za razliku od SSL, sadrže određene adenomatozne promjene, ali ponekad prilično suptilne (Longacre i Fenoglio-Preiser 1990.); te ih stoga valja pravilno nazvati, a liječenje treba odgovarati onome za adenome (vidi Poglavlja 8 i 9).

Uslijed kontinuiranog spektra nazubljenog ili seratnog puta nastanka kolorektalnog karcinoma, mogu se vidjeti lezije s kombinacijama nazubljene morfologije i adenomatozne citologije. Ukoliko je u nazubljenom spektru razlučiv više nego jedan histopatološki tip (HP, SSL, TSA) u određenoj leziji, ili barem jedan tip u kombinaciji s adenomatoznim tkivom, ovakve lezije nazivamo miješanim polipima.

Različiti histopatološki tipovi (npr. HP i SSL, SSL i TSA, adenom i SSL itd.) moraju biti navedeni u dijagnozi.

Tablica 7A.2: Kontinuirani spektar nazubljenih lezija i moguće kombinacije histopatoloških tipova. Svaka lezija može se razviti u adenokarcinom. Vjeruje se da većina karcinoma nastaje od adenomatozne komponente.

Lezija	Neoplazija	Rizik od maligne transformacije
Hiperplastični polip	ne	minimalni
Sesilna nazubljena lezija	ne	malo povećan, ali nedostaju točni podaci (brza transformacija može biti moguća u kratkom vremenu)
Tradicionalni nazubljeni adenom	da	povećan i predložena lošija prognoza nego kod karcinoma koji nastaju iz sesilne nazubljene lezije
Miješani polip	da	povećan, ali točni podaci nisu dostupni
Adenom (tubularni, vilozni)	da	povećan, u prosjeku 17 godina

7A.3.2 Hiperplastični polip

Hiperplastični polipi (HP) sastoje se od izduženih kripti (bez kompleksne arhitekture) sa nazubljenom arhitekturom gornje polovice kripte. Ovi polipi obično pokazuju nešto proliferacije u bazalnom (nenazubljenom) dijelu kripte (regularna proliferacija). Jezgre su male, pravilne, bazalne orijentacije i nedostaje im hiperkromija, ali sa stratifikacijom gornje (nazubljene) polovice kripti, i bez citoloških ili strukturnih znakova neoplazije.

Razlike u izgledu citoplazme dopuštaju prepoznavanje ova tri tipa:

- Mikrovezikularni tip (MVHP);
- Tip bogat vrčastim stanicama (GCHP);
- Tip siromašan mucinom (MPHP).

Mikrovezikularna varijanta znatno dominira, ali distinkcija među tipovima podložna je značajnoj varijaciji među promatračima, posebice kod malih lezija i nije uvijek moguća. Trenutno rutinska subklasifikacija stoga niti je uvjerljiva, niti donosi dobrobit.

Na molekularnoj razini, mikrovezikularna varijanta HP može biti prekursorska lezija sesilnoj nazubljenoj leziji, a HP bogat goblet stanicama može biti prekursorska lezija tradicionlanog nazubljenog adenoma (Torlakovic i sur. 2003; O'Brien 2007.; O'Brien i sur. 2008.). Rutinsko razlikovanje ovih tipova nije nužno.

7A.3.3 Sesilna nazubljena lezija

Sesilne nazubljene lezije opisane su u literaturi kao "sesilni nazubljeni adenomi" te se često nalaze u desnom kolonu. Ovo je krivi naziv budući da sesilne nazubljene lezije ne sadrže adenomatozne promjene (Higuchi i Jass 2004.; Kudo i sur. 2008.; Lambert i sur. 2009.).

Do danas postoje četiri sinonimno upotrebljavana naziva za ove lezije: sesilni nazubljeni adenom (Torlakovic i Snover 1996.), površinski nazubljeni adenom (Oka i sur. 2004), nazubljeni adenom tipa 1 (Jaramillo, Tamura i Mitomi 2005.) i nazubljeni polip s abnormalnom proliferacijom (Torlakovic i sur. 2003.).

Preporučujemo uporabu jedino termina sesilna nazubljena lezija i izbjegavanje bilo kojeg drugog naziva za ovaj entitet. Ova preporuka dana je uz potpunu svjesnost da sesilne nazubljene lezije ne pokazuju histološke znakove adenoma, ali poput adenoma, trebalo bi ih kirurški odstraniti ukoliko ih otkrijemo tijekom endoskopskog pregleda. Trenutno čak i u rukama stručnih GI patologa slaganje oko podtipova nazubljenih lezija je tek umjereno (Wong i sur. 2009.).

Velika većina SSL neće progredirati u adenokarcinome. Histološki kriteriji ovih sesilnih, obično većih lezija uključuju abnormalnu zonu proliferacija sa strukturnom distorzijom, obično najizraženijom u dilataciji kripti, posebice blizu baze. Obilna produkcija sluzi obično se vidi kao jezerca nakupine mucina u lumenu kripti te na površini sluznice. SSL se uglavnom nalaze u desnom kolonu i mogu biti pogrešno dijagnosticirani kao hiperplastični polipi. Indicije za postavljanje pravilne dijagnoze uključuju lokalizaciju i veličinu. Kako je diskutirano iznad, citološki znaci „neoplazije" nedostaju, ali su prisutne strukturne abnormalnosti tj. glandularno grananje (Higuchi i Jass 2004.).

Sesilne nazubljene lezije imaju povišen indeks nazubljenosti i nazubljenost u bazalnoj polovici kripti s dilatacijom kripti. Vjeruje se da je omjer epitela i strome > 50% kod SSL. Postoji grananje kripti s horizontalnim rastom (iznad muscularis mucosae; npr. žlijezde T i L oblika) i često pseudoinvazija submukoznog sloja, pravokutna dilatacija cijele kripte sa i bez prisutnosti sluzi, povećan broj vrčastih stanica u bazi kripte, vezikularne jezgre s izraženim jezgricama nukleolima i zona proliferacije u sredini kripti. Trenutno u literaturi nisu dostupni dostatni dokazi kako bismo odvagnuli ove kriterije.

Dobro orijentirana polipektomija obavzena je za identifikaciju ovakvih histoloških značajki. Ispravna procjena najdubljih dijelova sluznice nemoguća je površinskim ili tangencijalno seciranim lezijama (O'Brien 2007.; O'Brien i sur. 2008.). Daljnji kriteriji uključuju često asimetrično širenje zone proliferacije u srednju trećinu kripti. Često se blaga citološka atipija (blago povećane vezikularne jezgre, nukleoli) nađe bez jasnih znakova neoplazije (displazije).

BRAF mutacije ovise o tipu i lokaciji lezije (Vidi Tablicu 7A.3).

Druge abnormalnosti uključuju:

- Većina SSL i TSA pokazuju CIMP i promotor metilaciju hMLH1
- BRAF mutacije u 8-10% svih KRK (27-76% CIMP i sporadične MSI-H KRK)
- BRAF mutacije u većine SSL i TSA (također mikrovezikularna varijanta HP, posebno proksimalna), ali rijetko (0-5%) kod adenoma. (Toyota i sur. 1999; Toyota i sur. 2000; Ogino i sur. 2006; Jass 2007; Samowitz i sur. 2007.; Ogino i sur. 2007.; Shen i sur. 2007.;

Grady i Carethers 2008.; Kawasaki i sur. 2008; Ogino i Goel 2008; Sehiro i sur. 2008; Ogino i sur. 2009.).

Tablica 7A.3: Prevalencija nazubljenih lezija s BRAF mutacijom

Lezija	**Broj (n=414) (% svih lezija)**	**Proksimalna lokacija (% BRAF mutacija)**	**Distalna lokacija (% BRAF mutacija)**
Hiperplastični polip	120 (29%)	35(29%)	85 (71%)
Sesilna nazubljena lezija	36 (9%)	27(75%)	9 (25%)
Trad. nazubljeni adenom	3 (1%)	2 (66%)	1 (33%)
Miješani polip	7 (2%)	4 (57%)	3 (43%)
Tubularni adenom	237 (57%)	176 (74%)	61 (26%)
Vilozni adenom	11 (3%)	6 (55%)	5 (45%)

Izvor: modificirano iz (Spring i sur. 2006.)

Učestalost sesilnih nazubljenih lezija u malim retrospektivnim serijama procjenjuje se na 2-11% svih mukoznih lezija kolona (Jass i sur. 2006.; Carr i sur. 2009); između 8% i 23% su pogrešno dijagnosticirani kao hiperplastični polipi s varijacijama među promatračima do 40% (Torlakovic i sur. 2003.; Goldstein i sur. 2003.; Montgomery 2004.; Higuchi, Sugihara i Jass 2005.).

Tablica 7A.4 Usporedba proliferativne aktivnosti adenoma, hiperplastičnih polipa, sesilnih nazubljenih lezija i tradicionalnog nazubljenog adenoma

Ki-67	**Adenom**	**Hiperplastični polipi**	**Sesilna nazubljena lezija**
gornja 1/3	68.8%	0.1%	1.6%
srednja 1/3	48.7%	9.1%	20.3%
donja 1/3	29.6%	60.3%	64.9%

Izvor: modificirano iz (Higuchi, Suighara i Jass 2005.; Sheridan i sur. 2006.).

Histološki značaji koji razdvajaju HP od SSL čine kontinuirani spektar, a i često su vidljive međusobno miješane značajke. Ovo bi moglo objasniti umjereno slaganje među promatračima (k=0.47) i preklapajuće proliferativne aktivnosti, a moglo bi i opravdati ustanovljavanje polukvantitativnih kriterija za dijagnozu (npr. > 30% nediferenciranih stanica) (Sandmeier, Seelentag i Bouzourene 2007.; Farris i sur. 2008.). Testirano je samo nekoliko imunohistokemijskih markera (Ki67, Ki67 + CK20, MUC6) za razlikovanje HPs i SSAs, a njihova korisnost u kolorektalnom probiru i dijagnostici još se treba validirati (Torlakovic i sur. 2008.; Owens, Chiosea i Kuan 2008.). Trenutno se ne može preporučiti dodatna imunohistokemijska analiza (vidi Tablicu 7A.4.).

Po svoj prilici lezije ranije interpretirane kao *miješani hiperplastični i adenomatozni polipi* su, zapravo, sesilne nazubljene lezije SSL komplicirane konvencionalnom neoplazijom (Sheridan i sur. 2006.). U takvim slučajevima valja obratiti posebnu pozornost da se u takvim miješanim

polipima dokumentiraju određene patohistološke komponete. Ponekad konvencionalni neoplastični dio pokazuje drukčije značajke, nego kod klasičnih adenoma. Jezgre su izražene, slabije palisadne i manje nego u klasičnim adenomima. Nije jasno je li ovaj tip morfologije drukčiji kod nazubljenih lezija i mogu li se donijeti kliničke implikacije.

Za razvijanje preciznijih metoda dijagnostike i preporuka za klasifikaciju potrebno je provesti prospektivna istraživanja sa stratifikacijom rizika. Čini se kako sesilnim nazubljenim lezijama treba dugo vremena (u prosjeku 17 godina) da se razviju u invazivni karcinom. Za usporedbu, čini se kako slabo definiran, podtip sesilnih nazubljenih lezija naglo progredira (Sheridan i sur. 2006.; Oono i sur. 2009.). Stoga valja učiniti kompletnu eksciziju sesilnih nazubljenih lezija, osobito ako su smještene na desnoj strani kolona (O?Brien i sur. 2008.; Noffsinger 2009.).

Dijagnoza za vrijeme biopsije nije prikladna za isključivanje sesilne nazubljene lezije SSL jer se jake histološke promjene mogu pojviti samo fokalno unutar lezije, koja inače izgleda kao hiperplastični polip (Schreiner, Weiss i Liebermann 2010.).

Njemačke smjernice za kolorekatlni karcinom (Schmiegel i sur. 2008.) preporučuju kompletno uklanjanje i praćenje sesilne nazubljene lezije SSL slično adenomima. Preporuča se intenzivan protokol o nadzoru za nadzornu kolonoskopiju sesilnih nazubljenih lezija nakon 3-5 godina nakon kompletne ekscizije neneoplastičnih sesilnih nazubljenih lezija SSL, nakon jedne godine po eksciziji sesilne nazubljene lezije interepitelne neoplazije visokog stupnja. SSL HGIEN (Schmiegel i sur. 2008.).

Smjernice u Ujedinjenom Kraljevstvu (NHS Bowel Cancer Screening Programme 2007.; Wiliams, Quirke i Shepherd 2007a; Williams, Quirke i Shepherd 2007b; Williams, Quirke i Shepherd 2007c.) preporučuju kompletnu eksciziju, ali klasificiraju ove lezije u istu kategoriju rizika kao i hiperplastične polipe. Što se tiče stupnja rizika, dokazi nisu konačni, a do pristizanja čvršćih dokaza valja donijeti dodatne odluke na lokalnoj razini.

7A.3.4 Tradicionalni nazubljeni adenom

Tradicionalni nazubljeni adenomi pokazuju neoplastične kripte s nazubljenom strukturom (SZO 2000.) U usporedbi s hiperplastičnim polipima, najizraženija dijagnostička značajka tradicionalnih nazubljenih adenoma su kompleksna nazubljena morfologija i eozinofilna „displastična“ citoplazma koja se još može utvrditi u slučajevima s invazivnim karcinomom. Ove lezije često pokazuju mutaciju *BRAF* i CIMP s promotor metilacijom hMLH1. Uz to, takozvane intraepitelne mikroacinusne strukture mogu se zapaziti u gornjoj polovici sluznice (ektopične kripte). Ove su lezije često smještene u distalnom kolonu i češće se mogu naći kod starijih ženskih osoba (Longacre i Fenoglio-Preiser 1990.; Higuchi i Jass 2004.; Torlakovic i sur. 2008.).

7A.3.5 Miješani polip

Miješani polip može sadržavati komponente djelomično hiperplastičnog, klasičnog adenomatoznog ili tradicionalnog nazubljenog adenoma ili sesilne nazubljene lezije. Takve lezije najvjerojatnije ne čine kontinuirani spektar, već predstavljaju nekoliko evolucijskih linija, ovisno o redosljedu pojedinih abnormalnosti u genima kao što su APC, BRAF i KRAS (O'Brien i sur. 2008.). Još se treba utvrditi predstavljaju li miješani polipi nazubljene lezije uz komplikaciju konvencionalne neoplazije (Snover i sur. 2005.).

Fokalno, suženje bazalnog područja nalik hiperplaziji nekoliko kripti u sesilnoj nazubljenoj leziji SSl i nalazi ravnih područja ili ektopične kripte u SSL/TSA (Torlakivic i sur. 2008.) primjeri su nazubljenih i adenomatoznih komponenti. Ove značajke ipak ne daju informacije o daljnjoj prognostičkoj vrijednosti, vjerojatno su rezultat kontinuirane razvojne prirode nazubljenih lezija. Stoga dajemo preporuku da se dijagnoza miješanog polipa ograniči na definiciju navedenu u dijelu 7A3.1. Miješani polipi su nazubljene lezije u kojima je u nekoj leziji uočeno više od jednog patohistološkog tipa unutar spektra nazubljenih lezija (hiperplastični polip HP, sesilna nazubljena lezija SSL, tradicionalni nazubljeni adenom TSA) ili barem jedan tip u kombinaciji s klasičnim (nenazubljenim) adenomatoznim tkivom. Prilikom postavljanja dijagnoze moraju se spomenuti različiti patohistološki tipovi, npr. miješani polip i SSL).

7A.3.6 Rizik od progresije

Velika većina hiperplastičnih polipa i nazubljenih lezija neće proći kroz malignu preobrazbu. Samo dio, osobito onih u skupini sesilnih nazubljenih lezija, mogu se razviti u agresivnan karcinom (Spring i sur. 2006.; Carr i sur. 2009.).

Hiperplastični polipi rijetko progradiraju u karcinom. U literaturi može se naći jedan slučaj (Watanabe i Suda 1984.), a drugi (neobjavljeni) slučaj prijavljen je u južnoj Njemačkoj. Zanimljivo je da ti karcinomi pokazuju značajke gastrične diferencijacije.

Ne postoji mnogo dokaza temeljem kojih bi se pouzdano mogao prosuditi rizik od kolorektalnog karcinoma pridružen nazubljenim lezijama osim hiperplastičnih polipa. Procjena rizika kod sesilnih nazubljenih lezija još nije utvrđena, ali čini se kako podtip ovih lezija uzrokuju karcinom često veličine manje od jednog milimetra. U seriji od 110 tradicionalnih nazubljenih adenoma, 37% pokazuju žarišta značajne neoplazije i 11% sadrže intramukozni karcinom (Longacre i Fenoglio-Preiser 1990.). Čini se kako miješani polipi (npr. HP/TSA/SSL ili HP/adenom) imaju barem istu stopu progresije u kolorektalni karcinom kao adenomi, a rizik može biti veći (Leggett i sur. 2001.); Hyman, Anderson i Blasyk 2004.).

7A.4 Procjena T1 adenokarcinoma

Obvezna je pažljiva procjena kod T1 adenokarcinoma jer je potrebno donijeti odluku o lokalnoj eksciziji ili važnoj operaciji.

7A.4.1 Veličina

Kao prvo, vrlo je bitna točna veličina i ista mora biti izražena u najbližem milimetru (a ne zaokružena do najbližih 5 ili 10 mm). Maksimalnu veličinu lezije valja izmjeriti na histološkom pripravku, i ako je lezija rastrgnuta ili prevelika s makroskopskog uzorka koji je fiksiran formalinom.

7A4.2 Gradus tumora

Slabo diferencirani karcinomi identificarju se prisutnošću ili nepravilno nabranim, iskrivljenim i često malim tubulima ili nepostojanjem bilo kakve tubularne tvorbe uz izraženi citološki pleomorfizam. U nedostatku valjanih dokaza, preporučamo da se slabo diferencirani stupanj primijeni na karcinom pT1 kada se smatra da BILO KOJA od lezija pokazuje slabu

diferencijaciju. Valja napomenuti kako ovo nije u skladu s klasifikacijom SZO-a koja preporuča da određen dio lezije pokazuje slabu direfenciranost prije nego što se lezija dijagnosticira kao G3. Slaba diferenciranost uključuje nediferencirane i slabo diferencirane, kako je utvrđeno klasifikacijom SZO-a (Washington i sur2009.).

7A4.3 Pupanje

Pupanje opisuje biološko ponašanje tumora na početku invazije (Deinlein i sur. 2003.). Pupanje ili disocijacija tumorskih stanica (Gabbert i sur. 1992.) može se podijeliti u blago, umjereno i izraženo i poznato je iz japanske literature iz 1950.-ih. (imai 1954.) i 1990.-ih (Kobayashi i sur. 1994.).

Trenutno nedostaju dokazi o ponovljivosti brojnih metoda mjerenja pupanja tumora (vidi Tablicu 7A.5.). Dobra je praksa, no nije obvezno dokumentirati prisutnost ili odsutnost pojedinačnih tumorskih stanica na početku invazije pa stoga preporučamo unošenje ove dodatne informacije u pisano izvješće s popratnim komentarom radi objašnjenja, budući da se sugerira kako je pupanje prognostički čimbenik kolorektalnog karcinoma (Nakamura i sur. 2008.; Ogawa i sur. 2009.; Sy i sur. 2010.).

7A4.4 Sijelo

Kliničar treba pojedinačno identificirati mjesto nastanka svakog uzorka i izvijestiti patologa na obrascu zahtjeva za patohistološku obradu. Patolog ovo treba zabilježiti na nalazu. Ovo su važne informacije jer rizik od nastanka metastaze limfnog čvora iz T1 adenokarcinoma varira ovisno o sijelu i veličini lezije (rektum vs. ostale lokalizacije) (Poeschl i sur. 2010.)

Tablica 7A.5.: Veličina pupanja tumora
Izvor: prilagođeno prema (Koniski i Morson 1982.; Haggit i sur. 1985.; Cooper i sur. 1995.; Volk i sur. 1995.; Nascimbeni i sur. 2002.; Ueno i sur. 2004.; Nakamura i sur. 2008.)

Autor	**Godina**	**pT**	**Broj**	**Uvećanje**	**Objektiv**	**Mjesto (mm2)**	**Klasifikacija**	**Prijelomna vrijednost**	**Napomene**
Ueno	2004.		H&E		20X	0, 785	negativno/pozitivno	5	
Ueno	2002.		H&E		25X	0, 385	<10/>10	10	Dogovor o stupnju gradacije
Ueno	2004.		H&E	250	25X	0, 385	nisko (<10)/visoko (>10)	10	
Shinto	2005.		IHC:MNF 116		20X		nisko(<10/visoko(>10) umjereno (10-19), jako (>20)		Identifikacija fragmenata citoplazme
Shinto	2006.	3	IHC:MNF 116		20X		nisko(<10/visoko(>10) umjereno (10-19), jako (>20)		Broj fragmenata citoplazme sada zvan podia
Okuyama	2002.	1 i 2	H&E	n.a.	n.a	n.a	prisutno/odsutno	1	Isključeni su endoskopski resecirani tumori
Okuyama	2003.	3	H&E	n.a.	n.a.	n.a.	prisutno/odsutno	1	
Okuyama	2003.	3	H&E	n.a.	n.a.	n.a.	prisutno/odsutno	1	
Prall	2005.		IHC:MNF 116	250		0, 785	nisko/visoko	25	Progresija metastaze ROC ; 1-120 raspon pupova; 14 medijan 20, 46 mean
Kazama	2006.	1	IHC:CAM5.2 i AE1/AE3	n.a.	n.a	n.a.	prisutno/odsutno	1	
Kanazawa	2007.		H&E	n.a.	n.a	n.a.	nema/mild/moderate/marked		
Nakamura	2008.		H&E	n.a.	n.a.	n.a.	nema/blago/ = nisko umjereno/izraženo = visoko		
Choi	2007.	2 ili više	H&E		20X		(0-3)/(4-5)/(6-10)/(11-38)		
Park	2005.	2 ili više	H&E		20X		0-3)/(4-5)/(6-10)/(11-38)		srednji intensity: (+/-SD) 6,6+/-5,6
Hori	2005.		H&E	200	40X			0, 05	5% horizontalne duljine invazivne fronte
Yasuda	2007.		H&E				prisutno/odsutno		
Ishikawa	2008		IHC:MNFIIb	400			negativno/pozitivno	5	

7A4.5 Definicija invazije

U cilindričnom epitelu teško je definirati početak invazivnog karcinoma i pouzdano razlikovati između istog i intraepitelne neoplazije visokog stupnja. Veća je vjerojatnost da će se kriteriji, kao što su pojedinačne tumorske stanice, vidjeti kod jače uznapredovalih karcinoma, no ne i kod karcinoma u ranom stadiju. Reakcije dezmoplastične strome također su rijetke kod karcinoma u jako ranom stadiju. Strukture bazalne membrane često su, međutim, primjetne kod dobro diferenciranih karcinoma (Borchard i sur. 1991.; Borchard 2000.; Vieth i Stolte 2005.) pa definicije koje koriste „invaziju kroz bazalnu membranu“ nisu točne.

Kada su Smjernice napravljene, primjenjivana definicija adenokarcinoma SZO-a nije ubrajala dijagnostiku intramukoznog karcinoma u kolonu ili rektumu, za razliku od prihvaćenih definicija SZO-a za želudac, jednjak i tanko crijevo. U slučaju potonjeg, odluka o kirurškom, naspram lokalnom liječenju, donesena je na temelju pojedinih protokola. Usporedive lezije kolona i rektuma opisane su kao mukozna neoplazija visokog stupnja jer se prema klasifikaciji SZO-a karcinom kolona definira infiltracijom submukoze.

Rasprava među autorima poglavlja o patologiji u Europskim smjernicama po ovom pitanju odražava, između ostalog, zabrinutost zbog mogućeg pretjeranog liječenja ranih karcinoma T1 koji se češće otkrivaju u okružju probira. Kliničko liječenje lezije, kada se pojavljuje invazija lamine proprije, ne razlikuje se od onog gdje su promjene visokog stupnja ograničene na žlijezde. Ova opravdana zabrinutost koja se odnosi na povećani morbiditet i mortalitet zbog nejasne komunikacije dijagnostičkih kriterija možda će se učinkovitije riješiti u budućnosti budući da dolazi do napretka u multidisciplinarnom liječenju lezija otkrivenih u sklopu i izvan programa ranog otkrivanja karcinoma. Autori se nadaju kako će se takav napredak i njegovo učinkovito širenje stimulirati objavom novih smjernica EU-a. To može dovesti do revidiranja trenutne definicije kolorektalnog adenokarcinoma po SZO-u u kasnijem revidiranju klasifikacije gastrointestinalnih tumora SZO-a. Patolozi trebaju navesti na kojoj se inačici klasifikacije SZO-a i TNM-a temelji njihova dijagnoza.

U slučajevima kada se sumnja na kolorektalni karcinom, a osobito u zemljama u kojima se dijagnoza dokumentira uz terminologiju SZO-a, preporučuju se jasni komentari patologa. Patolog, na temelju citoloških karakteristika, treba ukazati na to preporuča li se lokalno endoskopsko ili kirurško uklanjanje. Tu preporuku valja raspraviti na sastanku multidisciplinarnog tima prije operativnog zahvata. Watanabe i Suda (1984.) objavili su japanske kriterije za takvu stratifikaciju. Ažurirana pariška klasifikacija koja se zasniva na radionici održanoj u veljači 2008. godine u Kyotu (Kudo i sur. 2008.) dozvoljava takvu potklasifikaciju na temelju poboljšanog grupiranja i u detalje objašnjava kriterije za određivanje stadija (Lambert i sur. 2009.).

Primjena naziva rak kolona in situ, koji je uveden od strane sustava TNM, nije prikladan budući da su kriteriji previše nejasni i ne mogu se primijeniti na cilindrični epitel.

Uvijek valja primijeniti, na temelju rizika od zahvaćenosti limfnog čvora, potklasifikaciju svih karcinoma u niskorizične i visokorizične. Za točne kriterije molimo vidjeti Poglavlje 7 i ažuriranu parišku klasifikaciju (Kudo i sur. 2008.; Lambert i sur. 2009.).

Perineuralna invazija

Perineuralna invazija (PNI) nedavno je opisana kao neovisan faktor rizika independent risk factor kolorektalnog karcinoma (Liebig i sur. 2009a: Poeschl i sur 2010.). PNI je pridružena uz visoki tumorski stadij, stupanj i metastaze. Štoviše PNI služi kao neovisni predictor preživljenja bez znakova bolesti i preživljenja karcinoma (Liebig i sur. 2009a: Poeschl i sur 2010.). Nedavno Poeschl i sur. (2010.) opisali su pridruženost ostalim kriterijima koji ukazuju na agresivan tijek bolesti poput permeacije limfne žile, venozne invazije, uzorka rasta tumora i pupanja (Jass, Love i Northover 1987.). Također je opisano kako će se kod PNI-pozitivnih tumora češće učiniti nepotpuna resekcija i vjerojatnije će doći do progresije nakon režim kemoterapije po protokolu Mayo nego kod PNI-negativnih tumora. Poeschl i sur. su nedavno dokazali kako je perineuralna invazija PNI dodatni neovisni faktor lokalnog relapsa tumora.

Preporuča se evidentirati PNI pri rutinskom seciranju kolorektalnog karcinoma. Prema nedavno provedenim istraživanjima (Liebig i sur. 2009a.; Liebig i sur. 2009b.; Poeschl i sur. 2010.; Marshall i sur. 2010.), za otkrivannje PNI nije potrebna imunohistokemija ili obilježavanje bojom. Potrebna su prospektivna istraživanja kako bi se dokazala klinička važnost PNI, njena povezanost s drugim značajkama poput limfatične i vaskularne invazije te korist od alternativnog liječenja takvih agresivnijih tumora koji su PIN-pozitivni.

7A.5 Literatura

Ajioka Y, Watanabe H, Kazama S, Hashidate H, Yokoyama J, Yamada S, Takaku H & Nishikura K (2000), Early colorectal cancer with special reference to the superficial nonpolypoid type from a histopathologic point of view, World J.Surg., vol. 24, no. 9, pp. 1075-1080.

Ajioka Y, Watanabe H, Kobayashi M, Maeo S & Yoshida M (1994), Macroscopic classification of colorectal (minute) neoplasia., I to Cho, vol. 29, p. 89.

Borchard F (2000), [Forms and nomenclature of gastrointestinal epithelial expansion: what is invasion?], Verh.Dtsch.Ges.Pathol., vol. 84, pp. 50-61.

Borchard F, Heilmann KL, Hermanek P, Gebbers JO, Heitz PU, Stolte M, Pfeifer U, Schaefer HE, Wiebecke B & Schlake W (1991), [Definition and clinical significance of dysplasia in the digestive tract. Results of a meeting of the Society of Gastroenterologic Pathology of the German Society of Pathology 25 November 1989 in Kronberg], Pathologe, vol. 12, no. 1, pp. 50-56.

Carr NJ, Mahajan H, Tan KL, Hawkins NJ & Ward RL (2009), Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma, J.Clin.Pathol., vol. 62, no. 6, pp. 516-518.

Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR, Qizilbash AH, Rickert RR & Silverman JF (1995), Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations, Gastroenterology, vol. 108, no. 6, pp. 1657-1665.

Deinlein P, Reulbach U, Stolte M & Vieth M (2003), [Risk factors for lymphatic metastasis from pT1 colorectal adenocarcinoma], Pathologe, vol. 24, no. 5, pp. 387-393.

Farris AB, Misdraji J, Srivastava A, Muzikansky A, Deshpande V, Lauwers GY & Mino-Kenudson M (2008), Sessile serrated adenoma: challenging discrimination from other serrated colonic polyps, Am.J.Surg.Pathol., vol. 32, no. 1, pp. 30-35.

Gabbert HE, Meier S, Gerharz CD & Hommel G (1992), Tumor-cell dissociation at the invasion front: a new prognostic parameter in gastric cancer patients, Int.J.Cancer, vol. 50, no. 2, pp. 202-207.

Goldstein NS, Bhanot P, Odish E & Hunter S (2003), Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatelliteunstable adenocarcinomas, Am.J.Clin.Pathol., vol. 119, no. 6, pp. 778-796.

Grady WM & Carethers JM (2008), Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis, Gastroenterology, vol. 135, no. 4, pp. 1079-1099.

Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE & Wruble LD (1985), Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy, Gastroenterology, vol. 89, no. 2, pp. 328-336.

Higuchi T & Jass JR (2004), My approach to serrated polyps of the colorectum, J.Clin.Pathol., vol. 57, no. 7, pp. 682-686.

Higuchi T, Sugihara K & Jass JR (2005), Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum, Histopathology, vol. 47, no. 1, pp. 32-40.

Hyman NH, Anderson P & Blasyk H (2004), Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer, Dis.Colon Rectum, vol. 47, no. 12, pp. 2101-2104.

Imai T (1954), The growth of human carcinoma: a morphological analysis., Fukuoka Igaku Zasshi, vol. 45, pp. 13-43.

Jaramillo E, Tamura S & Mitomi H (2005), Endoscopic appearance of serrated adenomas in the colon, Endoscopy, vol. 37, no. 3, pp. 254-260.

Jass JR (2007), Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features, Histopathology, vol. 50, no. 1, pp. 113-130.
Jass JR, Baker K, Zlobec I, Higuchi T, Barker M, Buchanan D & Young J (2006), Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer, Histopathology, vol. 49, no. 2, pp. 121-131.

Jass JR, Love SB & Northover JM (1987), A new prognostic classification of rectal cancer, Lancet, vol. 1, no. 8545, pp. 1303-1306.

Kawasaki T, Ohnishi M, Nosho K, Suemoto Y, Kirkner GJ, Meyerhardt JA, Fuchs CS & Ogino S (2008), CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) colorectal cancer shows not only few methylated CIMP-high-specific CpG islands, but also low-level methylation at individual loci, Mod.Pathol., vol. 21, no. 3, pp. 245-255.

Kobayashi M, Watanabe H, Maeo S, Ajioka Y & Yoshida M (1994), Correlation of histological atypia and cancersprouting with vascular permeation and lymph nodal metastasis by our new histological classification of submucosal invasion by colorectal carcinomas, Stomach Intest., vol. 29, pp. 1151-1156.

Konishi F & Morson BC (1982), Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey, J.Clin.Pathol., vol. 35, no. 8, pp. 830-841.

Kudo S, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Van GA, Jung M, Vieth M, Jass JR & Hurlstone PD
(2008), Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa, Gastrointest.Endosc., vol. 68, no. 4 Suppl, pp. S3-47.

Lambert R, O'Brien MJ, Jaramillo E & Vieth M (2009), The serrated pathway to colorectal cancer, World Gastroenterology News, vol. 14, no. 2, pp. 5-10.

Leggett BA, Devereaux B, Biden K, Searle J, Young J & Jass J (2001), Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer, Am.J.Surg.Pathol., vol. 25, no. 2, pp. 177-184.

Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, Berger DH & Albo D (2009a), Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer, J Clin.Oncol, vol. 27, no. 31, pp. 5131-5137.

Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH & Albo D (2009b), Perineural invasion in cancer: a review of the literature, Cancer, vol. 115, no. 15, pp. 3379-3391.

Longacre TA & Fenoglio-Preiser CM (1990), Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia, Am.J.Surg.Pathol., vol. 14, no. 6, pp. 524-537.

Marshall CL, Liebig C, Wilks J, Agarwal N, Berger DH, Albo D, Ayala G, Verstovsek G & Liu H (2010), Reply to E.M. Poeschl et al, J Clin.Oncol.

Montgomery E (2004), Serrated colorectal polyps: emerging evidence suggests the need for a reappraisal, Adv.Anat.Pathol., vol. 11, no. 3, pp. 143-149.

Nakamura T, Mitomi H, Kanazawa H, Ohkura Y & Watanabe M (2008), Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer, Dis.Colon Rectum, vol. 51, no. 5, pp. 568-572.

Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S & Larson DR (2002), Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum, Dis.Colon Rectum, vol. 45, no. 2, pp. 200-206.

NHS Bowel Cancer Screening Programme. (2007) Reporting lesions in the NHS Bowel Cancer Screening Programme - guidelines from the Bowel Cancer Screening Programme Pathology Group. http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/publications/nhsbcsp01.pdf. Accessed 12/11/2010.

Noffsinger AE (2009), Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy, Annu.Rev.Pathol., vol. 4, pp. 343-364.

O'Brien MJ (2007), Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum, Gastroenterol.Clin.North Am., vol. 36, no. 4, pp. 947-68, viii.

O'Brien MJ, Yang S, Huang CS, Shepherd C, Cerda S & Farraye F (2008), The serrated polyp pathway to colorectal carcinoma., Diagnostic Histopathology, vol. 14, no. 2, pp. 78-93.

Ogawa T, Yoshida T, Tsuruta T, Tokuyama W, Adachi S, Kikuchi M, Mikami T, Saigenji K & Okayasu I (2009), Tumor budding is predictive of lymphatic involvement and lymph node metastases in submucosal invasive colorectal adenocarcinomas and in non-polypoid compared with polypoid growths, Scand.J Gastroenterol., vol. 44, no. 5, pp. 605-614.

Ogino S & Goel A (2008), Molecular classification and correlates in colorectal cancer, J.Mol.Diagn., vol. 10, no. 1, pp. 13-27.

Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, Kraft P, Loda M & Fuchs CS (2007), Evaluation of markers for CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer by a large population-based sample, J.Mol.Diagn., vol. 9, no. 3, pp. 305-314.

Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, Loda M & Fuchs CS (2006), CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer: possible associations with male sex and KRAS mutations, J.Mol.Diagn., vol. 8, no. 5, pp. 582- 588.

Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, Meyerhardt JA, Loda M, Giovannucci EL & Fuchs CS (2009), CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer, Gut, vol. 58, no. 1, pp. 90-96.

Oka S, Tanaka S, Hiyama T, Ito M, Kitadai Y, Yoshihara M, Haruma K & Chayama K (2004), Clinicopathologic and endoscopic features of colorectal serrated adenoma: differences between polypoid and superficial types, Gastrointest. Endosc., vol. 59, no. 2, pp. 213-219.

Oono Y, Fu K, Nakamura H, Iriguchi Y, Yamamura A, Tomino Y, Oda J, Mizutani M, Takayanagi S, Kishi D, Shinohara T, Yamada K, Matumoto J & Imamura K (2009), Progression of a sessile serrated adenoma to an early invasive cancer within 8 months, Dig.Dis.Sci., vol. 54, no. 4, pp. 906-909.

Owens SR, Chiosea SI & Kuan SF (2008), Selective expression of gastric mucin MUC6 in colonic sessile serrated adenoma but not in hyperplastic polyp aids in morphological diagnosis of serrated polyps, Mod.Pathol., vol. 21, no. 6, pp. 660-669.

Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Vieth M & Langner C (2010), Perineural Invasion: Correlation With Aggressive Phenotype and Independent Prognostic Variable in Both Colon and Rectum Cancer, J Clin.Oncol.

Samowitz WS, Slattery ML, Sweeney C, Herrick J, Wolff RK & Albertsen H (2007), APC mutations and other genetic and epigenetic changes in colon cancer, Mol.Cancer Res., vol. 5, no. 2, pp. 165-170.

Sandmeier D, Seelentag W & Bouzourene H (2007), Serrated polyps of the colorectum: is sessile serrated adenoma distinguishable from hyperplastic polyp in a daily practice?, Virchows Arch., vol. 450, no. 6, pp. 613-618.

Schlemper RJ, Kato Y & Stolte M (2000), Diagnostic criteria for gastrointestinal carcinomas in Japan and Western countries: proposal for a new classification system of gastrointestinal epithelial neoplasia, J.Gastroenterol.Hepatol., vol. 15 Suppl, p. G49-G57.

Schlemper RJ, Kato Y & Stolte M (2001), Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists, J.Gastroenterol., vol. 36, no. 7, pp. 445-456.

Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Flejou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H & Yamabe H (2000), The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia, Gut, vol. 47, no. 2, pp. 251-255.

Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rodel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I & Pox C (2008), [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008], Z.Gastroenterol., vol. 46, no. 8, pp. 799-840.

Schreiner MA, Weiss DG & Lieberman DA (2010), Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia, Gastroenterology, vol. 139, no. 5, pp. 1497-1502.

Shen L, Toyota M, Kondo Y, Lin E, Zhang L, Guo Y, Hernandez NS, Chen X, Ahmed S, Konishi K, Hamilton SR & Issa JP (2007), Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A, vol. 104, no. 47, pp. 18654-18659.

Sheridan TB, Fenton H, Lewin MR, Burkart AL, Iacobuzio-Donahue CA, Frankel WL & Montgomery E (2006), Sessile serrated adenomas with low- and high-grade dysplasia and early carcinomas: an immunohistochemical study of serrated lesions "caught in the act", Am.J.Clin.Pathol., vol. 126, no. 4, pp. 564-571.

Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C & Batts KP (2005), Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept, Am.J Clin.Pathol., vol. 124, no. 3, pp. 380-391.

Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VL, Pike T, Simms LA, Young J, James M, Montgomery GW, Appleyard M, Hewett D, Togashi K, Jass JR & Leggett BA (2006), High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy, Gastroenterology, vol. 131, no. 5, pp. 1400-1407.

Suehiro Y, Wong CW, Chirieac LR, Kondo Y, Shen L, Webb CR, Chan YW, Chan AS, Chan TL, Wu TT, Rashid A, Hamanaka Y, Hinoda Y, Shannon RL, Wang X, Morris J, Issa JP, Yuen ST, Leung SY & Hamilton SR (2008), Epigenetic- genetic interactions in the APC/WNT, RAS/RAF, and P53 pathways in colorectal carcinoma, Clin.Cancer Res., vol. 14, no. 9, pp. 2560-2569.

Sy J, Fung CL, Dent OF, Chapuis PH, Bokey L & Chan C (2010), Tumor budding and survival after potentially curative resection of node-positive colon cancer, Dis Colon Rectum, vol. 53, no. 3, pp. 301-307.

Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G & Nesland JM (2003), Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps, Am.J.Surg.Pathol., vol. 27, no. 1, pp. 65-81.

Torlakovic E & Snover DC (1996), Serrated adenomatous polyposis in humans, Gastroenterology, vol. 110, no. 3, pp. 748-755.

Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T & Snover DC (2008), Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA), Am.J.Surg.Pathol., vol. 32, no. 1, pp. 21-29.

Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB & Issa JP (1999), CpG island methylator phenotype in colorectal cancer, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A, vol. 96, no. 15, pp. 8681-8686.

Toyota M, Ohe-Toyota M, Ahuja N & Issa JP (2000), Distinct genetic profiles in colorectal tumors with or without the CpG island methylator phenotype, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A, vol. 97, no. 2, pp. 710-715.

Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K & Bekku S (2004), Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma, Gastroenterology, vol. 127, no. 2, pp. 385-394.

Vieth M & Stolte M (2005), Distinction of high-grade intraepithelial neoplasia and tubular gastric adenocarcinoma., in The diversity of gastric carcinoma: pathogenesis, diagnosis and therapy, Kaminishi M, Takubo K, & Mafune K (eds.), Springer, Tokyo, pp. 109-116.

Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, Carey WD & Fazio VW (1995), Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps, Gastroenterology, vol. 109, no. 6, pp. 1801-1807.

Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, Halling K, Frankel W, Jessup J, Kakar S, Minsky B, Nakhleh R & Compton CC (2009), Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum, Arch.Pathol.Lab Med., vol. 133, no. 10, pp. 1539-1551.

Watanabe H & Suda T (1984), [Precancerous lesions of the colon and rectum], Gan To Kagaku Ryoho, vol. 11, no. 1, pp. 1-9.

WHO (2000), Pathology and genetics of tumours in the digestive system. Carcinoma of the colon and rectum, in World Health Organization International Histological Classification of Tumours, vol. 2 Hamilton S.R. & Aaltonen L.A. (eds.), IARC Press, Lyon, pp. 105-119.

Williams GT, Quirke P, & Shepherd NA. (2007a) Dataset for colorectal cancer (2nd edition). http://www.rcpath.org/resources/pdf/G049-ColorectalDataset-Sep07.pdf. Accessed 12/11/2010.

Williams GT, Quirke P, & Shepherd NA. (2007b) Dataset for colorectal cancer (2nd edition) - Appendix C: Proforma for colorectal cancer resections. http://www.rcpath.org/resources/worddocs/G049ColorectalDatasetAppendixC-Sep07.doc. Accessed 12/11/2010.

Williams GT, Quirke P, & Shepherd NA. (2007c) Dataset for colorectal cancer (2nd edition) - Appendix D: Proformafor local excision specimens. http://www.rcpath.org/resources/worddocs/G049ColorectalDatasetAppendixD-Sep07.doc. Accessed 12/11/2010.

Wolber RA & Owen DA (1991), Flat adenomas of the colon, Hum.Pathol., vol. 22, no. 1, pp. 70-74.

Wong NA, Hunt LP, Novelli MR, Shepherd NA & Warren BF (2009), Observer agreement in the diagnosis of serrated polyps of the large bowel, Histopathology, vol. 55, no. 1, pp. 63-66.

8 Liječenje lezija otkrivenih probirom na rak debelog crijeva

Authori
R J C Steele
Christian Pox
Ernst Kuipers
Giorgio Minoli
René Lambert

Autori
Robert Steele, Ujedinjeno Kraljevstvo
Christian Pox, Njemačka
Ernst Kuipers, Nizozemska
Giorgio Minoli, Italija
Rene Lambert, IARC

Suradnici
Rodrigo Jover, Španjolska

Recenzenti
Roger Leicester, Ujedinjeno Kraljevstvo

Zahvale
Zahvaljujemo na komentarima i prijedlozima dobivenim tijekom konzultacija Europske mreže za borbu protiv raka.

Preporuke[1]

Opće preporuke za liječenje kolorektalnog karcinoma i premalignih lezija

8.1 Kolorektalne neoplazije valja liječiti u sklopu multidisciplinarnog tima **(VI – A)**. **Dio 8.2**

8.2 Interval između dijagnoze probirom otkrivene bolesti i početka liječenja valja svesti na mimimum te on u 95% slučajeva ne smije iznositi više od 31 dan **(VI – B)**. **Dio 8.2**

8.3 Kolonoskopiju bi uvijek trebalo provoditi s terapijskom namjerom, tj. endokospičar koji provodi probir ili dodatnu kolonoskopiju trebao bi biti dovoljno stručan da ukloni sve osim najzahtjevnijih površinskih lezija (vidi Pogl. 5) **(VI –A)**. **Dio 8.2; 5.1.2**

Liječenje premalignih kolorektalnih lezija

8.4 Premaligne lezije otkrivene probirnom endoskopijom valja ukloniti **(III – A)**. **Dio 8.3**

8.5 Lezije koje su uklonjene valja uputiti na histološki pregled (također vidi Pogl. 7, Prep. 7.11) **(VI – A)**. **Dio 8.3.5; 7.6.5.2; 7.8**

8.6 Kolorektalne lezije smiju uklanjati samo endoskopičari s prikladnom edukacijom iz tehnika polipektomije (vidi Pogl. 6, Prep. 6.13 **(V – A)**. **Dio 8.3**

8.7 Kod velikih sesilnih lezija rektuma valja razmotriti transanalno kirurško uklanjanje **(II – B)**. **Dio 8.3.4**

8.8 Kod velikih sesilnih rektalnih lezija, preporučuje se lokalna ekscizija metodom transanalne endoskopske mikrokirurgije (TEM) **(II – B)**. **Dio 8.3.4**

8.9 Valja razmotriti-upućivanje pacijenata s velikim sesilnim kolorektalnim lezijama u tercijarnu ustanovu **(V – B)**. **Dio 8.3.3**

8.10 Bolesnike s velikim premalignim lezijama koje nisu prikladne za endoskopsku resekciju valja uputiti na kiruršku resekciju **(VI – A)**. **Dio 8.3**

8.11 Prije endoskopske ekscizije kolorektalnih lezija kod bolesnika koji uzimaju antikoagulanse, valja poduzeti prikladne mjere opreza **(V – C)**. **Dio 8.3.7**

8.12 Kod bolesnika s neobloženim koronarnim stentovima, polipektomiju valja odložiti za 1 mjesec od ugradnje stenta, kada je sigurno privremeno prekinuti clopidrogel **(V – B)**. **Dio 8.3.7**

---

[1] **Dio** (u eksponentu) navedena nakon svake preporuke na popisu upućuje čitatelja na dio/dijelove Smjernica koji se odnosi na određenu preporuku.
Prep (u eksponentu) navedena tijekom poglavlja odnosi se na broj preporuke o kojoj je riječ u prethodnom tekstu.

8.13 Kod bolesnika s lijekom obloženim stentovima, polipektomija se treba odgoditi za 12 mjeseci od ugradnje stenta, kada je sigurno privremeno prekinuti s clopidogrelom **(VI – C)**. **Dio 8.3.7**

8.14 Kod bolesnika s lijekom obloženim stentovima, kada je rana polipektomija nužna, moguće ju je odgoditi na svega 6 mjeseci od ugradnje stentova, kada je vjerojatno sigurno privremeno prekinuti s clopidogrelom. **(VI – C)**. **Dio 8.3.7**

8.15 Liječenje aspirinom može se (IV – C) – a kod bolesnika sa stentovima i trebalo bi – nastaviti prije i tijekom polipektomije **(VI – B)**. **Dio 8.3.7**

Liječenje pT1 kolorektalnog karcinoma

8.16 Ukoliko postoji klinička sumnja na pT1 karcinom, mjesto ekscizije valja označiti submukoznom India tintom **(VI – C)**. **Dio 8.4.1**

8.17 Tamo gdje se pT1 karcinom smatra visokim rizikom za rezidualnu bolest, valja razmotriti kompletnu kolektomiju kao i radikalnu limfadenektomiju, i za karcinom rektuma **(II – A)** i karcinom kolona **(VI – A)**. Ukoliko je preporučena kirurška resekcija, valja razmotriti dobivanje drugog histopatološkog mišljenja budući da postoje razlike u procjeni visokorizičnih značajki (vidi također Pogl. 7, Prep. 7.7). **(VI – B)**. **Dio 8.4.2; 7.5.3**

Liječenje karcinoma kolona

8.19 Ukoliko nije provedena kompletna kolonoskopija ili radi toga što je primarna lezija onemogućila kompletnu kolonoskopiju ili kompletna kolonoskopija nije uspjela iz drugog razloga, ostatak kolona moguće je vizualizirati radiološki prije operacije, ukoliko je to uopće moguće. Ovo u idealnim uvjetima valja provesti pomoću CT kolografije, ili ukoliko ona nije dostupna, visokokvalitetnom barijevom klizmom s dvostrukim kontrastom. Ukoliko iz bilo kojeg razloga kolon nije vizualiziran prije operacije, kompletna kolonoskopija treba se provesti 3 do 6 mjeseci od kolektomije **(VI – B)**. **Dio 8.5.1**

8.20 Bolesnici s dokazanim, probirom otkrivenim karcinomom trebali bi biti podvrgnuti predoperativnom određivanju stadija pomoću CT-a abdomena i zdjelice **(V – B)**. Rutinski CT prsnog koša se ne preporuča **(III – D)**. **Dio 8.5.1**

8.21 Bolesnici kod kojih je probirom otkriven karcinom kolona, a koji nije adekvatno endoskopski reseciran, trebali bi se podvrći kirurškoj resekciji od strane adekvatno educiranog kirurga **(III – A)**. **Dio 8.5.2**

8.22 Gdje je prikladno, valja razmotriti laparoskopski kolorektalni zahvat **(I – A)**. **Dio 8.5.2**

Liječene karcinoma rektuma

8.23 Ukoliko nije provedena kompletna kolonoskopija ili radi toga što je primarna lezija onemogućila kompletnu kolonoskopiju ili kompletna kolonoskopija nije uspjela iz drugog

razloga, ostatak kolona moguće je vizualizirati radiološki prije operacije, ukoliko je to uopće moguće. Ovo u idealnim uvjetima valja provesti pomoću CT kolografije, ili ukoliko ona nije dostupna, visokokvalitetnom barijevom klizmom s dvostrukim kontrastom. Ukoliko iz bilo kojeg razloga kolon nije vizualiziran prije operacije, kompletna kolonoskopija treba se provesti 6 mjeseci do 1 godine od ekscizije rektalnog karcinoma **(VI – B)**. **Dio 8.6**

8.24 Bolesnici s dokazanim, probirom otkrivenim karcinomom rektuma trebali bi biti podvrgnuti predoperativnom određivanju stadija pomoću CT-a abdomena i zdjelice **(VI – B)**. Rutinski CT prsnog koša se ne preporuča **(III – D)**. **Dio 8.6.1**

8.25 Bolesnici s dokazanim, probirom otkrivenim karcinomom rektuma, u idealnom slučaju trebali bi biti podvrgnuti predoperativnoj procjeni stadija pomoću MRI zdjelice kako bi se potpomoglo planiranje predoperativne radioterapije **(III – B),** iako visokokvalitetan višeslojni CT može dati adekvatne informacije **(VI – C)**. **Dio 8.6.1**

8.26 Kod svih bolesnika koji se podvrgavaju radikalnim kirurškim zahvatima radi raka rektuma, mezorektalnu eksciziju **(II – A)** treba provesti prikladno educiran specijalist kirurgije **(VI – A).** **Dio 8.6.3**

8.27 Bolesnike koji se podvrgavaju kirurškim zahvatima radi karcinoma rektuma, treba razmotriti za laparaskopsku kirurgiju **(I – B)**. **Dio 8.6.3**

8.28 Svi bolesnici koji se podvrgavaju kirurškim zahvatima radi karcinoma rektuma (i svakako oni za koje je oslikavanjem predviđeno da imaju T3/4 karcinom i/ili metastaze limfnih čvorova) trebali bi biti razmotreni za predoperativnu adjuvantnu terapiju sa ili bez kemoterapije **(I – A)**. **Dio 8.6.2**

8.29 Isključivo lokalna ekscizija trebala bi biti provedena samo kod T1 rektalnog karcinoma i to ukoliko je bolesnik podoban za radikalnu kirurgiju **(III – B).** **Dio 8.6.5**

8.30 Kod bolesnika kod kojih postoji sumnja da su u stanju podvrći se radikalnom kirurškom zahvatu, valja razmotriti lokalnu eksciziju uznapredovalog rektalnog karcinoma **(III – B). Dio 8.6.5**

8.31 Kod bolesnika kod kojih se planira provesti lokalnu eksciziju radi karcinoma rektuma, valja razmotriti obavljanje predoperativnog CRT-a **(III –C)**. **Dio 8.6.5**

8.32 Ukoliko se provodi lokalna ekscizija, a pT stadij je T1 sm3 ili lošiji, tada valja provesti radikalnu eksciziju, ukoliko je bolesnik sposoban za radikalnu kirurgiju **(II – B)**. **Dio 8.6.5**

8.1 Uvod

Glavni cilj bilo kojeg programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva je smanjenje smrtnosti, ali mora se prihvatiti da će svi načini probira otkriti znatan broj pojedinaca s adenomima (Levin i sur. 2008.) kao i manji broj lezija seratnog puta nastanka, od kojih neke valja liječiti kao adenome (vidi Pogl. 7, Dio. 7.1, 7.2 i 7.2.4). [2] Budući da su adenomi prepoznati kao premaligni (Leslie i sur. 2002.), probir ima potencijal smanjiti incidenciju bolesti ukoliko se ove lezije adekvatno zbrinu. Kako bi postigli dvostruki cilj smanjenja smrtnosti i incidencije, nužno je da svi elementi usluge probira postignu i održe visoku razinu kvalitete. Proces probira može biti uspješan samo ukoliko ga slijedi pravovremeno i adekvatno zbrinjavanje probirom otkrivenih lezija.

U biti se zbrinjavanje probirom otkrivenih adenoma i karcinoma ne razlikuje, stadij za stadij, od onoga koje se traži za simptomatsku bolest pod uvjetom da suboptimalno liječenje može poništavati dobrobit otkrivanja probirom. Probir međutim ne otkriva drugačiji spektar bolesti u usporedbi s onim koji je dijagnosticiran u populaciji sa simptomima (tj. veći udio rane bolesti) te postoje razmatranja u zbrinjavanju bolesti otkrivene probirom, koja valja naglasiti. U ovom poglavlju EU smjernica, **endoskopski otkrivene premaligne lezije, pT1 karcinomi,** kao i **karcinom kolona i rektuma** koji nisu ograničeni na submukozu, posebna su tema, a diskusija je usmjerena na probleme koji se tiču probira. U tom smislu, adjuvantna kemoterapija i zbrinjavanje uznapredovale bolesti nisu raspravljani.

8.2 Opći zahtjevi za liječenje kolorektalnog raka i premalignih lezija

Poznato je da se kolorektalne neoplazije najbolje zbrinjavaju u multidisciplinarnom timu sa stručnjacima iz područja endoskopije, patologije, radiologije, radioterapije, medicinske onkologije, specijalista sestrinstva, genetike te palijativne skrbi (SIGN) 2003.), koji usko surađuju s primarnom zdravstvenom skrbi **(VI – A)**. **Prep 8.1** Interval između dijagnoze probirom otkrivene bolesti i početka definitivnog zbrinjavanja, vrijeme je anksioznosti za pacijenta i ukoliko se produlji, nosi rizik progresije bolesti. Iz ovih su razloga standardi usmjereni na postizanje minimalne odgode postavili maksimalni interval na 31 dan (NHS 2007.) **(VI – B)**. **Prep 8.2** Valja napomenuti da kolonoskopija nije samo dijagnostički postupak, već ima i terapijsku ulogu (Cotton i Williams 1996.), te je nužno da endoskopičar koji provodi probirnu kolonoskopiju ima potrebnu stručnost ukloniti sve osim najzahtjevnijih polipa (vidi Pogl. 5, Dio. 5.1.2) **(VI – A)**. **Prep 8.3**

Preporuke

- Kolorektalnu neoplaziju valja zbrinjavati u okviru multidicsiplinarnog tima **(VI – A)**. **Prep 8.1**
- Interval između dijagnoze probirom otkrivene bolesti i početka definitivnog zbrinjavanja treba biti što je manji mogući i u 95% slučajeva ne smije biti veći od 31 dan **(VI – B)**. **Prep 8.2**

[2] Nazubljene lezije mogu se klasificirati kao hiperplastični polip, sesilne nazubljene lezije, tradicionalne nazubljene lezije i miješani polipi. Hiperplastični polip valja razlikovati od drugih nazubljenih lezija uslijed ekstremno niskog malignog potencijala. Značaj drugih lezija nazubljenog spektra je kontroverzan i naše je znanje još u razvoju. Hiperplastični polipi su ne-neoplastični te je njihovo potpuno uklanjanje opcionalno. Sve druge lezije seratnog puta nastanka treba kirurški ukloniti, a nazubljene lezije s neoplazijom valja pratiti (nadzor) kao da se radi o adenomima (Pogl. 7, Dio 7.1, 7.2 i 7.2.4, Prep. 7.10).

- Kolonoskopija uvijek treba biti provedena s terapijskom namjerom, odnosno, kolonoskopičar koji provodi probirnu ili dodatnu kolonoskopiju mora imati dostatnu stručnost kako bi uklonio sve osim najzahtjevnijih lezija (vidi Pogl. 5, Dio 5.1.2) **(VI – A).** **Prep 8.3**

8.3 Liječenje premalignih kolorektalnih lezija

(Napomena: nazivi „premaligna lezija“ i „polip“ koriste se u sljedećem tekstu budući da je nemoguće biti siguran u histologiju kolorektalne lezije prije uklanjanja, iako je namjera liječiti adenome te u nekim slučajevima također nazubljene lezije s neoplazijom ili potencijalom razvoja neoplazije, kako je spomenuto u Dijelu 8.1)
Postoji mnogo dokaza da su kolorektalni adenomi premaligni (Leslie i sur. 2002.) te slijedi da lezije koje su nađene tijekom kolonoskopije koje bi mogle biti adenomi treba ukloniti (III –A). Prep 8.4 Lezije smiju uklanjati samo endoskopičari s prikadnom edukacijom iz tehnika polipektomije (vidi Pogl. 6, Prep. 6.13) **(V – A)**. **Prep 8.6**
U svrhu zbrinjavanja, polipe možemo klasificirati u male (≤ 5 mm), pedunkularne, velike (≥ 10 mm) sesilne kolona i velike sesilne rektuma. Pacijente s velikim adenomima koji nisu prikladni za endoskopsku resekciju valja uputiti na kiruršku resekciju **(VI – A)**. **Prep 8.10**

8.3.1 Male lezije

Kako bismo dobili reprezentativni histološki uzorak i postigli konačno zbrinjavanje, lezije > 5 mm valja ukloniti pomoću endoskopske omče. One koje su ≤ 5 mm mogu se ukloniti pomoću bioptičkih kliješta ili hladnom omčom. Koagulacijska kliješta mogu se koristiti kako bi se osiguralo uništenje polipskog tkiva kada endoskopičar nije siguran u uklanjanje svog abnormalnog tkiva korištenjem običnih kliješta. Jedno randomizirano kontrolirano ispitivanje usporedilo je biopsiju s koagulacijskim i običnim kliještima nakon koje je slijedila bipolarna koagulacija te je zaključeno da su obje jednako učinkovite i sigurne (Paspatis i sur. 2005.). Također postoje dokazi da je vruća biopsija povezana s većim rizikom od krvarenja nego hladna biopsija, posebice u desnom kolonu (Weston i Campbell 1995; Parra-Blanco i sur. 2000.). Za polipe ≤ 6 mm sigurna je i uporaba hladne polipektomije (Uno i sur. 1997.; Deenadayalu i Rex 2005.).

Lezije < 10 mm obično ne predstavljaju velike tehničke poteškoće kod endoskopske ekscizije elektrokoagulacijom resekcijskom omčom. Valja međutim imati na umu, posebice kod desnog kolona, da je stjenka mišića tanka i da čak i kod malenih polipa (kada su sesilni) submukozna injekcija fiziološke otopine nužna je kako bi se adenom odigao od mišićnog sloja stijenke crijeva prije ekscizije (Cotton i Williams 1996.).

8.3.2 Pedunkularni adenomi/polipi

Polip na peteljci ili pendukularni adenom obično je moguće ukloniti ekscizijom pomoću omče (snare excision) čak i kada su vrlo veliki (≥ 20 mm) (Church 2003; Perez Roldan i sur. 2004.). U većini slučajeva prikladno je primijeniti elektrokoagulaciju resekcijskom omčom izravno na peteljku adenoma (Dell'Abate i sur. 2001.). Međutim, kada se radi o debelim peteljkama, te svakako onima kod kojih je peteljka veća od 10 mm u promjeru, prethodna injekcija sa 1 u 10000 adrenalina (Hiesh i sur. 2001.) ili stavljanje odvojive najlonske omče oko peteljke ispod

mjesta koagulacije (Brandimarte i Tursi 2001.) mogu umanjiti rizik od krvarenja. Postoje dokazi iz randomiziranog kontroliranog ispitivanja da je prethodna injekcija adrenalina učinkovita u smanjenju neposrednog krvarenja nakon polipektomije (Hsieh i sur. 2001.).

Ukoliko je nakon transekcije peteljke prisutno arterijsko krvarenje, polip se zahvati dijatermijskom omčom i zadrži (bez elektrokoagulacije) na 5 minuta; ovo će barem privremeno kontrolirati krvarenje. U peteljku potom treba dati injekciju adrenalina i sklerozirajući agens ili se najlonska omča može staviti oko ostatka peteljke. Ovisno o veličini i položaju peteljke, postavljanje jedne ili dvije hemostatske kvačice može se koristiti kao alternativa (Cotton i Williams 1996).

8.3.3 Veliki sesilni adenomi/lezije kolona

Kod velikih sesilnih lezija kolona valja odabrati između formalne kirurške resekcije pogođenog dijela kolona i endoskopske resekcije. Odluka o tome koju strategiju primijeniti ovisit će o sposobnosti kolonoskopičara i dostupnosti centra za tercijarno upućivanje u kojem se mogu koristiti napredne endoskopske tehnike (Perez Roldan i sur. 2004.) **(V – B).** **Prep 8.9**

Za sesilne adenome do oko 20 mm može biti moguća potpuna ekscizija uporabom elektrokoagulacije resekcijskom omčom nakon podizanja lezije submukoznom injekcijom fiziološke otopine ili fiziološke otopine i adrenalina. Injekcija fiziološke otopine ima dvije glavne funkcije; odiže leziju i potpomaže u postavljanju omče oko nje, te štiti mišićni sloj stijenke od oštećenja i time smanjuje rizik od perforacija. Za lezije > 20 mm, može se koristiti slična tehnika, ali je nužna *piecemeal* resekcija (Doniec i sur. 2003.), a koagulacija argonskom plazmom može se koristiti kao dodatak ovoj tehnici kako bi se uništilo rezidualno tkivo adenoma (Garcia i sur. 2004.; Boix i sur. 2007.). Ukoliko se lezija ne odigne pomoću submukozne injekcije, nije moguće provesti resekciju omčom budući da ona upućuje na mogućnost zahvaćanja mišićnog sloja stijenke tijekom resekcije (Cotton i Williams 1996.). Za velike lezije, koje se šire poput tepiha, endoskopska submukozna resekcija uz odizanje fiziološkom otopinom i primjenom posebno dizajniranog nastavka za endoskop i igličnog noža, moguća su opcija (Jameel i sur. 2006.). Moramo priznati da se ovdje radi o vrlo naprednoj tehnici i da je trenutno dostupna u svega nekoliko specijaliziranih tercijarnih referentnih centara.

8.3.4 Veliki sesilni adenomi/lezije rektuma

Dok se sesilni adenomi rektuma ≤ 20 mm promjera mogu liječiti uporabom elektrokoagulacije resekcijskom omčom, kao što je opisano za adenome kolona, vrlo velike lezije mogu se liječiti kirurškom transanalnom ekscizijom **(II – B)**. **Prep 8.7** Za nisko smještene lezije ovo je moguće postići uporabom kontroverzne transanalne tehnike korištenjem posebno dizajniranih retraktora (npr. Pratt Bivalve Retractor, Lone Star Retractor). Međutim, za lezije srednjeg i gornjeg rektuma gdje je pristup konvencionalnim tehnikama težak, mogu se koristiti endoskopska submukozna disekcija (ESD) ili transanalna endoskopksa mikrokirurgija (TEM). Postoje dokazi randomiziranih kontroliranih ispitivanja da TEM rezultira manjim brojem lokalnih ponovnih pojava nego konvencionalna lokalna ekscizija (Middleton, Sutherland i Maddern 2005.) (II – B). Prep 8.8 U nekim situacijama gdje je prisutno vrlo ekstenzivno oblaganje (pokrivanje) rektuma

može biti nužno provesti totalnu proktektomiju. Rekonstrukciju je potom moguće postići rukom šivanom koloanalnom anastomozom.

8.3.5 Uzimanje lezija

Kada god endoskopski uklonimo leziju treba ju uhvatiti za histološki pregled ponajprije kako bismo procijenili potpunost uklanjanja te kako bi mogli potvrditi benignu prirodu lezije **(VI – A)**. **Prep 8.5** U većini okolnosti moguće je izrezanu leziju uhvatiti uporabom omče te ju na ovaj način izvaditi. Vrlo male polipe moguće je izvaditi primjenom isisavanja kroz bioptički kanal i korištenjem zamke (ili spremnik, kontejner) za polipe. Kada postoje multiple lezije ili multipli fragmenti lezije, moguće je koristiti posebno dizajnirane mrežice ili vrećice za hvatanje uzoraka (npr. Rothnet) (NHS 2007).

8.3.6 Liječenje nepotpune endoskopske ekscizije

Nepotpuna je ekscizija najčešća kada je velika sesilna lezija uklonjena piecemeal resekcijom, ali se može dogoditi i u drugim situacijama. Ukoliko je u bilo koje vrijeme tijekom inicijalne polipektomije primijećeno rezidualno tkivo lezije, valja ga ukloniti uporabom elektrokoagulacije resekcijskom omčom, ukoliko je moguće. Male površine rezidualnog tkiva koje se ne daju ukloniti uporabom elektrokoagulacije resekcijskom omčom mogu se zbrinuti pomoću elektrokoagulacije ili uporabom argon plazma koagluacije (Brooker i sur. 2002.; Regula i sur. 2003.; Boix i sur. 2007.).

Postoje li sumnje oko potpunosti ekscizije u vrijeme inicijalne polipektomije ili histopatološki nalaz koji slijedi indicira da se možda radi o nepotpunoj eksciziji, ponovljeni endoskopski pregled liječenog područja valja ponoviti unutar tri mjeseca. Rezidualno abnormalno tkivo nađeno tom prilikom može se zbrinuti kako je opisano iznad. U situaciji u kojoj je nemoguće eradicirati rezidualni adenom, može biti potrebna kirurška resekcija zahvaćenog dijela debelog crijeva.

8.3.7 Liječenje premalignih lezija u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse/antiagreganse

Valja poduzeti prikladne mjere opreza prije provedbe endoskopske ekscizije kolorektalnih lezija u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse (V – C). Prep 8.11 Postojeći dokazi (Timothy i sur. 2001.; Hui i sur. 2004.; Yousfi i sur. 2004.; Friedland i Soetikno 2006.; Kim i sur. 2006.; Makar i Ginsberg 2006.; Kimchi i sur. 2007.) koji se odnose na zbrinjavanje liječenja antikoagulansima i agensima protiv agregacije trombocita u bolesnika koji se podvrgavaju endoskopskim postupcima, sažeti su u nedavnim smjernicama (Veitch i sur. 2008.) i ukazuju da je uporaba antikoagulansa (warfarin) povezana sa značajno povećanim rizikom od krvarenja nakon polipektomije, dok za uporabu aspirina ili drugih NSAID ili agensa protiv agregacije trombocita ovo nije slučaj. Međutim, potentni agens protiv agregacije trombocita, clopidogrel može predstavljati rizik, posebice u kombinaciji s aspirinom, te iako je dostupnih podataka malo, valja biti oprezan. Valja razmotriti sljedeće probleme kada odlučujemo o liječenju bolesnika koji su na terapiji antikoagulansima ili agensa protiv agregacije trombocita:

- Koji je rizik prestanka uzimanja antikoagulansa;
- Rizik od krvarenja povezan s polipektomijom;
- Morbiditet i stope smrtnosti od tromboembolijskih komplikacija nasuprot komplikacijama od krvarenja; i
- Odabir trenutka prestanka i ponovnog početka terapije antikoagulansima ili agensima protiv agregacije trombocita.

Warfarin valja prestati uzimati 3 do 5 dana prije provedbe postupka. Bolesnici pod visokim rizikom od tromboembolijskih komplikacija dobivaju subkutano heparin niske molekularne težine (LMWH) koja se prekida najmanje osam sati prije provedbe postupka. LMWH se može nastaviti 6 sati nakon provedbe postupka.

Druga je opcija provesti inicijalnu dijagnostičku kolonoskopiju koju, ukoliko je potrebno, možemo dopuniti drugom kolonoskopijom radi polipektomije uz primjenu LMWH (heparin niske molekularne mase). Ukoliko je rizik od tromboembolije potencijalno prolazan (npr. duboka venska tromboza), najbolja je opcija odgoditi polipektomiju do smanjenja rizika.

Idealno, a sigurno do daljnjih dostupnih dokaza koji će se odnositi specifično na polipektomiju, pojedinci koji uzimaju clopidogrel moraju prestati uzimati ovaj lijek najmanje 7 dana prije provedbe polipektomije, u slučajevima u kojima ju je sigurno provesti. Međutim, kod bolesnika s koronarnim stentovima, prestanak uzimanja clopidogrela unutar 1 mjesec za neobloženi stent te 12 mjeseci za lijekom obloženi stent nosi visok rizik od akutne tromboze stenta i infarkta miokarda. Kod ovakvih bolesnika endoskopska polipektomija mora biti odgođena za prikladni vremenski period (V – B).[Prep 8.12; 8.13] Kod bolesnika s lijekom obloženim koronarnim stentovima kada je rana polipektomija nužna, moguće ju je odgoditi na samo 6 mjeseci od ugradnje stenta, kada je vjerojatno sigurno privremeno prestati s uzimanjem clopidogrela **(VI – C)**. [Prep 8.14] Terapija aspirinom može **(IV – C)** – i u bolesnika sa stentovima trebala bi – biti nastavljena **(VI – B)**. [Prep 8.15]

8.3.8 Sinopsis

Sažetak dokaza

- Kolorektalni adenomi priznati su kao premaligni **(III)**.
- Adenomi kolona mogu se ukloniti bioptičkim kliještima, uporabom elektrokoagulacije resekcijskom omčom ili kada su veliki i sesilni, endoskopskom submukoznom resekcijom **(V)**.
- Rektalni adenomi, kada nisu prikladni za kolonoskopsku eksciziju, mogu se ukloniti kirurškom transanalnom ekscizijom ili uporabom transanalne mikrokirurgije (TEM) ili endoskopske submukozne disekcije (ESD) **(II)**.
- Velike adenome kolona ili rektuma moguće je liječiti kirurškom resekcijom zahvaćenog područja, ukoliko nije moguće provesti endoskopsku resekciju **(V)**.
- Uporaba suboptimalnih tehnika za polipektomiju može rezultirati perforacijom s pratećim morbiditetom i mortalitetom **(V)**.
- Uklanjanje adenoma kod bolesnika koji uzimaju antikoagulanse može rezultirati potencijalno fatalnim krvarenjem **(V)**.

- Prestanak uzimanja clopidogrela 1 mjesec od ugradnje neobloženih koronarnih stentova može rezultirati akutnom trombozom i infarktom miokarda (III).
- Prestanak uzimanja clopidogrela 12 mjeseci od ugradnje lijekom obloženih koronarnih stentova može rezultirati aktunom trombozom stenta i infarktom miokarda, (III) iako, ukoliko je prijeko potrebno, može se privremeno prekinuti u 6 mjesecu od ugradnje stenta.

Preporuke za zbrinjavanje kolorektalnih premalignih lezija

- Premaligne lezije otkrivene probirnom endoskopijom valja ukloniti **(III – A)**. **Prep 8.4**
- Lezije koje su bile uklonjene valja dohvatiti za histološki pregled **(VI – A)**. **Prep 8.5**
- Kolorektalne lezije treba ukloniti samo endoskopičar s prikladnom edukacijom iz tehnika polipektomije **(V – A)**. **Prep 8.6**
- Velike sesilne lezije rektuma treba razmotriti za transanalno kirurško uklanjanje **(II – B)**. **Prep 8.7**
- Kod velikih nazubljenih rektalnih lezija, preferirana metoda lokalne ekscizije je transanalna endoskopska mikrokirurgija (TEM) (**II - B**). **Prep 8.8.**
- Kod bolesnika s velikim nazubljenim kolorektalnim lezijama valja uzeti u obzir upućivanje u tercijarnu ustanovu.(**V – B**). **Prep 8.9.**
- Bolesnike s velikim premalignim lezijama koje nisu prikladne za endoskopsku resekciju valja uputiti na kiruršku resekciju (**VI – A**). **Prep 8.10.**
- Kod bolesnika koji primaju antikoagulanse prije endospkopske ekscizije valja poduzeti prikladne mjere opreza (**V – C**). **Prep 8.11.**
- Kod bolesnika s neobloženim koronarnim stentovima, polipektomiju valja odgoditi za barem jedan mjesec od ugradnje stentova, kada je sigurno privremeno prekinuti s primjenom clopidogrela (**V – B**). **Prep 8.12.**
- Kod bolesnika s lijekom obloženim koronarnim stentovima, polipektomiju valja odgoditi za 12 mjeseci od ugradnje stentova, kada je sigurno privremeno prekinuti s primjenom clopidogrela (**V – B**). **Prep 8.13.**
- Kod bolesnika s lijekom obloženim koronarnim stentovima, kada se polipektomija smatra ključnom, ista se može odgoditi na samo 6 mjeseci od ugradnje stentova, kada je vjerojatno sigurno privremeno prekinuti primjenu clopidogrela (**VI – C**). **Prep 8.14.**
- Terapija aspirinom može se **(IV – C**), a kod bolesnika sa stentovima trebala bi se nastaviti prije i tijekom polipektomije (**VI – B**). **Prep 8.15.**

8.4 Liječenje pT1 karcinoma

8.4.1 Primarno liječenje

Karcinom pT1 može se definirati kao invazivni karcinom koji je ograničen na submukozu. Karcinomi pT1 također se često nazivaju polipoidnim karcinomima jer se često otkrivaju i uklanjaju endoskopijom. Iako je temelj dokaza o liječenju ovih lezija slab (Bentren i sur. 2005.; Enderseth i sur. 2005.; Hahnloser i sur. 2005.; Floyd i Saclarides 2006.; Chok i Law 2007.), postoji jedan narativni pregled o ovoj temi, a ovdje dane preporuke nastale su iz dokaza navedenih u tom pregledu (Mitchell i Haboubi 2008.).

Primarno liječenje karcinoma pT1 je, prema definiciji, jednako onome kod adenoma (vidi dio 8.3.). Kod većine slučajeva, dijagnoza karcinoma pT1 postavlja se po histološkom pregledu uzoraka lezija dobivenih endoskopskom ekscizijom, no sljedeće značajke pobuđuju sumnju na polipoidni karcinom:

- Lezija veća od 20 mm
- Lezija je nekarakteristično tvrda
- Lezija je ulcerozna.

Određivanje mjesta prethodne polipektomije za kirurga može biti teško i stvoriti probleme pri odlučivanju koju će anatomsku regiju ukloniti u slučaju da je potrebno kompletno kirurško liječenje (vidi dolje). Taj se problem može riješiti submukoznim injiciranjem boje (India tinta) u sijelo suspektnog pT1 karcinoma tijekom njegova uklanjanja (**VI – C**). **Prep 8.16.** Obilježavanje tintom valja učiniti distalno od lezije i uključiti barem tri kvadranta crijeva. Valja pripaziti da se izbjegne „peritonitis nastao primjenom tinte inicijalnim odizanjem mukoze fiziološkom otopinom. Karcinomi pT1 mogu se kategorizirati u niskorizične i visokorizične lezije prema vjerojatnosti od povezanosti s metastazama limfnih čvorova:

- Niskorizične: dobro ili umjereno diferencirane bez limfovaskularne invaazije; stopa metastaza limfnog čvora <5%
- Visokorizične: slabo direfencirane i/ili limfovaskularna invazija; stopa metastaza limfnog čvora ~35%

Trenutno nije poznata važnost venozne invazije.

8.4.2 Kirurška resekcija

Bolesnici s histološki potvrđenim, kompletno uklonjenim niskorizičnim karcinomom pT1 ne trebaju dodatni kirurčki zahvat, zbog niskog rizika od metastaza limfnog čvora. Kod bolesnika s visokorizičnim polipoidnim karcinomom s čistim resekcijskim rubom (RO), valja konzultirati multidisciplinarni tim o tome preporuča li se kirurški zahvat koji uključuje uklanjanje segmenta debelog crijeva u kojem je smješten poplip, zajedno s radikalnom limfadenektomijom i kod karcimoma rektuma (**II – A**) i kod karcinoma kolona (**VI – A**). **Prep 8.17.** Ukoliko se preporuča kirurška resekcija, valja uzeti u obzir drugo patohistološko mišljenje, jer postoje razlike pri procjeni karakteristika visokorizičnih karcinoma. (vidi Poglavlje 7, dio 7.5.3. i Pre. 7.7.) (**VI – B**). **Prep 8.17.** Točna priroda operativnog zahvata svakako će ovisiti o sijelu karcinoma pT1. Može biti teško točno locirati mjesto prethodne polipektomije i iz tog razloga savjetuje se obilježavanje mjesta bojom za vrijeme provođenja inicijalne polipektomije ukoliko postoji bilo koja klinička sumnja na polipoidni karcinom (vidi gore).

Valja spomenuti da ukoliko suspektni karcinom pT1 nije *u potpunosti* uklonjen, ne može se biti sasvim siguran da neće doći do invazije izvan submukoze. U tom je slučaju potrebno daljnje liječenje, čak i kada je lezija dobro ili umjereno diferencirana bez limfovaskularne invazije. Daljnje lječenje uključuje kiruški zahvat, iako je u nekim situacijama moguća i prikladnije je ponoviti endoskopsku eksciziju.

Zaključno, trenutni konsenzus klasificira karcinom pT1 kao visokorizičan karcinom koji zahtijeva u potpunosti proveden kirurški zahvat u sljedećim okolnostima:

- Kada je invazivni karcinom uočljiv na ili unutar 1 mm od ruba resekcije
- Kada je karcinom slabo diferenciran ili
- Kada postoje znakovi limfovaskularne invazije u uzorku resekcije

8.4.3 Praćenje

Nakon ekscizije karcinoma pT1 valja uvesti standardizirani režim praćenja (**VI – A**). [Prep 8.18.] Nakon uklanjanja niskorizičnog karcinoma pT1, mnogi endoskopičari razmatraju primjenu praćenja koja je ista onom kod visokorizičnih adenoma (vidi Poglavlje 9, dio 9.5.1., Pre 9.16.) (**III – B**). [Prep 8.18.] U slučaju uklanjanja visokorizičnog karcinoma pT1 bez dodatnog kompletnnog kirurškog zahvata iz bilo kojeg razloga, prikladno bi bilo provesti intenzivniji program praćenja zbog povećanog rizika od recidiva. Pretpostavlja se da takvi pacijenti imaju korist od endoskopskog pregleda mjesta polipektomije svaka tri mjeseca kroz 1 godinu, a potom pregleda koji se provodi svakih 6 mjeseci tijekom daljnje 2 godine. Nakon toga može se usvojiti protokol za nadzor visokorizičnih adenoma. S obzirom na povećani rizik ekstramuralnog recidiva kod pacijenata s visokorizičnim karcinomima pT1 bez provođenja potpunog kirurškog zahvata, također je primjereno učiniti presječno oslikavanje abdomena (CT ili MR) dva puta godišnje u razdoblju od 3 godine.

8.4.4 Sinopsis

Sažetak dokaza

- Kad je invazivni karcinom prisutan u uzorku polipektomije, rizik rezidualne bolesti povezan je s udaljenošću od ruba resekcije, stupnjem diferencijacije i stupnjem limfovaskularne invazije (**III**).
- Tijekom kolonoskopije teško je odrediti točno sijelo polipa (**VI**).

Preporuke za liječenje karcinoma pT1

- Ukoliko klinički postoji sumnja na karcinom pT1, mjesto ekscizije valja obilježiti submukoznom bojom India (VI – C). [Prep 8.16]
- Tamo gdje se karcinom pT1 smatra prerizičnim za rezidualnu bolest, valja uzeti u obzir kiruršku resekciju uz radikalnu limfadenektomiju, kako kod karcinoma rektuma (**II –A**) tako i kod karcinoma kolona (**VI – A**). [Prep 8.17] Ako je preporučena kirurška resekcija, valja pribaviti drugo patohistološko mišljenje jer postoje razlike pri procjeni visokorizičnih značajki (vidi također Poglavlje 9., dio 7.5.3. i Pre. 7.7.) (**III – A**). [Prep 8.17]
- Nakon ekscizije karcinoma pT1 valja uspostaviti standardizirani režim praćenja (VI – A). Preporuke praćenja primijenjene kod visokorizičnih adenoma prikladne su kod praćenja nakon uklanjanja niskorizičnog karcinoma pT1 (vidi Poglavlje 9, dio 9.5.1., Prep 9.16.) (**III – B**). [Prep 8.18.]

8.5. Liječenje karcinoma kolona

Liječenje probirom otkrivenog karcinoma kolona ne razlikuje se znatno od liječenja simptomatskog karcinoma. Liječenje karcinoma kolona pT1 razmotreno je u dijelu 8.4. Sljedeći sažetak bavi se liječenjem karcinoma kolona koji nije ograničen na submukozu; dobiven je iz smjernica koje se temelje na dokazima (SIGN 2003.; Otchy i sur. 2004.; Schmiegel i sur. 2005.; Labianca i sur. 2010.; NCCN 2010a.).

8.5.1. Predoperativno određivanje stadija

Jednom kad se postavi dijagnoza karcinoma kolona (obično kolonoskopskom biopsijom) ključno je a) biti siguran da je pregledan cijeli kolon radi mogućnosti postojanja sekundarnog karcinoma ili adenoma i b) učiniti probir na metastatsku bolest.

Razlog za vizualizaciju cijelog kolona je taj što će 5% bolesnika s kolorektalnim karcinomom imati sinkroni karcinom, a više će ih imati adenome koji zahtijevaju uklanjanje.

Ukoliko kompletna kolonoskopija još nije provedena, ili zbog toga što je primarna lezija onemogućavala kolonoskopiju ili iz bilo kojeg drugog razloga, za ostali dio kolorektuma valja učiniti radiološku vizualizaciju prije operativnog zahvata, ukoliko je uopće moguće. Vizualizaciju bi bilo idealno provesti CT kolonografijom, a ukoliko ista nije dostupna, barijevom klizmom. Ukoliko iz bilo kojeg razloga nije učinjena vizualizacija cijelog kolona prije kirurškog zahvata, tada kompletnu kolonoskopiju valja provesti unutar 3 do 6 mjeseci po eksciziji karcinoma kolona (**VI – B**). **Prep 8.19.**

Vezano uz probir metastaske bolesti, bolesnicima s dokazanim karcinomom koji je otkriven probirom trebalo bi se učiniti preoperativno stupnjevanje pomoću CT abdomena i zdjelice (V – B). Rutinski CT prsnog koša se ne preporuča (**III – D**).

8.5.2 Kirurško liječenje

Kao što je slučaj kod svih bolesnika s karcinomom kolona, za ishod je bitna kvaliteta krirurškog zahvata. Sigurno visokokvalitetno kirurško liječenje bitno je kod karcinoma otkrivenih probirom, budući da će mortalitet povezan s kirurškim liječenjem rezultirati većim smanjenjem broja godina života kod bolesnika kod kojih je rak otkriven probirom u usporedbi sa pacijentima kod kojih su se pojavili simptomi.

Točna priroda kolektomije ovisit će dakako o anatomskoj lokalizaciji tumora, no općenito gledano najuobičajenije operacije bit će desna hemikolektomija kod tumora u cekumu ili uzlaznom kolonu, proširena desna hemikolektomija kod tumora u poprečnom kolonu do lijenalne fleksure, lijeva hemikolektomija kod tumora između lijenalne fleksure i sigmoidnog kolona i sigmoidna kolektomija kod tumora sigmoidnog kolona.

Postoji sve više dokaza da je radikalno kirurško liječenje povezano s boljim dugoročnim ishodima i daje se preporuka za provođenje svih ovih operacija zajedno s potpunom limfadenektomijom koja uključuje podvezivanje žila hranilica na gornjoj mezenteričnoj arteriji

ili aorti, ako je potrebno (West i sur. 2008b.). Također postoji sve više dokaza da ishodi nakon kirurškog liječenja – i kratkoročni i dugoročni – ovise o stupnju specijalizacije i iskustvu kirurga (McArdle i Hole 2004.). Stoga bi kiruršku resekciju kod pacijenata kod kojih je karcinom otkriven probirom, a nije mogao biti adekvatno endoskopski reseciran, trebao učiniti kirurg odgovarajuće izobrazbe (**III – A**). **Prep 8.21**.

U liječenju karcinoma kolona sve se više primjenjuje laparoskopska tehnika, a karcinom kolona otkriven probirom često odgovara ovom pristupu. Dokazi pokazuju kako su prednosti laparoskopske operacije prije povezane s kratkoročnim nego s duroročnim ishodima, ali radnomizirana kontrolirana ispitivanja ukazuju na to da je pouzdana u onkološkom smislu (Kuhry i sur. 2008.). Stoga valja, kada je prikladno, laparoskopsku operaciju kolorektuma razmotriti kao opciju (**I – A**). **Prep 8.22.** Bitno je, međutim, da su usvojena gore dana onkološka načela ukoliko se primjenjuje laparoskopska operacija. Također je bitno da kirurg koji provodi laparoskopsku operaciju ima potpunu izobrazbu u području ove metode.

8.5.3 Sinopsis

Sažetak dokaza

- Visokokvalitetan kirurški zahvat je optimalno primarno liječenje karcinoma kolona **(III**).
- Kod pravilno odabranih bolesnika, laparoskopska operacija karcinoma kolona može dati bolje kratkoročne ishode **(I)**.

Preporuke za liječenje karcinoma kolona

- Ukoliko kompletna kolonoskopija još nije provedena, ili zbog toga što je primarna lezija onemogućavala kolonoskopiju ili iz bilo kojeg drugog razloga, za ostali dio kolorektuma valja učiniti radiološku vizualizaciju prije operativnog zahvata, ukoliko je moguće. Vizualizaciju bi bilo idealno provesti CT kolonografijom, a ukoliko ista nije dostupna, dvostrukim kontrastom barij klistirom. Ukoliko iz bilo kojeg razloga nije učinjena vizualizacija cijelog kolona prije kirurškog zahvata, tada kompletnu kolonoskopiju valja provesti unutar 3 do 6 mjeseci po eksciziji karcinoma kolona **(VI – B).** **Prep 8.19**
- bolesnicima s dokazanim karcinomom koji je otkriven probirom trebalo bi se učiniti preoperativno stupnjevanje pomoću CT abdomena i zdjelice **(V – B).** Rutinski CT prsnog koša se ne preporuča (**III – D**). **Prep 8.20.**
- kirurg koji ima odgovarajuću izobrazbu trebao bi učiniti kiruršku resekciju na bolesnicima s probirom otkrivenim karcinomom kolona koji nije adekvatno endoskopski reseciran (**III – A**). **Prep 8.21**.
- Ukoliko je prikladno valja razmotriti laparoskopsku operaciju kolorektuma (**I – A**). **Prep 8.22**

8.6 Liječenje karcinoma rektuma

Liječenje karcinoma rektuma koji je otkriven probirom ne razlikuje se znatno od liječenja simptomatskih karcinoma rektuma. Liječenje karcinoma rektuma pT1 razmotreno je u dijelu 8.4. Sljedeći sažetak bavi se liječenjem karcinoma rektuma koji nije ograničen na submukozu; potekao je iz smjernica utemeljenih na dokazima (SIGN 2003.; Schmiegel i sur. 2005.; Tjandra i

sur. 2005.; Glimelius, Pahlam i Cervantes 2010.; NCCN 2010b.) Pitanje kako liječiti male karcinome rektuma koji su u tehničkom smislu prikladni za lokalnu eksciziju je međutim osobito relevantno za bolesti otkrivene probirom i na ovo područje stavljen je osobit naglasak.

8.6.1. Predoperativno određivanje stadija

Razmatranja o predoperativnom stupnjevanju jednaka su onima kod karcinoma kolona, uključujući vizualizaciju cijelog kolona (vidi dio 8.5.1. i Preporuke 8.19. i 8.20.). **Prep 8.23.; 8.24.** K tome, ipak je bitno da se primarni tumor dodatno prikaže kako bi se procijenila potreba za neoadjuvantnom terapijom. Preporuča se da se u tu svrhu učini prikaz zdjelice magnetskom rezonancijom MR (III – B), iako odgovarajuće informacije može dati visokokvalitetno višeslojno CT skeniranje) **(VI – C).** **Prep 8.2.5.** Također valja imati na umu da veliki rektalni adenomi mogu nositi u sebi invazivnu malignu komponentu pa se preporuča da se učini predoperativna transrektalnna ultrazvučna evaluacija navedenog kako bi se procijenila vjerojatnost eventualne pojave invazivne maligne komponente. Endoskopski ultrazvuk može također biti koristan pri razlikovanju tumora T1 od tumora T2.

8.6.2. Neoadjuvantna terapija

Godinama se smatralo kako adjuvantna radioterapija učinjena predoperativno ili postoperativno smanjuje rizik lokalnog recidiva nakon ekscizije karcinoma rektuma. Sada postoje valjani dokazi da je predoperativno liječenje bolje od postoperativnog liječenja (SIGN 2003.; NCCN 2010b.) i iz toga slijedi kako kod svih pacijenata s karcinomom rektuma (a svakako kod onih kojima je tijekom oslikavanja prognoziran karcinom T3/4 i/ili metastaza limfnog čvora), valja uzeti u obzir provođenje predoperativne radioterapije sa ili bez prateće kemoterapije **(I – A)**. **Prep 8.28**. Nije moguće propisati režim jer to ovisi o predoperativnoj procjeni pojedinog tumora, u kakvom je pacijent fizičkom stanju (osobito u pogledu kemoterapije) i o lokalnim protokolima.

8.6.3. Kirurško liječenje

Radikalno kirurško liječenje karcinoma rektuma sastoji se od ili prednje resekcije ili abdominoperinealne ekscizije rektuma. Potonja operacija namijenjena je tumorima gdje nije moguće dovoljno mobilizirati tumor kako bi se postigla anastomoza, a u kirurškoj praksi ovo je razlog za manje od 40% svih karcinoma rektuma.

Glavno načelo kirurškog liječenja karcinoma rektuma je postići cirkumferentno slobodne rubove tumora i stoga je na sve karcinome rektuma koji se liječe radikalnim kirurškim zahvatom najbolje primijeniti metodu mezorektalne ekscizije **(II – A)**. **Prep 8.26.** Kod karcinoma gornjeg dijela rektuma prihvatljivo je presjeći mezorektum 50 mm distalno od tumora, no kod karcinoma u donje dvije trećine rektuma potrebna je totalna mezorektalna ekscizija. Postoji sve više dokaza da kada se izvodi abdominoperinealna resekcija, potrebna je široka ekscizija zdjeličnog dna za postizanje odgovarajućeg ruba resekcije tumora (West i sur. 2008a.).

Sada postoje dovoljni dokazi da kvaliteta kirurškog liječenja korelira s lokalnim recidivom i preživljenjem (Quirke i sur. 2009.). Što se tiče karcinoma kolona, i kratkoročni i dugoročni ishodi ovise o stupnju specijalizacije i iskustva kirurga (McArdle i Hole 2004.). Stoga, kirurg

specijalist s odgovarajućom izobrazbom na svim bolesnicima koji se podvrgavaju radikalnom kirurškom zahvatu kolorektalnog carcinoma, trebao bi provesti mezorektalnu eksciziju **(VI – A)**. **Prep 8.16.**

Iste opće okolnosti vezane uz laparoskopsku operaciju raka kolona primjenjuju se na karcinom rektuma (vidi dio 8.5.2. i Pre 8.22) **(I – B)**. **Prep 8.27.** Ipak valja uzeti u obzir da je nedavni sustavni pregled Cochrane zaključio kako je laparoskopska operacija gornjeg rektuma izvediva, ali potrebno je provesti još randomiziranih ispitivanja za procjenu dugoročnog ishoda (Kuhry i sur. 2008.)

8.6.4 Postoperativna radioterapija

Postoperativna radioterrapija uz prateću kemoterapiju indicirana je kada je rektalni tumor uklonjen bez predoperativne radioterapije i kada je invazivni rak napao rubove resekcije (Sengupta i Tjandra 2001.; Min i sur. 2007.; Park i sur. 2008.) (**III**).

8.6.5 Liječenje malih karcinoma rektuma

Glavni učinak programa ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma je povećati broj dijagnosticiranih malih primarnih karcinoma, a to otvara mogućnost transanalne lokalne ekscizije malih karcinoma rektuma (npr. retraktor Pratt Biovalve i retraktor Lone Star) ili, ukoliko je tumor smješten u srednjem ili gornjem dijelu rektuma, pomoću transanalne mikroskopske kirurgije (TEM) (Tytherleigh, Warren i Mortensen 2008.). Ukoliko je donesena odluka o lokalnoj eksciziji potvrđenog karcinoma rektuma, isto se mora učiniti zajedno s pridruženom punom debljinom stijenke i rubom normalnog tkiva od barem 5 mm kako bi se povećala mogućnost kompletne ekscizije. Mora biti jasno kako je ovo prikladno samo kod stražnjih tumora rektuma posterior rectal tumours ili niskih prednjih tumora. Ekscizija pune debljinevisokog prednjeg tumora, osobito u žena, može rezultirati perforacijom u peritonealnu šupljinu.

Glavni problem lokalne ekscizije rano otkrivenih karcinoma rektuma je rizik od recidiva, a dokazi su takvi da većina kirurga smatra rizik od lokalnog recidiva po lokalnoj eksciziji znatno višim u odnosu na onaj nakon radikalne ekscizije rektuma (Tytherleigh, Warren i Mortensen 2008.). Rizik od recidiva ovisi o dubini invazije primarnog tumora, promjeru tumora, limfovaskularnoj invaziji i stupnju diferencijacije (Bach i sur. 2009.). Tumori T2 povezani su s barem 20% rizika od recidiva nakon lokalne ekscizije (You i sur. 2007.); Tumori T1 povezani su manjim rizikom od lokalnog recidiva, no to opet ovisi o dubini invazije. Tumori Kikuchijeva stupnja sm1 (jedna trećina površinske submukoze) povezani su sa zanemarivim rizikom od lokalnog recidiva i mogu se sa sigurnošću liječiti lokalnom ekscizijom (Kikuchi i sur. 1995.). Tumori Kikuchijeva stupnja sm2 (dvije trećine površinske submukoze) povezani su 8% rizika od lokalnog recidiva, a Tumori Kikuchijeva stupnja sm3 (zahvaćenost submukoze punom) povezani su gotovo jednakim rizikom od lokalnog recidiva kao i tumori T2. Stoga je u većini slučajeva kod tumora sm2 i sm3 indiciran radikalan kirurški zahvat. Ukoliko je učinjena lokalna ekscizija, a pT stadij je T1 sm3 ili gore, tada valja provesti radikalnu eksciziju uz uvjet da je pacijent spreman podnijeti radikalan kirurški zahvat (**II – B**). **Prep 8.32.**

Postoji mišljenje kako lokalna ekscizija u kombinaciji s radioterapijom sa ili bez kemoterapije može dati prihvatljive stope lokalnog recidiva kod tumora T1, T2 pa čak i T3; međutim dokazi o ovome pojavljuju se kod prilično malog broja slučajeva. Nedavni pregled literature istraživao je primjenu predoperativne kemoradijacije (CRT) i lokalne ekscizije i utvrdio kako je lokalni recidiv kod onih s tumorima pT0 0% (tj. potpuni odgovor na CRT), 2% kod tumora pT1, 7% kod tumora pT2 i 21% kod tumora pT3 (Borschitz i sur. 2008.). (Napomena: o ovom kontekstu, pT se odnosi na patohistološki T stupanj određen resekcijskim uzorkom nakon kemoradijacije CRT).

Dvije su kemoradijacije CRT uspoređivale lokalnu eksciziju pomoću transanalne endoskopske mikrokirurgije TEM i radikalne resekcije. Jedna je usporedila samo TEM s radikalnom resekcijom karcinoma T1 (Windde i sur. 1996.), a druga je usporedila TEM uz predoperativnu kemoradijaciju s radikalnim operativniim zahvatom kod tumora T2 (Lezoche i sur. 2008.). I jedna i druga pokazale su znatno smanjeno vrijeme operacije, manji gubitak krvi, manju primjenu analgetika i kraće trajanje hospitalizacije kod primjene transanalne endoskopske mikrokirurgije TEM, no iako niti jedna nije pokazala razliku u stopama lokalnog recidiva, niti jedno ispitivanje nije bilo dovoljno snažno da bi istražilo ovaj ishod.

Ukratko, osim karcinoma sm1 T1, nakon lokalne ekscizije postoji značajan rizik od lokalnog recidiva, iako se ovo može promijeniti predoperativnom kemoradijacijom CRT.

Ovaj stav je potkrijepljen dvama sustavnim pregledima (Middleton, Sutherland i Maddern 2005.; Suppiah i sur. 2008.). Stoga, samu lokalnu eksciziju valja provoditi samo kod karcinoma rektuma T1 sm1 i ukoliko je pacijent spreman podnijeti radikalan kirurški zahvat (**III – B**). **Prep 8.29.** Nadalje, u bolesnika kod kojih se planira provesti ekscizija karcinoma rektuma, valja uzeti u obzir predoperativnu kemoradijaciju CRT (**III – C**). **Prep 8.31.**

Ukoliko postoji dvojba o prikladnosti bolesnika za radikalnan operativni zahvat, valja razmotriti lokalnu eksciziju za uznapredovali karcinom rektuma (**III – B**). **Prep 8.30.**

8.6.6 Sinopsis

- kvaliteta kirurškog zahvata kod karcinoma rektuma, osobito u pogledu cirkumferentnog zahvaćanja rubova i kirurškog polja, usko su povezani s ishodom u smislu lokalnog recidiva i preživljenja (**III**).
- iako ne postoje opsežni dokazi kao kod karcinoma kolona, postoje dokazi da laparoskopska operacija karcinoma rektuma može biti povezana s boljim kratkoročnim ishodima bez znatnije štete (**I**).
- Predoperativna radioterapija povezana je s manjom stopom lokalnog recidiva i boljim preživljenjem kod prikladnih pacijenata podvrgnutih radikalnoj operaciji karcinoma rektuma (**I**).
- Stope lokalnog recidiva više su nego kod radikalnog kirurškog zahvata, uz izuzetak ranih (sm1) karcinoma T1, iako se mali karcinomi rektuma mogu ukloniti lokalnom ekscizijom (**III**).
- Ukoliko se stadij karcinoma rektuma može smanjiti na pT0 ili pT1 kemoradijacijom CRT, lokalna ekscizija je povezana s nižom stopom lokalnog recidiva (**V**).

Preporuke za liječenje karcinoma rektuma

- Ukoliko kolonoskopija nije učinjena zato što je primarna lezija spriječila provođenje ili je postojao neki drugi razlog, ostatak rektuma prije operacije valja, ukoliko je moguće, radiološki vizualizirati. U najboljem slučaju valjalo bi učiniti CT kolonografiju ili, ukoliko to nije moguće, visokokvalitetnu barijevu klizmu dvostrukim kontrastom. Ukoliko iz bilo kojeg razloga prije operacije nije učinjena vizualizacija kolona, kompletnu kolonoskopiju valja učiniti unutar 3 do 6 mjeseci po eksciziji karcinoma rektuma (**VI – B**). **Prep 8.23.**
- Pacijentima s potvrđenim karcinomom rektuma koji je otkriven probirom valja odrediti stadij karcinoma prije operacije pomoću CT snimke abdomena i zdjelice (**VI – B**). Ne preporuča se rutinski CT prsišta (**III – D**). **Prep 8-24.**
- Pacijentima s utvrđenim karcinomom rektuma koji je otkriven probirom, bilo bi idealno predoperativno odrediti stadij karcinoma prikazom zdjelice magnetskom rezonancijom MRI kako bi se omogućilo planiranje predoperativne radioterapije (**III – B**). Visokokvalitetno višeslojno CT skeniranje može dati odgovarajuće informacije (**VI – C**). **Pre 8.25.**
- Svim pacijentima koji se podvrgavaju radikalnom kirurškom zahvatu karcinoma rektuma kirurg specijalist s odgovarajućom izobrazbom valja učiniti mezorektalnu eksciziju (**IV – A**). **Pre 8.26.**
- Kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji karcinoma rektuma valja razmotriri i opciju laparoskopske operacije (**I – B**). **Prep 8.27.**
- Kod svih bolesnika koji se podvrgavaju operaciji karcinoma rektuma (a osobito oni kojima su prilikom oslikavanja prognozirani karcinomi T3/4 i/ili metastaze limfnih čvorova) valja predvidjeti predoperativnu adjuvantnu radioterapiju sa ili bez kemoterapije (**I – A**). **Prep 8.28.**
- Samu lokalnu eksciziju valja učiniti samo kod karcinoma rektuma T1 sm1 i ukoliko pacijent nije spreman podnijeti radikalan operativni zahvat (**III – B**). **Prep 8.29.**
- U pacijenta kod kojeg postoji dvojba o fizičkoj sposobnosti za radikalan operativni zahvat, valja razmotriti lokalnu eksciziju za uznapredovale karcinome rektuma (**III – B**). **Prep 8.30.**
- Kod pacijenata kod kojih se planira provesti ekscizija karcinoma rektuma, valja uzeti u obzir predoperativnu kemoradijaciju CRT (**III – C**). **Prep 8.31.** Ukoliko je učinjena lokalna ekscizija, a pT stadij je T1 sm3 ili gore, tada valja provesti radikalnu eksciziju uz uvjet da je pacijent spreman podnijeti radikalan kirurški zahvat (**II – B**). **Prep 8.32.**

8.7 Literatura

Bach SP, Hill J, Monson JR, Simson JN, Lane L, Merrie A, Warren B & Mortensen NJ (2009), A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer, Br.J.Surg., vol. 96, no. 3, pp. 280-290.

Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, Ben-Porat LS, Minsky BD, Cohen AM & Paty PB (2005), T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery?, Ann.Surg., vol. 242, no. 4, pp. 472-477.

Boix J, Lorenzo-Zuniga V, Moreno dV, V, Ananos FE, Domenech E, Ojanguren I & Gassull MA (2007), Endoscopic removal of large sessile colorectal adenomas: is it safe and effective?, Dig.Dis.Sci., vol. 52, no. 3, pp. 840-844.

Borschitz T, Wachtlin D, Mohler M, Schmidberger H & Junginger T (2008), Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer, Ann.Surg.Oncol, vol. 15, no. 3, pp. 712-720.

Brandimarte G & Tursi A (2001), Endoscopic snare excision of large pedunculated colorectal polyps: a new, safe, and effective technique, Endoscopy, vol. 33, no. 10, pp. 854-857.

Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, Thapar CJ, Suzuki N & Williams CB (2002), Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations, Gastrointest.Endosc., vol. 55, no. 3, pp. 371-375.

Chok KS & Law WL (2007), Prognostic factors affecting survival and recurrence of patients with pT1 and pT2 colorectal cancer, World J Surg., vol. 31, no. 7, pp. 1485-1490.

Church JM (2003), Experience in the endoscopic management of large colonic polyps, ANZ.J Surg., vol. 73, no. 12, pp. 988-995.

Cotton PB & Williams CB (1996), Colonoscopic polypectomy and therapeutic procedures, in Practical Gastrointestinal Endoscopy (4th Edition), Blackwell Science, pp. 275-302.

Deenadayalu VP & Rex DK (2005), Colon polyp retrieval after cold snaring, Gastrointest.Endosc., vol. 62, no. 2, pp. 253-256.

Dell'Abate P, Iosca A, Galimberti A, Piccolo P, Soliani P & Foggi E (2001), Endoscopic treatment of colorectal benign-appearing lesions 3 cm or larger: techniques and outcome, Dis Colon Rectum, vol. 44, no. 1, pp. 112-118.

Doniec JM, Lohnert MS, Schniewind B, Bokelmann F, Kremer B & Grimm H (2003), Endoscopic removal of large colorectal polyps: prevention of unnecessary surgery?, Dis Colon Rectum, vol. 46, no. 3, pp. 340-348.

Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, Hestvik UE, Bjerkeset T & Wibe A (2005), Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer, Dis Colon Rectum, vol. 48, no. 7, pp. 1380-1388.

Floyd ND & Saclarides TJ (2006), Transanal endoscopic microsurgical resection of pT1 rectal tumors, Dis Colon Rectum, vol. 49, no. 2, pp. 164-168.

Friedland S & Soetikno R (2006), Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated patients, Gastrointest.Endosc., vol. 64, no. 1, pp. 98-100.

Garcia A, Nunez O, Gonzalez-Asanza C, Parera A, Menchen L, Ripoll C, Senent C, Cos E & Menchen P (2004), Safety and efficacy of argon plasma coagulator ablation therapy for flat colorectal adenomas, Rev.Esp.Enferm.Dig., vol. 96, no. 5, pp. 315-321.

Glimelius B, Pahlman L & Cervantes A (2010), Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann.Oncol, vol. 21 Suppl 5, p. v82-v86.

Hahnloser D, Wolff BG, Larson DW, Ping J & Nivatvongs S (2005), Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise?, Dis Colon Rectum, vol. 48, no. 3, pp. 429-437.

Hsieh YH, Lin HJ, Tseng GY, Perng CL, Li AF, Chang FY & Lee SD (2001), Is submucosal epinephrine injection necessary before polypectomy? A prospective, comparative study, Hepatogastroenterology, vol. 48, no. 41, pp. 1379-1382.

Hui AJ, Wong RM, Ching JY, Hung LC, Chung SC & Sung JJ (2004), Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases, Gastrointest.Endosc., vol. 59, no. 1, pp. 44-48.

Jameel JK, Pillinger SH, Moncur P, Tsai HH & Duthie GS (2006), Endoscopic mucosal resection (EMR) in the management of large colo-rectal polyps, Colorectal Dis., vol. 8, no. 6, pp. 497-500.

Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T & Uchida Y (1995), Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines, Dis.Colon Rectum, vol. 38, no. 12, pp. 1286-1295.

Kim HS, Kim TI, Kim WH, Kim YH, Kim HJ, Yang SK, Myung SJ, Byeon JS, Lee MS, Chung IK, Jung SA, Jeen YT, Choi JH, Choi KY, Choi H, Han DS & Song JS (2006), Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study, Am J Gastroenterol., vol. 101, no. 6, pp. 1333-1341.

Kimchi NA, Broide E, Scapa E & Birkenfeld S (2007), Antiplatelet therapy and the risk of bleeding induced by gastrointestinal endoscopic procedures. A systematic review of the literature and recommendations, Digestion, vol. 75, no. 1, pp. 36-45.

Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U & Bonjer J (2008), Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials, Cancer Treat.Rev., vol. 34, no. 6, pp. 498-504.

Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A & Cervantes A (2010), Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up, Ann.Oncol, vol. 21 Suppl 5, p. v70-v77.

Leslie A, Carey FA, Pratt NR & Steele RJ (2002), The colorectal adenoma-carcinoma sequence, Br.J.Surg., vol. 89, no. 7, pp. 845-860.

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A & Winawer SJ (2008), Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology, Gastroenterology, vol. 134, no. 5, pp. 1570-1595.

Lezoche G, Baldarelli M, Guerrieri M, Paganini AM, De SA, Bartolacci S & Lezoche E (2008), A prospective randomized study with a 5-year minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy, Surg.Endosc., vol. 22, no. 2, pp. 352-358.

Makar GA & Ginsberg GG (2006), Therapy insight: approaching endoscopy in anticoagulated patients, Nat.Clin Pract.Gastroenterol.Hepatol., vol. 3, no. 1, pp. 43-52.

McArdle CS & Hole DJ (2004), Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer, Br.J.Surg., vol. 91, no. 5, pp. 610-617.

Middleton PF, Sutherland LM & Maddern GJ (2005), Transanal endoscopic microsurgery: a systematic review, Dis.Colon Rectum, vol. 48, no. 2, pp. 270-284.

Min BS, Kim NK, Ko YT, Lee KY, Baek SH, Cho CH & Sohn SK (2007), Long-term oncologic results of patients with distal rectal cancer treated by local excision with or without adjuvant treatment, Int J Colorectal Dis, vol. 22, no. 11, pp. 1325-1330.

Mitchell PJ & Haboubi NY (2008), The malignant adenoma: when to operate and when to watch, Surg.Endosc., vol. 22, no. 7, pp. 1563-1569.

NCCN (2010a), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.3.2010 Colon Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf. Accessed 22/10/2010.

NCCN (2010b), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.3.2010 Rectal Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf. Accessed 22/10/2010

NHS (2007), Bowel Screening Programme Clinical Standards, NHS Quality Improvement, Scotland, http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/3344.html. Accessed 12/11/2010

Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P, Church J, Cohen J, Dentsman F, Ellis CN, Kilkenny JW, III, Ko C, Moore R, Orsay C, Place R, Rafferty J, Rakinic J, Savoca P, Tjandra J & Whiteford M (2004), Practice parameters for colon cancer, Dis.Colon Rectum, vol. 47, no. 8, pp. 1269-1284.

Park IJ, Kim HC, Yu CS, Kim TW, Jang SJ & Kim JC (2008), Effect of adjuvant radiotherapy on local recurrence in stage II rectal cancer, Ann.Surg.Oncol, vol. 15, no. 2, pp. 519-525.

Parra-Blanco A, Kaminaga N, Kojima T, Endo Y, Tajiri A & Fujita R (2000), Colonoscopic polypectomy with cutting current: is it safe?, Gastrointest.Endosc., vol. 51, no. 6, pp. 676-681.

Paspatis GA, Vardas E, Charoniti I, Papanikolaou N, Barbatzas C & Zois E (2005), Bipolar electrocoagulation vs conventional monopolar hot biopsy forceps in the endoscopic treatment of diminutive rectal adenomas, Colorectal Dis., vol. 7, no. 2, pp. 138-142.

Perez Roldan F, Gonzalez Carro P, Legaz Huidobro ML, Villafanez Garcia MC, Soto Fernandez S, de Pedro Esteban A, Roncero Garcia-Escribano O & Ruiz Carrillo F (2004), Endoscopic resection of large colorectal polyps, Rev.Esp.Enferm.Dig., vol. 96, no. 1, pp. 36-47.

Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ & Sebag-Montefiore D (2009), Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial, Lancet, vol. 373, no. 9666, pp. 821-828.

Regula J, Wronska E, Polkowski M, Nasierowska-Guttmejer A, Pachlewski J, Rupinski M & Butruk E (2003), Argon plasma coagulation after piecemeal polypectomy of sessile colorectal adenomas: long-term follow-up study, Endoscopy, vol. 35, no. 3, pp. 212-218.

Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Folsch UR, Fruhmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Kuhlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Sauer R, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M & Selbmann HK (2005), [S3-guideline conference "Colorectal Cancer" 2004], Dtsch.Med.Wochenschr., vol. 130 Suppl 1, pp. S5-53.

Sengupta S & Tjandra JJ (2001), Local excision of rectal cancer: what is the evidence?, Dis Colon Rectum, vol. 44, no. 9, pp. 1345-1361.

SIGN (2003), Scottish Intercollegiate Guidelines Network - Guidelines for the management of colorectal cancer.
http://www.sign.ac.uk/pdf/sign67.pdf Accessed 12/11/2010

Stergiou N, Riphaus A, Lange P, Menke D, Kockerling F & Wehrmann T (2003), Endoscopic snare resection of large colonic polyps: how far can we go?, Int.J.Colorectal Dis., vol. 18, no. 2, pp. 131-135.

Suppiah A, Maslekar S, Alabi A, Hartley JE & Monson JR (2008), Transanal endoscopic microsurgery in early rectal cancer: time for a trial?, Colorectal Dis., vol. 10, no. 4, pp. 314-327.

Timothy SK, Hicks TC, Opelka FG, Timmcke AE & Beck DE (2001), Colonoscopy in the patient requiring anticoagulation, Dis Colon Rectum, vol. 44, no. 12, pp. 1845-1848.

Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, Hyman N, Simmang C, Anthony T, Orsay C, Church J, Otchy D, Cohen J, Place R, Denstman F, Rakinic J, Moore R & Whiteford M (2005), Practice parameters for the management of rectal cancer (revised), Dis.Colon Rectum, vol. 48, no. 3, pp. 411-423.

Tytherleigh MG, Warren BF & Mortensen NJ (2008), Management of early rectal cancer, Br.J.Surg., vol. 95, no. 4, pp. 409-423.

Uno Y, Obara K, Zheng P, Miura S, Odagiri A, Sakamoto J & Munakata A (1997), Cold snare excision is a safe method for diminutive colorectal polyps, Tohoku J.Exp.Med., vol. 183, no. 4, pp. 243-249.

Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, Harnden SM, Tighe R & Cairns S (2008), Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures, Gut, vol. 57, no. 9, pp. 1322-1329.

West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T & Quirke P (2008a), Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer, J.Clin.Oncol, vol. 26, no. 21, pp. 3517-3522.

West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ & Quirke P (2008b), Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study, Lancet Oncol, vol. 9, no. 9, pp. 857-865.

Weston AP & Campbell DR (1995), Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications, Am.J.Gastroenterol., vol. 90, no. 1, pp. 24-28.

Winde G, Nottberg H, Keller R, Schmid KW & Bunte H (1996), Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection, Dis.Colon Rectum, vol. 39, no. 9, pp. 969-976.

You YN, Baxter NN, Stewart A & Nelson H (2007), Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database, Ann.Surg., vol. 245, no. 5, pp. 726-733.

Yousfi M, Gostout CJ, Baron TH, Hernandez JL, Keate R, Fleischer DE & Sorbi D (2004), Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin, Am J Gastroenterol., vol. 99, no. 9, pp. 1785-1789.

9 Kolonoskopski nadzor nakon uklanjanja adenoma

Autori
Wendy Atkin
Roland Valori
Ernst J. Kuipers
Geir Hoff
Carlo Senore
Nereo Segnan
Rodrigo Jover
Wolf Schmiegel
Rene Lambert
Christian Pox

Autori
Wendy Atkin, Ujedinjeno Kraljevstvo
Roland Valori, Ujedinjeno Kraljevstvo
Ernst J. Kuipers, Nizozemska
Geir Hoff, Norveška
Carlo Senore, Italija
Nereo Segnan, Italija
Rodrigo Jover, Španjolska
Wolf Schmiegel, Njemačka
Rene Lambert, IARC
Christian Pox, Njemačka

Suradnici
Evelien Dekker, Nizozemska
Anath Flugelman, Izrael
Iben Holten, Danska
Juozas Kurtinaitis†, Litva
Nea Malila, Finska
Marten Rasmussen, Danska
Jaroslaw Regula, Poljska
Sven Tornberg, Švedska
Merce Peris Tuser, Španjolska
Eric Van Cutsem, Belgija
Marco Zappa, Italija

Recenzenti
David Lieberman, SAD
Linda Rabeneck, Kanada
David Ransohoff, SAD
Sidney Winawer, SAD
Graeme Young, Australija

Zahvale
Zahvaljujemo na komentarima i prijedlozima dobivenim tijekom konzultacija Europske mreže za borbu protiv raka.

Vodeći principi

1. Bolesnici s prethodnim adenomima imaju povećan rizik od ponovnog nastanka adenoma, a stoga i od karcinoma debelog crijeva. Smatra se da rizik ovisi o nalazima tijekom prve kolonoskopije, posebice o broju, veličini i histološkom stupnju uklonjenih adenoma. Ovo omogućuje kategoriziranje bolesnika u različite rizične skupine. Indikacija i interval nadzora određuje se primarno prema pretpostavljenom riziku za ponovni nastanak uznapredovalih adenoma i karcinoma, te sekundarno, sukladno dobi, komorbiditetu i željama bolesnika.

2. Primarni ciljevi kolonoskopskog nadzora su smanjenje pobola i smrtnosti od kolorektalnog karcinoma uklanjanjem visoko rizičnih adenoma prije nego što postanu maligni i otkrivanjem invazivnih karcinoma u ranom, izlječivom stadiju.

3. Kolonoskopija je skupa, invazivna i ne uvijek dostupan resurs. Stoga bi se kolonoskopski nadzor trebao provoditi jedino kod onih osoba koje se nalaze pod povećanim rizikom te uz minimalnu učestalost koja je potrebna kako bi se pružila prikladna zaštita od razvoja karcinoma.

4. Ukoliko se provodi kolonoskopski nadzor, treba ga provoditi sukladno najvišem standardu.

5. Strategija nadzora trebala bi se temeljiti na procjeni rizika od razvoja uznapredovalih adenoma i kolorektalnog karcinoma nakon prve kolonoskopije.

6. Bolesnici se mogu podijeliti na one pod niskim, srednjim i visokim rizikom, a interval do prvog pregleda u sklopu praćenja može varirati sukladno toj podjeli. Ponovna procjena može se napraviti na temelju nalaza prvog i sljedećih pregleda obavljenih u sklopu praćenja.

7. Stratifikacija rizika temelji se na pretpostavci da su inicijalna i sljedeće kolonoskopije visoke kvalitete te da je učinjeno potpuno uklanjanje detektiranih lezija.

8. Kolonoskopija, učinjena u sklopu nadzora, konzumira znatne endoskopske resurse i može spriječavati zemlju koja ima poteškoća u zadovoljavanju potreba za održavanjem razumne duljine čekanja na kolonoskopiju. Programi probira trebali bi imati smjernice o nadzoru s hijerarhijom djelovanja za različite rizične skupine temeljene na dostupnosti resursa.

Preporuke[1]

Stratifikacija rizika (vidi sliku 1)

9.1 Bolesnike je moguće podijeliti u skupine niskog, srednjeg i visokog rizika s obzirom na njihov rizik od razvoja uznapredovalih adenoma i karcinoma na temelju nalaza prve kolonoskopije. Strategija nadzora varirat će sukladno tome **(III – A)**. **Dio 9.1; 9.3.1-3**

9.2 Prilagodba strategije može se napraviti na temelju nalaza pri prvom i sljedećim pregledima tijekom praćenja **(III – C)**. **Dio 9.1; 9.4.1**

9.3 **Nizak rizik**. Bolesnici sa samo jednim ili dva mala adenoma (< 10 mm) su pod niskim rizikom i trebali bi biti vraćeni u program ranog otkrivanja **(III – A)**. **Dio 9.3.1**

9.4 **Srednji rizik**.* Bolesnici s tri ili četiri mala adenoma ili barem jednim adenomom veličine ≥ 10 mm i < 20 mm su pod srednjim rizikom (III – A) i treba im ponuditi nadzor u trogodišnjim intervalima (II – A). Nakon jednog negativnog pregleda, interval se može povećati na 5 godina (V – C). Nakon dva uzastopna normalna nalaza pregleda, bolesnik se može vratiti u rutinski probir **(VI – C)**. **Dio 9.3.2; 9.4.1**

* Neki će programi u ovu skupinu možda htjeti uključiti male (< 10 mm) adenome s viloznom komponentom ili s neoplazijom visokog stupnja[2] **(III – C)**. **Dio 9.2.2.3; 9.3.1**

9.5 **Visoki rizik**. Ukoliko je otkriveno bilo što od sljedećeg, pri bilo kojem pojedinačnom pregledu (bilo prvom ili tijekom praćenja): 5 ili više adenoma, ili adenom ≥ 20 mm, bolesnik je pod visokim rizikom te unutar 12 mjeseci valja provesti dodatni pregled kako bismo provjerili da nije propuštena sinkrona lezija, prije nego što započnemo trogodišnji nadzor **(III– B)**. Nakon dva uzastopna normalna pregleda, interval je moguće povećati na petogodišnji **(V – C)**. U nedostatku dokaza o sigurnosti prekida nadzora u skupini pod visokim rizikom, nadzor valja nastaviti, uzimajući u obzir preporuke 9.10 i 9.11 **(VI – C)**. **Dio 9.3.3; 9.4.1**

Kvaliteta kolonoskopije i uklanjanja kolorektalnih lezija

9.6 Stratifikacija rizika temelji se na preciznoj detekciji i potpunom uklanjanju adenoma, u suprotnom će status rizika biti podcijenjen **(III – A)**. **Dio 9.1; 9.2.1.1**

9.7 Preglede treba provoditi isključivo nakon prikladne pripreme crijeva, tj. bez rezidualne stolice ili tekućine u lumenu koji bi mogli maskirati bilo koje suspektno područje (vidi također Pogl. 5, Prep. 5.22) **(VI – A).** Pregledi bi trebali biti potpuni, do cekuma i valja učiniti polagan,

---

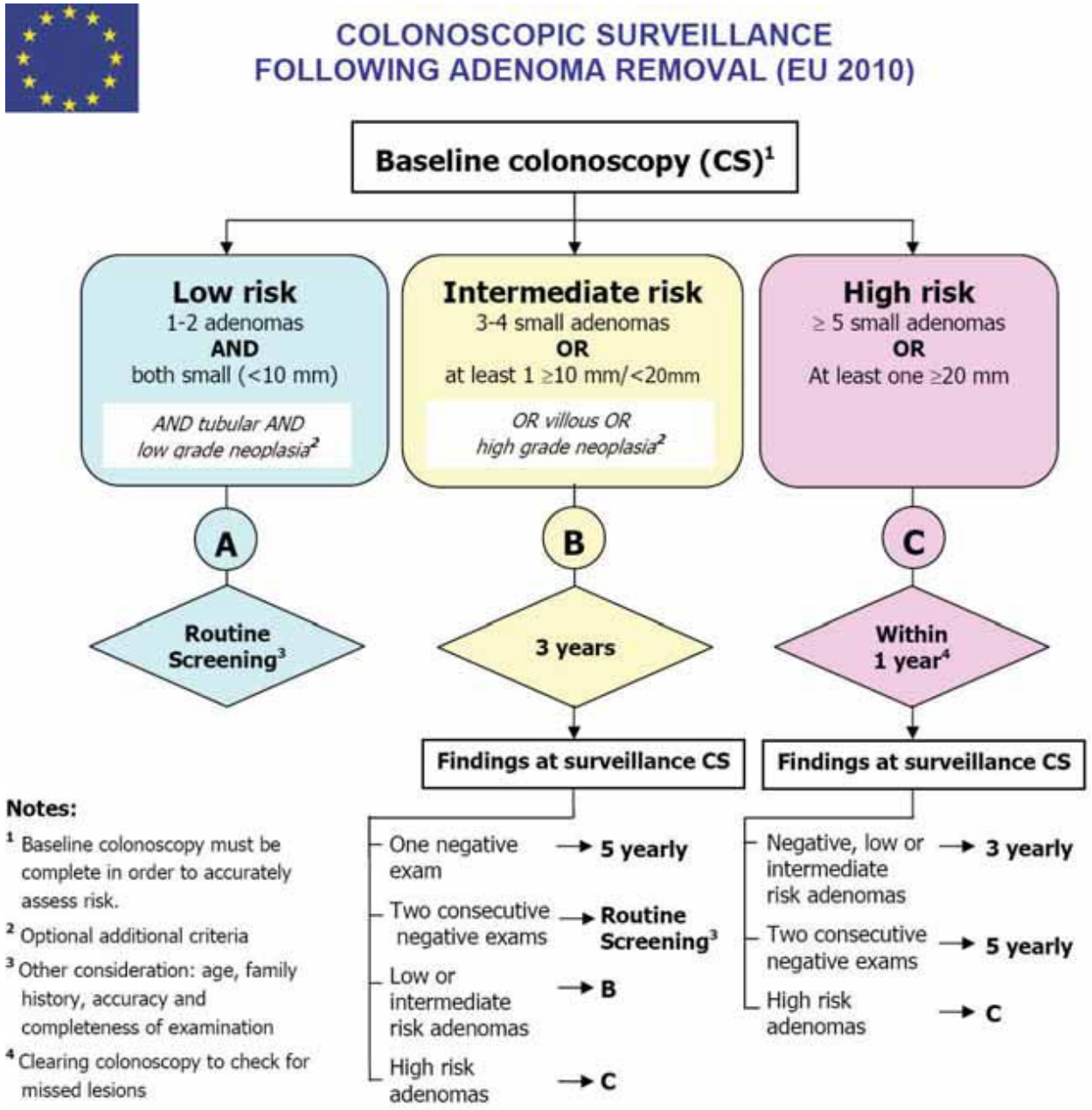
[1] **Dio** (u eksponentu) navedena nakon svake preporuke na popisu upućuje čitatelja na dio/dijelove Smjernica koji se odnosi na određenu preporuku.
Prep (u eksponentu) navedena tijekom poglavlja odnosi se na broj preporuke o kojoj je riječ u prethodnom tekstu.

[2] Radi dosljednosti, poglavlja Europskih smjernica, veličina i histopatologija endoskopski uklonjenih kolorektalnih lezija, opisana je uporabom skale (mm) i terminologije (neoplazija radije nego displazija) kako je preporučeno u Poglavlju 7 Osiguranje kvalitete u patologiji kod ranog otkrivanja i liječenja raka debelog crijeva. Ove terminologija koristi se u Smjernicama, iako se u drugim publikacijama za izvještavanje veličine i histopatologije koriste cm i displazija.

pažljiv pregled mukoze kolona tijekom izvlačenja endoskopa (vidi Pogl. 5, Prep. 5.35) **(I – A).** **Dio 9.2.1.1; 5.3.3; 5.4.5.1**

9.8 Bolesnici kod kojih kolonoskopija nije uspjela, trebali bi, ukoliko je to moguće, biti podvrgnuti ponovnoj kolonoskopiji ili alternativnom potpunom pregledu kolona, posebice ukoliko se nalaze u visokorizičnoj skupini **(VI – B)**. **Dio 9.2.1.2**

Slika 9.1: Preporučeni nadzor nakon uklanjanja adenoma. (Za objašnjenje vidi Preporuke 9.1 – 9.20 i Dijelove 9.3 – 9.5)



9.9 Sijelo velikih sesilnih lezija uklonjenih piecemeal resekcijom trebalo bi biti ponovno pregledano nakon 2-3 mjeseca. Mala područja rezidualnog tkiva tada se mogu liječiti endoskopski, s daljnjim provjerama potpunosti eradikacije unutar 3 mjeseca. Bojenje india tintom pomaže raspoznavanju mjesta ekscizije kod praćenja. Ukoliko je vidljiva ekstenzivna rezidualna lezija, moramo razmotriti kiruršku resekciju, ili alternativno, upućivanje kolonoskopičaru koji je posebno stručan u području napredne endoskopije. **(VI – B)**. **Dio 9.2.1.3**

Prestanak nadzora

9.10 Odluka o provedbi svakog kolonoskopskog pregleda u okviru nadzora treba ovisiti ne samo o karakteristikama adenoma, već i o pacijentovoj dobi i željama, te prisutnosti značajnih komorbiditeta. Status bolesnika valja utvrditi prije pohađanja svakog pregleda **(VI – A)**. **Dio 9.4.2**

9.11 Prijelomna vrijednost dobi za prestanak nadzora obično je 75 godina, ali također ovisi o željama bolesnika te o komorbiditetu. **(VI – A)**.**Dio 9.4.2**

9.12 Nakon prestanka nadzora, bolesnike treba vratiti u program populacijskog probira **(VI – C)**. **Dio 9.4.2**

Obiteljska anamneza

9.13 Preporuke za bolesnike s obiteljskom anamnezom, kod kojih su pronađeni adenomi, ne bi se trebale razlikovati, osim ukoliko se ne sumnja da imaju jedno od dominantno naslijeđenih stanja. **(III – B)**. **Dio 9.2.3.2**

Simptomi

9.14 Procjenu novih simptoma treba napraviti na temelju činjenice da nedavna kolonoskopija smanjuje šansu postojanja uznapredovalih adenoma i karcinoma, ali ne eliminira rizik u potpunosti **(III – A)**.**Dio 9.4.3**

Uloga testiranja na okultno krvarenje u stolici

9.15 Pretpostavlja se da je potencijalna dobrobit dopune kolonoskopskih pregleda testovima okultnog krvarenja u stolici premalena kako bi opravdala dvostruko testiranje; stoga se preporučuje prekinuti testiranje okultnog krvarenja u stolici kod osoba koje su pod nadzorom **(VI – C)**.**Dio 9.4.4**

Smjernice nakon lokalnog uklanjanja pT1 karcinoma

9.16 Po svojoj prirodi, lokalno uklonjeni pT1 karcinomi, lezije su visokog rizika te stoga kod njih valja primijeniti strategiju nadzora sličnu onoj kod adenoma visokog rizika **(III – B)**.**Dio 9.5.1**

Smjernice nakon oktrivanja nazubljenih adenoma

9.17 U svrhu nadzora, nazubljene adenome (tradicionalne nazubljene adenome i miješane polipe s barem jednom adenomatoznom komponentom) valja zbrinuti kao i bilo koji drugi adenom; ne postoje podaci koji bi ukazali da je potrebno primijeniti drugačije intervale nadzora **(VI – C)**.[Dio 9.5.2; 7.2;7.2.4.4; 7.2.4.5]

Smjernice nakon oktrivanja hiperplastičnih polipa ili drugih ne-neoplastičnih nazubljenih lezija

9.18 Ne postoje dokazi da su bolesnici kod kojih su otkriveni samo mali, distalno smješteni hiperplastični polipi pod povećanim rizikom od kolorektalnog karcinoma; stoga im valja ponuditi rutinski probir **(III – A)**.[Dio 9.5.3; 7.2.4.2]

9.19 Jedan ili više velikih (≥ 10 mm) hiperplastičnih polipa ili drugih ne-neoplastičnih nazubljenih lezija bilo gdje u kolonu ili multiple manje lezije ovog tipa u proksimalnom kolonu, mogu predstavljati povećani rizik, no ne postoje dostupni podaci koji bi ukazivali na prikladne intervale nadzora **(VI – B)**.[Dio 9.5.3]

Unaprjeđenje kvalitete

9.20 Svaki program ranog otkrivanja trebao bi imati smjernice nadzora. Smjernice mogu ograničiti nadzor na rizične skupine ukoliko nema dovoljno resursa kako bi se uključile i osobe pod nižim rizikom **(VI – B)**.[Dio 9.7]

9.21 Odgovornost voditelja programa je osigurati da kvaliteta usluga probira uključuje i osiguranje kvalitete nadzora. Kod nadzora primjenjuju se isti principi, metode i standardi osiguranja kvalitete koji su navedeni u drugim dijelovima prvog izdanja Europskih smjernica **(VI – B)**.[Dio 9.7]

9.22 Pridržavanje smjernica valja pratiti **(VI – A)**.[Dio 9.7.1]

9.32 Provedbu nadzora valja bilježiti, a rezultati bi trebali biti dostupni za osiguranje kvalitete **(VI –A)**. [Dio 9.7.2]

9.24 Pojava kolorektalnog karcinoma kod bilo koje osobe kod koje su otkriveni adenomi ili pT1 karcinomi kod prethodnog pregleda trebala bi biti zabilježena kao mjerljivi ishod, mjerljiv vanjskim ocjenjivanjem za bilo koji program ranog otkrivanja **(VI – B)**.[Dio9.7.3]

9.1 Uvod

Adenom je prekursor velike većine kolorektalnih karcinoma i najčešće je otkrivena lezija kada se provodi kolonoskopija, bilo kao primarni probirni test ili u svrhu pretrage nakon pozitivnog testa na krv u stolici (Imperiale i sur. 2000.; Lieberman i sur. 2000.; Schoenfeld i sur. 2005.). Hiperplastični polipi također su često detektirani pri endoskopskim pregledima, ali je većina bez kliničkog značaja.

Prethodno poglavlje bavilo se zbrinjavanjem kolorektalnih lezija otkrivenih tijekom endoskopije: one se uvijek uklanjaju kako bi se provela histopatološka ocjena, osim ukoliko su manji od 3 mm i locirani u distalnom rektumu, te je stoga vjerojatno da se radi o bezopasnim hiperplastičnim polipima.

U ovom poglavlju usmjerili smo se na odluke vezane uz potrebu nadzora nakon uklanjanja kolorektalnih lezija kada je postavljena patološka dijagnoza. Glavni fokus poglavlja je na praćenju nakon uklanjanja adenoma, ali i mali dio posvećen je drugim tipovima lezija, uključujući lokalno uklonjene pT1 karcinome, nazubljene adenome, hiperplastične polipe i druge ne-neoplastične nazubljene lezije.

Nakon inicijalnog oktrivanja i uklanjanja adenoma, daljnji adenomi unutar tri godine bit će nađeni kod jedne trećine do polovice osoba. Dodatno, karcinom se otkrije u 0.3–0.9% unutar 5 godina kod bolesnika koji se podvrgnu nadzoru (Nozaki i sur. 1997.; Alberts i sur. 2000.; Schatzkin i sur. 2000.; Lund i sur. 2001.; Baron i sur. 2003.; Robertson i sur. 2005.; Arber i sur. 2006.; Baron i sur. 2006.; Bertagnolli i sur. 2006.; Martinez i sur. 2009.). Mnogi od ovih adenoma predstavljaju lezije koje nam promaknu kod prve kolonoskopije (engl. baseline colonoscopy), naglašavajući važnost visokokvalitetnih pregleda (Rex i sur. 2002.).

Jedna od primarnih svrha kolonoskopskog nadzora je sprečavanje razvoja kolorektalnog karcinoma uklanjanjem novih adenoma ili adenoma koji su nam promakli, prije nego što dobiju priliku razviti se u malignom. Kolonoskopijom se ne uspiju spriječiti svi karcinomi (Bressler i sur. 2004.; Robertson i sur. 2005.). Stoga se nadzor također usmjeruje na otkrivanje karcinoma u ranijem stadiju kako bi se povećale šanse za preživljavanje.

Kolonoskopija, sa ili bez uklanjanja lezije, invazivni je postupak s malenim, ali ne beznačajnim rizikom od značajnih komplikacija ili od perforacije (2% s, i 0.06% bez ekscizije), ili od značajnog postekscizijskog krvarenja (0.2%–2.7%, ovisno o veličini lezije) (Macrae, Tan i Williams 1983.; Nivatvongs 1896.; Waye, Lewis i Yessayan 1992.; Rosen i sur. 1993.). Kolonoskopski nadzor također predstavlja značajan teret za kolonoskopske službe. U SAD-u, 22% svih kolonoskopija kod bolesnika iznad 55 godina starosti provodi se u svrhu nadzora (Lieberman i sur. 2005.). Iz ovih razloga kolonoskopski nadzor valja usmjeriti na osobe koje će najvjerojatnije imati najviše koristi od nadzora, te uz najmanju učestalost koja je potrebna kako bi se pružila prikladna zaštita od razvoja raka.

Maligni potencijal adenoma – odnosno šansa da sadrži fokus invazivnog karcinoma, ili da će progradirati u malignom, ukoliko se ne ukloni – varira sukladno veličini adenoma, histologiji te stupnju neoplazije (Muto, Bussey i Morson 1975.; Eide 1986.). Adenomi koji su veličine 10 mm

ili veći, imaju viloznu komponentu, ili sadrže područja neoplazije visokog stupnja, većeg su malignog potencijala te se često opisuju kao „uznapredovali“; međutim, neke studije, uključujući Američko nacionalno istraživanje polipa, uključuje jedino veliku veličinu (> 10mm) i neoplaziju visokog stupnja u ovu definiciju (Winawer i sur. 1993) (vidi Pogl. 7, Dio 7.2, 7.2.2., 7.3 i 7.3.2.).

Budući rizik dijagnoze karcinoma ili uznapredovalog adenoma nakon uklanjanja adenoma primarno ovisi o dva glavna čimbenika: kvaliteti prve kolonoskopije i karakteristikama prethodno uklonjenih adenoma.

Ove Smjernice pružaju dokaze da bolesnike možemo podijeliti u grupe niskog, srednjeg i visokog rizika, temeljeno na nalazima prve kolonoskopije te da, sukladno tome, strategija nadzora može varirati (vidi Sliku 1 i Dijelove 9.3.1-3) **(III – A).**[Prep 9.1]. Smjernice također pružaju ograničene dokaze da se prilagodba strategije može učiniti temeljem nalaza pri prvom i sljedećim pregledima provedenim u sklopu nadzora (vidi Dio 9.4.1) **(III – B)**.[Prep 9.2]

9.2 Rizični faktori za uznapredovale adenome i karcinom nakon uklanjanja adenoma pri prvom probirnom pregledu

9.2.1 Proceduralni faktori

9.2.1.1 Kvaliteta kolonoskopije

Učinkovitost i sigurnost Smjernica u smanjenju rizika od kolorektalnog karcinoma ovisi o preciznoj detekciji i uklanjaju adenoma uklonjenih pri prvom probirnom pregledu; u suprotnom, status rizika bit će podcijenjen (vidi također Dio 9.1) (III – A). Prep 9.6

Kolonoskopija nije 100% osjetljiva čak ni kada se postigne intubacija cekuma. Adenomi, uznapredovali adenomi i karcinomi mogu promaći, posebice kod endoskopičara čija je tehnika loša (Rex 2000.). Stope neotkrivanja malih adenoma kod dvaju kolonoskopija provedenih jedna za drugom istog dana iznosi otprilike 25%-50% (Hixson i sur. 1990.; Rex i sur. 1997a.; Heresbach i sur. 2008.), no značaj ovog podatka još je nejasan. Više je zabrinjavajuća opservacija da do 6% većih adenoma (≥ 10 mm) (Rex i sur.1997a.; Bensen i sur. 1999.; Heresbach i sur. 2008.) i oko 4% karcinoma ostane neotkriveno pri kolonoskopiji (Bressler i sur. 2004.; Farrar i sur. 2006.). Ove su brojke nevjerojatno slične stopama oktrivanja adenoma i uznapredovalih adenoma kod prvog pregleda u okviru praćenja, ukazujući da je većina lezija otkrivenih kod ranog praćenja promakla detekciji (pri prvom probirnom pregledu).

Stratifikacija rizika za nadzor, dijelom se temelji na pretpostavci da će bolesnici s multiplim ili uznapredovalim adenomima imati veću vjerojatnost za razvoj novih važnih lezija. Međutim, također uzima u obzir da isti bolesnici vjerojatno imaju lezije koje nisu otkrivene, a koje zahtijevaju ranu dodatnu endoskopiju. Visoka kvaliteta prve kolonoskopije s adekvatnom potpunom procjenom kolona te kompletnim uklanjanjem svih adenoma, stoga je ključna i može imati sličan učinak na incidenciju kolorektalnog karcinoma kao i intenziviranje nadzora kod većine bolesnika.

Ukoliko se provodi kolonoskopski nadzor, valja ga provoditi sukladno najvišim standardima (Rex i sur. 2002.) (Poglavlje 5, Dio 5.1.2). Većina intervalnih karcinoma kod osoba koje su podvrgnute nadzoru, su lezije koje su promakle ili su bile nepotpuno uklonjene pri prethodnoj kolonoskopiji (Pabby i sur. 2005.; Robertson i sur. 2005.).

Rijetki visokokvalitetni pregledi vjerojatno su učinkovitiji u prevenciji kolorektalnog karcinoma nego česti pregledi niske kvalitete

Preglede treba provoditi isključivo nakon prikladne pripreme crijeva, odnosno bez rezidualne stolice ili tekućine u lumenu koji bi mogli prekriti suspektna područja (vidi također Pogl. 5, Prep. 5.22) **(VI – A)**. Pregledi bi trebali biti kompletni do cekuma i treba provesti polagan, pažljiv pregled sluznice kolona tijekom izvlačenja kolonoskopa (vidi Pogl. 5, Prep. 5.35) **(I – A).** [Prep 9.7]

Više stope otkrivanja povezane su s adekvatnom distenzijom, sukcijom, čišćenjem i promjenom položaja bolesnika te polaganim i temeljitim pregledom sluznice kolona, uključujući područja iza nabora (vidi također Poglavlje 5, Dio 5.3.3 i 5.4.5.1).

Kada se tijekom uvođenja endoskopa otkrije mali polip, često je teško ponovno ga locirati pri izvlačenju endoskopa. Ukoliko je to moguće, valja razmotriti uklanjanje male lezije odmah po detekciji. Prikazivanje sluznice kolona pri uvođenju i izvlačenju endoskopa omogućuje ustvari dva pregleda te potencijalno smanjuje stopu neotkrivenih malih lezija. Uklanjanje većih lezija kod uvođenja općenito nije preporučljivo radi rizika krvarenja i mogućeg povećanog rizika perforacije.

9.2.1.2 Nepotpuna ili neadekvatna kolonoskopija

Bolesnike kod kojih kolonoskopija nije uspjela, ukoliko je moguće, valja uputiti na ponovnu kolonoskopiju ili alternativni potpuni pregled kolona, posebice ako se nalaze u skupini visokog rizika **(VI – B)**.[Prep 9.8]

Odluka može ovisiti o činiteljima kao što je dob, rizična skupina, nalazi trenutnog pregleda, težina provedbe pregleda, potencijalni rizici kod ponavljanja pregleda, zajedno s općim zdravstvenim statusom i brigama bolesnika. Također ovisi o lokalnim činiteljima, kao što su liste čekanja i da li je moguće da pregled provede iskusniji endoskopičar.

U Američkom nacionalnom istraživanju polipa (NPS), pregled je ponovljen ukoliko prva kolonoskopija nije dala jasan rezultat s visokom pouzdanošću. Ponovljeni pregledi bili su potrebni u 13% pregleda (Winawer i sur. 1993.). Autori NPS, nizak rizik od karcinoma koji je uslijedio u NPS kohorti, u usporedbi s drugim studijama kod kojih su karcinomi otkriveni rano u programu ranog otkrivanja (Pabby i sur. 2005.; Robertson i sur. 2005.; Farrar i sur. 2006.), pripisuju pažljivom uklanjanju adenoma pri prvom probirnom pregledu.

9.2.1.3 Liječenje nepotpuno uklonjenog adenoma

Sigurnost i učinkovitost Smjernica ovisi o potpunom i sigurnom uklanjanju svih adenoma otkrivenih prilikom provedbe kolonoskopije.

Nepotpuno uklonjene, velike, ravne lezije predstavljaju visok rizik od karcinoma. Najmanje jedna četvrtina svih karcinoma, dijagnosticiranih unutar tri godine nakon kompletne kolonoskopije, razvije se na mjestu prethodne ekscizije (Pabby i sur. 2005.; Lieberman i sur. 2007.).

Zbrinjavanje velike, sesilne lezije uklonjene piecemeal resekcijom, opisano je u Poglavlju 8, Dijelu 8.3.6. Mjesto ekscizije treba ponovno pregledati nakon 2-3 mjeseca. Mala područja rezidualnog tkiva potom mogu biti zbrinuta endoskopski, s ponovnom provjerom na potpunost eradikacije lezije unutar tri mjeseca. Bojenje india tintom pomaže raspoznavanju mjesta ekscizije kod praćenja. Ukoliko je vidljiva ekstenzivna rezidualna lezija, moramo razmotriti kiruršku resekciju, ili alternativno, upućivanje kolonoskopičaru koji je posebno stručan u području napredne endoskopije. **(VI – B)**. **Prep 9.9**

9.2.2 Karakteristike adenoma otkrivenih pri prvom probirnom pregledu

9.2.2.1 Broj adenoma

Broj adenoma najdosljedniji je prediktor oktrivanja uznapredovale patologije ili karcinoma prilikom praćenja.

U meta-analizi nekoliko studija kolonoskopskog nadzora (Saini, Kim i Schoenfeld 2006.), bolesnici s 3 ili više adenoma pri prvom pregledu bili su u otprilike dvostruko povećanom riziku od uznapredovale neoplazije tijekom nadzora u usporedbi s bolesnicima sa samo 1-2 adenoma. Kod nedavne kombinirane analize (Martinez i sur. 2009.) koja je uključivala osam američkih studija s kombiniranom populacijom od 9167 muškaraca i žena s prethodno uklonjenim kolorektalnim adenomima, uznapredovali adenomi otkriveni su u okviru praćenja unutar 5 godina kod 12% (n = 1082), a karcinom kod 0.6% (n = 58). Postojao je visoko značajan linearan trend porasta učestalosti uznapredovale neoplazije (uznapredovali adenomi i karcinomi) s povećanim brojem otkrivenih pri prvom probirnom pregledu. U usporedbi s jednim adenomom uklonjenim pri prvom probirnom pregledu, rizik se povećavao dvostruko kod onih s 3-4 adenoma te četverostruko kod osoba s 5 ili više adenoma. Druga prospektivna studija koja nije bila uključena u gornju analizu, također je potvrdila ove rezultate (Cafferty i sur. 2007.).

Visoka stopa detekcije uznapredovalih neoplazija pri praćenju, nakon uklanjanja multiplih adenoma, može biti rezultatom više stope neotkrivenih adenoma i njihove veće uznapredovalosti (Cafferty i sur. 2007.).

9.2.2.2 Veličina adenoma

U nekim (Saini, Kim i Schoenfeld 2006.; Martinez i sur. 2009.), ali ne i svim opažajnim studijama, nađeno je da je (Van Stolk i sur. 1998.) veća veličina adenoma prediktor oktrivanja uznapredovalih adenoma u okviru praćenja. U nedavnom velikom američkom kombiniranom (puliranom-engl. pooled) istraživanju (Martinez i sur. 2009.), rizik se dvostruko povećavao za pojedince koji su imali barem jedan adenom veličine 10–<20mm i trostruko za veličinu ≥ 20 mm, u usporedbi s onima koji su imali adenome isključivo < 10 mm.

Jedan je razlog nedosljednog izvještavanja veličine adenoma kao rizičnog čimbenika za recidiv uznapredovalih adenoma da trenutne smjernice koriste 1 cm kao prijelomnu vrijednost za identifikaciju pacijenata pod povećanim rizikom. U mnogim studijama postoje manji intervali između pregleda u sklopu nadzora za takve pacijente smanjući rizik na taj način. Također postoje nepreciznosti endoskopkse procjene veličine adenoma, posebice oko praga od 1 cm (Morales i sur. 1996.; Schoen, Gerber i Marguiles 1997.) s čestim zaokruživanjem na 1 cm.

Preporučuje se da se sva mjerenja izvještavaju u mm. Kada je dostupna, valja koristiti veličinu koju je dao patolog. Ukoliko je nema, ili ukoliko je lezija fragmentirana, treba koristiti endoskopsku veličinu (vidi Pogl. 7, Prep. 7.8 i 7.9, Dio. 7.2.1, 7.6.2 i 7.6.3).

9.2.2.3 Histologija adenoma

Prisutnost tubulovilozne ili vilozne histologije kod adenoma uklonjenih pri prvom pregledu, nedosljedan je prediktor uznapredovale neoplazije pri sljedećoj kolonoskopiji u sklopu nadzora. Korelacija veličine i histologije adenoma znači da je učinke dvaju čimbenika teško razdvojiti (Lieberman i sur. 2008.). Nadalje, pogreške uzorkovanja kod malih biopsija i velikih lezija pogoršavaju teškoće te je interpretacija i klasifikacija histologije adenoma i podložna i sklona širokim razlikama među različitim promatračima (Constantini i sur. 2003.).

U meta-analizi i sustavnom pregledu (Saini, Kim i Schoenfeld 2006.) (čimbenika rizika pri prvom pregledu) za uznapredovale adenome, nije nađena značajna razlika između tubuloviloznih ili viloznih nasuprot tubularnim adenomima i bilo kojoj od pojedinih studija. Sljedeća prospektivna studija pronašla je povećan rizik od ponovne pojave viloznih adenoma u bolesnika kod kojih je vilozni adenom otkriven pri osnovnom pregledu (Cafferty i sur. 2007.). Međutim, u velikom američkom kombiniranom istraživanju (Martinez i sur. 2009.), snažna povezanost između osnovne vilozne histologije (uključujući tubuloviloznu i viloznu) nađena univarijantnom analizom gotovo je u potpunosti prigušena multivarijantnom analizom. Stoga, imajući u vidu da karakteristike adenoma, kao što su veličina i broj, predstavljaju mnogo snažnije prediktore razvoja uznapredovale patologije, i uzimajući u obzir nisku ponovljivost histološke klasifikacije, samu histologiju ne treba smatrati značajnim čimbenikom rizika za ponovnu pojavu neoplazije.

9.2.2.4. Gradus neoplazije[3]

Većina istraživanja uspoređuje rizik od kasnijeg razvoja uznapredovalih adenoma prema tome postoje li adenomi s displazijom visokog stupnja pri prvom pregledu. To odgovara neoplaziji visokog stupnja kako je opisano u Poglavlju 7, dijelu 7.3.2. i Tablici 7.1. Neka pojedinačna istraživanja (Bonithon-Kopp i sur. 2004.; Lieberman i sur. 2007.) otkrila su kako je rizik veći u pacijenata s displazijom visokog stupnja kod adenoma bilo koje veličine. Slični rezultati objavljeni su u jednoj meta-analizi (Saini, Kim i Schoenfeld 2006.) iako se ista sastojala od samo dva istraživanja koja su procjenjivala ulogu stupnja neoplazije. Međutim, nije potvrđena povezanost u velikom kombiniranom istraživanju gdje su se koristili pojedinačni podaci o neoplaziji iz 6 istraživanja, nakon prilagođavanja za nekoliko čimbenika rizika (Martinez i sur. 2009.). Stoga dostupni dokazi sugeriraju da neoplazija visokog stupnja možda nema neovisnu prediktivnu vrijednost detekcije uznapredovalih kolorektalnih adenoma i karcinoma te da nakon

[3] Vidi primjedbu u fusnoti 2 u ovome poglavlju (str. 276.)

uklanjanja malih adenoma s neoplazijom visokog stupnja nije povećan rizik od daljnjeg razvijanja uznapredovalih adenoma i karcinoma. S ovom interpretacijom dokaza valja biti oprezan budući da je neoplazija visokog stupnja prisutna u samo 1% adenoma manjih od 10 mm (Lieberman i sur. 2008.) pa je kod većine ispitivanja problem malih brojeva i nedostatka snažnih statističkih dokaza. Stoga je opravdano biti pragmatičan i odlučiti na lokalnoj razini treba li nadzor ponuditi pojedincima s malim (<10 mm) adenomima koji pokazuju neoplaziju visokog stupnja (**III – C**). **Prep 9.4.**.

9.2.2.5. Lokalizacija

Nekoliko istraživanja otkrilo je kako postojanje proksimalnog smještenog adenoma pri prvom probirnom pregledu znatno povećava rizik od kasnije uznapredovale neoplazije. Rizici su u pojedinačnim studijima varirali od 1,5 do 2,5 puta više nego kod adenoma smještenih samo u distalnom kolonu. (Baron i sur. 1995.; Laiyemo i sur. 2009.; Martinez i sur. 2009.).

Još uvijek nije jasno kako će otkrivanje proksimalno smještenih adenoma utjecati na Smjernice.

9.2.3. Karakteristike bolesnika

9.2.3.1. Dob i spol

U nekoliko istraživanja otkriveno je kako je starija dob povezana s povećanim rizikom od uznapredovale neoplazije (Yamaji i sur. 2004.; Martinez i sur. 2009.).

Moguće je da je rizik koji dolazi sa starijom dobi povezan s težim provođenjem preciznog pregleda. U kombinaciji s većom vjerojatnošću da će starije osobe imati uznapredovalu leziju, postoji veća mogućnost da se uznapredovala neoplazija neće otkriti tijekom pregleda u starijoj dobi.

Starija dob nije međutim indikacija za intenzivniji nadzor. U starijoj dobi kolonoskopija će vjerojatno biti manje uspješna i riskantnija. Nadalje, vrijeme tijekom kojeg smo ranije otkrili bolest (engl: *lead time*) za progresiju adenoma u karcinom je oko 10 do 20 godina, što je isto kao i preosječan životni vijek osobe koja ima 75 ili više godina, a što ukazuje na to da većina neće imati koristi od nadzora.

Muškarci su u nekim ispitivanjima pokazali umjereni faktor rizika (Martinez i sur. 2009.), no ne u svima (Yamaji i sur. 2004.). Ipak nije jasno kako će ovo otkriće utjecati na Smjernice.

9.2.3.2. Obiteljska anamneza

Nekoliko ispitivanja pokazalo je kako je prevalencija adenoma pri prvoj kolonoskopiji povećana u bolesnika s obiteljskom anamnezom kolorektalnog karcinoma (Bonelli i sur. 1988.; Cannon-Albright i sur. 1988.; Pariente i sur. 1998.; Lieberman i sur. 2000.). Ostala ispitivanja pretpostavila su da bolesnici s obiteljskom anamnezom također imaju povećan rizik od uznapredovalih multiplih adenoma (Neklason i sur. 2008.; Wark i sur. 2009.).

Američko nacionalno istraživanje polipa *US National Polyp Studay* (Zauber i sur. 1999.) otkrilo je, kako se kasniji rizik od razvitka uznapredovalih adenoma u osoba na kojima se provodi nadzor, povećao kod ljudi ≥60 godina kojima je jedan roditelj bolovao od kolorektalnog karcinoma. Ovi podaci su objavljeni samo u obliku sažetka. Jedno drugo istraživanje (Nusko i sur. 2001.) otkrilo je kako postojanje roditelja s anamnezom kolorektalnog karcinoma predstavlja povećani rizik, no ovo se temelji na malim brojevima (ispitanika?), a ostala ispitivanja nisu potvrdila ovo otkriće. Na stope oktrivanja uznapredovalih adenoma kod 1287 sudionika ispitivanja uzimanja vlakna pšeničnih mekinja nije utjecalo uključivanje obiteljske anamneze u multivarijantni model, nakon prilagodbe značajki adenoma pri prvom probirnom pregledu (Martinez i sur. 2001.). Slično tome, u američkom kombiniranom istraživanju, obiteljska anamneza nije utjecala na rizik od razvitka uznapredovale neoplazije tijekom nadzora (Martinez i sur. 2009.).

Stoga ne postoje dosljedni dokazi koji bi upućivali na to da nadzor adenoma u bolesnika s obiteljskom anamnezom kolorektalnog karcinoma treba biti drukčiji, osim ako postoji sumnja da isti imaju dominantno nasljedna stanja (**III – B**). **Pre 9.13.**

9.3. Rizične skupine i intervali nadzora

Preporuke nekoliko europskih zemalja i SAD-a utvrđuju tri rizične skupine za razvitak kolorektalnih karcinoma i adenoma na temelju broja i značajki adenoma otkrivenih pri prvoj kolonoskopiji (Hoff i sur. 1996.; Atkin i Saunders 2002.; Bjork i sur. 2003.; Winawer i sur. 2006.; Schmiegel i sur. 2008.) : niska, srednja i visoka. Podjela bolesnika s adenomima i prilagođavanje intervala između pregleda može teoretski smanjiti broj nepotrebnih postupaka pa time teret i troškove, kao i stopu komplikacija povezanu s nadzorom adnoma, istovremeno štiteći one s najvećim rizikom (vidi sliku 1 i dijelove 9.3.1. – 3.,) 9.4. i 9.5.).

Preporuke za nadzorne intervale temelje se ponajprije na ranim studijama i kohortnim istraživanjima. Zbog visoke stope ponovne pojave adenoma unutar 3 godine nakon prve kolonoskopije s polipektomijom, prije se običavalo provoditi vrlo česte preglede (čak svake godine) (Ransohoff, Landg i Kuo 1991.). Američko nacionalno istraživanje polipa *US National Polyp Studay* (Winawer i sur. 1993.) bila je randomizirana usporedba dvaju različitih intervala nadzora u 1418 bolesnika s novootkrivenim aenomima koji su uklonjeni tijekom kolonoskopije. U ovom istraživanju kumulativna stopa oktrivanja uznapredovalih adenoma ili raka bila je 3% u 3 godine, bez obzira na to je li provedena 1 ili 2 pretrage u razdoblju od 3 godine. Studija praćenja adenoma Funen *Funen Adenoma Follow-up Study* (Kronborg i sur. 2006.) bila je još jedna randomizirana usporedba intervala nadzora. Ovo istraživanje je otkrilo da je incidencija uznapredovale neoplazije bila veća kod bolesnika kojima su pretrage napravljene u 4 nego kod onih u 2 godine (8,6% vs. 5,2%), iako nije bilo znatne razlike. Autori su ipak zaključili kako je općenito dulji interval opravdao manji broj pregleda više od 50% i vjerojatno smanjenje komplikacija.

Rezultati su pokazali da bi prvu kontrolnu kolonoskopiju valjalo odgoditi za barem 3 godine po prvoj polipektomiji u većine bolesnika s adenomima. Ipak, podaci iz ovih istraživanja ne isključuju mogućnost da znatno dulji intervali većini bolesnika mogu ponuditi odgovarajuću zaštitu.

Dugoročna studija praćenja bolesnika bolnice St. Mark's Hospital (Atkin, Morson i Cuzick 1992.) pokazala je kako je dio bolesnika s adenomima imao nizak rizik od razvitka kolorektalnog karcinoma i da možda neće trebati nadzor. Suprotno tome, nedavna istraživanja (Martinez i sur. 2009.) pokazala su da trogodišnji probir možda neće biti primjeren kako bi zaštitio mali dio bolesnika kod kojih postoji visok rizik od nastanka uznapredovalih adenoma i karcinoma.

9.3.1. Skupine niskog rizika

Pet istraživanja bolesnika podvrgnutih kolonoskopijama tijekom praćenja (Van Stolk i sur. 1998.; Zauber i sur. 1999.; Noshirwani i sur. 2000.; Martinez i sur. 2001.; Lieberman i sur. 2007.) identificiralo je skupinu niskog rizika. Sva su ispitivanja osim jednog (Martinez i sur. 2001.) potvrdila kako postojanje samo 1-2 adenoma predstavlja rizik od kasnijih uznapredovalih adenoma, no nisu se slagala po pitanju važnosti veličine i histologije istih. Kao što je opisano u dijelu 9.2.2.3., veličina i histologija su u korelaciji i teško je razdvojiti učinke svake od tih dviju varijabli.

Studija praćenja kolonoskopskog probira Ministarstva ratnih veterana u SAD-u *Veteran Affairs colonoscopy screening follow-up study* (Lieberman i sur. 2007.) bila je jedino istraživanje koje je usporedilo rizik kod osoba s adenomima niskog rizika i kod onih kojima nije detektirana neoplazija. Istraživanje je otkrilo da se kumulativni rizik oktrivanja uznapredovale neoplazije pri kolonoskopiji provedenoj unutar 5 godina kod osoba s 1-2 mala tubularna adenoma ne razlikuje znatno od onih kojima nije detekterina neoplazija. Istraživanje nije uspjelo uočiti bilo kakvu eventualnu razliku jer je u skupini u kojoj nije bilo neoplazije bio slab odaziv.

Kod bolesnika kojima su sigmoidoskopijom uklonjeni adenomi u distalnom sigmoidnom kolonu i rektumu ispitivan je dugoročan rizik od razvitka kolorektalnog karcinoma. Nije uočena povećana incidencija karcinoma za razliku od opće populacije od 751 stanovnika Grada Rochester u Minnesoti, nakon uklanjanja malih (≤10 mm) kolorektalnih polipa (spencer i sur. 1984.), od kojih većina nije poslana na histolološku analizu. Slično istraživanje u bolnici St. Mark's (Atkin, Morson i Cuzick 1992.), gdje su sve uklonjene lezije poslane na histološki pregled, otkrilo je kako bolesnici kojima su iz distalnog sigmoidnog kolona ili rektuma uklonjeni samo mali (<10 mm) tubularni adenomi nisu imali dugoročan povećani rizik od razvitka karcinoma kolona u usporedbi s općom populacijom. Rizik od karcinoma rektuma znatno se smanjio u usporedbi s populacijom koja nije bila pregledana.

Američko nacionalno istraživanje polipa *US National Polyp Studay* otkrilo je kako je kumulativni rizik kolorektalnog karcinoma 6 godina po prvom kolonoskopskom uklanjanju adenoma bio 75% niži nego kod američke populacije (Winawer i sur. 1993.). Ovo istraživanje identificiralo je skupinu višeg rizika koja je uključivala bolesnike s višestrukim (≥3) ili većim adenomima (Weston i Campbell 1995.), i dalje naglašavajući nizak rizik kod onih s 1-2 mala adenoma.

Stoga se čini, bez obzira je li ishod uznapredovali adenom ili karcinom, kako je kod bolesnika s jednim do dva mala adenoma budući rizik nizak, bez obzira uzima li se u obzir histologija.

Korist od nadzorne kolonoskopije po svoj prilici bit će mala kod bolesnika s 1-2 mala adenoma i vjerojatno ekonomski neisplativa (Ransohoff, Lang i Kuo 1991.). Za ovu skupinu dajemo preporuku rutinskog probira (**III –A**). **Pre 9.3.** Neki programi možda će željeti u skupinu srednjeg rizika uključiti male (<10 mm) adenome s viloznom komponentom ili s neoplazijom visokog stupnja, iako su postojeći dokazi ograničeni i nedosljedni (vidi dio 9.2.2.3.) (**III – C**). **Pre 9.4.**

9.3.2. Skupine srednjeg rizika

Dosljedno se potvrđuje da su bolesnici s 3 ili više adenoma grupa većeg rizika za razvitak uznapredovalih adenoma i karcinoma, osobito ako je jedan od adenoma velik (≥ 10 mm) (Noshirwani i sur. 2000.; Martinez i sur. 2009.).

U američkom nacionalnom istraživanju polipa *US National Polyp Studay* (Winawer i sur. 1993.) 9% bolesnika s 3 ili više adenoma i 5% onih s velikim adenomima uklonjenima pri prvom probirnom pregledu, razvilo je uznapredovali adenom do prvog pregleda u sklopu praćenja pregleda, u usporedbi sa samo 1% onih s jednim adenomom. Analiza 697 bolesnika u Registru za adenome zaklade klinike u Clevelandu Cleveland *Clinic Foundation Adenoma Registry* (Noshirwani i sur. 2000.) pokazala je kako se u usporedbi s 1-2 mala adenoma, rizik povećava peterostruko po uklanjanju višestrukih (4 ili više) malih adenoma i deseterostruko po uklanjanju višestrukih adenoma od kojih je barem jedan veći od 10 mm. U kombiniranom istraživanju, prisutnost 3-4 adenoma ili jednog adenoma veličine ≥10 mm bilo je povezano s otprilike dvostrukim povećanim rizikom od uznapredovalih adenoma i karcinoma (Martinez i sur. 2009.).

Provedena su dva ispitivanja dugoročnog rizika od kolorektalnog karcinoma po uklanjanju velikih distalnih kolorektalnih lezija. Rizik je povećan trostruko (u usporedbi s općom populacijom) kod stanovnika grada Rochestera u Minnesoti kojima su uklonjene velike lezije (≥10 mm i većinom adenomi) (Lotfi i sur. 1986.). Za razliku od toga, u ispitivanju provedenom u bolnici St Mark's Hospital (Atkin, Morson i Cuzick 1992.), rizik od karcinoma kolona povećao se četverostruko po uklanjanju velikih (≥10 mm) distalnih adenoma ili onih s viloznom komponentom i sedmerostruko, ukoliko je bilo prisutno više multiplih adenoma.

Stoga prisutnost 3 ili više adenoma ili adenoma ≥10 mm nosi povećani rizik od uznapredovalih adenoma ili karcinoma i sugerira opravdan kolonoskopski nadzor **(III –A).** Rezultati Američkog naciomalnog istraživanja polipa *US National Polyp Study* (Winawer i sur. 1993.) pokazuju kako je trogodišnji interval do prve kolonoskopije u sklopu praćenja prikladan za većinu bolesnika u ovoj skupini (**II – A**). **Pre 9.4.**

Postoji malo podataka o intervalima nakon prvog pregleda (vidi dio 9.4.)

9.3.3. Skupine visokog rizika

Nedavna istraživanja su pokazala kako kod jednog dijela bolesnika još uvijek postoji povećan rizik od razvitka neoplazije bez obzira na trogodišnji nadzor. U kombiniranom američkom istraživanju (Martinez i sur. 2009.), prisutnost 5 ili više adenoma nosi četverostruki povećani rizik, a postojanje jednog adenoma veličine ≥20 mm nosi trostruki povećani rizik. Neuočene

lezije i lezije koje nisu u potpunosti uklonjene, mogu biti objašnjenje za visoku stopu oktrivanja uznapredovale neoplazije (Pabby i sur. 2005.; Robertson i sur. 2005.; Farrar i sur. 2006.; lieberman i sur. 2007.).

Iako nisu u potpunosti dosljedni, ovi podaci sugeriraju da ponovna kontrolna kolonoskopija nakon 12 mjeseci može biti opravdana kod osoba kojima je pri jednoj kolonoskopiji otkriveno 5 ili više adenoma ili jedan adenom veličine 20 mm ili veći. Ti pacijenti zahtijevaju pažljivu kolonoskopiju u sklopu praćenja zbog značajnog rizika od neuočenih adenoma s visokim malignim potencijalom **(III - B).** [Pre 9.5.]

Cilj jedne kolonoskopije u ranoj fazi praćenja u ovoj grupi je ukloniti sinkrone lezije koje nisu uočene pri pregledu tijekom kojeg je uklonjeno ≥ 5 adenoma ili barem jedan adenom veličine ≥20 mm. Ovaj pregled kompletnom kolonoskopijom valja razlikovati od nadzornih pregleda mjesta na kojem je učinjena polipektomija, a koji se provode nakon piecemal uklanjanja nazubljenih lezija (vidi 9.2.13.).

9.4. Prilagodba nadzora tijekom praćenja

9.4.1. Značenje normalnog kolonoskopskog nadzora

Khoury i sur. (1996.) proveli su retrospektivni pregled 389 bolesnika podvrgnutih kontrolnoj kolonoskopiji u jednogodišnjem intervalu po resekciji kolorektalnog karcinoma. Stopa oktrivanja adenoma u sklopu praćenja bila je 10% ako je prethodna kolonoskopija bila negativna, a 40% ako je prethodna kolonoskopija bila pozitivna. Ukoliko su pri prijašnjem pregledu otkriveni multipli adenomi, 70% kolonoskopija bilo je pozitivno. U jednom drugom istraživanju (Blumberg i sur. 2000.), normalna kontrolna kolonoskopija bila je povezana s nižom incidencijom kasnijih adenoma pri sljedećoj kolonoskopiji u usporedbi s onom s otkrivenim adenomima (15% vs. 40%).

Niti jedno istraživanje do sada nije Smjernicama dalo informacije o dokazima o stupnju zaštite koji pruža jedan negativan pregled u sklopu praćenja kod bolesnika s adenomima srednjeg ili visokog rizika pri prvom probirnom pregledu. Jedno istraživanje (Wegener, Borsch i Schmidt 1986.) je pokazalo da negativan nalaz pri prvom pregledu u sklopu praćenja bolesnika s višestrukim adenomima, inicijalno ne dopušta kasniji razvoj novih adenoma. Sve dok ne postoje dostupni podaci koji pokazuju suprotno, mora se pretpostaviti kako bolesnici u skupinama srednjeg ili visokog rizika nose povećani rizik unatoč jednom negativnom pregledu u sklopu praćenja. Nakon dva uzastopna negativna pregleda može postojati veća sigurnost da adenomi nisu uočeni i da je stoga smanjen kasniji rizik.

Uzevši u obzir ograničene dostupne dokaze, preporučamo povećati interval nakon prve negativne kolonoskopije nadzora na pet godina u skupini srednjeg rizika **(V – C)**. Za visokorizičnu skupinu preporučamo proširiti interval na 2 godine nakon dvije uzastopne negativne kolonoskopije nadzora **(V – C).**

Nakon dvije kompletne negativne kolonoskopije nadzora pretpostavljamo da bolesnici u skupini srednjeg rizika vjerojatno imaju manji rizik i nadzor se može prekinuti. **(VI – C).** [Pre 9.4.9.5.]

U nedostatku dokaza o sigurnosti prekidanja nadzora u skupini visokog rizika, preporučamo nastavljanje nadzora u ovoj skupini, uzimajući u obzir pitanja koja su razmotrena u sljedećem dijelu **(VI – C)**. **Pre 9.5.**

9.4.2. Prestanak nadzora

Rizici i koristi nadzora adenoma moraju biti uravnoteženi u svim dobnim skupinama, osobito kod bolesnika sa značajnim komorbiditetom. Odluka da se svaki kolonoskopski pregled provede tijekom praćenja treba ovisiti ne samo o broju i tipu adenoma, već i o bolesnikovoj dobi i željama te prisutnosti značajnog komorbiditeta. Stoga, prije odaziva na svaki od pregleda valja utvrditi status bolesnika (**VI – A**). **Pre 9.10.,9.11.**

Po prekidu nadzora, pojedince odgovarajuće dobi valja vratiti u populacijski program ranog otkrivanja karcinoma **(VI – C)**. **Pre 9.12.**

Dob u kojoj se prekida nadzor obično je 75 godina, no ovo bi također trebalo ovisiti o bolesnikovim željama, komorbiditetu i nalazima dobivenim prilikom nadzornih pregleda **(VI – A)**. **Pre 9.11.** Starijim pacijetima valjalo bi priopćiti kako je adenomima potrebno mnogo godina da postanu maligni, a novootkriveni adenomi vjerojatno će ostati benigni tijekom ostatka životnog vijeka većine ljudi koji su stariji od 75 godina. Ovo ne bi trebalo spriječiti daljnji nadzor kod zdravog i motiviranog pojedinca s tendencijom razvoja višestrukih ili uznapredovalih adenoma pri praćenju.

9.4.3. Pojava simptoma između nadzornih pregleda

Nove simptome valja procijenjivati imajući u vidu da nedavna kolonoskopija smanjuje mogućnost nastanka uznapredovalih adenoma i karcinom, ali rizik sasvim ne otklanja (Winawer i sur. 1993.; Rex i sur. 1997.b:; Brenner i sur. 2006.; Singh i sur. 2006.; Baxter i sur. 2009.; Martinez i sur. 2009.) **(III – A**). **Pre 9.14.**

9.4.4. Uloga testiranja fekalnog okultnog krvarenja

Potencijalna korist od dodatnih kolonoskopskih pregleda s testiranjem na okultno krvarenje u stolici smatra se premalom da bi opravdala dvostruko testiranje; stoga se preporuča prekinuti testiranje na okultno krvarenje u stolici u pojedinaca koji su podvrgnuti nadzoru (**VI – C**). **Pre 9.15.**

9.5. Smjernice za kolonoskopski nadzor nakon uklanjanja drugih kolorektalnih lezija

9.5.1. Lokalno uklonjeni pT1 karcinomi

Dva su razloga za provođenje kolonoskopskog nadzora nakon lokalnog uklanjanja karcinoma niskog rizika pT1. Jedan je pregledati ostali dio kolona i rektuma kako bi se otkrila pojava intraluminalnih tvorbi; drugi je otkriti metakroni karcinom ili adenome (Rex i sur. 2006.).

Polipoidni karcinomi su po svojoj prirodi lezije visokog rizika. Smatra se kako je karcinom u potpunosti uklonjen, a sijelo ponovno pregledano na način kako je opisano u Poglavlju 8., dijelu 8.4.

Ovakav pristup također se treba odnositi na lokalno uklonjene karcinome pT1 koji su otkriveni tijelom nadzornih pregleda u bilo kojoj rizičnoj skupini.

9.5.2. Nazubljeni adenomi

U svrhu nadzora, nazubljene adenome (tj. tradicionalni nazubljeni adenomi i miješani polipi s barem jednom adenomatoznom komponentom; vidi Poglavlje 7, dio 7.2.4.4. i 7.2.4.5.) valja tretirati kao bilo koje druge adenome; ne postoje podaci koji bi sugerirali da su potrebni nadzorni intervali drukčiji od onih na Slici 1 (**VI – C**). **Pre 9.17.**

9.5.3. Hiperplastični polipi i druge neneoplastične nazubljene lezije

Postoje dokazi da bolesnici kod kojih su otkriveni samo mali, distalno smješteni hiperplastični polipi ne predstavljaju povećan rizik od kolorektalnog karcinoma. Tim bolesnicima stoga valja ponuditi rutinski probir (**III – A**). **Pre 9.18.**

Novije publikacije koje se bave hiperplastičnim polipima i ostalim nazubljenim neneoplastičnim lezijama, ograničene su metodološkim pitanjima kao što su mali broj uzoraka i dijagnostička točnost (vidi također Poglavlje 7., dio 7.1. i 7.2.4.). Stoga iste onemogućuju analizu rizika podijeljenu prema veličini i lokalizaciji ovih lezija (Imperiale i sur. 2008.; Li i sur. 2009.; Schreiner, Weiss i Liebermann 2010.).

Bolesnici kojima je otkriven velik hiperplastičan polip ili ostale neneoplastične nazubljene lezije bilo gdje u kolonu ili višestruke lezije ovih tipova smještene proksimalno od kolona mogu imati povećan rizik, no ne postoje dostupni podaci koji bi ukazali na prikladne intervale nadzora (**VI – B**). **Pre 9.19.**

Burt i Jass (2000.) opisali su hiperplastičnu polipozu za klasifikaciju tumora SZO-a kao:

- Barem 5 histološki dijagnosticiranih hiperplastičnih polipa smještenih proksimalno od sigmoidnog kolona, od kojih su 2 u promjeru veća od 10 mm ili
- Bilo koji broj hiperplastičnih polipa smještenih proksimalno od sigmoidnog kolona kod osobe kojoj rođak u prvom koljenu ima hiperplastičnu polipozu ili
- Više od 30 hiperplastičnih polipa bilo koje veličine distribuiranih po kolonu.

Istraživanja su utvrdila da povećani rizik od pojave kolorektalnog karcinoma kod bolesnika s hiperplastičnom polipozom nije tako strogo određen poput kriterija SZO-a (Hyman, Anderson i Blasyk 2004.; Boparai i sur. 2010.). Dostupni podaci nisu dovoljni za informaciju o odgovarajućim intervalima nadzora u ovoj skupini (**III – B**). **Pre 9.19.**

9.6. Oportuni troškovi

Nadzorne kolonoskopije troše znatna sredstva za endoskopiju pa to može onemogućiti zemlju da održi prihvatljivo vrijeme čekanja za ostale bolesnike. Ovo može nepovoljno utjecati na uslugu koja se pruža bolesnicima sa simptomima i naštetiti ugledu probira. Stoga zemlja može, kao rezultat ograničenih sredstava za endoskopiju, odabrati usvajanje smjernica za nadzor, no samo za visokorizičnu skupinu sve dok ne stvori sposobnost za usvajanje kompletnih smjernica. Ovako predložena stratifikacija rizika, kao i većina drugih smjernica za praćenje, omogućava zemlji da usvoji ono za što ima sredstva (vidi dio 9.7.).

9.7. Standardi kvalitete i mjerljivi ishodi

Cilj ovog poglavlja o kolonoskopskom praćenju je odrediti minimalne uvjete za zaštitu pojedinaca kojima su pri probiru otkriveni adenomi kako kasnije ne bi razvili kolorektalni karcinom, stanje povezano sa značajnim mortalitetom. Stupanj zaštite ovisi o kvaliteti kolonoskopskih pregleda i odgovarajućoj učestalosti nadzornih kolonoskopija. Podaci o utjecaju povećanih intervala između pregleda su ograničeni; ipak, ove se smjernice temelje na najboljim raspoloživim dokazima.

Svaki program ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma trebao bi imati politiku o nadzoru. Ista, nadzor može ograničiti na visokorizičnu skupinu, ukoliko nisu dostupna dostatna sredstva koja bi uključila osobe niskog rizika (vidi dio 9.6.) (**VI – B**). **Pre 9.20.**

Odgovornost programskog vodstva da osigura kvalitetu usluga probira obuhvaća osiguranje kvalitete nadzora. Za nadzor vrijede ista načela, metode i standardi osiguranja kvalitete koji su objašnjeni na drugim mjestima u prvom izdanju Europskih smjernica (**VI – B**). **Pre 9.21.**

9.7.1. Pridržavanje preporuka smjernica

Pridržavanjem Smjernica o nadzoru EU-a bolesnike bi se trebalo zaštiti od pregleda niske kvalitete i neodgovarajuće učestalih ili neučestalih pregleda. Postavljanje ciljeva utemeljenih na Smjernicama, kontrola učinka, djelovanje na rezultate acting on the results trebalo bi pomoći, između ostalog, na smanjenje stopa neotkrivenih važnih lezija pri prvom pregledu. Time će se vjerojatno izbjeći pogrešna klasifikacija rizika i na taj način poboljšati rezultati nadzora.

Pridržavanje Smjernica stoga valja kontrolirati (**VI – A**). **Pre 9.22.**

Mjerljivi ishodi:

- Postotak osoba podvrgnutih probiru ili već pod nadzorom, koje su programom smještene u odgovarajuće rizične skupine i udio osoba dodijeljenih svakoj rizičnoj skupini koje ispunjavaju kriterije Smjernica za tu skupinu

- U svakoj rizičnoj skupini, postotak u kojoj se dodijeljeni interval slaže s intervaalom preporučenim od strane Smjernica. [4]

[4] Ne primjenjuje se na kategoriju niskog rizika jer se niskorizičnim osobama prema Smjernicama EU-a preporuča povratak u probir.

Bolesnikov izbor i kliničke faktore valja ukloniti iz nazivnika. Gore navedene podatke valja podijeliti i analizirati po odgovarajućim podskupinama kao što su dob, spol i regija.

9.7.2. Pravovremenost postupaka nadzora

Program bi trebao kontrolirati odvijaju li se preporučeni postupci nadzora i poduzimaju li se oni na vrijeme.

Stoga faze nadzora valja dokumentirati, a rezultati trebaju biti dostupni kako bi se osigurala kvaliteta (**VI – A**). **Pre 9.23.**

Mjerljivi ishodi:

- Postotak izvedenih postupaka
- Koliko je posto izvedenih postupaka obavljeno unutar 6 mjeseci od zadanog termina

Bolesnikov izbor i kliničke faktore valja ukloniti iz nazivnika.

Gore navedene podatke valja podijeliti i analizirati po odgovarajućim podskupinama kao što su kategorija rizika, dobna skupina, spol i regija.

9.7.3. Incidentni karcinomi

Pojava kolorektalnog karcinoma kod bilo koje osobe kojoj su pri prethodnom pregledu otkriveni adenomi ili karcinomi pT1 glavni je mjerljivi ishod bilo kojeg programa ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma (**VI – B**). **Pre 9.24.**

Prikupljanje ovih informacija zahtijevat će povezivanje podataka o pojavi karcinoma kod ciljne populacije s anamnezama probira i nadzora svih osoba koje sudjeluju u navedenim programima.

Gore navedene podatke valja podijeliti i analizirati po odgovarajućim podskupinama kao što su kategorija rizika, dobna skupina, spol i regija.

Podatke valja također dodatno podijeliti u: karcinome otkrivene pri probirnim pegledima; karcinome dijagnosticirane u intervalima između zakazanih probirnih pregleda i karcinome dijagnosticirane nakon prekida nadzora (karcinomi otkriveni nakon praćenja) koji mogu ukazati na to je li sigurno prekinuti nadzor kod pojedinog bolesnika.

Mjerljivi ishodi u podskupinama osoba s anamnezom adenoma ili karcinoma pT1 otkrivenih tijekom probira ili nadzora:

- Stopa karcinoma otkrivenih pri nadzornom pregledu (karcinomi otkriveni nadzorom).
- Stopa karcinoma dijagnosticiranih prije dogovorenog nadzornog pregleda (karcinomi otkriveni u intervalu između nadzornih pregleda).
- Stope karcinoma dijagnosticiranih nakon prestanka nadzora i intervala do postavljanja dijagnoze kacinoma (karcinomi otkriveni nakon praćenja).

9.8 Literatura

Alberts DS, Martinez ME, Hess LM, Einspahr JG, Green SB, Bhattacharyya AK, Guillen J, Krutzsch M, Batta AK, Salen G, Fales L, Koonce K, Parish D, Clouser M, Roe D & Lance P (2005), Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence, J.Natl.Cancer Inst., vol. 97, no. 11, pp. 846-853.

Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, Guillen-Rodriguez JM, Marshall JR, van Leeuwen JB, Reid ME, Ritenbaugh C, Vargas PA, Bhattacharyya AB, Earnest DL & Sampliner RE (2000), Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network, N.Engl.J.Med., vol. 342, no. 16, pp. 1156-1162.

Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, Zavoral M, Lechuga MJ, Gerletti P, Tang J, Rosenstein RB, Macdonald K, Bhadra P, Fowler R, Wittes J, Zauber AG, Solomon SD & Levin B (2006), Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps, N.Engl.J.Med., vol. 355, no. 9, pp. 885-895.

Atkin WS, Morson BC & Cuzick J (1992), Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas, N.Engl.J.Med., vol. 326, no. 10, pp. 658-662.

Atkin WS & Saunders BP (2002), Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps, Gut, vol. 51 Suppl 5, p. V6-V9.

Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, Keown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein R, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Beach M, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Greenberg ER, Mandel JS, Marcon N, Mott LA, Pearson L, Saibil F & Van Stolk RU (2003), A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas, N.Engl.J.Med., vol. 348, no. 10, pp. 891-899.

Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanas A, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Loftus S & Morton DG (2006), A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas, Gastroenterology, vol. 131, no. 6, pp. 1674-1682.

Baron JA, Tosteson TD, Wargovich MJ, Sandler R, Mandel J, Bond J, Haile R, Summers R, van SR, Rothstein R & . (1995), Calcium supplementation and rectal mucosal proliferation: a randomized controlled trial, J.Natl.Cancer Inst., vol. 87, no. 17, pp. 1303-1307.

Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR & Rabeneck L (2009), Association of colonoscopy and death from colorectal cancer, Ann.Intern.Med., vol. 150, no. 1, pp. 1-8.

Bensen S, Mott LA, Dain B, Rothstein R & Baron J (1999), The colonoscopic miss rate and true one-year recurrence of colorectal neoplastic polyps. Polyp Prevention Study Group, Am J Gastroenterol., vol. 94, no. 1, pp. 194-199.

Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, Tang J, Rosenstein RB, Wittes J, Corle D, Hess TM, Woloj GM, Boisserie F, Anderson WF, Viner JL, Bagheri D, Burn J, Chung DC, Dewar T, Foley TR,Hoffman N, Macrae F, Pruitt RE, Saltzman JR, Salzberg B, Sylwestrowicz T, Gordon GB & Hawk ET (2006), Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas, N.Engl.J.Med., vol. 355, no. 9, pp. 873-884.
Bjork J, Borjesson L, Hertervig E, Lindmark G & Ost A (2003), [Sporadic colorectal polyps. Updated guidelines for endoscopic surveillance], Lakartidningen, vol. 100, no. 34, pp. 2584-8, 2590.

Blumberg D, Opelka FG, Hicks TC, Timmcke AE & Beck DE (2000), Significance of a normal surveillance colonoscopy in patients with a history of adenomatous polyps, Dis.Colon Rectum, vol. 43, no. 8, pp. 1084-1091.

Bonelli L, Martines H, Conio M, Bruzzi P & Aste H (1988), Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study, Int.J.Cancer, vol. 41, no. 4, pp. 513-517.

Bonithon-Kopp C, Piard F, Fenger C, Cabeza E, O'Morain C, Kronborg O & Faivre J (2004), Colorectal adenoma characteristics as predictors of recurrence, Dis.Colon Rectum, vol. 47, no. 3, pp. 323-333.

Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, van LM, van Noesel CJ, Houben M, Cats A, van Hest LP, Fockens P & Dekker E (2010), Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study, Gut, vol. 59, no. 8, pp. 1094-1100.

Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Sturmer T & Hoffmeister M (2006), Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated?, Gut, vol. 55, no. 8, pp. 1145-1150.

Bressler B, Paszat LF, Vinden C, Li C, He J & Rabeneck L (2004), Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: a population-based analysis, Gastroenterology, vol. 127, no. 2, pp. 452-456.

Burt R & Jass J (2000), Hyperplastic Polyposis, in World Health Organisation classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the digestive system, IARC Press, Lyon, pp. 135-136.

Cafferty FH, Wong JM, Yen AM, Duffy SW, Atkin WS & Chen TH (2007), Findings at follow-up endoscopies in subjects with suspected colorectal abnormalities: effects of baseline findings and time to follow-up, Cancer J, vol. 13, no. 4, pp. 263-270.

Cannon-Albright LA, Skolnick MH, Bishop DT, Lee RG & Burt RW (1988), Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers, N.Engl.J.Med., vol. 319, no. 9, pp. 533-537.

Chu DZ, Chansky K, Alberts DS, Meyskens FL, Jr., Fenoglio-Preiser CM, Rivkin SE, Mills GM, Giguere JK, Goodman GE, Abbruzzese JL & Lippman SM (2003), Adenoma recurrences after resection of colorectal carcinoma: results from the Southwest Oncology Group 9041 calcium chemoprevention pilot study, Ann.Surg.Oncol, vol. 10, no. 8, pp. 870-875.

Costantini M, Sciallero S, Giannini A, Gatteschi B, Rinaldi P, Lanzanova G, Bonelli L, Casetti T, Bertinelli E, Giuliani O, Castiglione G, Mantellini P, Naldoni C & Bruzzi P (2003), Interobserver agreement in the histologic diagnosis of colorectal polyps. the experience of the multicenter adenoma colorectal study (SMAC), J Clin Epidemiol, vol. 56, no. 3, pp. 209-214.
Di Gregorio C, Benatti P, Losi L, Roncucci L, Rossi G, Ponti G, Marino M, Pedroni M, Scarselli A, Roncari B & Ponz de LM (2005), Incidence and survival of patients with Dukes' A (stages T1 and T2) colorectal carcinoma: a 15-year population-based study, Int J Colorectal Dis, vol. 20, no. 2, pp. 147-154.

Eide TJ (1986), Risk of colorectal cancer in adenoma-bearing individuals within a defined population, Int.J.Cancer, vol. 38, no. 2, pp. 173-176.

Farrar WD, Sawhney MS, Nelson DB, Lederle FA & Bond JH (2006), Colorectal cancers found after a complete colonoscopy, Clin.Gastroenterol.Hepatol., vol. 4, no. 10, pp. 1259-1264.

Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH, Jr., Beck GJ, Bond JH, Colacchio TA, Coller JA, Frankl HD, Haile RW & . (1994), A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group, N.Engl.J.Med., vol. 331, no. 3, pp. 141-147.

Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, Sautereau D, Boustiere C, Grimaud JC, Barthelemy C, See J, Serraj I, D'halluin PN, Branger B & Ponchon T (2008), Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies, Endoscopy, vol. 40, no. 4, pp. 284-290.

Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, McGee D & Garewal H (1990), Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy, J.Natl.Cancer Inst., vol. 82, no. 22, pp. 1769-1772.

Hoff G, Sauar J, Hofstad B & Vatn MH (1996), The Norwegian guidelines for surveillance after polypectomy: 10-year intervals, Scand.J.Gastroenterol., vol. 31, no. 9, pp. 834-836.

Hyman NH, Anderson P & Blasyk H (2004), Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer, Dis Colon Rectum, vol. 47, no. 12, pp. 2101-2104.

Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD & Ransohoff DF (2008), Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy, N.Engl.J Med., vol. 359, no. 12, pp. 1218-1224.

Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD & Ransohoff DF (2000), Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings, N.Engl.J.Med., vol. 343, no. 3, pp. 169-174.

Khoury DA, Opelka FG, Beck DE, Hicks TC, Timmcke AE & Gathright JB, Jr. (1996), Colon surveillance after colorectal cancer surgery, Dis.Colon Rectum, vol. 39, no. 3, pp. 252-256.

Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C & Rasmussen M (2006), Three randomized long-term surveillance trials in patients with sporadic colorectal adenomas, Scand.J.Gastroenterol., vol. 41, no. 6, pp. 737-743.

Laiyemo AO, Pinsky PF, Marcus PM, Lanza E, Cross AJ, Schatzkin A & Schoen RE (2009), Utilization and yield of surveillance colonoscopy in the continued follow-up study of the polyp prevention trial, Clin.Gastroenterol.Hepatol., vol. 7, no. 5, pp. 562-567.

Li D, Jin C, McCulloch C, Kakar S, Berger BM, Imperiale TF & Terdiman JP (2009), Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia, Am J Gastroenterol., vol. 104, no. 3, pp. 695-702.

Lieberman D, Moravec M, Holub J, Michaels L & Eisen G (2008), Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography, Gastroenterology, vol. 135, no. 4, pp. 1100-1105.

Lieberman DA, Holub J, Eisen G, Kraemer D & Morris CD (2005), Utilization of colonoscopy in the United States: results from a national consortium, Gastrointest.Endosc., vol. 62, no. 6, pp. 875-883.

Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H & Chejfec G (2000), Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380, N.Engl.J.Med., vol. 343, no. 3, pp. 162-168.

Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, Schnell TG, Chejfec G, Campbell DR, Kidao J, Bond JH, Nelson DB, Triadafilopoulos G, Ramirez FC, Collins JF, Johnston TK, McQuaid KR, Garewal H, Sampliner RE, Esquivel R & Robertson D (2007), Five-year colon surveillance after screening colonoscopy, Gastroenterology, vol. 133, no. 4, pp. 1077-1085.

Lotfi AM, Spencer RJ, Ilstrup DM & Melton LJ, III (1986), Colorectal polyps and the risk of subsequent carcinoma, Mayo Clin.Proc., vol. 61, no. 5, pp. 337-343.

Lund JN, Scholefield JH, Grainge MJ, Smith SJ, Mangham C, Armitage NC, Robinson MH & Logan RF (2001), Risks, costs, and compliance limit colorectal adenoma surveillance: lessons from a randomised trial, Gut, vol. 49, no. 1, pp. 91-96.

Macrae FA, Tan KG & Williams CB (1983), Towards safer colonoscopy: a report on the complications of 5000 diagnostic or therapeutic colonoscopies, Gut, vol. 24, no. 5, pp. 376-383.

Martinez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, Zauber AG, Jiang R, Ahnen DJ, Bond JH, Church TR, Robertson DJ, Smith-Warner SA, Jacobs ET, Alberts DS &

Greenberg ER (2009), A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy, Gastroenterology, vol. 136, no. 3, pp. 832-841.

Martinez ME, Sampliner R, Marshall JR, Bhattacharyya AK, Reid ME & Alberts DS (2001), Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas, Gastroenterology, vol. 120, no. 5, pp. 1077-1083.

Morales TG, Sampliner RE, Garewal HS, Fennerty MB & Aickin M (1996), The difference in colon polyp size before and after removal, Gastrointest.Endosc., vol. 43, no. 1, pp. 25-28.

Muto T, Bussey HJ & Morson BC (1975), The evolution of cancer of the colon and rectum, Cancer, vol. 36, no. 6, pp. 2251-2270.

Neklason DW, Thorpe BL, Ferrandez A, Tumbapura A, Boucher K, Garibotti G, Kerber RA, Solomon CH, Samowitz WS, Fang JC, Mineau GP, Leppert MF, Burt RW & Kuwada SK (2008), Colonic adenoma risk in familial colorectal cancer--a study of six extended kindreds, Am.J.Gastroenterol., vol. 103, no. 10, pp. 2577-2584.

Nivatvongs S (1986), Complications in colonoscopic polypectomy. An experience with 1,555 polypectomies, Dis.Colon Rectum, vol. 29, no. 12, pp. 825-830.

Noshirwani KC, Van Stolk RU, Rybicki LA & Beck GJ (2000), Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy, Gastrointest.Endosc., vol. 51, no. 4 Pt 1, pp. 433-437.

Nozaki R, Takagi K, Takano M & Miyata M (1997), Clinical investigation of colorectal cancer detected by follow-up colonoscopy after endoscopic polypectomy, Dis Colon Rectum, vol. 40, no. 10 Suppl, p. S16-S22.

Nusko G, Mansmann U, Kirchner T & Hahn EG (2002), Risk related surveillance following colorectal polypectomy, Gut, vol. 51, no. 3, pp. 424-428.

Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, Burt R, Kikendall JW, Lance P, Shike M, Lanza E & Schatzkin A (2005), Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial, Gastrointest.Endosc., vol. 61, no. 3, pp. 385-391.

Pariente A, Milan C, Lafon J & Faivre J (1998), Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505), Gastroenterology, vol. 115, no. 1, pp. 7-12.

Ransohoff DF, Lang CA & Kuo HS (1991), Colonoscopic surveillance after polypectomy: considerations of cost effectiveness, Ann.Intern.Med., vol. 114, no. 3, pp. 177-182.

Rex DK (2000), Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates, Gastrointest.Endosc., vol. 51, no. 1, pp. 33-36.

Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, Kirk LM, Litlin S, Lieberman DA, Waye JD, Church J, Marshall JB & Riddell RH (2002), Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, Am.J.Gastroenterol., vol. 97, no. 6, pp. 1296-1308.

Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, Lehman GA & Mark DG (1997a), Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies, Gastroenterology, vol. 112, no. 1, pp. 24-28.

Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, Burt RW, Byers T, Fletcher RH, Hyman N, Johnson D, Kirk L, Lieberman DA, Levin TR, O'Brien MJ, Simmang C, Thorson AG & Winawer SJ (2006), Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, CA Cancer J Clin, vol. 56, no. 3, pp. 160-167.

Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S & Buckley JS (1997b), Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice, Gastroenterology, vol. 112, no. 1, pp. 17-23.

Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M, Sandler RS, Ahnen D, Haile RW, Burke CA, Snover DC, Bresalier RS, Keown-Eyssen G, Mandel JS, Bond JH, Van Stolk RU, Summers RW, Rothstein R, Church TR, Cole BF, Byers T, Mott L & Baron JA (2005), Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance, Gastroenterology, vol. 129, no. 1, pp. 34-41.

Rosen L, Bub DS, Reed JF, III & Nastasee SA (1993), Hemorrhage following colonoscopic polypectomy, Dis.Colon Rectum, vol. 36, no. 12, pp. 1126-1131.

Saini SD, Kim HM & Schoenfeld P (2006), Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review, Gastrointest.Endosc., vol. 64, no. 4, pp. 614-626.

Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, Shike M, Weissfeld J, Burt R, Cooper MR, Kikendall JW & Cahill J (2000), Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group, N.Engl.J.Med., vol. 342, no. 16, pp. 1149-1155.

Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rodel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I & Pox C (2008), [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008], Z.Gastroenterol., vol. 46, no. 8, pp. 799-840.

Schoen RE, Gerber LD & Margulies C (1997), The pathologic measurement of polyp size is preferable to the endoscopic estimate, Gastrointest.Endosc., vol. 46, no. 6, pp. 492-496.

Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, Kikendall JW, Kim HM, Weiss DG, Emory T, Schatzkin A & Lieberman D (2005), Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia, N.Engl.J.Med., vol. 352, no. 20, pp. 2061-2068.

Schreiner MA, Weiss DG & Lieberman DA (2010), Proximal and Large Hyperplastic and Nondysplastic Serrated Polyps Detected by Colonoscopy Are Associated With Neoplasia, Gastroenterology.

Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE & Bernstein CN (2006), Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies, JAMA, vol. 295, no. 20, pp. 2366-2373.

Spencer RJ, Melton LJ, III, Ready RL & Ilstrup DM (1984), Treatment of small colorectal polyps: a populationbased study of the risk of subsequent carcinoma, Mayo Clin.Proc., vol. 59, no. 5, pp. 305-310.

Van Stolk RU, Beck GJ, Baron JA, Haile R & Summers R (1998), Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. The Polyp Prevention Study Group, Gastroenterology, vol. 115, no. 1, pp. 13-18.

Wark PA, Wu K, van ', V, Fuchs CF & Giovannucci EL (2009), Family history of colorectal cancer: a determinant of advanced adenoma stage or adenoma multiplicity?, Int.J.Cancer, vol. 125, no. 2, pp. 413-420.

Waye JD, Lewis BS & Yessayan S (1992), Colonoscopy: a prospective report of complications, J.Clin.Gastroenterol., vol. 15, no. 4, pp. 347-351.

Wegener M, Borsch G & Schmidt G (1986), Colorectal adenomas. Distribution, incidence of malignant transformation, and rate of recurrence, Dis.Colon Rectum, vol. 29, no. 6, pp. 383-387.

Weston AP & Campbell DR (1995), Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications, Am.J.Gastroenterol., vol. 90, no. 1, pp. 24-28.

Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, Smith RA, Lieberman DA, Burt RW, Levin TR, Bond JH, Brooks D, Byers T, Hyman N, Kirk L, Thorson A, Simmang C, Johnson D & Rex DK (2006), Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society, Gastroenterology, vol. 130, no. 6, pp. 1872-1885.

Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, Waye JD, Bond J, Schapiro M & Stewart ET (1993), Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup, N.Engl.J.Med., vol. 328, no. 13, pp. 901-906.

Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Watabe H, Okamoto M, Kawabe T, Wada R, Doi H & Omata M (2004), Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese, Gut, vol. 53, no. 4, pp. 568-572.

Zauber A, Winawer S, Bond J, Waye J, Schapiro M & Stewart ET (1999), Long term National Polyp Study (NPS) data on post-polypectomy surveillance. Endoscopy 31, E13.

10 Komunikacija

Autori
Joan Austoker†
Livia Giordano
Paul Hewitson
Patricia Villain

Autori
Joan Austoker†, Ujedinjeno Kraljevstvo
Livia Giordano, Italija
Paul Hewitson, Ujedinjeno Kraljevstvo
Patricia Villain, Ujedinjeno Kraljevstvo

Recenzenti
Berta Geller, Sjedinjene Američke Države

Zahvale
Zahvaljujemo na komentarima i prijedlozima dobivenim tijekom konzultacija Europske mreže za borbu protiv raka.

Preporuke[43]

10.1 Razvoj komunikacijskih strategija za organizirani program ranog otkrivanja raka debelog crijeva važan je kako bismo osigurali da što veći udio ciljne populacije dobije relevantne informacije te da može donijeti informirane odluke o tome želi li pristupiti probiru na kolorektalni karcinom ili ne **(VI - A)**.[Dio 10.2.2.2]

10.2 Bilo kakav okvir razvijen u svrhu komuniciranja informacija vezanih uz probir na kolorektalni karcinom, pojedincima mora omogućiti donošenje informirane odluke te bi trebao biti poduprt s četiri etička principa: autonomijom, neprotuzakonitosti, dobročinstvom i pravičnosti **(VI – A)**.[Dio 10.2.2.2]

10.3 Programi ranog otkrivanja raka debelog crijeva trebali bi pružiti uravnotežene, kvantificirane i nepristrane informacije o kolorektalnom karcinomu (npr. incidenciji, rizičnim činiteljima i znakovima) i probiru na KRK (koristima, šteti i rizičnim činiteljima). Kod razvoja informativnih materijala za bolesnike treba koristiti znanstvene dokaze te bi ovi dokazi trebali biti lako dostupni za javne konzultacije **(VI – A)**.[Dio 10.2.2.2]

10.4 Programi ranog otkrivanja raka debelog crijeva trebali bi otkriti prepreke, potrebe i faktore koji omogućuju informirano donošenje odluka (IDM) njihove ciljne populacije (uključujući specifične skupine **(VI – A)**. Proizvedeni informativni materijali, uključujući pisane upute o tome kako koristiti TOKS ili provesti postupak čišćenja crijeva i intervenciju(e) moraju biti u skladu s identificiranim potrebama i sredstvima koja pospješuju informirano donošenje odluka. Javnost treba biti uključena u cjelokupni proces, od otkrivanja prepreka, potreba i faktora koji omogućuju, do razvoja informativnih materijala **(VI – A)**.[Dio 10.2.2.2]

10.5 Kako bismo mogli komunicirati informacije vezane uz probir na kolorektalni karcinom, uključujući pisane upute o uporabi TOKS ili provedbi postupka čišćenja crijeva, valja koristiti jezik i format teksta koji je jednostavan za razumijevanje te se mogu koristiti ilustracije. U idealnom slučaju, pisane informacije (uključujući i pisane upute) ne bi trebale biti jedini izvor informacija i trebale bi biti dopunjene instrumentima vizualne komunikacije i/ili usmenim intervencijama **(VI – A)**.[Dio 10.2.2.2]

10.6 Pružatelje primarne zdravstvene skrbi treba uključiti u proces pružanja informacija osobama koje su pozvane na probir (vidi Pogl. 2, Prep. 2.11) **(II – A)**.[Dio 10.4.1.1; 2.4.3.4; 2.4.3.4.1]

10.7 U kontekstu organiziranog programa, valja koristiti osobna pozivna pisma, po mogućnosti potpisana od strane obiteljskog liječnika. Podsjetnik treba poslati svima koji se ne odazovu na inicijalni poziv (vidi Pogl. 2, Prep. 2.8) **(I – A)**.[Dio10.4.1.2; 2.4.3.4.1, 2.4.3.2]

10.8 Iako je učinkovitije od drugih modaliteta, telefonski podsjetnici ne moraju biti ekonomski isplativi (vidi Pogl. 2, Prep. 2.**9) (II – B)**.[Dio 10.4.1.2; 2.4.3.2]

---

[43] **Dio** (u eksponentu) navedena nakon svake preporuke na popisu upućuje čitatelja na dio/dijelove Smjernica koji se odnosi na određenu preporuku.

10.9 Slanje TOKS poštom može predstavljati dobru opciju, valja uzeti u obzir probleme vezane uz provedivost (kao što su pouzdanost sustava slanja poštom i karakteristike testa) kao i činitelje (kao što je očekivani učinak na stopu sudjelovanja) koji mogu utjecati na ekonomsku isplativost (vidi Pogl. 2, Prep. 2.15) **(II – B).**[Dio 10.4.1.3; 2.5.1.1]

10.10 Jasne i jednostavne upute trebale bi biti priložene uz test (vidi Pogl. 2, Prep. 2.16). **(V-A).** [Dio 10.4.1.3; 2.5.1.1]

10.11 Savjetuje se uporaba općenitih letaka usmjerenih na opću populaciju; letak bi trebao biti priložen uz pozivno pismo. Treba uključiti informacije o rizicima i koristima probira na KRK (incidenciji i rizičnim faktorima), značenju nalaza testa, potencijalnim dijagnostičkim testovima i potencijalnim mogućnostima liječenja **(VI – A)**. Mogu se koristiti ilustracije koje su posebice korisne kod manjina, starijih osoba ili sudionika slabije pismenosti **(II – A)**. [Dio 10.4.2.1]

10.12 Specifični letak usmjeren na „teško dostupne" skupine treba koristiti ukoliko je ovakve skupine moguće identificirati **(II – B).**[Dio 10.4.2.1]

10.13 Iako postoje dobri dokazi o tome da letci mogu povećati znanje o probiru na rak debelog crijeva, postoje neuvjerljivi dokazi o utjecaju letaka na informirano donošenje odluka (IDM). Kao posljedica ovoga, uz letke valja koristiti druge intervencije **(VI – A).**[Dio 10.4.2.1]

10.14 Video spot/DVD može predstavljati korisnu komponentu multimodalne intervencije kao dodatak pisanim informacijama, i posebice bi od koristi bio kod starije populacije, manjina te slabije pismenih osoba **(I – B)**. Za starije, od većeg učinka može biti veći broj komponenti multimodalnih intervencija i period tijekom kojeg im se ove komponente pružaju. **(I – B).**[Dio 10.4.2.2.1]

10.15 Kompjuterska pomoć u donošenju odluke mogla bi se koristiti kao pomoć u donošenju informiranih odluka o probiru na KRK kod opće populacije, ali i kod specifičnih skupina **(I – B)**. Kompjuterska pomoć u donošenju odluka trebala bi biti jednostavna za uporabu i dizajnirana kako bi bila u skladu sa sposobnošću korištenja kompjutera ciljne populacije (opće populacije ili specifičnih skupina). [Dio 10.4.2.2.2]

10.16 Podsjetnici liječnicima generirani uz pomoć ICT tehnologije[44] trebali bi se koristiti kao mogućnost pružanja savjetovanja bolesnicima o KRK i probiru na KRK, ukoliko su uključeni liječnici primarne zdravstvene zaštite te ukoliko su podaci o bolesnicima elektronski pohranjeni i omogućuju uvid u probirni status bolesnika **(I – A).**[Dio 10.4.2.2.3]

10.17 Ukoliko je moguće, sve informacije koje pruža program ranog otkrivanja trebaju biti dostupne na određenoj internetskoj stranici. Ove informacije valja redovito ažurirati **(VI – A)**. [Dio 10.4.2.2.4]

10.18 Nije ekonomski isplativo niti provedivo provoditi specifično osmišljene podsjetnike u općoj populaciji. Može biti moguće da programi ranog otkrivanja KRK koriste ovakvu

[44] ICT-generirani podsjetnici proizvode se elektronski koristeći informacijske i komunikacijske tehnologije.

intervenciju za „teško dostupne“ skupine, ukoliko je takve skupine moguće identificirati **(II – B)**. Može se, primjerice, koristiti vršnjačka telefonska potpora. **Dio 10.4.2.3.1**

10.19 U okviru programa ranog otkrivanja KRK valja koristiti usmjeravanje bolesnika, posebice kako bismo dosegli podskupine populacije kao što su starije osobe, osobe slabije pismenosti ili osobe sa nejednakim pristupom medicinskim uslugama. Kada ovo koristimo kod manjina, osoba koja usmjerava bolesnike trebala bi biti sličnog etničkog porijekla i/ili živjeti unutar iste zajednice kao sudionici **(I – B)**.**Dio 10.4.2.3.2**

10.20 Verbalne intervencije licem u lice s medicinskom sestrom ili liječnikom mogu se koristiti kako bi se poboljšalo znanje i sudjelovanje. One bi bile korisne kako bismo dosegli podskupine populacije kao što su starije osobe, manjine i osobe smanjene pismenosti. **(I - A)**.**Sect 10.4.2.3.3**

10.21 Medicinske sestre i liječnici primarne zdravstvene skrbi (obiteljske medicine) trebali bi biti adekvatno educirani kako bi mogli pomoći ljudima u donošenju informiranih odluka o probiru na KRK **(VI – A)**.**Sect 10.4.2.3.3**

10.22 Verbalne intervencije licem u lice, organizirane u zajednici kao što su razgovori dogovoreni u sklopu crkve, tj. vjerskih zajednica ili osobni intervjui, mogu se koristiti kako bi se doprlo do manjina, u slučajevima u kojima pružatelji ovakvih intervencija dobiju adekvatnu edukaciju **(II – B)**.**Dio 10.4.2.3.3**

10.23 Promidžba putem masovnih medija unajmljivanjem poznatih osoba mogu se koristiti kako bi se povećala svjesnost o KRK i programu ranog otkrivanja. Međutim, valja ih dopuniti drugim mjerama jer su učinci ovakve promidžbe samo privremeni **(V – C)**.**Dio 10.4.2.4**

10.24 U obraćanju manjinama, informacije pružene promidžbom masovnim medijima trebale bi naglasiti pozitivan napredak manjinske skupine, a ne naglašavati rasne nejednakosti **(VI – C)**.**Dio 10.4.2.4**

10.25. Programi ranog otkrivanja KRK trebali bi usko surađivati s interesnim skupinama i medijima te im pružiti ažurirane, precizne i sveobuhvatne informacije o KRK i probiru na KRK. **(VI – A)**.**Dio 10.4.2.4; 10.4.2.5**

10.26. Telefonske ili idealno, verbalne intervencije licem u lice, npr. intervencije od strane medicinske sestre ili liječnika trebale bi se koristiti kako bismo bolesnika informirali o pozitivnom nalazu testiranja, budući da dobivanje ovakvog nalaza može predstavljati izvor psihičkog stresa za bolesnika. Pismo bolesniku koje sadrži informaciju o rezultatu testiranja ne bi trebalo biti jedini način obavještavanja bolesnika o pozitivnom nalazu **(VI – A)**.**Dio 10.4.3**

10.27 Kako bi se poboljšalo endoskopsko praćenje nakon pozitivnog TOKS i pospješila komunikacija, programi ranog otkrivanja KRK trebali bi tamo gdje je moguće:

- Koristiti povratne informacije o podsjetnicima i edukativne terenske intervencije usmjerene na liječnike primarne zdravstvene skrbi **(II – A)**;
- Pružiti bolesnicima nalaz u pisanom obliku **(II – A)**;
- Poduprijeti konzultaciju bolesnika s gastroenterologom **(V – B)**;

- Opisati postupak praćenja, učiniti dodatno testiranje prikladnijim i pristupačnijim **(VI – A)**; i
- Koristiti intervencije izravnog kontakta u svrhu suočavanja s psihološkim stresom i drugim specifičnim preprekama **(V – B)**.[Dio 10.4.3]

10.28 Svaka endoskopska služba mora imati politiku za prethodnu procjenu koja uključuje minimalan set podataka. Dokumentacija i postupci trebali bi biti spremni kako bi pružili potporu i nadzor politike (vidi Pogl. 5, Prep. 5.20) **(III-B)**.[Dio 10.4.3; 5.3.2]

10.29 Endoskopska služba mora imati politiku za postupak dobivanja pristanka, uključujući politiku o povlačenju pristanka tijekom endoskopskog postupka (vidi Pogl. 5, Prep. 5.25) **(VI – B)**.[Dio 10.4.3; 5.3.1]

10.30 Prije napuštanja endoskopske jedinice, bolesnici trebaju biti informirani o ishodu postupka kojem su se podvrgli te moraju dobiti pisane informacije koje podupiru usmeno objašnjenje (vidi Pogl. 5, Prep. 5.26) **(VI – A)**.[Dio 10.4.3; 5.5.3]

10.31 Ishod probirnog pregleda treba javiti liječniku primarne zdravstvene skrbi (ili njegovu ekvivalentu) tako da on postane dio bolesnikova zdravstvenog kartona (vidi Pogl. 5, Prep. 5.27) **(VI – B)**.[Dio 10.4.3; 5.5.5]

10.32 U idealnom slučaju, pozivno pismo i pismo koje koristimo za obavijest pozitivnog nalaza testiranja, trebali bi biti popraćeni letkom i treba ohrabriti sudionike probira da ga pročitaju (VI – A). [Dio 10.5.1]

10.33 Određene osnovne informacije, npr. logističke/organizacijske informacije, opis probirnog testa, štete i koristi probira, informacije o TOKS testu te postupku čišćenja crijeva moraju biti uključeni u pozivno pismo/pismo kojim javljamo nalaz za slučaj da osoba pročita samo pismo, a ne i letak (VI –A). [Dio 10.5.1]

10.34 Preporuke kada se TOKS koristi za probir: pozivno pismo na pristupnje TOKS, TOKS letak koji se dostavlja uz poziv, TOKS pismo za javljanje nalaza/praćenje, vidi Dio 10.5.2

10.35 Preporuke kada se za probir koristi FS ili kolonoskopija (CS), ili kao primarni probirni test (FS ili CS) ili u svrhu praćenja pozitivnog TOKS nalaza (samo CS): Pismo poziva na pristupanje endoskopiji, letak o kolonoskopiji, pismo za javljanje nalaza/praćenje endoskopije, vidi Dio 10.5.3

10.1 Uvod

10.1.1 Uporaba komunikacijskih strategija u programu ranog otkrivanja raka debelog crijeva: ciljevi i izazovi

Osnovi cilj programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva (KRK) je smanjenje bolesti i smrti uslijed kolorektalnog karcinoma. Ovo zahtijeva potrebu osigurati da što veći broj ciljne populacije dobije relevantne informacije kako bi mogao donijeti informiranu odluku o tome hoće li ili ne pristupiti probiru. Kako postoje neželjene posljedice svojstvene probirnoj praksi, sudionici probira moraju razumjeti da postoji ravnoteža između koristi i štete vezana uz probir na KRK. U izviješću o politici probira u Europi Holland, Stewart i Masseria (2006) izjavili su da „iznad svega, najvažnije je pojedince koji sudjeluju u probiru, uključiti u donošenje odluka i dati im jasnu i razumljivu informaciju o tome što probir uključuje.“ Ključna komponenta programa ranog otkrivanja KRK, stoga su informiranje i edukacija o KRK te postupku testiranja i nalazima: osobe koje koriste usluge probira na KRK trebale bi dobiti točne i dostupne informacije koje odražavaju trenutno dostupne dokaze o probirnom testu na KRK i njegovom potencijalnom doprinosu na smanjenje bolesti kao i informacije o njegovim rizicima i ograničenjima.

Pružanje učinkovitih informacija poseban je izazov kod probira na KRK. Za razliku od drugih tipova probira na rak primjerice, rak vrata maternice i rak dojke, probir na KRK je uistinu mnogo kompleksniji.

- Postoji više testova (TOKS, FS i kolonoskopija) koji se mogu koristiti za probir na KRK, a informacije vezane uz svaki pojedini test koje trebamo dati bolesnicima se razlikuju;
- Neki probirni testovi na KRK (npr. kolonoskopija ili FS) su invazivni i vezano uz njih poznate su neželjene posljedice i
- Neki probirni postupci za KRK (TOKS probirni test i priprema za endoskopski probir (postupak čišćenja crijeva)) općenito se provode bez nadzora zdravstvenih djelatnika; stoga bolesnicima treba dati informacije o tome kako koristiti TOKS test ili kako provesti postupak čišćenja crijeva.

Ova kompleksnost može generirati dodatne izvore anskioznosti za bolesnike. Komunikacijske strategije koje se koriste kod programa ranog otkrivanja drugih tipova raka možda neće biti prikladne kako bi se suočile s kompleksnošću probira na KRK te s dodatnim izvorima anksioznosti. Štoviše, uspjeh TOKS-a i endoskopskog probira može ovisiti o bolesnikovu razumijevanju pisanih uputa za provedbu TOKS testa ili postupka čišćenja crijeva; način na koji je ovo iskomunicirano te kako je tomu pristupano je bitno. Značajan problem kod provedbe probira na KRK mogu predstavljati barijere u razumijevanju pisanih uputa (npr. slaba pismenost).

10.1.2 Svrha ovog poglavlja

Dva su primarna cilja ovog poglavlja: prvo, osobama koje su uključene u pružanje i/ili upravljanje probirom na KRK (npr. voditeljima, osobama koje su uključene u donošenje odluka, zdravstvenim djelatnicima, itd) dati uvid u složenost komuniciranja kod probira na KRK kao i

presudnim problemima vezanim uz ovo; te drugo, pružiti im pragmatične preporuke o strategijama informiranja/alatima/intervencijama koje se mogu koristiti. Ove preporuke uglavnom se odnose na organizirani (i centralizirani) program ranog otkrivanja KRK, budući da ono predstavlja zlatni standard koji želimo postići (vidi Poglavlja 1 i 2). U ovom poglavlju o komunikaciji, specifično pružamo smjernice za programe ranog otkrivanja koje koriste TOKS. Većina zemalja EU koriste TOKS kao primarni probirni test, te je moguće da će i druge države usvojiti ovaj test na temelju ovih EU smjernica (vidi Poglavlje 4). Većina preporuka može se također primijeniti na endoskopske programe.

10.2 Opći principi

10.2.1 Informirano donošenje odluka, etički principi

U proteklih nekoliko godina autonomija bolesnika i njihovo pravo donošenja informiranih odluka postalo je centralno pitanje medicinskih intervencija. Informirano donošenje odluka je proces donošenja odluka u kojem bi pojedinci trebali donijeti racionalni, autonomni odabir vezano uz njihovo zdravlje kako bi se zaštitili od rizika i štete. Ovo podrazumijeva da bolesnici znaju koji su argumenti za (koristi) i protiv (štete) probira i da su svjesni ne samo svih rizika i koristi sudjelovanja, već i rizika i koristi nesudjelovanja (Raffle 1997.; Austoker 1999.; Goyder, Barratt i Irwing 2000.). Primanje informacija o samom karcinomu također je važno za informirano donošenje odluka o probiru na KRK te ono treba biti poduprto sljedećim etičkim principima (Beauchamp i Childress 1979.):

- Autonomija: obaveza poštivanja donošenja odluka pojedine osobe. Ova obaveza naglašava da bi bolesnici u normalnoj situaciji trebali biti u položaju odabrati da li će prihvatiti intervenciju ili ne, kao dio njihova općeg prava da određuju vlastiti život;
- Neprotuzakonitost : obaveza izbjegavanja uzrokovanja štete namjerno ili izravno (princip nije nužno povrijeđen ukoliko postoji pravilna ravnoteža koristi; odnosno, ukoliko šteta nije izravno namjerna, već se radi o nesretnoj nuspojavi pokušaja unaprijeđenja ljudskog zdravlja);
- Dobročinstvo: obaveza pružiti korist, balansirajući ju naspram riziku; i
- Pravičnost: obaveza pravednosti kod distribucije koristi i rizika.

Pružanje uravnoteženih, nepristranih i kvantificiranih informacija o KRK (npr. incidenciji, rizičnim faktorima i simptomima) te probiru na KRK (koristima, šteti i rizičnim činiteljima) ključno je za pomoć bolesnicima kod informiranog donošenja odluka. Važno je da se koriste znanstveni dokazi kako bi se razvili materijali za bolesnike, i da su ovi dokazi jednostavno dostupni za javnu raspravu. Primjerice, u Ujedinjenom Kraljevstvu, sažetak dokaza koji se koriste u materijalima Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva koji provodi NHS (op. prev: zdravstvena služba u UK) (Probir na rak debelog crijeva: Činjenice i probir na rak debelog crijeva: Kolonoskopski pregled) dostupan je na internetskoj stranici NHS Programa ranog otkrivanja raka: http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/publications/nhsbcsp04.html.

10.2.2 Otkrivanje i uklanjanje prepreka/poteškoća u informiranom donošenju odluka

Informirano donošenje odluka (IDM) je složen proces. Dobivanje uravnoteženih, nepristranih i kvantificiranih informacija vezanih uz KRK i probir na KRK možda neće biti dostatno kako bi bolesnici mogli donijeti informirane odluke; bolesnici bi također trebali biti kadri razumjeti informacije koje im se pružaju, kako bi mogli donijeti odluku i provesti ju u djelo (O'Connor i sur. 2009.). Kod informiranog donošenja odluka mogu postojati prepreke/poteškoće, a mogu se odnositi na:

- Lokacija i organizacija programa ranog otkrivanja KRK kao što su pristup i dostupnost probirne službe i pristup i dostupnost informacija vezanih uz probir (vidi Poglavlje 2);
- Znanje, stavovi i praksa pružatelja usluge probira na KRK (vid Poglavlje 2 i 10.4.2.3.3); ili
- Sami bolesnici: dob, spol (Friedmann-Sanchez, Griffin i Partin 2007.), fizički ili mentalni zdravstveni problemi, zanimanje, obrazovanje ili sposobnost čitanja i razumijevanja informacija (vidi niže) mogu predstavljati prepreke za IDM. U nekim slučajevima, informacije o riziku također mogu predstavljati prepreku (Steckelberg i sur. 2004; Woodrow i sur. 2008.).

Važno je razumjeti kakve su ovo prepreke kako bismo mogli poduzeti mjere za njihovo svladavanje.

10.2.2.1 Prepreke vezane uz same bolesnike

Heterogenost populacije

Zdravstveni djelatnici koji pružaju usluge probira populaciji dolaze u kontakt s pojedincima različite dobi i različitih kultura, vrijednosti i vjerovanja. Iz ovog razloga, pružene informacije mogu se shvatiti različito te ono što se čini najboljim za jednog sudionika probira ne mora nužno biti najbolje za drugog (Rimer i sur. 2004.; Giordano i sur. 2008.). Uz ovo, kontekstualni i osobni činitelji mogu izravno utjecati na način na koji pojedina osoba obrađuje zdravstvene informacije te stoga može utjecati na motivaciju za sudjelovanjem u probiru. Razina edukacije također može utjecati na način na koji se razumijeva dana informacija (Aro i sur. 1999.; Davis i sur. 2002.).

Etničke manjine

Pružatelji usluga programa ranog otkrivanja često usluge moraju pružiti u okviru multikulturalnih ili višejezičnih populacija sa svim problemima komunikacije koji se pojavljuju u ovakvim situacijama. Rješavanje ovih problema može zahtijevati mnogo više nego samo prevođenje informativnog materijala. Valja razumjeti etničko-kulturološke vrijednosti, zdravstvene prakse i načine komunikacije u ovim različitim skupinama, te proizvedeni informativni materijali moraju zadovoljiti ove potrebe (van Wieringen, Harmsen i Bruijnzeels 2002.).

Niska zdravstvena pismenost

Neprikladna ili niska razina zdravstvene pismenosti definira se kao nemogućnost čitanja i shvaćanja osnovnih informacija vezanih uz zdravlje. Zdravstvena pismenost zahtijeva kompleksnu skupinu čitanja, slušanja, analitičkih vještina i vještina odlučivanja, sposobnost

primjene ovih vještina u zdravstvenim situacijama. Niska zdravstvena pismenost zavisno je povezana s mortalitetom i rasponom slabijih zdravstvenih ishoda (Baker i sur. 2002.; Dewalt i sur. 2004.; Sudore i sur. 2006a.; Sudore i sur. 2006b.). Siromaštvo, pripadnost etničkim skupinama i dob također se smatraju prediktorima ograničene pismenosti (Davis i sur. 2002.). U većini zemalja niska pismenost jednako je raširena kao i slaba numerička pismenost. U Ujedinjenom Kraljevstvu 16% populacije (5.2 milijuna odraslih) klasificiraju se kao osobe niske pismenosti (Skills for survey 2003.), a 47% (15 milijuna odraslih) kao niske numeričke pismenosti. U kontekstu probira, niska pismenost može predstavljati značajnu prepreku za razumijevanje informacija o probiru na rak, dijagnozi i mogućnostima liječenja, itd. Ovo je posebice tako kada su u pitanju zahtjevi za pisanim informacijama kod probira na KRK budući da su oni kod probira na ovu vrstu karcinoma možda i najveći (vidi 10.1.1). U skupini američkih vetarana muškog spola, kod onih niže pismenosti, 3.5 puta je vjerojatnije da nisu čuli za kolorektalni karcinom, 1.5 puta vjerojatnije da ne znaju za TOKS probirni test, i vjerojatnije je da imaju negativne stavove prema TOKS (Dolan i sur. 2004.). Specifično, za njih je pronađeno da postoji 2 puta veća vjerojatnost da je TOKS „neuredan“ i 4 puta veća vjerojatnost da ne bi koristili TOKS test da im to preporuči njihov liječnik.

Kako bismo postigli zdravstvenu pismenost, važno je da zdravstveni djelatnici i djelatnici koji provode probir utvrde potrebe populacije uporabom prikladnih komunikacijskih strategija, promovirajući pristup, identificirajući i uklanjajući prepreke/poteškoće unutar sustava, te kontinuirano vrednujući napore za osiguranjem unaprjeđenja.

10.2.2.2 Uklanjanje prepreka

Kako su komunikacijske strategije koje možemo koristiti brojne (Slika 10.1 i Dio 10.4), programi ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma trebali bi identificirati najprikladniju/e komunikacijsku/e strategiju/e koju će koristiti kod ciljne populacije (uključujući specifične skupine); programi ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma u obzir bi trebali uzeti i prepreke i potrebe specifične za njihovu populaciju te sredstva za pospješivanje IDO-a. Informacijski materijali koji su proizvedeni moraju odgovarati ovim identificiranim potrebama i sredstvima za pospješivanje IDM-a. Stanovište javnosti važno je za prikladno razumijevanje ovih prepreka, potreba i sredstava za pospješivanje IDO-a. Javnost treba biti uključena u razvoj komunikacijskih alata.

Kako bi se smanjile prepreke kod pojedinaca, posebice one koje se odnose na jezik i načine obrade informacija, program ranog otkrivanja KRK trebao bi pružati informacije na praktičan i koncizan način, koristeći jednostavne i jasne koncepte, izbjegavajući žargon i tehničke termine, kao što su nerazumljivi matematički i statistički koncepti izražavanja rizika, te treba koristiti ilustracije (vidi također 10.4.2.1). Ovo je posebice važno kod pisanih uputa za uporabu TOKS testova ili provedbe postupka čišćenja crijeva.

U idealnom slučaju, pisane informacije (uključujući pisane upute) ne bi trebale biti jedini izvor informacija i trebale bi biti dopunjene vizualnim instrumentima komunikacije i/ili verbalnim intervencijama.

Sažetak dokaza

- Razvijanje komunikacijskih strategija u programima ranog otkrivanja KRK važno je kako bismo osigurali da što veći broj ciljne populacije dobije mjerodavne važne informacije te da bude kadar donijeti informirane odluke o tome žele li se ili ne uključiti u probir na KRK.
- Pružanje učinkovitih informacija predstavlja poseban izazov kod probira na KRK, budući da je on mnogo složeniji od probira na druge vrste raka. Komunikacijske strategije koje su usvojene/u uporabi kod probira na druge vrste raka možda neće biti prikladne i/ili dostatne kako bi razjasnile složenost probira na KRK i dodatne izvore koji kod bolesnika stvaraju anksioznost. Neki postupci probira (npr. TOKS) mogu se oslanjati na bolesnikovo shvaćanje pisanih uputa te je stoga ključno kako su one iskomunicirane te kako se u tom smislu djeluje.
- Bilo koji okvir razvijen za komunikaciju informacija o probiru na KRK mora pojedincima omogućavati da donesu informiranu odluku te treba biti poduprt s četiri etička principa: autonomijom, neprotuzakonitosti, dobročinstvom i pravičnosti. Informirano donošenje odluka (IDO) u svrhu probira pretpostavlja da osobe donose odluke o pristupanju probiru racionalno i neovisno, znajući koje su prednosti i mane probira te svjesni svih rizika i koristi svog sudjelovanja **(VI)**.
- Programi ranog otkrivanja KRK trebali bi pružiti uravnotežene, nepristrane i kvantificirane informacije o KRK (npr. incidencija, činitelji rizika i simptomi) i probiru na KRK (koristi, štete i rizici). Za razvoj informativnih materijala za bolesnike valja koristiti znanstvene dokaze te bi dokazi trebali biti lako dostupni za javnu raspravu.
- Prepreke/poteškoće informiranog donošenja odluka mogu biti prisutne i mogu se odnositi na okruženje i organizaciju programa ranog otkrivanja KRK, znanje, stavove i praksu pružatelja usluga probira na KRK ili samih bolesnika.
- Programi ranog otkrivanja trebali bi identificirati prepreke, potrebe i sredstva za pospješivanje informiranog donošenja odluka ciljne populacije (uključujući specifične skupine) **(VI)**. Valja imati razumijevanja za etničko-kulturološke vrijednosti, vjerovanja i zdravstvenu praksu te načine komunikacije raznolikih skupina ciljne populacije. Valja provoditi istraživanja kako bi se mogli identificirati bolji načini komuniciranja informacija skupinama niske pismenosti u populaciji. Proizvedeni informativni materijali (uključujući pisanu uputu za uporabu TOKS testa ili provedbu postupka čišćenja crijeva) i intervencije moraju biti u skladu s identificiranim potrebama za informacijama i sredstvima za pospješivanje informiranog donošenja odluka Javnost mora biti uključena u cjelokupan proces, od otkrivanja prepreka, potreba i sredstava za pospješivanje informiranog donošenja odluka, do razvijanja informativnih materijala.
- Kako bi se umanjile barijere kod pojedinaca, posebice one vezane uz jezik i načine obrade informacija, jezik i format teksta treba biti lako razumljiv te treba koristiti ilustracije. U idealnom slučaju, pisane informacije ne bi trebale biti jedini izvor informacija te ih valja dopuniti vizualnim instrumentima komunikacije i/ili usmenim intervencijama. Ovo je posebice točno kod pisanih uputa za uporabu TOKS testa ili provedbu postupka čišćenja crijeva **(VI)**.

Preporuke

10.1 Razvoj komunikacijskih strategija za organizirani program ranog otkrivanja raka debelog crijeva važan je kako bismo osigurali da što veći udio ciljne populacije dobije relevantne

informacije te da može donijeti informirane odluke o tome želi li pristupiti probiru na kolorektalni karcinom ili ne **(VI - A)**.

10.2 Bilo kakav okvir razvijen u svrhu komuniciranje informacija vezanih uz probir na kolorektalni karcinom, pojedincima mora omogućiti donošenje informirane odluke te bi trebao biti poduprt s četiri etička principa: autonomijom, neškodljivosti, dobročinstvom i pravičnosti **(VI – A)**.

10.3 Programi ranog otkrivanja raka debelog crijeva trebali bi pružiti balansirane, kvantificirane i nepristrane informacije o kolorektalnom karcinomu (npr. incidenciji, rizičnim faktorima i simptomima) i probiru na KRK (koristima, šteti i rizičnim faktorima). Kod razvoja informativnih materijala za bolesnike treba koristiti znanstvene dokaze te bi ovi dokazi trebali biti lako dostupni za javne konzultacije **(VI – A)**.

10.4 Programi ranog otkrivanja raka debelog crijeva trebali bi otkrivati prepreke, potrebe i činitelje koji omogućuju informirano donošenje odluka (IDO) njihove ciljne populacije (uključujući specifične skupine **(VI – A)**. Proizvedeni informativni materijali, uključujući pisane upute o tome kako koristiti TOKS ili provesti postupak čišćenja crijeva i intervenciju(e) moraju biti u skladu s identificiranim potrebama i sredstvima koja pospješuju i olakšavaju informirano donošenje odluka. Javnost treba biti uključena u cjelokupni proces, od identifikacije prepreka, potreba i faktora koji omogućuju, do razvoja informativnih materijala **(VI – A)**.

10.5 Kako bismo mogli komunicirati informacije vezane uz probir na kolorektalni karcinom, uključujući pisane upute o uporabi TOKS ili provedbi postupka čišćenja crijeva, valja koristiti jezik i format teksta koji je jednostavan za razumijevanje te se mogu koristiti ilustracije. U idealnom slučaju pisane informacije (uključujući i pisane upute) ne bi trebale biti jedini izvor informacija i trebale bi biti dopunjene instrumentima vizualne komunikacije i/ili usmenim intervencijama **(VI – A)**.

10.3 Komunikacijski alati/intervencije u uporabi u programima ranog otkrivanja raka debelog crijeva

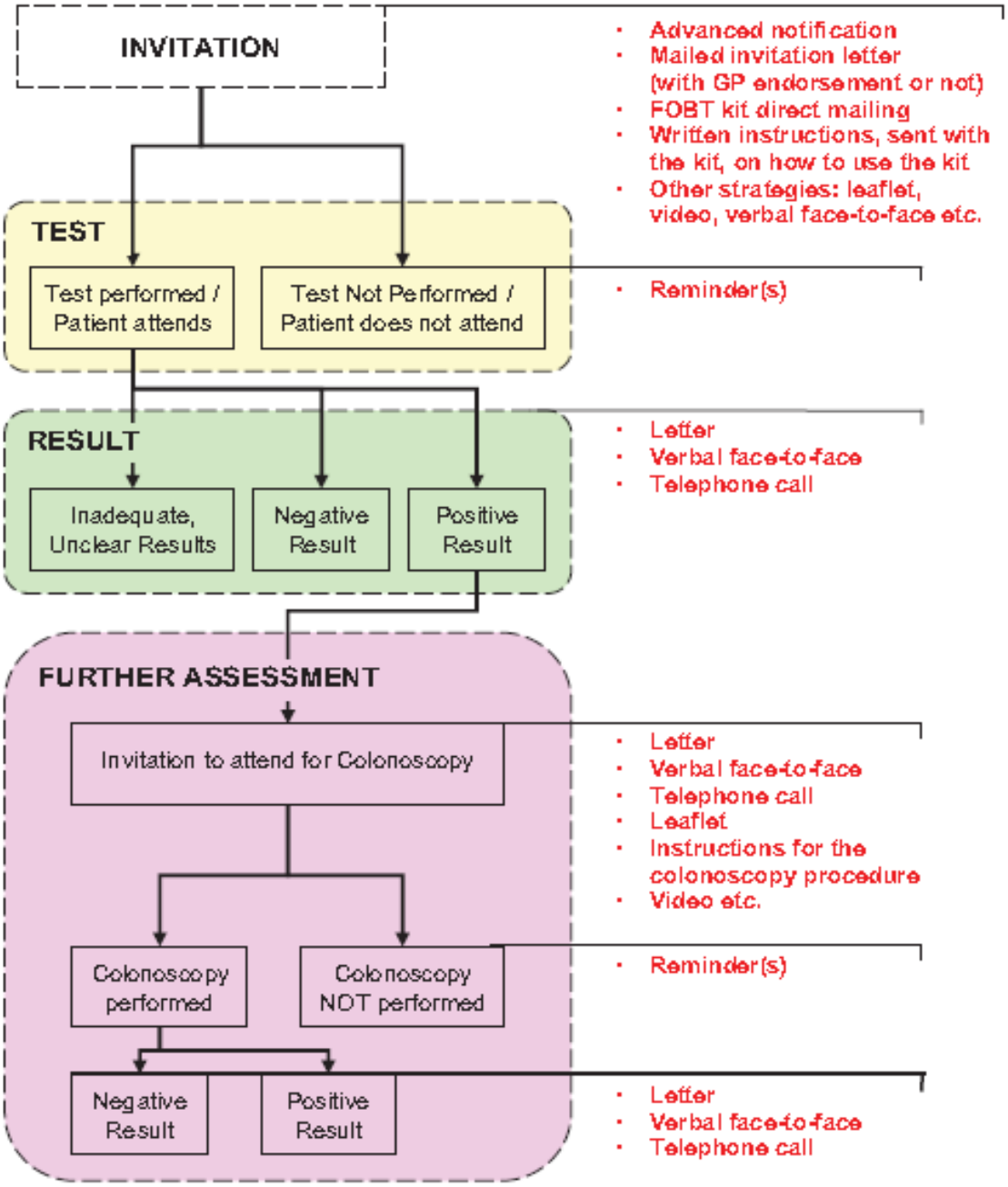
Organizirani programi ranog otkrivanja općenito se sastoje od tri zasebne „komunikacijske“ faze tijekom procesa provedbe probira u kojima se sudionicima probira mogu pružiti informacije (opće informacije ili informacije specifične za pojedinca). Za program ranog otkrivanja KRK koji koristi TOKS probirni test, Slika 1.10 prikazuje ove tri faze i odgovarajuće komunikacijske alate:

i. Faza pozivanja: populacija se poziva na sudjelovanje u probiru. Informacije za ovu fazu probira općenito se pružaju pomoću pozivnih pisama i letaka. Pisane informacije o uporabi TOKS obično se pružaju uz sam test;

ii. Faza javljanja nalaza: osobe su obaviještene o nalazima njihovog probirnog testa. Informacije pružene tijekom ove faze mogu biti vrlo osjetljive i komunikcijski alati stoga moraju biti izrađeni pažljivo tako da mogu zadovoljiti potrebe sudionika probira za infomacijama;

iii. Faza praćenja: samo za osobe s pozitivnim nalazom TOKS-a kojima je potrebna daljnja ocjena (kolonoskopija). Obično se informacije o kolonoskopiji pružaju u istom trenutku kao i pozitivan nalaz. Ova faza također uključuje pružanje informacija o provedbi kolonoskopskog postupka.

Slika 10.1: Komunikacijski alati u TOKS probiru na KRK



10.4 Učinkovitost komunikacijskih intervencija u ranom otkrivanju raka debelog crijeva

U ovom poglavlju ponovit ćemo sve glavne komunikacijske intervencije koje su se koristile ili se koriste kod probira na KRK i ocijeniti njihovu učinkovitost i ograničenja. Iako bi bilo korisno provesti evaluaciju učinkovitosti pospješivanja IDO, ovo bi bilo vrlo teško provesti: postoji nedostatak slaganja oko definicije IDO-a, a ne postoje validirane mjere (Jepson i sur. 2005.; Fox 2006.). Kao rezultat, većina studija koriste sudjelovanje ili odaziv kao glavni ishod od interesa za ocjenu učinkovitosti komunikacijske intervencije.

10.4.1 Intervencije koje se koriste kako bi osobe pozvali da se podvrgnu testu

Intervencije navedene u ovom Dijelu (10.4.1) usko su povezane s organizacijom programa ranog otkrivanja. Stoga su već detaljno prodiskutirane u Poglavlju 2 te tu diskusiju ovdje nećemo ponavljati. Sažetak dokaza i Preporuke jednake su kao u Poglavlju 2.

10.4.1.1 Poticaj od strane obiteljskog liječnika/liječnika opće medicine

Sažetak dokaza

- Učinak informacija pruženih uz pozivno pismo snažniji je ukoliko je pozivno pismo potpisao liječnik pojedine osobe. Uključivanje liječnika obiteljske medicine također pokazuje pozitivan utjecaj na učinak usmjerenijih, strukturiranih metoda informiranja **(II)**.

Preporuke

10.6 Pružatelje primarne zdravstvene skrbi treba uključiti u proces pružanja informacija osobama koje su pozvane na probir (vidi Pogl. 2, Prep. 2.11; Dio 2.4.3.4 i 2.4.3.4.1) **(II – A)**.

10.4.1.2 Pisma

Sažetak dokaza

- Osobno pismo koje je potpisao liječnik opće medicine ili drugi liječnik primarne zdravstvene zaštite od povjerenja, učinkovitije je negoli uniformno pismo poslano od strane centraliziranog ureda za provedbu probira **(I)**.
- Unaprijed poslano pismo obavijesti može povećati sudjelovanje **(II)**.
- Bilo kakva vrsta podsjetnika učinkovita je u podizanju pridržavanja odaziva, no telefonski su podsjetnici najučinkovitija opcija, ali također i najskuplja **(I)**.

Preporuke

10.7 U kontekstu organiziranog programa, valja koristiti osobna pozivna pisma, po mogućnosti potpisana od strane obiteljskog liječnika. Podsjetnik treba poslati svima koji se ne odazovu na inicijalni poziv (vidi Pogl. 2, Prep. 2.8; Dio 2.4.3.4.1 i 2.4.3.2) **(I – A)**.

10.8 Iako je učinkovitije od drugih modaliteta, telefonski podsjetnici ne moraju biti ekonomski isplativi (vidi Pogl. 2, Prep. 2.9; Dio 2.4.3.2**) (II – B)**.

10.4.1.3 TOKS: dostava testa i upute za uporabu

Sažetak dokaza

- Nema dokaza o tome da na udio neodgovarajuće uzetih uzoraka utječe odabrani pružatelj testova, sve dok su uz test priložene jednostavne i jasne upute **(II – V).**
- Vrijeme koje je potrebno da test dođe do pružatelja testa predstavlja snažnu odrednicu pridržavanja uputa probira **(II)**.
- Slanje TOKS testa zajedno s pozivnim pismom može biti učinkovitije nego slanje pisma zasebno, ali ekonomska isplativost takve strategije može biti slaba **(II)**.

Preporuke

10.9 Slanje TOKS testa poštom može predstavljati dobru opciju, valja uzeti u obzir probleme vezane uz provedivost (kao što su pouzdanost sustava slanja poštom i karakteristike testa) kao i faktore (kao što je očekivani učinak na stopu sudjelovanja) koji mogu utjecati na ekonomsku isplativost (vidi Pogl. 2, Prep. 2.15; Dio 2.5.1.1) **(II – B)**.

10.10 Jasne i jednostavne upute trebale bi biti priložene uz test (vidi Pogl. 2, Prep. 2.16; Dio 2.5.1.1). **(V-A).**

10.4.2 Druge intervencije koje se mogu koristiti uz poziv: pismeno, vizualno, intervencije uživo

10.4.2.1 Pisma i knjižice

Letci su ključni način komunikacije organizatora programa ranog otkrivanja s ciljanom populacijom. Rezultati nedavno objavljenog istraživanja u kojem je uz pozivno pismo bio priložen i letak, pokazali su da je sudjelovanje u probiru na KRK znatno veće među bolesnicima koji su pročitali oboje i letak i pismo u usporedbi s onima koji su pročitali samo pismo (Senore i sur. 2010.).

Dva RKI ispitivala su učinkovitost letaka na povećanje sudjelovanja u probiru na KRK uporabom TOKS (Hart i sur. 1997.) ili kolonoskopije (Denberg i sur. 2006.).:

i. Hart i sur. (1997.) pokazali su da su letci znatno povećali sudjelovanje kod muškaraca, ali ne i kod žena. Prema autorima, jedno moguće objašnjenje je da su žene općenito informiranije od muškaraca o koristima probira, budući da su one ciljana skupina programa ranog otkrivanja raka vrata maternice i dojke. Stoga je stopa sudjelovanja za žene veća negoli ona za muškarce.

ii. Denberg i sur. (2006.) pokazali su da je letak poslan prije dogovorenog pregleda povećao pridržavanje uputa za kolonoskopiju među bolesnicima koji su bili upućeni na ovaj postupak.

Pet studija ocijenilo je sadržaj letaka:

i. Jedna anketa (van Rijn i sur. 2008.) provedena je kako bi kvalificirala razinu znanja dobivenu korištenjem letka koji je pružao informacije slične onima koji su bili dizajnirani za druga istraživanja probira u Europi. Iako je izviješteno da je letak jasan i čitljiv, informacije pružene letkom nisu uvijek bile dobro razumijevane. Autori su zaključili da treba istražiti druge edukacijske mogućnosti kako bi se kod bolesnika poboljšalo opće znanje o probiru na KRK.

ii. U drugom RKI, Trevana, Irwig i Barratt (2008.) ocjenjivali su relativnu uspješnost uporabe sveobuhvatne „knjižice za pomoć u donošenju odluke (DA)“ (letak na 20 stranica) i letka na dvije stranice koji je sadržavao minimalne informacije o lažno pozitivnim nalazima i praćenju, bez kvantifikacije ishoda, grafova ili slika ili osobnih podataka ili primjera. Rezultati su pokazali da pružanje većeg broja informacija o TOKS probiru doprinosi povećanju informiranog donošenja odluka, koje su autori definirali kao: znanje, jasne vrijednosti i namjera probira (odluka). Nije bilo primijećenog učinka na povećanje odaziva na probir.

iii. Dodavanje ilustracija za objašnjenje pisanim materijalima o procesu polip-karcinom i uklanjanju polipa tijekom FS, značajno je povećalo znanje i razumijevanje (Brotherstone i sur. 2006.).

iv. Randomizirano kontrolirano istraživanje koje su proveli Robb i sur. (Robb i sur. 2006.) pokazalo je da je uporaba letaka koji daju informacije o faktorima rizika od KRK sa ili bez informacija o probiru na KRK uporabom TOKS ili FS bila jednako učinkovita u podizanju znanja o činiteljima rizika za KRK bez povećavanja anksioznosti.

v. U eksperimentalnoj pilot studiji, Lipkus i sur. (Lipkus, Green i Marcus 2003.) ocijenili su učinak dodavanja informacija o rizicima od KRK (incidencija KRK i činitelji rizika) i ozbiljnosti KRK-a (načini liječenja za KRK i dva svjedočenja bolesnika koji žive s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom) u letku za probir pomoću TOKS-a. I dok percepcija rizika za KRK nije imala očitog učinka, percepcija ozbiljnosti KRK-a značajno je povećala namjeru za pristupanje probiru.

Četiri studije ocijenile su učinak uporabe specifičnih/usmjerenih letaka/knjižica:

i. Myers i sur. (2007.) istražili su učinak specifičnih i usmjerenih intervencija u randomiziranom kontroliranom istraživanju testiranjem učinka letka čija su tema osobne prepreke za probir u jednoj urbanoj praksi primarne zdravstvene zaštite. Prepreke za probir identificirane su pomoću početne telefonske ankete koja je uključivala cjelokupnu ciljanu populaciju. Učinak telefonskog kontakta na rezultate ankete nije poznat. Autori nisu izvijestili značajnu razliku među ovim intervencijama.

ii. Lipkus i sur. (2005.) ocijenili su učinak dodavanja specifičnih informacija usmjerenih na članove skupine s određenim zanimanjem (stolari) dodajući dio koji naglašava rizične čimbenike za povećanje osobnog rizika od KRK vezane uz zanimanje. Studija je pokazala da dodavanje specifičnih informacija ne utječe niti na percepciju rizika niti na odaziv na probir.

iii. Randomizirano kontrolirano ispitivanje koje su proveli Marcus i sur. (Marcus i sur. 2005.) istraživalo je učinak specifičnih i usmjerenih intervencija vezanih uz sudjelovanje u probiru na

KRK izvan primarne zdravstvene skrbi. Specifične poruke izvedene su iz prethodno provedene početne telefonske ankete. Tri specifična uvjeta testirana su i uspoređena s nespecifičnom intervencijom (knjižica): jedna specfična intervencija (specifična knjižica na 16 stranica), nekoliko specifičnih intervencija (specifična knjižica i specifični letci poslani poštom tijekom razdoblja od 12 mjeseci) i nekoliko ponovno dizajniranih specifičnih intervencija (kao i posljednje osim što su sljedeći letci bili ponovno specifično dizajnirani na temelju intervjua provedenih u sklopu praćenja). Tijekom razdoblja od 14 mjeseci, nekoliko specifičnih intervencija bilo je učinkovitije od jedne nespecifične, što bi se moglo objasniti „višestrukom" prirodom intervencije. Uspoređujući dvije intervencije koje su se sastojale od nekoliko komponenti, nije bilo učinka kod uporabe „ponovnog dizajniranja" materijala. Kada je primijenjena stratifikacija prema dobi, značajan učinak je primijećen kod jedne specifične intervencije u usporedbi s nespecifičnom knjižicom za mlađe sudionike (dobi 50-59). Učinak osnovne (baseline) telefonske ankete nije poznat.

iv. Wardle i sur. (2003.) evaluirali su učinak letka posebno dizajniranog za „teže dostupne" skupine identificirane u probirnom ogranku jednog ispitivanja FS. Uz prikazivanje osnovnih informacija o KRK i probiru, knjižica je obrađivala i psihološke prepreke za provedbu FS testa. Pokazano je da knjižica smanjuje negativne stavove prema probiru pomoću FS i povećava sudjelovanje u probiru.

Prema ovim studijama, postoje dobri dokazi da letci mogu povećati znanje o probiru na KRK, ali dokazi da letci potpomažu u donošenju informirane odluke manje su očiti. Sustavni pregled koji je proveo Fox (Fox 2006.) došao je do istih zaključaka. Kako ne postoji definicija „informiranog odabira" oko koje se svi slažu, i validiranih mjera (Jepson i sur. 2005; Fox 2006.), zaista je teško evaluirati učinak letaka na informirani odabir bolesnika o probiru na KRK. Stoga uz letke valja koristiti i druge intervencije.

Sažetak dokaza

- Neusmjereni letci učinkoviti su u povećanju sudjelovanja u probiru i/ili znanja. Letci, kao dodatak pozivnom pismu, predstavljaju vrijedan alat (I).
- Uključivanje detaljnijih informacija na letak (primjerice informacija o lažno pozitivnim nalazima i praćenju, kvantifikaciji ishoda, grafovi, slike, osobnih podataka ili primjera) doprinosi povećanju znanja, jasnim vrijednostima i namjeri uključivanja u probir (odluka), ali ne i odazivu **(I)**.
- Pružanje informacija o rizičnim činiteljima za KRK bilo je učinkovito za povećanje znanja o faktorima rizika za KRK bez da je povećalo anksioznost. Percepcija rizika za KRK nije utjecala na stopu odaziva na TOKS probir **(I)**.
- Dodavanje ilustracija pisanim materijalima o procesu polip-karcinom i uklanjanju polipa tijekom FS značajno je povećalo znanje i razumijevanje **(II)**.
- Specifični letci za „teže dostupne" skupine čine se učinkovitima za povećanje sudjelovanja i znanja **(II)**.
- Specifična knjižica u usporedbi s nespecifičnom pokazala se učinkovitijom kod povećanja sudjelovanja mlađih sudionika probira. Nekoliko specifičnih intervencija tijekom određenog vremenskog perioda bilo je učinkovitije negoli korištenje nespecifične knjižice **(II)**.

Međutim, utjecaj početne telefonske ankete na specifično dizajniranje materijala ne može se evaluirati ovom studijom.

- Kod korištenja nekoliko specifičnih intervencija nije bilo učinka koristeći „ponovno dizajniranih specifičnih“ materijala (II).
- Teško je dokazati da letci pomažu u provedbi IDO **(I)**.

Preporuke

10.11 Savjetuje se uporaba općenitih letaka usmjerenih na opću populaciju; letak bi trebao biti priložen uz pozivno pismo. Treba uključiti informacije o rizicima i koristima probira na KRK (incidenciji i rizičnim faktorima), značenju nalaza testa, potencijalnim dijagnostičkim testovima i potencijalnim mogućnostima liječenja **(VI – A)**. Mogu se koristiti ilustracije koje su posebice korisne kod manjina, starijih osoba ili sudionika slabije pismenosti **(II – A)**.

10.12 Specifični letak usmjeren na „teško dostupne“ skupine treba koristiti ukoliko je ovakve skupine moguće identificirati **(II – B)**.

10.13 Iako postoje dobri dokazi o tome da letci mogu povećati znanje o probiru na rak debelog crijeva, postoje neuvjerljivi dokazi o utjecaju letaka na informirano donošenje odluka (IDO). Kao posljedica ovoga, uz letke valja koristiti druge intervencije **(VI – A)**.

10.4.2.2 Videovrpce/DVD-i, interaktivni kompjuterski alati za pomoć pri donošenju odluke, ICT (tehnologije informiranja i komunikacije) i Internet

10.4.2.2.1 Videovrpce/DVD-i

a. Nemultimodalne intervencije

Dvije američke studije (Friedman i sur. 2001.; Zapka i sur. 2004.) pokazale su da uporaba videovrpci nije imala utjecaj na ukupnu stopu probira na KRK. U drugoj studiji, video uradak poslan prije dogovorenog pregleda tek je skromno povećao stope probira sigmoidoskopijom.

Dvije studije koje su proveli Griffith i sur. (2008.) istraživale su učinak uvođenja razlikovnog sadržaja na DVD. U prvoj studiji, DVD prikazan objema skupinama, razlikovao se samo u segmentu uključivanja u kojem je pojedinac diskutirao o tome zašto nije sudjelovao u probiru. U drugoj studiji evaluirana su dva oblika DVD-a: jedan koji je uključivao dvije mogućnosti probirnog testa i drugi koji je uključivao pet mogućnosti probirnog testa. Istraživan je interes sudionika za probir na KRK; niti jedna studija nije pronašla razliku među intervencijama.

Meade, McKinnney i Barnas (1994.) istraživali su da li su knjižica ili videovrpca, oboje specifični za ciljnu populaciju sudionika, učinkovitiji za unaprjeđenje znanja o KRK koje je evaluirano odmah nakon intervencije. Rezultati su pokazali da je korištenje kako knjižice tako i videovrpce značajno podiglo razinu znanja i da nije bilo statistički značajnih razlika između te dvije intervencije, bez obzira na razinu pismenosti bolesnika. „Specifični“ aspekt obje intervencije bila je jedna hipoteza kojom se može objasniti odsutnost diskrepancije među intervencijama.

b. Multimodalna intervencija uključujući videovrpce/DVD i pisani materijal

Četiri studije (Pignone, Harris i Kinsinger 2000.; Campbell i sur. 2004.; Powe, Ntekop i Barron 2004.; Lewis i sur. 2008.) ocijenile su učinak uporabe multimodalnih intervencija koje su uključivale videovrpce i pisani materijal.

i. Pignone i sur. (Pignone, Harris i Kinsinger 2000.) proveli su randomizirano kontrolirano ispitivanje u kojem se koristila edukativna videovrpca, specifična brošura i marker grafikona. Studija je pokazala da je intervencija u usporedbi sa situacijom u kojoj se nije provodila intervencija, povećala sudjelovanje u probiru na KRK.

ii. U kontroliranom ispitivanju koje su proveli Lewis i sur. (Lewis i sur. 2008.) intervencija se sastojala od poštom poslanog paketa koji je sadržavao edukativnu videovrpcu, pisma podsjetnika od liječnika, ankete koju valja ispuniti prije i nakon gledanja videovrpce te sustavnih promjena koje su bolesniku omogućile izravni pristup rasporedu probirnih testova. Studija je pokazala da je intervencija u usporedbi sa situacijom u kojoj nije bilo intervencije povećala sudjelovanje u probiru na KRK.

iii. Campbell i sur. (Campbell i sur. 2004.) proveli su randomizirano ispitivanje te su usporedili učinak specifične pisane i video intervencije (4 personalizirana kompjuterski-specifična biltena i videovrpce) dizajnirane kako bi bile usmjerene na ruralnu manjinsku (Afričko-američka) zajednicu, i na intervenciju laika - zdravstvenog savjetnika (educiranog člana zajednice). Ispitivanje je pokazalo da je specifična videointervencija i intervencija tiskanim materijalom bila učinkovitija u povećanju TOKS probira nego situacija bez intervencije. Autori su izvijestili suboptimalni doseg i raspršenost savjetnika.

iv. Powe, Ntekop i Barron (2004.) pokazali su da je kulturološki relevantna intervencija u 5 faza (video, poster, brošura, letak) među zajednicama starijih osoba, dostavljena tijekom razdoblja od 12 mjeseci, značajno podigla razinu znanja i sudjelovanje u probiru u usporedbi s šestomjesečnom intervencijom u tri faze ili jednom intervencijom (video i uobičajena skrb). Međutim, nije moguće odrediti koji su aspekti multimodalne intervencije bili najučinkovitiji.

Sažetak dokaza

- Sam DVD nije imao učinka na stopu sudjelovanja u probiru ili interes za probir. Promjena sadržaja spota nije imala utjecaja na ovaj rezultat. Nije pronađena razlika između specifične knjižice i specifičnog DVD-a bez obzira na razinu pismenosti bolesnika **(I)**.
- Kada je video spot/DVD korišten u multimodalnoj intervenciji, primijećeno je povećanje razine znanja i stope sudjelovanja u probiru. Kada su komponente multimodalnih intervencija primijenjene uspješno i sukcesivno tijekom određenog vremenskog razdoblja, povećavajući broj komponenti i vrijeme primjene, primijećeno je povećanje znanja i sudjelovanja starijih osoba **(I)**.

Preporuke

10.14 Video spot/DVD može predstavljati korisnu komponentu multimodalne intervencije kao dodatak pisanim informacijama, i posebice bi od koristi bio kod starije populacije, manjina te slabije pismenih osoba **(I – B)**. Za starije, od većeg učinka može biti veći broj komponenti multimodalnih intervencija i period tijekom kojeg im se ove komponente pružaju. **(I – B)**.

10.4.2.2.2 Interaktivni kompjuterski alati za pomoć pri donošenju odluke

Četiri studije (Dolan i Frisina 2002.; Kim i sur. 2005.; Miller Jr. i sur. 2005.; Menon i sur. 2008.) pokazali su da kompjuterski alat za pomoć pri donošenju odluke unaprjeđuje znanje bolesnika o probiru i da je korisno za većinu pri donošenju odluka o probiru (povećana namjera pristupanja probiru i povećan interes za probir). Isti rezultati dobiveni su u ruralnim praksama primarne zdravstvene skrbi (Geller i sur. 2008.) i u hispano/latino zajednici (Makoul i sur. 2009.) za koje je pomoć za donošenje odluka bila posebno dizajnirana.

Tri studije ocijenile su učinak kompjuterskih alata za pomoć pri donošenju odluka na sudjelovanje u probiru:

i. Randomizirano kontrolirano ispitivanje koje su proveli Ruffin i sur. (Ruffin, Fetters i Jimbo 2007.) pokazalo je da interaktivni programi učinkovitije pomažu u ustanovljavanju preferencije među opcijama probirnih testova na KRK nego postojeća internetska stranica o KRK koja je odabrana kao standard, vrhunska, ali neinteraktivna stranica.

ii. U nekontroliranom ispitivanju Kim i sur. (2005.) testirali su učinak interaktivnog kompjuterskog alata koji uključuje audio snimku koja svira tijekom čitavog programa i objašnjava sve prikazane slike, čineći sadržaj dostupan i korisnicima s različitim razinama pismenosti. Intervencija je povećala odaziv na probir.

iii. Dolan i Frisina (Dolan i Frisina 2002.) proveli su randomizirano kontrolirano ispitivanje koje je pokazalo da kompjuterski alati za pomoć u donošenju odluke dizajnirani da pomognu bolesnicima u odabiru između različitih strategija za probir na KRK koji također uključuju mogućnost „bez probira“, kada se dodaju jednostavnoj intervenciji u obliku edukacijskog intervjua, nemaju učinak na odaziv probiru na KRK.

Jerant i sur. (2007.) proveli su randomizirano kontrolirano ispitivanje uspoređujući učinke uporabe specifičnih naspram općenitih interaktivnih multimedijskih programa. Osim specifične komponente (npr. specifična preporuka o probiru za određenog pojedinca), specifičan program također je sadržavao kratke video snimke bolesnika i liječnika koje nisu bile uključene u opću intervenciju. Studija je pokazala da je specifični program bio značajno učinkovitiji u podupiranju spremnosti na pristupanje probiru negoli nespecifična intervencija. Nije jasno do koje mjere je video komponenta specifičnog kompjuterskog alata za pomoć u donošenju odluke doprinijela rezultatu.

Sažetak dokaza

- Interaktivni kompjuterski alati za pomoć u donošenju odluka i poboljšano znanje bili su ljudima od koristi kod donošenja odluke o tome da li pristupiti probiru ili ne. Isti rezultati dobiveni su u ruralnim praksama primarne zdravstvene skrbi i u etničkim zajednicama za koje su alati za pomoć u donošenju odluka bili posebno dizajnirani **(I)**.
- Interaktivni kompjuterski alati za pomoć u donošenju odluka povećali su sudjelovanje u probiru, ali nisu imali utjecaja, ukoliko su bili dodani intervenciji u obliku intervjua. Specifična kompjuterski utemeljena intervencija utjecala je na znanje i namjeru pristupanja probiru više nego nespecifična intervencija, ali nije jasno do koje je mjere video komponenta specifičnog kompjuterskog alata za pomoć u odlučivanju doprinijela rezultatu **(II)**.

Preporuke

10.15 Kompjuterska pomoć u donošenju odluke mogla bi se koristiti kao pomoć u donošenju informiranih odluka o probiru na KRK kod opće populacije, ali i kod specifičnih skupina **(I – B)**. Kompjuterska pomoć u donošenju odluka trebala bi biti jednostavna za uporabu i dizajnirana kako bi bila u skladu sa sposobnošću korištenja kompjutera ciljne populacije (opće populacije ili specifičnih skupina).

10.4.2.2.3 Tehnologije informiranja i komunikacije: buduća obećanja i izazovi za unaprjeđenje dostave probira na rak debelog crijeva

Informacijske i komunikacijske tehnologije (ICT) raznolik je skup tehnoloških alata i resursa koji se koriste za komunikaciju, kreiranje, dijeljenje, pohranjivanje i upravljanje informacijama. ICT ponekad se koristi jednostavno u smislu informacijske tehnologije (IT). ICT uključuju kompjutere, Internet, tehnologije emitiranja (radio i televizija) i telefone. One se obično koriste u kombinaciji radije nego pojedinačno.

Komisija Europske unije za Informacijsko društvo i masovne medije definirala je eZdravlje kao ICT utemeljene alate koji uključuju „interakciju među bolesnicima i pružateljima zdravstvenih usluga, prijenos podataka među institucijama, vršnjačku komunikaciju među bolesnicima i/ili zdravstvenim djelatnicima“ (http://ec.europa.eu(information_society/activities/health/whatis_ehealth/index.en.htm). Primjeri uključuju zdravstvene informacijske mreže, elektronske zdravstvene kartone, telemedicinske usluge, nosive i prijenosne sustave koji komuniciraju, zdravstvene portale i mnoge druge ICT-utemeljene alate koji pomažu u prevenciji bolesti, dijagnostici, liječenju, praćenju zdravlja i upravljanju stilom života.

Prema nedavno objavljenom sustavnom pregledu (Jimbo i sur. 2006.), objavljeno istraživanje uporabom ICT u kontekstu probira na rak općenito i posebice probira na KRK, gotovo je isključivo testiralo utjecaj ICT generiranih podsjetnika ili samo pružatelju, ili oboje: bolesniku i pružatelju. Pregled Dexheimera i sur. (Dexheimer i sur. 2008.) pokazao je da su ICT alati koji su korišteni za generiranje podsjetnika ili „kompjuterski generirani“ (ICT alati koristili su se kako bi se identificirali bolesnici koji zadovoljavaju kriterijima i koji su potom integrirani u elektronski sustav dogovaranja pregleda, tako da su podsjetnici automatski ispisivani prije

bolesnikova termina i uklopljeni u karton bolesnika) ili „kompjuterski“ (ICT se koristila kako bi se otkrili bolesnici koji zadovoljavaju kriterijima i kako bi se generirali elektronski poticaji).

Postoji mnoštvo dokaza da kompjuterski sustavi podsjetnika usmjereni na bolesnike i liječnike povećavaju pridržavanje u drugim područjima probira na rak, npr. kod mamografije. Za probir na KRK tri od četiri nedavne studije pokazale su da ICT generirani podsjetnici liječnicima povećavaju probir na KRK:

i. Sequist i sur (2009.) koristili su kompjuterske podsjetnike kako pasivnog tako i aktivnog oblika, dodavali su ih zdravstvenom kartonu svakog bolesnika te su stoga oni bili vidljivi liječniku svakog bolesnika tijekom posjeta liječniku. Rezultati su pokazali da elektronski podsjetnici povećavaju stope probira kod bolesnika koji su liječnika primarne zdravstvene zaštite posjetili tri ili više puta.

ii. Chan i Vernon (2008.) testirali su provodljivost korištenjem NetLET internetskog sučelja kako bi bolesnicima pružili personalizirane podsjetnike njihovih liječnika da se podvrgnu probiru na KRK. Studija je zaključila da implementacija NetLET sustava nije provediva. Autori su nedostatak uspjeha pronašli uglavnom uslijed prepreke pristupa e-mailu (bolesnici bez elektronske pošte kod kuće ili na poslu) i kod samog ICT sustava, odnosno kompleksnosti pristupa NetLET internetskoj stranici.

iii. Nease i sur. (2008.) istraživali su učinak kompjuterski generiranih podsjetnika uklopljenih u karton bolesnika. Studija je pokazala da su 11 od 12 liječničkih ordinacija značajno povećale stope probira na KRK i da nije bilo značajne razlike između slanja podsjetnika samo kliničaru ili oboje: bolesniku i kliničaru.

iv. Pregled koji su proveli Jimbo i sur. (Jimbo i sur. 2006.) identificirao je 13 studija koje su evaluirale učinak ICT generiranih podsjetnika za TOKS probir na KRK: 8 od 13 studija pokazale su da su podsjetnici povećali sudjelovanja u TOKS probiru.

Sukladno EU komisiji (Informacijsko društvo i mediji), raširena provedba ICT u zdravstvu povećat će kvalitetu zdravstvenih usluga i pružit će:

- Bolje informacije za bolesnike i zdravstvene djelatnike;
- Učinkovitiju organizaciju resursa; i
- Zdravstvene usluge „pristupačnije bolesniku “ pomažući pružateljima zdravstvene skrbi da budu fleksibilniji te da mogu odgovoriti na različite potrebe pojedinih bolesnika.

Ipak „siromaštvo i nepismenost nacija u razvoju, glavne su prepreke usvajanju i održivosti informacijskih tehnologija“ (Abbott i Coenen 2008.). Unatoč tome, postojanje mnogih uspješnih provedbi ICT komunikacija u zdravstvenom sustavu i elektronskih sustava liječničkih kartona u manje industrijaliziranim državama Afrike (Abbott i Coenen 2008.) ukazuje da je moguće prijeći ove prepreke.

Za Vernona i Meissnera (2008.) ICT je jedan od „šest elemenata novog modela pružanja primarne zdravstvene skrbi“ u probiru na kolorektalni karcinom. Uporaba ICT u svrhu probira

općenito, te specifično u provedbi probira na KRK, ima potencijal nadići jednostavne sustave podsjetnika (Jimbo i sur. 2006.; Vernon i Meissner 2008.). No, kako bismo široko mogli realizirati potencijal uporabe IT u probiru, kartoni bolesnika moraju imati infrastrukturu koja ovo podržava. Kartoni bolesnika moraju biti dovoljno organizirani kako bi se odredio status probira određenog bolesnika i u idealnom slučaju liječnici i kliničari trebali bi koristiti elektronske zdravstvene kartone. Prema Vernonu i Meissneru (2008.) i Dexheimeru (2008.) jasno je da ova područja treba unaprijediti.

Sažetak dokaza

- ICT stvoreni podsjetnici liječnicima povećali su stope probira na KRK **(I)**. ICT će imati važnu ulogu u povećanju učinkovitosti probira na KRK i ima potencijal razviti se i dalje od jednostavnog sustava podsjetnika te će dati bolje informacije za bolesnike i zdravstvene djelatnike, učinkovitiju organizaciju resursa i zdravstvene usluge „pristupačnije bolesniku" pružajući fleksibilniji i pesonalizirani pistup **(I)**.
- Kako bi se potencijal uporabe IT mogao šire koristiti u probiru, treba unaprijediti zdravstvene kartone bolesnika kako bi se lako moglo odrediti probirni status bolesnika, i idealno bi trebali biti u elektronskom obliku **(I)**.

Preporuke

10.16 ICT generirani podsjetnici liječnicima trebali bi se koristiti kao mogućnost pružanja savjetovanja bolesnicima o KRK i probiru na KRK, ukoliko su uključeni liječnici primarne zdravstvene zaštite te ukoliko su podaci o bolesnicima elektronski pohranjeni i omogućuju uvid u probirni status bolesnika **(I – A)**.

10.4.2.2.4 Internet

Ne postoje dokazi o utjecaju Interneta na probir općenito i specifičnije na probir na KRK. Na temelju pregleda koji su proveli Della i sur. (Della i sur. 2008.) popularnost Interneta kao sredstva pružanja zdravstvenih informacija sve je veća. No još uvijek nismo svi online; istraživanja ukazuju da je veća uporaba Interneta povezana s mlađom životnom dobi, boljim obrazovanjem i većim prihodima (Fox i Rainie 2000.; Pereira i sur. 2000.; Brodie i sur 2001.; Della i sur. 2008.). Kako raznolikost zdravstvenih informacija na Internetu raste, izvor vjerodostojnosti nastavlja biti značajan čimbenik u određivanju kvalitete informacija (Della i sur. 2008.). James i sur. (2007.) proveli su istraživanje o pretraživanju informacija od strane bolesnika koji boluju od raka i njihovih pružatelja skrbi . Istraživanje je pokazalo da „oni koji su pristupili informacijama na Internetu bilo izravno ili posredno, izvještavaju o većoj razini zadovoljstva s informacijama i općenito ih ocjenjuju bolje nego knjižice i letke." Autori su zaključili da je „Internet učinkovito sredstvo pružanja informacija onima koji ga koriste." Potpomognuti pristup Internetu i njegova uporaba, usmjerena od strane zdravstvenih djelatnika, predstavljala bi učinkovit način širenja pristupa ovom mediju."

Sažetak dokaza

- Ne postoje dokazi o učinku Interneta na probir na KRK **(VI)**.

- Popularnost Interneta kao sredstva dolaženja do zdravstvenih informacija se povećava **(VI)**.
- Osobe mlađe životne dobi, bolje edukacije i većih prihoda više koriste Internet **(V)**.
- Izvor vjerodostojnosti nastavlja predstavljati značajan čimbenik u određivanju kvalitete informacija **(V)**.
- Općenito, uporaba Interneta kao izvora informacija o karcinomu više zadovoljava negoli letci ili knjižice **(VI)**.

Preporuke

10.17 Ukoliko je moguće, sve informacije koje pruža program ranog otkrivanja trebaju biti dostupne na određenoj internetskoj stranici. Ove informacije valja redovito ažurirati **(VI – A)**.

10.2.4.3. Intervencije telefonom, intervencije usmjeravanja bolesnika (UB) i druge usmene intervencije uživo osim UB

10.4.2.3.1. Intervencije telefonom

Većina istraživanja procjenjivala je učinak specifično osmišljenih podsjetnih telefonskih poziva uz tiskane materijale („uobičajena“ skrb), koji su uvođeni postupno. U nekim istraživanjima intervencija se također sastojala od knjižice/letka/brošure poslane prije poziva.

Pronašli smo smo nekoliko istraživanja:

i. Randomizirano kontrolirano ispitivanje Turnera i sur. (Turner i sur.2008.) usporedilo je telefonski poziv obučenog vršnjačkog edukatora i brošuru o kolonoskopiji poslanu poštom. Nekoliko obučenih starijih bolesnika koji su obavili kolonoskopiju poslužili su kao vršnjački edukatori. Pozivi (1 po bolesniku) su bili zakazani dva tjedna uoči kolonoskopskog pregleda kako bi riješili prepreke odazivu. U ovom istraživanju vršnjačka potpora putem telefona značajno je povećala odaziv na kolonoskopiju. U istraživanje je uvedena sustavna pogreška zbog činjenice da su instruktori primili naknadu za svaki obavljeni poziv.
ii. U randomiziranom kontroliranom ispitivanju Brauna i sur. (Braun i sur. 2005.), pokazalo se da brojni telefonski pozivi imaju negativan učinak na probir. Autori su usporedili intervenciju (jednu kulturološki usmjerenu edukativnu prezentaciju) koje je obavila medicinska sestra s intervencijom koju je obavio liječnik i istovrsnik iz iste zajednice kao i sudionici. Prva intervencija također se sastojala od jednog podsjetnog poziva, dok je druga uključivala višestruke podsjetne pozive kako bi se potaknulo sudjelovanje u probiru i riješile prepreke. Ove dvije intervencije postigle su sličan učinak u poznavanju kolorektalnog karcinoma, no edukacija koju je pružila medicinska sestra bila je učinkovitija u povećanju obuhvata probira kolorektalnog karcinoma. Jedna pretpostavka za objašnjenje ovog rezultata bila je ta da su višestruki podsjetni telefonski pozivi učinili posredovanje preinvazivnim i preopterećujućim.
iii. Lairsonovo randomizirano kontrolirano ispitivanje RTC (Lairson i sur. 2008.) usporedilo je intervenciju uobičajenom skrbi (pozivno pismo, TOKS, knjižica i podsjetno pismo) sa specifično osmišljenim intervencijama, koje su uz intervenciju uobičajenom skrbi

postupno uvodile specifično osmišljen letak (dvije stranice s informacijama) i podsjetne telefonske pozive. Najučinkovitija intervencija bila je intervencija koja je primjenjivala specifično osmišljen letak i specifično osmišljen podsjetni telefonski poziv. Ekononska analiza pokazala je kako je ovo bilo najskuplje.

iv. Tri randomizirana kontrolirana ispitivanja provedena su ili na populaciji primarne zdravstvene skrbi (Costanza i sur. 2007.), na radnom mjestu zaposlenika automobilske industrije (Tilley i sur. 1999.) ili u Organizaciji za očuvanje zdravlja HMO (Myers i sur. 1994.). Ova istraživanja usporedila su standardnu intervenciju s intervencijom koja sadrži pisane materijale uz specifično osmišljen telefonski poziv. U Constanzinom randomiziranom kontroliranom ispitivanju, intervencija nije povećala sudjelovanje u probiru kolorektalnog karcinoma u usporedbi s kontrolnom skupinom. U Tylleyjevom randomiziranom kontroliranom ispitivanju, autori su zaključili kako je specifično osmišljena intervencija (poziv upućen poštom, specifično osmišljena knjižica nakon koje je uslijedio specifično osmišljen telefonski poziv) dovela do umjerenog, ali većeg sudjelovanja u probiru u usporedbi sa standardnom intervencijom (osobna pisma i leci na radnom mjestu). U istraživanju Myersa i sur. (1994.) uz intervenciju u kontrolnoj skupini (TOKS i reminder letter), brošura nakon koje je uslijedio telefonski poziv povećala je sudjelovanje u probiru u usporedbi s intervencijom u kontrolnoj skupini.

Čak i da se specifično osmišljen telefonski poziv smatrao učinkovitim, isti sigurno ne bi bio primjenjiv kao dio normalnog procesa pozivanja u probir kolorektalnog karcinoma zbog ekonomske isplativosti i velikog broja poziva koje bi trebalo obraditi. Možda bi bilo moguće specifično osmišljene telefonske pozive primijeniti na teže dostupne skupine, ukoliko se iste mogu utvrditi.

Sažetak dokaza

- Većina istraživanja procijenila je utjecaj specifično osmišljenih podsjetnih telefonskih poziva na sudjelovanje u probiru kolorektalnog karcinoma.
- Specifično osmišljena intervencija telefonom pokazala se učinkovitom tako što je povećala sudjelovanje u probiru kolorektalnog karcinoma kada se primjenjivala kao podsjetnik na pozivne materijale poslane poštom (obično knjižica, TOKS test i poštom poslano pismo). Najučinkovitija, ali i najskuplja intervencija bila je uvođenje uz uobičajenu skrb, specifično osmišljenog letka i specifično osmišljenog podsjetnog telefonskog poziva.

Specifično osmišljeni telefonski pozivi sigurno nisu primjenjivi kao dio normalnog postupka pozivanja na sudjelovanje u probiru kolorektalnog karcinoma zbog ekonomske isplativosti i velikog broja poziva koje bi trebalo obraditi. Možda bi bilo moguće specifično osmišljene telefonske pozive primijeniti na teže dostupne skupine ukoliko se iste mogu utvrditi (**II – B**). Činilo se kako, primjerice, telefonska vršnjačka potpora pružena kako bi objasnila postupak kolonoskopije, poboljšava odaziv na kolonoskopiju (**II**). Sugerirano je kako višestruki podsjetni telefonski pozivi intervenciju mogu učiniti preinvazivnom i preopterećujućom.

Preporuke

10.18. Ekonomski nije isplativo niti je provedivo provoditi specifično osmišljene podsjetnike u općoj populaciji. Moguće da programi ranog otkrivanja KRK koriste ovakvu intervenciju za

„teško dostupne“ skupine, ukoliko je takve skupine moguće identificirati **(II – B)**. Može se, primjerice, koristiti vršnjačka telefonska potpora. Vršnjačka telefonska potpora može se posebno korisiti za smanjenje prepreka odazivu na kolonoskopiju (**II – B**). Čini se kako višestruki telefonski pozivi imaju bolji učinak, no važno je izbjeći prisilu (**I – C**).

10.4.2.3.2. Usmjeravanje bolesnika/bolesnik koji usmjerava drugog bolesnika

Bolesnik koji usmjerava drugog bolesnika (UB) osoba je čija je uloga opisana kao onog koji pruža pojedinačnu pomoć (telefonom i/ili u izravnom kontaktu) bolesnicima kako bi ih i educirao i pomogao im da prevladaju prepreke u zdravstvenom sustavu povezane s, primjerice, ordinacijama, klinikama, bolnicama, ambulatnim centrima, sustavima plaćanja. U probiru na karcinom, usmjeravanje bolesnika valja smatrati metodom za vođenje pojedinaca kroz postupak probira na karcinom (Myers i sur. 2008.). Pristup „osoba koji usmjerava klijenta“ uključivao je tradicionalnu metodu (tj. educirani bolesnik školovao bi ciljnu populaciju o probiru na rak debelog crijevabolesnike) i socijalnog radnika koji je „usmjeravao“ kroz sustav zdravstvene skrbi (Jandorf i sur. 2005.). Intervenciju usmjeravanja bolesnika valja razlikovati od uobičajene „intervencije telefonom“ (u gornjem dijelu ovog poglavlja) ili od „usmene intervencije licem u lice“ (sljedeći dio ovog poglavlja) jer može pružiti socijalne i logističke usluge. Socijalne i logističke usluge koje pružaju osobe koje usmjeravaju bolesnike mogu biti, primjerice, omogućavanje komunikacije/razgovora između bolesnika/članova obitelji/preživjelih/pružatelja zdravstvene skrbi, koordinacija skrbi između pružatelja iste, olakšavanje dogovaranja pregleda i dodatnih pregleda i olakšavanje pristupa i prijevoza do mjesta gdje se pruža usluga. Osobe koje usmjeravaju bolesnike mogu biti zdravstveni djelatnici s posebnom izobrazbom u zajednici/savjetnici koji su usko povezani s lokalnom zajednicom ili socijalni radnici/zdravstveni stručnjaci/volonteri ili mogu pripadati nekoj određenoj organizaciji. Program za osobe koje usmjeravaju druge bolesnike Američkog društva za borbu protiv raka *American Cancer Society* (ACS), pokrenut 2005. godine, trenutno djeluje u 60 gradova diljem SAD-a. ACS-ove osobe koje usmjeravaju, djeluju u bolnicama i klinikama koje liječe velik broj bolesnika s nejednakim pristupom medicinskim uslugama.

Sažetak dokaza

- Uzeli smo osam nedavnih istraživanja provedenih u SAD-u koja su ispitivala utjecaj uključivanja UB i probir kolorektalnog karcinoma ili u gradskim javnim bolnicama (Myers i sur. 2008.) ili u gradskim zdravstvenim centrima u manjinskim/etničkim zajednicama (Jandorf i sur. 2005.; Basch i sur. 2006.; Dietrich i sur. 2006.; Nash i sur 2006.; Christie i sur. 2008.; Percac-Lima i sur. 2009.). U manjinskim/etničkim zajednicama, UB dolazio je iz iste ili slične etničke sredine i/ili je živio u zajednici u kojoj su sudionici pronalaženi. Intervencija pomoću osobe koji usmjerava bolesnike znatno je povećala sudjelovanje u probiru. Rezultati pilot istraživanja Myersa i suradnika (Myers i sur. 2008.) trenutno se testiraju u dvama randomiziranim kontroliranim ispitivanjima.

Preporuke

10.19. U okviru programa ranog otkrivanja KRK valja koristiti usmjeravanje bolesnika, posebice kako bismo dosegli podskupine populacije kao što su starije osobe, osobe slabije pismenosti ili osobe sa nejednakim pristupom medicinskim uslugama. Kada ovo koristimo kod manjina, osoba koja usmjerava bolesnike trebala bi biti sličnog etničkog porijekla i/ili živjeti unutar iste zajednice kao i sudionici **(I – B)**.

10.4.2.3.3 Druge usmene intervencije uživo osim usmjeravanja bolesnika: razgovor s liječnikom obiteljske medicine, medicinskom sestrom ili drugim educiranim zdravstvenim ili educiranim nezdravstvenim djelatnikom

Kao što je procijenilo istraživanje Weeja i sur. (Wee, McCarthy i Phillips 2005.), jednako kao i druga istraživanja navedena u Poglavlju 2., savjetovanje koje liječnici primarne zdravstvene skrbi (liječnici obiteljske medicine) pružaju bolesnicima je povezano s pozitivnim povećanjem stopa sudjelovanja u probiru kolorektalnog karcinoma KRK.

Pronašli smo osam istraživanja koja su procijenila učinak izravne interakcije druge osobe, koja nije bila liječnik obiteljeske medicine, (npr. razgovor licem u lice s medicinskom sestrom ili drugim zdravstvenim ili educiranim nezdravstvenim stručnjakom) sa sudionicima probira ili iz opće populacije ili iz nekih posebnih podskupina opće populacije, poput skupina u nepovoljnom socioekonomskom položaju i/ili skupina manjinskih rasnih/etničkih pripadnosti.

a. U općoj populaciji

Dva istraživanja (Thompson i sur. 2000.; Stokamer i sur. 2005.) procijenila su učinak edukacije jedan na jedan/licem u lice koju je pružila medicinska sestra na postupak probira TOKS (svrha/metoda uzimanja uzoraka/daljnje testiranje) i pokazala da je intervencija povećala stopu vraćenih TOKS. Stokamer i sur. (2005.) također su izvijestili da su bolesnici u skupini u kojoj je učinjena intervencija bili znatno manje skloni kontaktirati kliniku vezano uz dodatna pitanja. U istraživanju koje su proveli Thompson i sur., medicinska sestra također je smjela naručiti TOKS testove koji su podijeljeni bolesnicima prije nego što su otišli iz klinike. Ovo istraživanje je pokazalo da se broj naručenih testova povećao.

Courtier i sur. (2002.) procjenjivali su utjecaj educiranog nezdravstvenog stručnjaka koji je pacijentu u njegovu domu dao informacije i TOKS te osobno došao po uzorke u bolesnikov dom. Istraživanje je pokazalo kako je sudjelovanje u probiru kolorektalnog karcinoma bilo veće u skupini u kojoj je obavljena intervencija.

U istraživanju koje je proveo Hudson (Hudson i sur. 2007.), prakse koje su izvijestile kako je sestrinsko osoblje i osoblje zdravstvenih edukatora bolesnicima pružilo bihevioralno savjetovanje na teme kao što su dijeta, tjelovježba ili pušenje, također su rezultirale znatno većim stopama sudjelovanja u probiru kolorektalnog karcinoma.

b. U nekim posebnim podskupinama opće populacije

Randomizirano kontrolirano ispitivanje Forda i sur. (Ford, Havstad i davis 2004.) ispitivalo je različite kombinacije pisma poslanog poštom, podsjetnog pisma poslanog poštom i poziva, telefonskog poziva i osobnog pronalaženja potencijalnih sudionika probira u crkvi kako bi se starije afroameričke osobe (55-74 godina) pozvalo na sudjelovanje u ispitivanju probira na karcinom prostate, pluća, kolorektuma i jajnika (PLCO). Zaključili su da je najintenzivnija intervencija znatno povećala sudjelovanje u probiru u usporedbi s kontrolom ili ostalim vrstama intervencija. Najintenzivnija intervencija bila je ona koja je uz pismo poslano poštom, telefonski poziv i podsjetni telefonski poziv dodala i kontakt licem u lice sa sudionicima probira (jedan sastanak održan u crkvi).

Katz i sur. (2007.) su u nerandomiziranom ispitivanju pokazali da je intervencija u zajednici (razgovor licem u lice s educiranim volonterima iz zajednica) provedena kod žena s niskim primanjima (78% Afroamerikanke) dovela do znatnog porasta pozitivnog mišljenja o probiru kolorektalnog karcinoma i namjere da se u sljedećih 12 mjeseci nakom intervencije obavi probir na kolorektalni karcinom. Godinu dana nakon posredovanja, stope probira kolorektalnog karcinoma nisu se međutim znatnije povećale.

Na temelju članka Grena i suradnika (Gren i sur. 2009.), American PLCO screening trial of centers centara s pojačanim programima pronalaženja potencijalnih sudionika probira među pripadnicima manjina, za postizanje ciljeva izrazito se oslanjalo na terenske aktivnosti u zajednici, a osobito na pronalaženje potencijalnih sudionika probira u crkvi i osobne informativne sastanke.

c. Kvaliteta savjetovanja

U opažajnom ispitivanju Ling i sur. (2008.) procijenili su pružateljevu intervenciju (liječnika i više medicinske sestre) o probiru kolorektalnog karcinoma. Klasificirali su svako posredovanje na temelju devet elemenata komunikacije (model informiranog odlučivanja) koji su se pokazali važnima za model informiranog odlučivanja. Ispitivanje je pokazalo kako se 6 od 9 elemenata pojavilo u ≤20% posjeta dok u ≥50% nije bilo niti jednog. U ovom istraživanju bolesnici čije je poznavanje probira procijenjeno tijekom posjeta pokazali su višu stopu provedenosti probira kolorektalnog karcinoma u usporedbi s onima čije poznavanje nije procijenjeno. Sudjelovanje u probiru kolorektalnog karcinoma bilo je manje kada se raspravljalo o „bolesnikovoj preferenciji probirnog testa“ ili „prednostima i manama drugog izbora“.

Randomizirano kontrolirano ispitivanje Ferreire i sur. (Ferreira i sur. 2005.) procijenilo je učinak pokušaja da se poboljša savjetovanje koje osigurava pružatelj zdravstvene skrbi (viša medicinska sestra i specijalizanti) primjenom intervencije usmjerene na pružatelja zdravstvene skrbi. Intervencija se satojala od niza radionica o razlozima i smjernicama za probir kolorektalnog karcinoma te o strategijama za poboljšanje komunikacije s bolesnicima niske razine pismenosti. Tijekom istraživanja pružatelji usluga zdravstvene skrbi primili su povjerljivu informaciju o stopama pojedinačnih preporuka i pridržavanju. Intervencija je znatno povećala kako preporuke tako i provedenost probira kolorektalnog karcinoma (TOKS test, kolonoskopija). Intervencije su također povećale stope probira među bolesnicima s niskom razinom pismenosti.

Sažetak dokaza

- Usmena intervencija licem u lice i edukacija (medicinska sestra i liječnik obiteljske medicine) koristile su za poboljšanje znanja i sudjelovanja u probiru kolorektalnog karcinoma (**I**).
- Educirani nezdravstveni stručnjak koji je pacijentu u njegovu domu dao informacije i TOKS te je osobno došao po uzorke u bolesnikov dom povećao je sudjelovanje bolesnika u probiru kolorektalnog karcinoma (**II**).
- Prakse koje su izvijestile kako je sestrinsko osoblje i osoblje zdravstvenih edukatora bolesnicima pružilo bihevioralno savjetovanje na teme kao što su dijeta, tjelovježba ili pušenje, također su rezultirale znatno povećanim stopama sudjelovanja u probiru kolorektalnog karcinoma KRK (**III**).
- Čini se kako nisu korišteni svi elementi koje je liječnik obiteljske medicine GP/medicinska sestra trebao/trebala raspraviti s bolesnicima kako bi im pomogli pri donošenju informiranih odluka (**V**). Čini se kako neki od tih elemenata utječu na sudjelovanje bolesnika u probiru kolorektalnog karcinoma.
- Edukacijom više medicinske sestre/specijalizanta (o probiru kolorektalnog karcinoma i komunikacijskim strategijama) znatno se povećala preporuka za probir kolorektalnog karcinoma i provedenost probira među bolesnicima općenito te bolesnicima koji su pokazali nisku razinu pismenosti (**VI**).
- Intervencija u zajednici, kao što su sastanci u crkvi ili osobni razgovori, značajno su povećali sudjelovanje u probiru kolorektalnog karcinoma ili namjeru pristupanja probiru kod manjinskih podskupina američke populacije, osobito kod starijih osoba (**II**).

Preporuke

10.20 Usmene intervencije licem u lice s medicinskom sestrom ili liječnikom mogu se koristiti kako bi se poboljšalo znanje i sudjelovanje. One bi bile korisne kako bismo dosegli podskupine populacije kao što su starije osobe, manjine i osobe smanjene pismenosti. **(I - A)**.

10.21 Medicinske sestre i liječnici primarne zdravstvene skrbi (obiteljske medicine) trebali bi biti adekvatno educirani kako bi mogli pomoći ljudima u donošenju informiranih odluka o probiru na KRK **(VI – A)**.

10.22 Usmene intervencije licem u lice organizirane u zajednici kao što su razgovori dogovoreni u sklopu crkve ili osobni intervjui mogu se koristiti kako bi se doprlo do manjina, u slučajevima u kojima pružatelji ovakvih intervencija dobiju adekvatnu edukaciju **(II – B)**.

10.4.2.4 Promidžba sredstvima javnog priopćavanja

Cochrane sustavni pregled članaka (Grilli, Ramsay i Minozzi 2002.) podržava stav da promidžba u sredstvima javnog priopćavanja može imati pozitivan učinak na način na koji se koriste zdravstvene usluge, dok učinak na promidžbu probira karcinoma nije toliko jasan.

Dva istraživanja provedena kasnih 1980.-ih kombinirala su dijeljenje besplatnih TOKS u ljekarnama s ponavljanim emitiranjem edukativnim emisijama na lokalnoj televizijskoj postaji (McGarrity i sur. 1989.; McGarrity, Long i Peiffer 1990.). Niti jedno istraživanje nije međutim uključilo bilo koji od ishoda mogućeg učinka reklama na stope sudjelovanja ili donošenje odluka. Presječna anketa (Schroy III i sur. 2008.) koja je procjenjivala u kojoj su mjeri promidžbe sredstvima javnog priopćavanja, a koje su pokrenute nakon 2000. godine u SAD-u, postigle cilj educiranja javnosti o kolorektalnom karcinomu i probiru. Iako su autori zaključili kako medijske promidžbe mogu biti učinkovite u povećanju svijesti javnosti o riziku od kolorektalnog karcinoma, istraživanje nije bilo osmišljeno tako da podrži ovu tvrdnju.

Pronađena su dva istraživanja koja su izvijestila o učinku na stope probira kolorektalnog karcinoma nakon popraćenosti u medijima sa sudjelovanjem poznatih osoba iz javnog života.

i. U prvom istraživanju Brown i Potosky (1990.) izvijestili su o različitim ishodima medijskog praćenja američkog presjednika Ronalda Reagana koji se pojavljivao vezano uz kolorektalni karcinom u srpnju 1985. godine. Autori su izvijestili da je nakon medijskog praćenja predsjednikove operacije kolorektalnog karcinoma došlo do kratkotrajnog povećanja javnog interesa za kolorektalni karcinom uz odgovarajuće povećanje interesa za testove ranog otkrivanja istog. Kao što su potvrdili i autori, dokazi su ipak samo sugestivni, a metodologija je poprilično slaba.
ii. Drugo istraživanje procijenilo je učinak koji je jedna promidžba o značaju kolorektalnog karcinoma, a u kojoj je sudjelovala poznata televizijska zvijezda, imala na kolonoskopske pretrage (Cram i sur. 2003.). Istraživanje je otkrilo kako su promidžbene aktivnosti za podizanje svijesti bile privremeno povezane s povećanim stopama kolonoskopije. Autori su zaključili da poznata osoba iz javnog života u svojstvu glasnogovornika može znatno utjecati na sudjelovanje javnosti u programima ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma.

Randomizirano kontrolirano ispitivanje Nicholsona i sur. (Nicholson i sur. 2008.) pokazalo je kako način na koji je informacija o kolorektalnom karcinomu predstavljena u nekom sredstvu javnog priopćavanja može utjecati na motivaciju manjinskih skupina za pristupanju probiru: informacija o ostvarenom napretku Afroamerikanaca da u sve većem broju pristupaju probiru kolorektalnog karcinoma i o smanjenju smrtnosti od kolorektalnog karcinoma dovela je do znatno veće namjere da se pristupi probiru, a spriječila je negativne učinke nepovjerenja u zdravstveni sustav u usporedbi s informacijom koja je naglašavala rasne nejednakosti.

Budući da sredstva javnog priopćavanja bolesnicima mogu biti izvor informacija, oni koji su odgovorni za programe ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma trebali bi usko surađivati s medijima i davati im ažurirane, točne i sveobuhvatne informacije kako bi spriječili da se publici šalju proturječne, krive poruke ili lažna očekivanja.

Sažetak dokaza

Nekoliko ispitivanja istraživalo je ulogu koje sredstva javnog priopćavanja mogu imati na povećanje sudjelovanja u probiru kolorektalnog karcinoma. Na žalost, kvaliteta objavljenih istraživanja nije zadovoljavajuća, a većina istih nije uključila ishode za procjenu mogućeg učinka

reklama ili sredstava javnog priopćivanja na proces donošenja odluka ili odluku o želji za sudjelovanjem u probiru kolorektalnog karcinoma.

- Promidžbe u kojima sudjeluju poznate osobe iz javnog života bile su korisne u povećanju broja sudionika, no povećanje je bilo kratkortrajno (**V**).
- Informacije ističu napredak koji je manjinska skupina ostvarila u povećanju sudjelovanja u probiru kolorektalnog karcinoma i smanjenju smrtnosti dovele su do znatnog povećanja namjere za sudjelovanjem u probiru, a spriječile negativne učinke nepovjerenja u zdravstveni sustav u usporedbi s informacijom koja je naglašavala rasne nejednakosti (**II**).

Budući da sredstva javnog priopćavanja bolesnicima mogu biti izvor informacija, oni koji su odgovorni za programe ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma trebali bi usko surađivati s medijima i davati im ažurirane, točne i sveobuhvatne informacije kako bi spriječili da se publici šalju proturječne, krive poruke ili lažna očekivanja.

Preporuke

10.23 Promidžbe putem masovnih medija unajmljivanjem poznatih osoba mogu se koristiti kako bi se povećala svjesnost o KRK i programu ranog otkrivanja. Međutim, valja ih dopuniti drugim mjerama jer su učinci ovakve promidžbe samo privremeni **(V – C)**.

10.24 U obraćanju manjinama, informacije pružene promidžbom masovnim medijima trebale bi naglasiti pozitivan napredak manjinske skupine, a ne naglašavati rasne nejednakosti **(VI – C)**.

10.25. Programi ranog otkrivanja KRK trebali bi usko surađivati s interesnim skupinama i medijima te im pružiti ažurirane, precizne i sveobuhvatne informacije o KRK i probiru na KRK. **(VI – A)**.

10.4.2.5 Interesne skupine

Interesne skupine imaju sve veću ulogu u promicanju probira na karcinom (Ganz 1995.). Kod probira kolorektalnog karcinoma možemo govoriti o ulozi Europske koalicije bolesnika oboljelih od raka (*European Cancer Patient Coalition*) u stvaranju svijesti o kolorektalnom karcinomu i lobiranju za učinkovite programe ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma u Europi. Trenutno, međutim, ne postoje istraživanja o učinku takvih skupina na probir kolorektalnog karcinoma. Valja istražiti ulogu interesnih skupina. Ipak, budući da interesne skupine bolesnicima mogu biti izvor informacija, npr. širenjem edukativnih informacija ciljanoj publici i pružajući suportivnu skrb tijekom i nakon liječenja bolesnika, organizacije koje provode probir trebale bi dijeliti informacije s interesnim skupinama kako bi se spriječilo da se publici šalju protjurečne poruke.

Preporuke

10.25. Programi ranog otkrivanja KRK trebali bi usko surađivati s interesnim skupinama i medijima te im pružiti ažurirane, precizne i sveobuhvatne informacije o KRK i probiru na KRK. **(VI – A)**.

10.4.3. Komunikacijska sredstva/intervencije za informiranje pojedinca o nalazu testa probira i širenje praćenja pozitivnog nalaza

U probiru kolorektalnog karcinoma, pozitivne nalaze obično prate informacije o praćenju bolesnika. Miglioretti i sur. (2008.) izvijestili su da je 16% bolesnika nakon pozitivnog TOKS odbilo praćenje. Sličan broj prijavljen je u mnogim svjetskim zemljama. Ovaj rezultat ističe potrebu za nadzorom i neprekidnim nastojanjem da se ostvari komunikacija i savjetovanje usmjereno na bolesnika (Zapka 2008.).

Slabo je poznato koju intervenciju valja primijeniti kako bi se osiguralo praćenje bolesnika s abnormalnim nalazima probira kolorektalnog karcinoma. Na temelju jednog sustavnog pregleda članaka iz 2004. godine (Bastani i sur. 2004.), čini se kako su različite vrste intervencija poput podsjetnih pisama poslanih poštom i podsjetnih telefonskih poziva, savjetovanja telefonom i tiskanih edukativih intervencija, učinkovite u povećanju stopa praćenja bolesnika s abnormalnim nalazima probira na karcinom. Od tih istraživanja, randomizirano kontrolirano ispitivanje koje su proveli Myers i sur. (2004.) pokazalo je da su povratne informacije o podsjetnicima i edukativne terenske intervencije usmjerene na liječnike primarne zdravstvene zaštite, učinkovite u boljem praćenju bolesnika.

Studija retrospektivnog pregleda nalaza bolesnika (Rao, Schilling i Sequist 2009.) pokazala je da je čimbenik povećanih stopa kolonoskopije nakon pozitivnog nalaza TOKS testa taj da je bolesnik imao konzultacije s gastroenterologom.
Randomizirano kontrolirano ispitivanje koje su proveli Rubin i sur. (2007.) pokazalo je da kada se bolesnicima nakon kolonoskopije uruči standardni pisani primjerak njihovog kolonoskopskog nalaza, to utječe na bolje pamćenje nalaza i preporuke.

Zheng i sur. (2006.) istraživali su čimbenike povezane s pridržavanjem praćenja nakon abnormalnog nalaza TOKS. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da se buduće intervencije trebaju usmjeriti na:

- Pojašnjavanje pogrešnog shvaćanja praćenja (npr. shvaćanje koristi i značenja praćenja);
- Promicanje prihvaćanja kolonoskopije, kako bi, primjerice, bolesnici mogli razumijeti nelagodu vezanu uz pripremu crijeva za kolonoskopiju i neugodnost postupka. Rezultati istraživanja Turnera i sur. (Turner i sur. 2008.) potkrijepili su ovo otkriće: vršnjačka potpora telefonom, kada su bivši bolesnici koji su obavili kolonoskopiju bili vršnjački edukatori, zakazana dva tjedna uoči kolonoskopskog pregleda, znatno je povećala odaziv na kolonoskopiju i
- Rješavanje psihološkog stresa (strah da će nalazi utvrditi rak) i omogućavanje da dodatno testiranje bude ugodnije i pristupačnije.

Vezano uz pristanak bolesnika, usmena intervencija licem u lice prije (prije procjene) i nakon endoskopije u endoskopskim programima (fleksibilna sigmoidoskopija ili kolonoskopija) ili kod primarnog probira ili, konkretnij,e kako preporuča EU, kod procjene abnormalnosti otkrivenih u sklopu probira TOKS testom (praćenje): za detalje vidi sažetak dolje i poglavlje 5.

Sažetak dokaza

- Podsjetnici i edukativne intervencije usmjerene na liječnike primarne zdravstvene skrbi mogu biti djelotvorne za bolje praćenje. Davanje bolesnicima standardnog pisanog primjerka njihovog kolonoskopskog nalaza, poboljšalo je izvješćivanje o nalazima i preporuke (II).
- Primjena telefonski pružene vršnjačke potpore povećala je odaziv u probir: posredovanja valja usmjeriti na pojašnjenje pogrešnih shvaćanja o praćenju, promicanje prihvaćanja postupka praćenja, rješavanje psihološkog problema i omogućavanje da dodatno testiranje bude ugodnije i pristupačnije (**II**).
- Obavljanje konzultacije s gastroenterologom povećava stope dodatne kolonoskopije **(V).**

Bolesnik bi trebao dati svoj pristanak na obavljanje endoskopije i biti u mogućnosti povući ga u bilo koje doba prije ili tijekom postupka. Bolesnike valja informirati o ishodu postupka kako usmeno, tako pisanom imformacijom, prije nego što odu iz jedinice za endoskopiju. Ishod probirnih pregleda valja priopćiti liječniku primarne zdravstvene skrbi ili njegovom istovrsniku (za detalje vidi Poglavlje 5.).

Preporuke

10.26. Telefonski ili idealno, verbalne intervencije licem u lice, npr. intervencije od strane medicinske sestre ili liječnika trebale bi se koristiti kao bismo bolesnika informirali o pozitivnom nalazu testiranja, budući da dobivanje ovakvog nalaza može predstavljati izvor psihičkog stresa za bolesnika. Pismo bolesniku koje sadrži informaciju o rezultatu testiranja ne bi trebalo biti jedini način obavještavanja bolesnika o pozitivnom nalazu **(VI – A)**.

10.27 Kako bi se poboljšalo endoskopsko praćenje nakon pozitivnog TOKS testa i pospješila komunikacija, programi ranog otkrivanja KRK trebali bi tamo gdje je moguće:

- Koristiti povratne informacije o podsjetnicima i edukativne terenske intervencije usmjerene na liječnike primarne zdravstvene skrbi **(II – A)**;
- Pružiti bolesnicima nalaz u pisanom obliku **(II – A)**;
- Poduprijeti konzultaciju bolesnika s gastroenterologom **(V – B)**;
- Opisati postupak praćenja, učiniti dodatno testiranje prikladnijim i pristupačnijim **(VI – A)**; i
- Koristiti intervencije izravnog kontakta u svrhu suočavanja s psihološkim stresom i drugim specifičnim preprekama **(V – B)**.

10.28 Svaka endoskopska služba mora imati politiku za prethodnu procjenu koja uključuje minimalan set podataka. Dokumentacija i postupci trebali bi biti spremni kako bi pružili potporu i nadzor politike (vidi Pogl. 5, Prep. 5.20) **(III-B)**.

10.29 Endoskopska služba mora imati politiku za postupak dobivanja pristanka, uključujući politiku o povlačenju pristanka tijekom endoskopskog postupka (vidi Pogl. 5, Prep. 5.25) **(VI – B)**.

10.30 Prije napuštanja endoskopske jedinice, bolesnici trebaju biti informirani o ishodu postupka kojem su se podvrgli te moraju dobiti pisane informacije koje podupiru usmeno objašnjenje (vidi Pogl. 5, Prep. 5.26) **(VI – A)**.

10.31 Ishod probirnog pregleda treba javiti liječniku primarne zdravstvene skrbi (ili njegovu ekvivalentu) tako da on postane dio bolesnikova zdravstvenog kartona (vidi Pogl. 5, Prep. 5.27) **(VI – B)**.

10.5 Sadržaji koje treba uključiti: pozivno pismo i letak, pismo i letak koji se koriste za obavijest o nalazima i upute

10.5.1 Opće preporuke

Sažetak dokaza

U organiziranim programima ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma, pisma i leci dva su najraširenija sredstva komunikacije koja primjenjuju zdravstvene organizacije. Obično se pismima osobe pozivaju na sudjelovanje u probir kolorektalnog karcinoma, obavještavaju o nalazima testa i daju im se informacije o praćenju. Pisani materijali imaju neke prednosti kao što su fleksibilna dostava, prenosivost, ponovo korištenje i mogu se proizvesti relativno brzo i jeftino. No pisma i leci imaju očite nedostatke: informacije moraju biti sažete, upućene općem čitateljstvu pa nisu učinkovite kod osoba koje ne čitaju. Letke valja primjenjivati kao dopunu informacijama koje su navedene u pismima i njihovom detaljnijem objašnjenju. U pismu se moraju navesti neke osnovne informacije u slučaju da osoba pročita samo pismo, a ne i letak. Programi ranog otkrivanja trebali bi omogućiti sudionicima da razumiju upute za primjenu TOKS i čišćenje crijeva. Pisma, leci i pisane upute valja osmisliti tako da se u obzir uzmu prethodno dane preporuke.

Trenutno ne postoji jedinstveno mišljenje o tome što bi se trebalo reći u pismu/letku, iako se većina stručnjaka slaže da se pojedincima moraju dati informacije o prednostima i manama probira kako bi se omogućilo informirano odlučivanje. Dolje navedeni dokumenti mogu se koristiti kao smjernice/primjeri:

- Trenutne smjernice EU-a za probir na rak vrata maternice
- Preporuke IPADS-a (međunarodna skupina više od 100 istraživača, stručnjaka i dionika, vidi sljedeće poglavlje) za sadržaj informacije (Llwyn i sur. 2006.)
- Publikacija ICSN-a, 2007.: „Osmišljavanje tiskanih materijala: Vodič za komunikaciju u probiru raka dojke“ (Nacionalni institut za rak (NCI) 2007.)
- Pozivni letak osmišljen i korišten u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma u UK (Program nacionalne zdravstvene službe Ujedinjenog Kraljevstva za rano otkrivanje raka debelog crijeva: Probir na rak debelog crijeva: Činjenice“) http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/publications/bowel-cancer-the-facts.pdf, i Sažetak dokaza: informacije za bolesnike u Programu Nacionalne zdravstvene službe Ujedinjenog Kraljevstva za rano otkrivanje raka debelog crijeva
- Letak za kolonoskopiju osmišljen i korišten u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma u UK (Program Nacionalne zdravstvene službe Ujedinjenog Kraljevstva za

rano otkrivanje raka debelog crijeva, „Probir raka debelog crijeva: Kolonoskopja; istraživanje“ , http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/publications/colonoscopy-investigation.pdf), i/ili

- Pozivni leci i leci za kolonoskopiju namijenjeni osobama s invaliditetom osmišljeni i korišteni u programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma u UK: http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/publications/nhsbcsp-learning-disabilities-leaflet.pdf i http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/publications/nhsbcsp-colonoscopy-learning-disabilitiesleaflet.pdf

Preporuke

Pisma, letke i pisane upute (za primjenu TOKS testa i i čišćenja crijeva) valja osmisliti tako da se u obzir uzmu sve dolje spomenute preporuke, neke od kojih su uzete iz prethodnih odgovarajućih dijelova Poglavlja 10. kako je navedeno:

- Opća načela (paragraf 10.2.): preporuke 10.1. – 10.5.
- Potvrda liječnika/liječnika obiteljske medicine, pisma, isporuka TOKS i upute o primjeni (paragraf 10.4.1.): preoruke 10.6., 10.7., 10.10.
- Leci/knjižice (paragraf 10.4.2.1.): preporuke 10.11.-10.13.
- Nalaz i praćenje (paragraf 10.4.3. i Poglavlje 5.): 10.27.-10.31.

Nove preporuke

10.32 U idealnom slučaju, pozivno pismo i pismo koje koristimo za obavijest pozitivnog nalaza testiranja trebali bi biti popraćeni letkom i treba ohrabriti sudionike probira da ga pročitaju (VI – A).

10.33 Određene osnovne informacije, npr. logističke/organizacijske informacije, opis probirnog testa, štete i koristi probira, informacije o TOKS testu te postupku čišćenja crijeva moraju biti uključeni u pozivno pismo/pismo kojim javljamo nalaz za slučaj da osoba pročita samo pismo, a ne i letak (VI –A).

10.5.2 Kada se TOKS koristi za probir: sadržaj pisama i letaka

10.5.2.1 TOKS pozivno pismo

Pismo kojim se bolesnici pozivaju da pristupe probiru TOKS testom trebalo bi sadržavati sljedeće informacije:

- **Informacije o probiru:**
    - Svrha probira: (opisati prirodni tijek bolesti ukoliko nije otkrivena i objasniti cilj ranog otkrivanja, spomenuti razne izglede ovisno o tome je li bolest otkrivena probirom, posebno spomenuti mogućnost da se ne sudjeluje u probiru);
    - Kome je test namijenjen (ciljna populacija, dobna skupina) i
    - Interval probira

- **Informacije o organiziranju probira:**
    - Kako dogovoriti i promijeniti datum pregleda kada je pregled nužan za podizanje testa.
    - Cijena testa (sa ili bez novčane naknade) i
    - Gdje se mogu dobiti dodatne informacije (besplatne telefonske linije, skupine potpore za bolesnike, internetske stranice i sl).

- **Informacije o testu probira:**
    - Pojedinosti o testu probira koji će se provoditi (tko ga provodi, koliko će trajati, što će se mjeriti testom)
    - Kako podići nalaz (spomenuti približno vrijeme čekanja) i
    - Udio osoba koje će možda trebati daljnja testiranja
- **Informacije o koristima probira:** naglasiti da rano otkrivanje može spasiti živote

- **Informacije o šteti /nuspojavama /nedostacima probira:**
    - Značenje pozitivnog nalaza TOKS u smislu praćenja: što je kolonoskopija, koristi i moguće štete nastale kolonoskopijom (za detalje vidi Poglavlje 5.), spomenuti letak s informacijama o kolonoskopiji i
    - Strah/anksioznost vezano uz nalaz probira

- **Informacije o TOKS testu:**
    - Gdje ga podići i
    - Ukoliko je poslan zajedno s pismom, pismo treba uputiti na letak koji sadrži upute i potaknuti sudionike da ga pročitaju
- **Upućivanje na pozivni letak:** poticanje sudionika da pročitaju letak

10.5.2.2 TOKS pozivni letak

Letak kojim se bolesnici pozivaju da pristupe probiru TOKS testom trebao bi sadržavati sljedeće informacije:

- **Informacije o probiru:**
    - Svrha probira: (opisati prirodni tijek bolesti ukoliko nije otkrivena i objasniti cilj ranog otkrivanja, spomenuti razne izglede ovisno o tome je li bolest otkrivena probirom, posebno spomenuti mogućnost da se ne sudjeluje u probiru);
    - Kome je test namijenjen (ciljna populacija, dobna skupina) i
    - Interval probira
    - Standardi kvalitete i osiguranje kvalitete
    - Ostale vrste probira i
    - Napomene o osobama izvan preporučene dobne skupine, uključujući one s rizikom vezanim uz kolorektalni karcinom

- **Kolorektalni karcinom:**
    - Incidencija
    - Lifetime morbiditet i mortalitet i
    - Činitelji rizika

- **Test probira:**
    - Priroda (što je to?)
    - Svrha (što se njime mjeri?)
    - Pojedinosti o testu probira koji će se provoditi (uključujući tko ga provodi, koliko će trajati, što će se mjeriti testom)
    - Informirani pristanak
    - Kako podići nalaz (spomenuti približno vrijeme čekanja) i
    - Značenje nalaza testa (što znači „negativno“, „pozitivno“ i nejasno)
    - Značenje pozitivnog nalaza TOKS testa u smislu praćenja: što je kolonoskopija, koristi i moguće štete nastale kolonoskopijom (za detalje vidi Poglavlje 5.), spomenuti letak s informacijama o kolonoskopiji i
    - Spomenuti udio osoba koje će možda trebati daljnja testiranja i
    - Umiriti sudionike vezano uz praćenje

- **Značajke testa:**
    - Lažno pozitivni i lažno negativni nalazi (uključujući mogućnost stvarno pozitivnih, stvarno negativnih, lažno pozitivnih i lažno negativnih testova)
    - Pozitivna prediktivna vrijednost
    - Broj potrebnih probira kako bi se spriječila jedna smrt i
    - Razlog zbog kojeg je ponekad potrebno ponoviti TOKS.

- **Koristi probira:**
    - Spomenuti da se ranim otkrivanjem mogu spasiti životi
    - Rak se može ranije otkriti i spriječiti i
    - Probirom se smanjuje strah i anksioznost od raka, smirenost uma

- **Štete/nuspojave/nedostaci probira:**
    - Štete/nuspojave/nedostaci kolonoskopije, ukoliko je potrebno praćenje: sedacija, postupak čišćenja crijeva, moguće komplikacije, neugodnost i bol tijekom postupka kolonoskopije,
    - Identificiranje i liječenje klinički nevažnih tumora: mogućnost predijagnosticiranja i
    - Strah/anksioznost vezano uz rak i nalaze probira.

- **Mogućnosti:**
    - Uključiti mogućnost donošenja odluke o sudjelovanju ili nesudjelovanju u probiru (opisati prirodni tijek bolesti ukoliko ista nije otkrivena) ili ukoliko nije bolesniku jasno kakvu odluku donijeti (metode za pojašnjenje i izražavanje vrijednosti) i
    - Mogućnost da se zatraži povlačenje iz programa.

Smjernice za predstavljanje vjerojatnosti ili ishoda na nepristran i razumljiv način (IPADS, NHSBSP, str. 5.):

- Koristiti podatak o udjelu pozitivnih, precizirajući populaciju i vremensko razdoblje
- Usporediti vjerojatnosti ishoda primjenjujuću isti nazivnik, vremensko razdoblje i skalu
- Opisati nejasnoće vezane uz vjerojatnosti

- Preferirati apsolutni rizik u odnosu na relativni rizik
- Koristiti vizualne grafičke prikaze
- Koristiti višestruke metode dobivanja vjerojatnosti (riječi, brojevi, dijagrami)
- Dozvoliti bolesniku da izabere način razmatranja vjerojatnosti (riječi, brojevi, dijagrami)
- Dozvoliti bolesniku da razmotri vjerojatnosti na temelju vlastite situacije (npr. godine) i
- Smjestiti vjerojatnosti u kontest ostalih događaja.

10.5.2.3 TOKS nalaz/pismo za daljnje praćenje

Pismo kojim se bolesnici obavještavaju o nalazima probira na TOKS test valja sadržavati sljedeće informacije:

- Pismo treba biti personalizirano s imenom bolesnika i u njemu se treba navesti nalaz probira na TOKS test.
- Ukoliko je nalaz negativan, valja ga objasniti u smislu vjerojatnosti od pojave kolorektalnog karcinoma i mogućnosti lažno negativnog nalaza. Također valja precizirati interval probira.
- Ukoliko je nalaz nejasan,valja ga objasniti. Ukoliko prema smjernicama programa za rano otkrivanje kolorektalnog karcinoma TOKS test valja ponoviti, to valja spomenuti u pismu, a bolesnika pozvati da ponovi testiranje.
- Ukoliko je test pozitivan, valja ga objasniti u smislu vjerojatnosti da osoba boluje od kolorektalnog karcinoma i mogućnosti lažno pozitivnog nalaza. Pismo treba spomenuti letak o kolonoskopiji poslan zajedno s pismom u kojem se detaljno opisivao postupak probira i bolesnike valja poticati da ga pročitaju. U pismu se moraju ipak spomenuti neke osnovne i praktične informacije o postupku kolonoskopskog pregleda, šteti i koristi od kolonoskopije i logističkim/praktičnim informacijama o dogovaranju točnog datuma i vremena kolonoskopskog pregleda u slučaju da osoba pročita samo pismo, a ne i letak o kolonoskopiji.

10.5.2.4 Letak o kolonoskopiji (vidi odlomak 10.5.3.2)

10.5.3 Kada se fleksibilna sigmoidoskopija (FS) ili kolonoskopija koriste za probir, ili kao primarni probirni test (FS ili CS) ili u svrhu praćenja pozitivnog TOKS rezultata (samo CS): sadržaj pisama i letaka

10.5.3.1 Pozivno pismo za endoskopiju

Pismo kojim se bolesnici pozivaju da pristupe endoskopskom pregledu trebalo bi sadržavati sljedeće informacije:

- **Informacije o probiru:**
    - Svrha probira: (opisati prirodni tijek bolesti ukoliko nije otkrivena i objasniti cilj ranog otkrivanja, spomenuti razne izglede ovisno o tome je li bolest otkrivena probirom, posebno spomenuti mogućnost da se ne sudjeluje u probiru);
    - Kome je test namijenjen (ciljana populacija, dobna skupina) i
    - Interval probira

- **Informacije o organiziranju probira:**
    - Kako dogovoriti i promijeniti datum pregleda kada je pregled nužan za podizanje testa.
    - Cijena testa (sa ili bez novčane naknade) i
    - Gdje se mogu dobiti dodatne informacije (besplatne telefonske linije, skupine potpore za bolesnike internetske stranice i sl).

- **Informacije o testu probira:**
    - Pojedinosti o testu probira koji će se provoditi (tko ga provodi, koliko će trajati, što će se mjeriti testom)
    - Kako podići nalaz (spomenuti približno vrijeme čekanja) i
    - Udio osoba koje će možda trebati daljnja testiranja

- **Informacije o koristima probira:** naglasiti da rano otkrivanje može spasiti živote

- **Informacije o šteti /nuspojavama /nedostacima probira:**
    - Kod fleksibilne sigmoidoskopije (ukoliko se kolonoskopija provodi kao postupak praćenja) i kolonoskopije: moguće komplikacije kolonoskopije, neugoda i bol tijekom postupka
    - Značenje pozitivnog nalaza fleksibilne sigmoidoskopije u smislu praćenja: što je kolonoskopija, koristi i moguće nuspojave, uputiti na letak o kolonoskopiji i
    - Identificiranje i liječenje klinički nevažnih tumora: mogućnost predijagnosticiranja.

- **Informacije o postupku čišćenja crijeva.**
- **Uputiti na letak o endoskopiji** potičući sudionike da ga pročitaju.
- **Mogućnosti:**
    - Uključiti mogućnost donošenja odluke o pristupanju ili nepristupanju endoskopskom pregledu (opisati prirodni tijek bolesti bez obavljanja endoskopskog pregleda) i
    - Mogućnost da se zatraži povlačenje iz programa (preporuka u Poglavlju 5.).

10.5.3.2 Pozivni letak za endokospiju: primjer za kolonoskopiju

Letak, kojim se bolesnike informira o kolonoskopskom probiru, ili kao primarnom probiru ili kao praćenju nakon pozitivnog nalaza TOKS testa ili fleksibilne sigmoidoskopije, valja sadržavati sljedeće informacije:

- **Kolorektalni karcinom i probir kolorektuma:**
    - Svrha i važnost probira, što znači rano otkrivanje
    - Opis bolesti i
    - Opće informacije o programu ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma

- **U slučajevima kad se kolonoskopija provodi u svrhu praćenja nakon pozitivnog nalaza TOKS ili fleksibilne sigmoidoskopije:**
    - Objasniti zašto je potrebno učiniti kolonoskopski pregled

- Kako interpretirati pozitivni nalaz fleksibilne sigmoidoskopije i
- Kako interpretirati pozitivni nalaz TOKS testa: što znači „Pozitivni TOKS test“: uključiti mogućnosti stvarno pozitivnog, stvarno negativnog, lažno pozitivnog i lažno negativnog testa.

- **Postupak kolonoskopskog pregleda:**
  - Priroda pregleda (što je to?)
  - Kome je namijenjem, opravdanost?
  - Svrha (što se njime mjeri, zašto se provodi?)
  - Kako dogovoriti ili promijeniti datum pregleda?
  - Kako se pregled provodi?
  - Kako se pripremiti za kolonoskopiju (uključujući čišćenje crijeva i mogućnosti sedacije)?
  - Tko provodi pregled, gdje se provodi ?
  - Koliko traje pregled?
  - Koliko postupak košta: je li besplatan ili ne?
  - Kako podići nalaz (spomenuti približno vrijeme čekanja)
  - Značenje nalaza kolonoskopije (normalan, polipi, karcinom)
  - Kontrola kvalitete kolonoskopskog pregleda i
  - Što učiniti ukoliko se kod osobe nakon kolonoskopije pojave simptomi.

- **Pozitivni ishodi:** Karcinomi se ranije mogu utvrditi/spriječiti.

- **Štete/nuspojave /nedostaci kolonoskopije (za detalje vidi Poglavlje 5.):**
  - Ograničenja vezane uz putovanja ili donošenja važnih odluka tijekom sedacije
  - Postupak čišćenja crijeva
  - Mogući neželjeni događaji uključujući neugodu, bol i komplikacije
  - Identificiranje i liječenje klinički nevažnih tumora: mogućnost predijagnosticiranja
  - Strah/anksioznost vezano uz rak i nalaze probira i
  - Koja će potpora možda biti potrebna nakon postupka, osobito ako je bolesnik pod sedacijom.

- **Mogućnosti:**
  - Uključiti mogućnost donošenja odluke o pristupanju ili nepristupanju kolonoskopskom pregledu (opisati prirodni tijek bolesti bez pristupanja kolonoskopskom pregledu) ili ukoliko bolesniku nije jasno kakvu odluku donijeti (metode za pojašnjenje i izražavanje vrijednosti) i
  - Mogućnost da povuče pristanak u bilo koje doba (preporuka u Poglavlju 5.).

Smjernice za predstavljanje mogućnosti ishoda na nepristran i razumljiv način (IPDAS, NHSBSP br. 65, str. 5.) kako je opisano gore kod pozivnog letka.

10.5.3.3 Pismo za javljanje nalaza/praćenje endoskopije

Pismo treba biti personalizirano s imenom bolesnika i u njemu se treba navesti nalaz probira na TOKS test.

- Ukoliko je nalaz negativan, valja ga objasniti u smislu vjerojatnosti od pojave kolorektalnog karcinoma i mogućnosti lažno negativnog nalaza. Također valja precizirati interval probira.
- Ukoliko je test pozitivan, u pismu valja potanko objasniti koje daljne korake treba poduzeti.

10.6 Savjeti o stilu pisanja

Način na koji je informacija predstavljena igra značajnu ulogu u određivanju hoće li ista biti razumljiva i prihvaćena. Stoga je vrlo važno da se pisana informacija vodi načelima dobre komunikacije kako bi je korisnici mogli s lakoćom pročitati i razumjeti.
Pisani informativni materijali trebaju biti jasni, vizualno dopadljivi i motivirajući za publiku kojoj su namijenjeni.

Slijedi nekoliko preporuka o jeziku, stilu pisanja teksta i načinima izražavanja te oblikovanju teksta na temelju novijih smjernica EU-a za osiguranje kvalitete u probiru raka vrata maternice (Europska mreža za rak 2008. *European Cancer Network 2008*). Osoblje koje provodi probir valja ih pažljivo razmotriti kako bi komunikacija bila učinkovitija i kako bi ju sudionici lakše razumjeli.

Preporuke

Jezik, stil pisanja teksta, načini izražavanja i oblikovanje teksta korišteni kod pisanih informacija trebali bi pratiti ove prijedloge:

Jezik:
• jasan (o temi: objasniti pitanja na primjerima)
• iskren, s poštovanjem prema bolesniku, pristojan
• jednostavan svakodnevni govor (bez tehničkih izraza, stručnih pojmova, skraćenica i akronima)
• neformalan (upotreba zamjenica poput „mi“ i „vi“ za personalizaciju teksta)
• nepristran
• nehijerarhijski (bez preskriptivnog stila ili paternalističkog tona)
• pisan u aktivu

Stil teksta i način izražavanja:
• uvjerljiv, pouzdan (naznačiti izvor informacija)
• ažuriran i suvremen
• prijateljski i suosjećajan
• pozitivan okvir (npr. kod 9 od 10 pozvanih bolesnika nisu uočene promjene umjesto 1 od 10 pozvanih bolesnika ima rak)
• pozitivan ton (izbjegavati uznemirujuće tvrdnje)

Oblik teksta:
• po mogućnosti jednostavan izgled
• kratke rečenice i paragrafi

• korištenje dijagrama i slika
• korištenje naslova i podnaslova (za razlikovanje različitih područja)
• podebljana ili velika slova (za isticanje bitnih detalja)
• veća slova (nužno za stariju ciljanu populaciju)
• korištenje bjelina (za lakše čitanje)
• po mogućnosti formati pitanje/odgovor i paragrafi
• prikladne boje (jer ljudi s poremećajima kolornog vida teško čitaju neke boje) i
• logotip

10.7 Evaluacija kvalitete javno dostupnih materijala: zadovoljavaju li materijali postavljene standardne kvalitete?

Trenutno postoje različite smjernice za procjenu kvalitete komunikacijskih sredstava. Skupina za suradnju u sklopu Međunarodne skupine za pomoć bolesnicima pri donošenja odluka (IPDAS), međunarodne skupine koja broji više od 100 istraživača, stručnjaka i dionika, donijela je okvir kriterija kvalitete za pomoć bolesnicima pri donošenju odluka kod probira ili zdravstvenih odluka (Elwyn i sur. 2006.). Čak i kada se kontrolni popis IPADS-a ne odnosi posebno na probir kolorektalnog karcinoma, on je dobra smjernica za procjenu kvalitete komunikacijskih sredstava koje su stvorili programi ranog otkrivanja kolorektalnih karcinoma. To je razlog zašto preporučamo da se isti koristi.

IPADS-ov okvir, popis od 80 stavki, donesen je konsenzusom skupine IPADS i napravljen na temelju dokaza, kada isti postoje, i mišljenja IPADS-ovih stručnjaka. Ovi kriteriji „mogu se smatrati da predstavljaju idealnu izvedbu koju je možda teško postići. Ovi kriteriji nisu stvoreni da budu preskriptivni.“ (Elwyn i sur. 2006.). Kriteriji (u Razvijanje okvira kriterija kvalitete za pomoć bolesnicima pri donošenju odluka: međunarodni online konsenzus Delphi tehnikom i popis IPADS-ovih kriterija) se bave trima područjima kvalitete: sadržajem (specifičan za zdravstveno stanje i mogućnosti liječenja/probira), razvojnim procesom (odnosi se na način na koji valja razviti pomoć pri odlučivanju i vrijedi za bilo koju pomoć pri odlučivanju) i učinkovitošću (vrijedi za bilo koju pomoć pri odlučivanju, procijeniti učinkovitost pomoći pri odlučivanju). Na temelju ovih kriterija, razvijen je novi instrument za procjenu kvalitete materijala za potporu pri donošenju odluke : služba za procjenu IPADSi (https://www.ipadsi.org/), koja trenutno provodi istraživačku studiju koja procjenjuje 30 tehnologija za potporu pri donošenju odluke.

10.8 Literatura

Abbott PA & Coenen A (2008), Globalization and advances in information and communication technologies: the impact on nursing and health, Nurs.Outlook, vol. 56, no. 5, pp. 238-246.

Aro AR, de Koning HJ, Absetz P & Schreck M (1999), Psychosocial predictors of first attendance for organised mammography screening, J.Med.Screen., vol. 6, no. 2, pp. 82-88.
Austoker J (1999), Gaining informed consent for screening. Is difficult - but many misconceptions need to be undone, BMJ, vol. 319, no. 7212, pp. 722-723.

Baker DW, Gazmararian JA, Sudano J, Patterson M, Parker RM & Williams MV (2002), Health literacy andperformance on the Mini-Mental State Examination, Aging Ment.Health, vol. 6, no. 1, pp. 22-29.

Basch CE, Wolf RL, Brouse CH, Shmukler C, Neugut A, DeCarlo LT & Shea S (2006), Telephone outreach to increase colorectal cancer screening in an urban minority population, Am.J.Public Health, vol. 96, no. 12, pp. 2246-2253.

Bastani R, Yabroff KR, Myers RE & Glenn B (2004), Interventions to improve follow-up of abnormal findings in cancer screening, Cancer, vol. 101, no. 5 Suppl, pp. 1188-1200.
Beauchamp TL & Childress G (1979), Principles of Biomedical Ethics. Oxford University Press, Oxford.

Braun KL, Fong M, Kaanoi ME, Kamaka ML & Gotay CC (2005), Testing a culturally appropriate, theory-based intervention to improve colorectal cancer screening among Native Hawaiians, Prev.Med., vol. 40, no. 6, pp. 619-627.

Brodie M, Foehr U, Rideout V, Baer N, Miller C, Flournoy R & Altman D (2001), Communicating health information through the entertainment media, Health Aff.(Millwood.), vol. 20, no. 1, pp. 192-199.

Brotherstone H, Miles A, Robb KA, Atkin W & Wardle J (2006), The impact of illustrations on public understanding of the aim of cancer screening, Patient.Educ.Couns., vol. 63, no. 3, pp. 328-335.

Brown ML & Potosky AL (1990), The presidential effect: the public health response to media coverage about Ronald Reagan's colon cancer episode, Public Opin.Q., vol. 54, no. 3, pp. 317-329.

Campbell MK, James A, Hudson MA, Carr C, Jackson E, Oakes V, Demissie S, Farrell D & Tessaro I (2004), Improving multiple behaviors for colorectal cancer prevention among african american church members, Health Psychol., vol. 23, no. 5, pp. 492-502.

Chan EC & Vernon SW (2008), Implementing an intervention to promote colon cancer screening through e-mail over the Internet: lessons learned from a pilot study, Med.Care, vol. 46, no. 9 Suppl 1, p. S117-S122.

Christie J, Itzkowitz S, Lihau-Nkanza I, Castillo A, Redd W & Jandorf L (2008), A randomized controlled trial using patient navigation to increase colonoscopy screening among low-income minorities, J.Natl.Med.Assoc., vol. 100, no. 3, pp. 278-284.

Costanza ME, Luckmann R, Stoddard AM, White MJ, Stark JR, Avrunin JS, Rosal MC & Clemow L (2007), Using tailored telephone counseling to accelerate the adoption of colorectal cancer screening, Cancer Detect.Prev., vol. 31, no. 3, pp. 191-198.

Courtier R, Casamitjana M, Macia F, Panades A, Castells X, Gil MJ, Hidalgo JM & Sanchez-Ortega JM (2002), Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population, Eur.J.Cancer Prev., vol. 11, no. 3, pp. 209-213.

Cram P, Fendrick AM, Inadomi J, Cowen ME, Carpenter D & Vijan S (2003), The impact of a celebrity promotional campaign on the use of colon cancer screening: the Katie Couric effect, Arch.Intern.Med., vol. 163, no. 13, pp. 1601-1605.

Davis TC, Williams MV, Marin E, Parker RM & Glass J (2002), Health literacy and cancer communication, CA Cancer J.Clin., vol. 52, no. 3, pp. 134-149.

Della LJ, Eroglu D, Bernhardt JM, Edgerton E & Nall J (2008), Looking to the future of new media in health marketing: deriving propositions based on traditional theories, Health Mark.Q., vol. 25, no. 1-2, pp. 147-174.

Denberg TD, Coombes JM, Byers TE, Marcus AC, Feinberg LE, Steiner JF & Ahnen DJ (2006), Effect of a mailed brochure on appointment-keeping for screening colonoscopy: a randomized trial, Ann.Intern.Med., vol. 145, no. 12, pp. 895-900.

Dewalt DA, Berkman ND, Sheridan S, Lohr KN & Pignone MP (2004), Literacy and health outcomes: a systematic review of the literature, J.Gen.Intern.Med., vol. 19, no. 12, pp. 1228-1239.

Dexheimer JW, Talbot TR, Sanders DL, Rosenbloom ST & Aronsky D (2008), Prompting clinicians about preventive care measures: a systematic review of randomized controlled trials, J.Am.Med.Inform.Assoc., vol. 15, no. 3, pp. 311-320.

Dietrich AJ, Tobin JN, Cassells A, Robinson CM, Greene MA, Sox CH, Beach ML, DuHamel KN & Younge RG (2006), Telephone care management to improve cancer screening among low-income women: a randomized, controlled trial, Ann.Intern.Med., vol. 144, no. 8, pp. 563-571.

Dolan JG & Frisina S (2002), Randomized controlled trial of a patient decision aid for colorectal cancer screening, Med.Decis.Making, vol. 22, no. 2, pp. 125-139.

Dolan NC, Ferreira MR, Davis TC, Fitzgibbon ML, Rademaker A, Liu D, Schmitt BP, Gorby N, Wolf M & Bennett CL (2004), Colorectal cancer screening knowledge, attitudes, and beliefs among veterans: does literacy make a difference?, J.Clin.Oncol, vol. 22, no. 13, pp. 2617-2622.

Elwyn G, O'Connor A, Stacey D, Volk R, Edwards A, Coulter A, Thomson R, Barratt A, Barry M, Bernstein S, Butow P, Clarke A, Entwistle V, Feldman-Stewart D, Holmes-Rovner M, Llewellyn-Thomas H, Moumjid N, Mulley A, Ruland C, Sepucha K, Sykes A & Whelan T (2006), Developing a quality criteria framework for patient decision aids: online international Delphi consensus process, BMJ, vol. 333, no. 7565, p. 417.

European Cancer Network (2008), European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, Second Edition Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Daniel J, & von Karsa L (eds.) Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

Ferreira MR, Dolan NC, Fitzgibbon ML, Davis TC, Gorby N, Ladewski L, Liu D, Rademaker AW, Medio F, Schmitt BP & Bennett CL (2005), Health care provider-directed intervention to increase colorectal cancer screening among veterans: results of a randomized controlled trial, J.Clin.Oncol, vol. 23, no. 7, pp. 1548-1554.

Ford ME, Havstad SL & Davis SD (2004), A randomized trial of recruitment methods for older African American men in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, Clin.Trials, vol. 1, no. 4, pp. 343-351.

Fox R (2006), Informed choice in screening programmes: do leaflets help? A critical literature review, J.Public Health (Oxf), vol. 28, no. 4, pp. 309-317.

Fox S & Rainie L (2000), The on-line health care revolution: How the Web helps Americans take better care of themselves. The Pew Internet & American Life Project, Washington D.C.,
Friedemann-Sanchez G, Griffin JM & Partin MR (2007), Gender differences in colorectal cancer screening barriers and information needs, Health Expect., vol. 10, no. 2, pp. 148-160.

Friedman LC, Everett TE, Peterson L, Ogbonnaya KI & Mendizabal V (2001), Compliance with fecal occult blood test screening among low-income medical outpatients: a randomized controlled trial using a videotaped intervention, J.Cancer Educ., vol. 16, no. 2, pp. 85-88.

Ganz PA (1995), Advocating for the woman with breast cancer, CA Cancer J.Clin., vol. 45, no. 2, pp. 114-126.

Geller BM, Skelly JM, Dorwaldt AL, Howe KD, Dana GS & Flynn BS (2008), Increasing patient/physician communications about colorectal cancer screening in rural primary care practices, Med.Care, vol. 46, no. 9 Suppl 1, p. S36-S43.

Giordano L, Webster P, Anthony C, Szarewski A, Davies P, Arbyn M, Segnan N & Austoker J (2008), Improving the quality of communication in organised cervical cancer screening programmes, Patient.Educ.Couns., vol. 72, no. 1, pp. 130-136.

Goyder E, Barratt A & Irwig LM (2000), Telling people about screening programmes and screening test results: how can we do it better?, J.Med.Screen., vol. 7, no. 3, pp. 123-126.

Gren L, Broski K, Childs J, Cordes J, Engelhard D, Gahagan B, Gamito E, Gardner V, Geisser M, Higgins D, Jenkins V, Lamerato L, Lappe K, Lowery H, McGuire C, Miedzinski M, Ogden S, Tenorio S, Watt G, Wohlers B & Marcus P (2009), Recruitment methods employed in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial, Clin.Trials, vol. 6, no. 1, pp. 52-59.

Griffith JM, Lewis CL, Brenner AR & Pignone MP (2008), The effect of offering different numbers of colorectal cancer screening test options in a decision aid: a pilot randomized trial, BMC.Med.Inform.Decis.Mak., vol. 8, p. 4.

Grilli R, Ramsay C & Minozzi S (2002), Mass media interventions: effects on health services utilisation, Cochrane.Database.Syst.Rev. no. 1, p. CD000389.

Hart AR, Barone TL, Gay SP, Inglis A, Griffin L, Tallon CA & Mayberry JF (1997), The effect on compliance of a health education leaflet in colorectal cancer screening in general practice in central England, J.Epidemiol.Community Health, vol. 51, no. 2, pp. 187-191.

Holland W, Stewart S, & Masseria C (2006), Policy Brief: Screening in Europe. WHO Regional Office, Copenhagen.

Hudson SV, Ohman-Strickland P, Cunningham R, Ferrante JM, Hahn K & Crabtree BF (2007), The effects of teamwork and system support on colorectal cancer screening in primary care practices, Cancer Detect.Prev., vol. 31, no. 5, pp. 417-423.

James N, Daniels H, Rahman R, McConkey C, Derry J & Young A (2007), A study of information seeking by cancer patients and their carers, Clin.Oncol (R.Coll.Radiol.), vol. 19, no. 5, pp. 356-362.

Jandorf L, Gutierrez Y, Lopez J, Christie J & Itzkowitz SH (2005), Use of a patient navigator to increase colorectal cancer screening in an urban neighborhood health clinic, J.Urban.Health, vol. 82, no. 2, pp. 216-224.

Jepson RG, Hewison J, Thompson AG & Weller D (2005), How should we measure informed choice? The case of cancer screening, J.Med.Ethics, vol. 31, no. 4, pp. 192-196.

Jerant A, Kravitz RL, Rooney M, Amerson S, Kreuter M & Franks P (2007), Effects of a tailored interactive multimedia computer program on determinants of colorectal cancer screening: a randomized controlled pilot study in physician offices, Patient.Educ.Couns., vol. 66, no. 1, pp. 67-74.

Jimbo M, Nease DE, Jr., Ruffin MT & Rana GK (2006), Information technology and cancer prevention, CA Cancer J.Clin., vol. 56, no. 1, pp. 26-36.

Katz ML, Tatum C, Dickinson SL, Murray DM, Long-Foley K, Cooper MR, Daven M & Paskett ED (2007), Improving colorectal cancer screening by using community volunteers: results of the Carolinas cancer education and screening (CARES) project, Cancer, vol. 110, no. 7, pp. 1602-1610.

Kim J, Whitney A, Hayter S, Lewis C, Campbell M, Sutherland L, Fowler B, Googe S, McCoy R & Pignone M (2005), Development and initial testing of a computer-based patient decision aid to promote colorectal cancer screening for primary care practice, BMC.Med.Inform.Decis.Mak., vol. 5, p. 36.

Lagerlund M, Sparen P, Thurfjell E, Ekbom A & Lambe M (2000), Predictors of non-attendance in a populationbased mammography screening programme; socio-demographic factors and aspects of health behaviour, Eur.J.Cancer Prev., vol. 9, no. 1, pp. 25-33.

Lairson DR, Dicarlo M, Myers RE, Wolf T, Cocroft J, Sifri R, Rosenthal M, Vernon SW & Wender R (2008), Costeffectiveness of targeted and tailored interventions on colorectal cancer screening use, Cancer, vol. 112, no. 4, pp. 779-788.

Lasser KE, Ayanian JZ, Fletcher RH & Good MJ (2008), Barriers to colorectal cancer screening in community health centers: a qualitative study, BMC.Fam.Pract., vol. 9, p. 15.

Lewis CL, Brenner AT, Griffith JM & Pignone MP (2008), The uptake and effect of a mailed multi-modal colon cancer screening intervention: A pilot controlled trial, Implement.Sci., vol. 3, p. 32.

Ling BS, Trauth JM, Fine MJ, Mor MK, Resnick A, Braddock CH, Bereknyei S, Weissfeld JL, Schoen RE, Ricci EM & Whittle J (2008), Informed decision-making and colorectal cancer screening: is it occurring in primary care?, Med.Care, vol. 46, no. 9 Suppl 1, p. S23-S29.

Lipkus IM, Green LG & Marcus A (2003), Manipulating perceptions of colorectal cancer threat: implications for screening intentions and behaviors, J.Health Commun., vol. 8, no. 3, pp. 213-228.

Lipkus IM, Skinner CS, Dement J, Pompeii L, Moser B, Samsa GP & Ransohoff D (2005), Increasing colorectal cancer screening among individuals in the carpentry trade: test of risk communication interventions, Prev.Med., vol. 40, no. 5, pp. 489-501.

Makoul G, Cameron KA, Baker DW, Francis L, Scholtens D & Wolf MS (2009), A multimedia patient education program on colorectal cancer screening increases knowledge and willingness to consider screening among Hispanic/Latino patients, Patient.Educ.Couns., vol. 76, no. 2, pp. 220-226.

Marcus AC, Mason M, Wolfe P, Rimer BK, Lipkus I, Strecher V, Warneke R, Morra ME, Allen AR, Davis SW, Gaier A, Graves C, Julesberg K, Nguyen L, Perocchia R, Speyer JB, Wagner D, Thomsen C & Bright MA (2005), The efficacy of tailored print materials in promoting colorectal cancer screening: results from a randomized trial involving callers to the National Cancer Institute's Cancer Information Service, J.Health Commun., vol. 10 Suppl 1, pp. 83-104.

McGarrity TJ, Long PA & Peiffer LP (1990), Results of a repeat television-advertised mass screening program for colorectal cancer using fecal occult blood tests, Am.J.Gastroenterol., vol. 85, no. 3, pp. 266-270.

McGarrity TJ, Long PA, Peiffer LP, Converse JO & Kreig AF (1989), Results of a television-advertised public screening program for colorectal cancer, Arch.Intern.Med., vol. 149, no. 1, pp. 140-144.

Meade CD, McKinney WP & Barnas GP (1994), Educating patients with limited literacy skills: the effectiveness of printed and videotaped materials about colon cancer, Am.J.Public Health, vol. 84, no. 1, pp. 119-121.

Menon U, Szalacha LA, Belue R, Rugen K, Martin KR & Kinney AY (2008), Interactive, culturally sensitive education on colorectal cancer screening, Med.Care, vol. 46, no. 9 Suppl 1, p. S44-S50.

Miglioretti DL, Rutter CM, Bradford SC, Zauber AG, Kessler LG, Feuer EJ & Grossman DC (2008), Improvement in the diagnostic evaluation of a positive fecal occult blood test in an integrated health care organization, Med.Care, vol. 46, no. 9 Suppl 1, p. S91-S96.

Miller DP, Jr., Kimberly JR, Jr., Case LD & Wofford JL (2005), Using a computer to teach patients about fecal occult blood screening. A randomized trial, J.Gen.Intern.Med., vol. 20, no. 11, pp. 984-988.

Myers RE, Hyslop T, Sifri R, Bittner-Fagan H, Katurakes NC, Cocroft J, Dicarlo M & Wolf T (2008), Tailored navigation in colorectal cancer screening, Med.Care, vol. 46, no. 9 Suppl 1, p. S123-S131.

Myers RE, Ross E, Jepson C, Wolf T, Balshem A, Millner L & Leventhal H (1994), Modeling adherence to colorectal cancer screening, Prev.Med., vol. 23, no. 2, pp. 142-151.

Myers RE, Ross EA, Wolf TA, Balshem A, Jepson C & Millner L (1991), Behavioral interventions to increase adherence in colorectal cancer screening, Med.Care, vol. 29, no. 10, pp. 1039-1050.

Myers RE, Sifri R, Hyslop T, Rosenthal M, Vernon SW, Cocroft J, Wolf T, Andrel J & Wender R (2007), A randomized controlled trial of the impact of targeted and tailored interventions on colorectal cancer screening, Cancer, vol. 110, no. 9, pp. 2083-2091.

Myers RE, Turner B, Weinberg D, Hyslop T, Hauck WW, Brigham T, Rothermel T, Grana J & Schlackman N (2004), Impact of a physician-oriented intervention on follow-up in colorectal cancer screening, Prev.Med., vol. 38, no. 4, pp. 375-381

Nash D, Azeez S, Vlahov D & Schori M (2006), Evaluation of an intervention to increase screening colonoscopy in an urban public hospital setting, J.Urban.Health, vol. 83, no. 2, pp. 231-243.

National Cancer Institute (NCI) (2007), Designing Print Materials: A communications guide for breast cancer screening International Cancer Screening Network, Bethesda, http://appliedresearch.cancer.gov/icsn/publications/designing_print_materials_color.pdf . Accessed 12/11/2010.

Nease DE, Jr., Ruffin MT, Klinkman MS, Jimbo M, Braun TM & Underwood JM (2008), Impact of a generalizable reminder system on colorectal cancer screening in diverse primary care practices: a report from the prompting and reminding at encounters for prevention project, Med.Care, vol. 46, no. 9 Suppl 1, p. S68-S73.

Nicholson RA, Kreuter MW, Lapka C, Wellborn R, Clark EM, Sanders-Thompson V, Jacobsen HM & Casey C (2008), Unintended effects of emphasizing disparities in cancer communication to African-Americans, Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev., vol. 17, no. 11, pp. 2946-2953.

O'Connor AM, Bennett CL, Stacey D, Barry M, Col NF, Eden KB, Entwistle VA, Fiset V, Holmes-Rovner M, Khangura S, Llewellyn-Thomas H & Rovner D (2009), Decision aids for people facing health treatment or screening decisions, Cochrane.Database.Syst.Rev. no. 3, p. CD001431.

Percac-Lima S, Grant RW, Green AR, Ashburner JM, Gamba G, Oo S, Richter JM & Atlas SJ (2009), A culturally tailored navigator program for colorectal cancer screening in a community health center: a randomized, controlled trial, J.Gen.Intern.Med., vol. 24, no. 2, pp. 211-217.

Pereira JL, Koski S, Hanson J, Bruera ED & Mackey JR (2000), Internet usage among women with breast cancer: an exploratory study, Clin.Breast Cancer, vol. 1, no. 2, pp. 148-153.

Pignone M, Harris R & Kinsinger L (2000), Videotape-based decision aid for colon cancer screening. A randomized, controlled trial, Ann.Intern.Med., vol. 133, no. 10, pp. 761-769.

Powe BD, Ntekop E & Barron M (2004), An intervention study to increase colorectal cancer knowledge and screening among community elders, Public Health Nurs., vol. 21, no. 5, pp. 435-442.

Raffle AE (1997), Informed participation in screening is essential, BMJ, vol. 314, no. 7096, pp. 1762-1763.

Rao SK, Schilling TF & Sequist TD (2009), Challenges in the management of positive fecal occult blood tests, J.Gen.Intern.Med., vol. 24, no. 3, pp. 356-360.

Rimer BK, Briss PA, Zeller PK, Chan EC & Woolf SH (2004), Informed decision making: what is its role in cancer screening?, Cancer, vol. 101, no. 5 Suppl, pp. 1214-1228.

Robb KA, Miles A, Campbell J, Evans P & Wardle J (2006), Can cancer risk information raise awareness without increasing anxiety? A randomized trial, Prev.Med., vol. 43, no. 3, pp. 187-190.

Rubin DT, Ulitsky A, Poston J, Day R & Huo D (2007), What is the most effective way to communicate results after endoscopy?, Gastrointest.Endosc., vol. 66, no. 1, pp. 108-112.

Ruffin MT, Fetters MD & Jimbo M (2007), Preference-based electronic decision aid to promote colorectal cancer screening: results of a randomized controlled trial, Prev.Med., vol. 45, no. 4, pp. 267-273.

Schroy PC, III, Glick JT, Robinson PA, Lydotes MA, Evans SR & Emmons KM (2008), Has the surge in media attention increased public awareness about colorectal cancer and screening?, J.Community Health, vol. 33, no. 1, pp. 1-9.

Senore C, Armaroli P, Silvani M, Andreoni B, Bisanti L, Marai L, Castiglione G, Grazzini G, Taddei S, Gasperoni S, Giuliani O, Malfitana G, Marutti A, Genta G & Segnan N (2010), Comparing different strategies for colorectal cancer screening in Italy: predictors of patients' participation, Am.J.Gastroenterol., vol. 105, no. 1, pp. 188-198.

Sequist TD, Zaslavsky AM, Marshall R, Fletcher RH & Ayanian JZ (2009), Patient and physician reminders to promote colorectal cancer screening: a randomized controlled trial, Arch.Intern.Med., vol. 169, no. 4, pp. 364-371.

Skills for life survey (2003), A national needs and impact survey of literacy, numeracy and ITC skills. Department for Education and Skills. http://www.education.gov.uk/research/data/uploadfiles/RR490.pdf . Accessed 12/11/2010.

Steckelberg A, Kasper J, Redegeld M & Muhlhauser I (2004), Risk information--barrier to informed choice? A focus group study, Soz.Praventivmed., vol. 49, no. 6, pp. 375-380.

Stokamer CL, Tenner CT, Chaudhuri J, Vazquez E & Bini EJ (2005), Randomized controlled trial of the impact of intensive patient education on compliance with fecal occult blood testing, J.Gen.Intern.Med., vol. 20, no. 3, pp. 278-282.

Sudore RL, Mehta KM, Simonsick EM, Harris TB, Newman AB, Satterfield S, Rosano C, Rooks RN, Rubin SM, Ayonayon HN & Yaffe K (2006a), Limited literacy in older people and disparities in health and healthcare access, J.Am.Geriatr.Soc., vol. 54, no. 5, pp. 770-776.

Sudore RL, Yaffe K, Satterfield S, Harris TB, Mehta KM, Simonsick EM, Newman AB, Rosano C, Rooks R, Rubin SM, Ayonayon HN & Schillinger D (2006b), Limited literacy and mortality in the elderly: the health, aging, and body composition study, J.Gen.Intern.Med., vol. 21, no. 8, pp. 806-812.

Thompson NJ, Boyko EJ, Dominitz JA, Belcher DW, Chesebro BB, Stephens LM & Chapko MK (2000), A randomized controlled trial of a clinic-based support staff intervention to increase the rate of fecal occult blood test ordering, Prev.Med., vol. 30, no. 3, pp. 244-251.

Tilley BC, Vernon SW, Myers R, Glanz K, Lu M, Hirst K & Kristal AR (1999), The Next Step Trial: impact of a worksite colorectal cancer screening promotion program, Prev.Med., vol. 28, no. 3, pp. 276-283.

Trevena LJ, Irwig L & Barratt A (2008), Randomized trial of a self-administered decision aid for colorectal cancer screening, J.Med.Screen., vol. 15, no. 2, pp. 76-82.

Turner BJ, Weiner M, Berry SD, Lillie K, Fosnocht K & Hollenbeak CS (2008), Overcoming poor attendance to first scheduled colonoscopy: a randomized trial of peer coach or brochure support, J.Gen.Intern.Med., vol. 23, no. 1, pp. 58-63.

van Rijn AF, van Rossum LG, Deutekom M, Laheij RJ, Bossuyt PM, Fockens P, Dekker E & Jansen JB (2008), Getting adequate information across to colorectal cancer screening subjects can be difficult, J.Med.Screen., vol. 15, no. 3, pp. 149-152.

van Wieringen JC, Harmsen JA & Bruijnzeels MA (2002), Intercultural communication in general practice, Eur.J.Public Health, vol. 12, no. 1, pp. 63-68.

Vernon SW & Meissner HI (2008), Evaluating approaches to increase uptake of colorectal cancer screening: lessons learned from pilot studies in diverse primary care settings, Med.Care, vol. 46, no. 9 Suppl 1, pp. S97-102.

Wardle J, Williamson S, McCaffery K, Sutton S, Taylor T, Edwards R & Atkin W (2003), Increasing attendance at colorectal cancer screening: testing the efficacy of a mailed, psychoeducational intervention in a community sample of older adults, Health Psychol., vol. 22, no. 1, pp. 99-105.

Wee CC, McCarthy EP & Phillips RS (2005), Factors associated with colon cancer screening: the role of patient factors and physician counseling, Prev.Med., vol. 41, no. 1, pp. 23-29.

Woodrow C, Watson E, Rozmovits L, Parker R & Austoker J (2008), Public perceptions of communicating information about bowel cancer screening, Health Expect., vol. 11, no. 1, pp. 16-25.

Zapka J (2008), Innovative provider- and health system-directed approaches to improving colorectal cancer screening delivery, Med.Care, vol. 46, no. 9 Suppl 1, p. S62-S67.

Zapka JG, Lemon SC, Puleo E, Estabrook B, Luckmann R & Erban S (2004), Patient education for colon cancer screening: a randomized trial of a video mailed before a physical examination, Ann.Intern.Med., vol. 141, no. 9, pp. 683-692.

Zheng YF, Saito T, Takahashi M, Ishibashi T & Kai I (2006), Factors associated with intentions to adhere to colorectal cancer screening follow-up exams, BMC.Public Health, vol. 6, p. 272.

Dodaci

Dodatak 1

Sustavni pregled dokaza:

Sažeci dokumenata i tablični prikaz dokaza za ključna klinička pitanja sastavljeni za Europske smjernice osiguranja kvalitete ranog otkrivanja i liječenja raka debelog crijeva
Prvo izdanje

Autori

Silvia Minozzi, Italija
Paola Armaroli, Italija
Rita Banzi, Italija
Cristina Bellisario, Italija
Paul Hewitson, Ujedinjeno Kraljevstvo
Clare Monk, Ujedinjeno Kraljevstvo
Carlo Senore, Italija
Patricia Villain, Ujedinjeno Kraljevstvo
Luca Vignatelli, Italija
Joanna Watson, Ujedinjeno Kraljevstvo
Nereo Segnan, Italija

Autori

Silvia Minozzi, Italija
Paola Armaroli, Italija
Rita Banzi, Italija
Cristina Bellisario, Italija
Paul Hewitson, Ujedinjeno Kraljevstvo
Clare Monk, Ujedinjeno Kraljevstvo
Carlo Senore, Italija
Patricia Villain, Ujedinjeno Kraljevstvo
Luca Vignatelli, Italija
Joanna Watson, Ujedinjeno Kraljevstvo
Nereo Segnan, Italija

Za korisnike tiskane verzije Smjernica, potpuni sadržaj Dodatka 1 dostupan je na priloženom CD-u.

Sadržaj

1 Uvod – DOKAZI

2 Organizacija – DOKAZI

3 Evaluacija i interpretacija ishoda probira – DOKAZI

4 Test okultnog krvarenja u stolici - DOKAZI

5 Osiguranje kvalitete u endoskopiji kod ranog otkrivanja i liječenja raka debelog crijeva- DOKAZI

6 Stručni zahtjevi i edukacija – DOKAZI

7 Osiguranje kvalitete u patologiji kod ranog otkrivanja i liječenja raka debelog crijeva – DOKAZI

8 Zbrinjavanje lezija otkrivenih probirom na rak debelog crijeva – DOKAZI

9 Kolonoskopski nadzor nakon uklanjanja adenoma – DOKAZI

10 Komunikacija - DOKAZI

Dodatak 2

Preporuka Vijeća Europe od 2. prosinca 2003. o ranom otkrivanju raka dojke (2003/878/EZ)

PREPORUKA VIJEĆA EUROPE

OD 2. PROSINCA 2003.

O RANOM OTKRIVANJU RAKA DOJKE

(2003/878/EZ)

Vijeće Europske unije,

uzimajući u obzir Ugovor o osnivanju Europske zajednice, a posebno njegov članak 152(4), njegovu drugu točku,

Uzimajući u obzir prijedlog Komisije,

Uzimajući u obzir mišljenje Europskog parlamenta,

budući da:

1) Članak 152. Ugovora predviđa da aktivnost zajednice nadopuni nacionalne politike i bude usmjerena prema poboljšanju javnog zdravstva, sprječavajući oboljenja i bolesti u ljudi, i uklanjajući izvore opasnosti po ljudsko zdravlje. Takva aktivnost pokriva borbu protiv važnih teških bolesti, promičući istraživanje o uzrocima, prijenosu i prevenciji istih, kao i zdravstvene informacije i izobrazbu. Aktivnost zajednice u području javnog zdravstva u potpunosti će poštivati nadležnosti Zemalja članica za organizaciju i pružanje zdravstvenih usluga i medicinske skrbi.

2) Daljnji razvoj programa za rano otkrivanje raka valja implementirati u skladu s nacionalnim zakonom i nacionalnim i regionalnim nadležnostima za organizaciju i pružanje zdravstvenih usluga i medicinske skrbi.

3) Rak je važna bolest i uzrok smrti diljem Europe, uključujući buduće Zemlje članice. Približan broj od 1 580 096 novih slučajeva raka, izuzevši nemelanomni rak kože, pojavio se 1998. u Europskoj uniji. Od toga 1,4% bili su slučajevi raka vrata maternice, 13% raka dojke, 14% raka debelog crijeva i 9% raka prostate. Rak vrata maternice i rak dojke predstavljali su 3%, odnosno 29% novonastalih slučajeva raka u žena. Rak prostate predstavljao je 17% novonastalih slučajeva raka u muškaraca.

4) Načela ranog otkrivanja kao instrumenta za prevenciju kroničnih neprenosivih bolesti objavila je Svjetska zdravstvena organizacija 1968., a Vijeće Europske unije 1994. godine. Ova dva dokumenta čine, zajedno s trenutnom najboljom praksom u svakom od područja za rano otkrivanje različitih vrsta raka, temelj za aktualne preporuke.

5) Dodatno, ove preporuke se temelje na „Preporukama za rano otkrivanje raka“ Savjetodavnog odbora za prevenciju raka zajedno s iskustvom prikupljenim kroz različite aktivnosti podržane kroz program Europa protiv raka, gdje je europska suradnja pomogla, primjerice visokokvalitetnim programima za rano otkrivanje raka da utvrde učinkovite Europske smjernice o najboljoj praksi i zaštite populaciju od probira slabe kvalitete.

6) Važni činitelji koje valja procijeniti prije nego li se odluči implementacija u populaciji, uključuju: inter alia, učestalost i interval primjene testova probira kao i ostale nacionalne ili regionalne specifičnosti.

7) Probir omogućava otkrivanje raka u ranoj fazi invazivnosti ili eventualno prije nego postane invazivan. Neke lezije mogu se liječiti učinkovitije i bolesnici mogu očekivati izlječenje. Glavni pokazatelj učinkovitosti probira je povećanje u smrtnosti specifičnoj za određenu bolest. Kao što je slučaj s rakom vrata maternice, otkriveni su prekursori raka, smanjenje incidencije raka vrata maternice može se smatrati vrlo korisnim pokazateljem.

8) Postoje dokazi proizašli iz randomiziranih ispitivanja vezano uz učinkovitost ranog otkrivanja raka dojke i raka debelog crijeva te iz opservacijskih istraživanja za rak vrata maternice.

9) Probir je testiranje na bolest onih ljudi u kojih nisu otkriveni simptomi. Uz korisni učinak na smrtnost specifičnu za određenu bolest, probir također može imati negativan utjecaj na populaciju u kojoj se provodi. Pružatelji usluga zdravstvene skrbi trebaju biti svjesni svih potencijalnih koristi i rizika probira za određeno mjesto zahvaćeno rakom prije nego krenu s novim populacijskim programima za rano otkrivanje raka dojke.

10) Se u obzir moraju uzeti etički, pravni, socijalni, medicinski, organizacijski i ekonomski činitelji prije nego se donesu odluke o implementaciji programa za rano otkrivanje raka.

11) Valja voditi računa o specifičnim potrebama osoba s koje iz određenih razloga (npr. bioloških, genetičkih, zbog načina života i okoliša, uključujući i profesionalnih) imaju viši rizik za obolijevanje od raka dojke.

12) Se koristi za javno zdravstvo i ekonomska isplativost programa za rano otkrivanje postižu ako je program sustavno implementiran, pokrivajući cijelu ciljnu populaciju i prateći smjernice za najbolju praksu.

13) Ekonomska isplativost ranog otkrivanja raka dojke ovisi o nekoliko čimbenika poput epidemiologije te organizacije i pružanja zdravstvene skrbi.

14) Sustavna implementacija zahtijeva organizaciju sa sustavom poziva/ponovnih poziva i osiguranjem kvalitete na svim razinama te učinkovitu i odgovarajuću dijagnostiku, liječenje i postoperativno liječenje/rehabilitaciju prateći smjernice utemeljene na dokazima.

15) Su za provedbu organiziranih programa ranog otkrivanja potrebni centralizirani sustavi podataka, koji uključuju sve kategorije osoba na koje je program ranog otkrivanja raka usmjeren i podatke o svim testovima probira, procjenama i konačnim dijagnozama.

16) Svi postupci za prikupljanje, pohranjivanje, prenošenje i analiziranje podataka kod uključenih zdravstvenih registara moraju biti u skladu sa stupnjem zaštite navedenom u Direktivi 95/46/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 24. listopada 1995. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i o slobodnom prijenosu takvih podataka[1], kao i u skladu s

[1] OJ L 281, 23.11.1995, str. 31

odgovarajućim odredbama Zemalja članica o upravljanju i obradi zdravstvenih podataka u skladu sa člankom 8: spomenute Direktive.

17) Kvalitetan probir uključuje analizu procesa i ishoda probira te brzo izvještavanje populaciji i pružateljima usluga probira o nalazima.

18) Je ova analiza olakšana ukoliko se baze podataka o probiru mogu povezati s registrima za rak i bazama podataka o umrlima.

19) Je preduvjet za visokokvalitetan probir adekvatna izobrazba osoblja.

20) Su za testove probira na rak utvrđeni specifični pokazatelji kvalitete. Isti se moraju redovito pratiti.

21) Trebaju biti dostupni adekvatni ljudski i financijski resursi kako bi se osigurala prikladna organizacija i kontrola kvalitete u svim Zemljama članicama.

22) Valja poduzeti aktivnosti kako bi se zajamčio jednak pristup probiru, vodeći računa o mogućoj potrebi da se isti usmjeri na određene socioekonomske skupine.

23) Je etički, pravni i socijalni preduvjet da se probiri na rak ponude samo potpuno informiranim ljudima bez simptoma, ako je dokazano da smanjuje smrtnost specifičnu za određenu bolest, ako su koristi i rizici poznati i ako je ekonomska isplativost probira isplativa.

24) Su metode probira koje trenutno odgovaraju strogim preduvjetima navedene u Dodatku.

25) Niti jedan test za probir, osim onih navedenih u Dodatku nije znanstveno opravdan da bi se ponudio ljudima bez simptoma u organiziranom populacijskom programu prije nego što je pokazano u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima da osobito smanjuje smrtnost specifičnu za određenu bolest.

26) Se testovi za probir navedeni u Dodatku mogu ponuditi samo kod populacije u organiziranim programima ranog otkrivanja s osiguranjem kvalitete na svim razinama, ako postoje valjane informacije o koristima i rizicima, adekvatnim izvorima za probir, praćenje s komplementarnim dijagnostičkim postupcima i, ukoliko je potrebno, liječenje onih s pozitivnim nalazima testa na probir.

27) Valja ozbiljno uzeti u obzir uvođenje preporučenih testova za probir navedenih u Dodatku, koji su pokazali svoju učinkovitost, odluka se temelji na raspoloživoj stručnoj ekspertizi i postavljanju prioriteta za izvore zdravstvene skrbi u svakoj Zemlji članici.

28) Jednom kada se dokaže da je novi test za probir učinkovit, moguća je evaluacija modificiranih testova koristeći druge epidemiološki provjerene surogatne parameter, ako su utvrđene prediktivne vrijednosti tih parametara.

29) Metodologije za probir podliježu kontinuiranom razvoju. Primjenu preporučenih metodologija probira stoga trebaju pratiti istovremene procjene kvalitete, primjenjivosti i ekonomske isplativosti novih metoda, ukoliko dostupni epidemiološki podaci to opravdavaju. Zapravo, kontinuirani rad može dovesti do novih metoda, koje na kraju mogu zamijeniti ili nadopuniti testove navedene u Dodatku ili biti primjenjive na ostale tipove raka.

OVIME PREPORUČUJE DRŽAVAMA ČLANICAMA:

1. Implementaciju programa ranog otkrivanja raka

a) ponuditi probir na rak utemeljen na dokazima kroz sustavni populacijski pristup s osiguranjem kvalitete na svim odgovarajućim razinama. Testovi koje valja uzeti u obzir u kontekstu spomenutog, navedeni su u Dodatku;

b) implementirati programe ranog otkrivanja u skladu s Europskim smjernicama o najboljoj praksi tamo gdje iste postoje i olakšati daljnji razvoj najbolje prakse za visokokvalitetne programe probira na nacionalnoj i, gdje je prikladno, regionalnoj razini;

c) pobrinuti se da su ljudi koji sudjeluju u programu ranog otkrivanja budu potpuno informirani o koristima i rizicima;

d) pobrinuti se da su pruženi prikladni komplementarni dijagnostički postupci, liječenje, psihološka potpora i postoperativno liječenje/rehabilitacija onih s pozitivnim nalazima testa probira slijedeći smjernice utemeljene na dokazima;

e) staviti na raspolaganje ljudske i financijske resurse kako bi se osigurala prikladna organizacija i kontrola kvalitete;

f) procijeniti i donijeti odluke o implementaciji programa ranog otkrivanja raka, nacionalno ili regionalno, ovisno o teretu bolesti i dostupnim izvorima za zdravstvenu skrb, nuspojavama i ekonomskoj isplativosti probira na rak te iskustvu iz znanstvenih ispitivanja i pilot projekata;

g) uspostaviti uređen sustav poziva/ponovnih poziva i osiguranje kvalitete na svim odgovarajućim razinama, zajedno s učinkovitom i adekvatnom dijagnostikom i liječenjem te uslugom postoperativnog liječenja/rehabilitacije, slijedeći smjernice utemeljene na dokazima;

h) pobrinuti se da se pozornost posveti zakonodavstvu o zaštiti podataka, osobito jer se odnosi na osobne podatke o zdravlju, prije implementacije programa za rano otkrivanje raka.

2. Prijavljivanje i upravljanje podacima o probiru

a) staviti na raspolaganje centralizirane sustave podataka potrebne za provođenje organiziranih programa ranog otkrivanja;

b) pobrinuti se, na odgovarajući način, da sve osobe na koje je program probira usmjeren budu pozvane na sudjelovanje u programu pomoću sustava poziva/ponovnih poziva;

c) prikupljati, upravljati i evaluirati podatke o svim testovima probira, procjenama i konačnim dijagnozama;

d) prikupljati, upravljati i evaluirati podatke potpuno u skladu s odgovarajućim zakonodavstvom o zaštiti osobnih podataka.

3. Praćenje

a) redovito pratiti postupak i ishod organiziranog probira i o istima brzo izvijestiti javnost i osoblje koje provodi probir;

b) pridržavati se standarda o uspostavljanju i održavanju baza podataka o probiru koje je definirala Europska mreža registara za rak, u skladu s odgovarajućim zakonodavstvom o zaštiti osobnih podataka;

c) pratiti programe probira u odgovarajućim razmacima.

4. Izobrazbu

pružiti osoblju adekvatnu izobrazbu na svim razinama kako bi osigurale da isti mogu pružiti visokokvalitetan probir.

5. Prihvaćanje obveza

a) tražiti visoku razinu prihvaćanja obveza, koje se temelji na potpuno informiranom pristanku, kada je ponuđen organizirani probir;

b) poduzeti radnje kako bi se zajamčio jednak pristup probiru uzimajući u obzir moguću potrebu za usmjeravanjem na posebne socioekonomske skupine.

6. Uvođenje novih testova probira uzimajući u obzir rezultate međunarodnih istraživanja

a) implementirati nove testove za probir u rutinsku zdravstvenu skrb, tek nakon što isti budu evaluirani u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima;

b) provoditi ispitivanja o kasnijim postupcima liječenja, kliničkom ishodu, nuspojavama, smrtnosti i kvaliteti života, uz ona o činiteljima specifičnima za probir i smrtnosti;

c) procijeniti razinu dokaza o učincima novih metoda, razlikujući rezultate ispitivanja od reprezentativnih uzoraka;

d) uzeti u obzir uvođenje u rutinsku zdravstvenu skrb nove, potencijalno obećavajuće testove za probir, koji se trenutno evaluiraju u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima, kada su dokazi uvjerljivi i u obzir su uzeti ostali relevantni činitelji, poput ekonomske isplativosti u različitim zdravstvenim sustavima;

e) uzeti u obzir uvođenje u rutinsku zdravstvenu skrb nove, potencijalno obećavajuće modifikacije ustanovljenih testova za probir, kada je učinkovitost modifikacije uspješno evaluirana, koristeći možda ostale epidemiološki provjerene surogatne parametre.

7. Izvješće o implementaciji i praćenje

Izvještavati Komisiju o implementaciji ove Preporuke unutar tri godine od njena prihvaćanja i kasnije na zahtjev Komisije u cilju pridonošenja praćenju ove Preporuke na razini Zajednice.

OVIME POZIVA KOMISIJU DA:

1. Izvijesti o implementaciji programa za rano otkrivanje raka, na temelju informacija koje pruže Zemlje članice, ne kasnije nego do kraja četvrte godine nakon dana usvajanja ove Preporuke, uzme u obzir mjeru do koje su predložene mjere učinkovite i uzme u obzir potrebu za daljnjim radnjama.

2. Podupre suradnju između Država članica u istraživanju i razmjeni najboljih praksi vezano uz probir na rak u cilju razvijanja i evaluacije novih metoda probira ili poboljšanja postojećih.

3. Pruži potporu europskom istraživanju o ranom otkrivanju raka, uključujući razvoj novih smjernica i ažuriranje postojećih smjernica za probir na rak.

Sastavljeno u Bruxellesu, 02. prosinca 2003.

Za Vijeće

Predsjednik

R. Maroni

DODATAK

TESTOVI ZA PROBIR KOJI ISPUNJAVAJU UVJETE PREPORUKE*:

– probir na prekursore raka vrata maternice Papa-testom koji se ne počinje primjenjivati prije starosne dobi od 20 i kasnije od 30 godina;
– mamografski probir na rak dojke u žena starosne dobi od 50 do 69 godina u skladu s Europskim smjernicama o osiguranju kvalitete u mamografiji;
– probirni test na fekalno okultno krvarenje u muškaraca i žena starosne dobi od 50 do 74 godina.

* Spomenuti dobni rasponi su maksimalni rasponi; podliježu nacionalnim epidemiološkim dokazima i prioritizaciji, mogu biti prikladni manji dobni rasponi.

Dodatak 3

Izvještaj Europske komisije Vijeću, Europskom parlamentu, Europskom gospodarskom i socijalnom odboru i Odboru regija

Provedba Preporuke Vijeća od 2. prosinca 2003. o probiru na rak (2003/878/EZ)

KOMISIJA EUROPSKIH ZAJEDNICA

Bruxelles, 22.12.2008.
COM(2008) 882 završna verzija

IZVJEŠTAJ EUROPSKE KOMISIJE VIJEĆU, EUROPSKOM PARLAMENTU, EUROPSKOM GOSPODARSKOM I SOCIJALNOM ODBORU I ODBORU REGIJA

Provedba
Preporuke Vijeća od 2. prosinca 2003. o probiru na rak
(2003/878/EZ)

1. Predgovor

1.1. Uvod

Ministri zdravlja Europske unije 2. prosinca 2003. jednoglasno su usvojili Preporuke o probiru na rak[1]. Preporuke o probiru na rak Vijeća Europske unije priznaju kako važnost tereta raka u populaciji Europe tako i dokaze za učinkovitost probira na rak dojke, raka vrata maternice i raka debelog crijeva u smanjenju tereta bolesti.

Preporuke Vijeća iznose ključne principe najbolje prakse u ranom otkrivanju raka i poziva države članice da zajedničkom akcijom provedu nacionalne programe probira s populacijskim pristupom te da s prikladnim osiguranjem kvalitete na svim razinama, uzimajući u obzir Europske smjernice za osiguranje kvalitete za rano otkrivanje raka gdje postoje. Ažurirane i proširene EU smjernice za rak dojke[2] i vrata maternice[3] Komisija je nedavno objavila; sveobuhvatne Europske smjernice za osiguranje kvalitete raka debelog crijeva trenutno su u pripremi.

Razvoj novih Smjernica probira raka kao sredstvo podupiranja dobrog zdravlja u sve starijoj Europi, također je naglašeno u EU zdravstvenoj strategiji[4]. Provedba Preporuka također je dobila potporu Europskog parlamenta odlukama usvojenim 2003[5]., 2006[6]. i 2008[7].

1.2 Temelj izvještaja

Komisija je kod pripreme izvještaja pozvala države članice da odgovore na pismenu anketu u drugoj polovici 2007. godine. Do svibnja 2008., od 27 država članica, na upitnik je odgovorilo njih 22 (82%) (Austrija, Belgija, Cipar, Republika Češka, Estonija, Francuska, Njemačka, Grčka, Mađarska, Italija, Latvija, Litva, Luksemburg, Malta, Nizozemska, Poljska, Portugal, Slovačka Republika, Slovenija, Španjolska, Švedska, Ujedinjeno Kraljevstvo.)

Ova je anketa dopunjena informacijama dobivenim iz dva tekuća europska projekta koja imaju potporu EU zdravstvenog programa (2003-2008[8]) koji se bave praćenjem, evaluacijom i osiguranjem kvalitete probira na rak: Europska mreža za borbu protiv raka (ECN) i Europska mreža za informacije o raku (EUNICE).

Populacijska statistika dobivena je od europskog statističkog sustava ili iz nacionalnih izvoda, ukoliko su bili dostupniji noviji podaci. Preliminarni nalazi, također su diskutirani s ministrima zdravlja na neformalnom savjetu o zdravlju pod predsjedništvom Slovenije, u travnju 2008., nakon kojeg je nekoliko država članica dalo daljnje informacije. Ovo je

---

[1] Preporuke Vijeća od 2. Prosinca 2003. o probiru na rak (2003/878/EZ): OJ: L327/34-38.

[2] EU Smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke – 4. Izdanje: Luksemburg: Ured za službene publikacije u Europskim zajednicama; ISBN: 92-79-01258-4, kataloški broj: ND-73-06-954-EN-C © Europske zajednice, 2006.

3 EU smjernice za osiguranje kvalitete probira raka vrata maternice – 2. Izdanje:Luksemburg: Ured za službene publikacije u Europskim zajednicama; ISBN: 978-92-79-07698-5, kataloški broj: ND-70-07-117-EN-C © Europske zajednice, 2008.

[4] Zajedno za zdravlje: Strateški pristup za EU 2008-2013, COM(2007) 630 završeno 23.10.2007.

[5] Odluka Europskog parlamenta od 05. lipnja 2003. o raku dojke u Europskoj uniji (P5_TA(2003)0270): OJ C 68 E, 18.32004., p.611.

[6] Odluka Europskog parlamenta od 25. listopada 2006. o raku dojke u proširenoj Europskoj uniji (P5_TA(2006)0449) B6-0528/2006): OJ C 313 E, 20.12.2006., p.273.

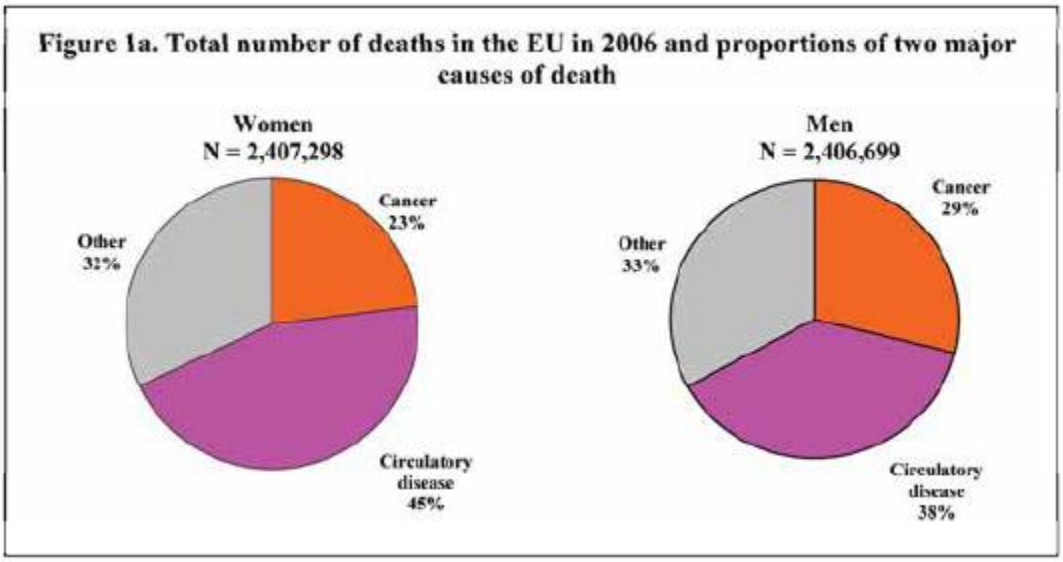
[7] Odluka Europskog parlamenta od 10. travnja 2008. o borbi protiv raka u proširenoj Europskoj uniji (P5_TA(2008)0121.

[8] Odluka br. 1786/2002/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 23. rujna 2002. kojom se usvaja program Akcije zajednice na području javnog zdravstva (2003-2008): OJ: L271/1-11 od 09.10.2002.

omogućilo izvještavanje o statusu provedbe nacionalnih programa u 27 od ukupno 27 država članica. Detaljni rezultati su prikupljeni i analizirani od strane Europske mreže za borbu protiv raka te su također zasebno objavljeni (ECN izvještaj[9]).

1.3 Relativni teret raka kao dio cjelokupnog tereta bolesti

Nakon bolesti krvožilnog sustava, rak je drugi najveći uzrok smrti u Europskoj uniji u 2006., te je uzrokom dvaju od deset smrti u žena što daje ukupan broj od 544.000 žena, tri od deset smrti u muškaraca, što daje 698.000 muškaraca (Slika 1a). Uslijed starenja populacije očekuje se da će ovaj broj i dalje rasti svake godine ukoliko EK i države članice ne poduzmu preventivne akcije.



Izvor: EUROSTAT 2006.

Što se tiče slučajeva raka, svake godine 3.2 milijuna Europljana dijagnosticira se rak, najveći broj od toga je rak dojke, rak debelog crijeva ili rak pluća. No, teret raka daleko je od ravnomjerne raspodjele u Europskoj uniji (za detalje vidi 1.5 ispod[10]).

Kako su ilustrirale nacionalne razlike u smrtnosti od raka, postoji značajan raspon za smanjenje smrti od raka diljem Zajednice, dijeljenjem informacija i razmjenom najboljih praksi u prevenciji i suzbijanju raka na razini EU. Suradnja EU može stoga pružiti značajnu dodanu vrijednost kako je razvijano pod „Europa protiv raka“ od 1987. konkretno za područje probira na rak.

1.4 Specifični teret bolesti, za rak dojke, vrata maternice i debelog crijeva

Rak dojke, vrata maternice i debelog crijeva glavni su uzroci patnje i smrti u državama članicama Europske unije[10]. Sukladno procjenama incidencije i smrtnosti Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC), uslijed raka dojke pojavilo se 331.000 novooboljelih i

[9] Prvi izvještaj o provedbi Preporuke Vijeća o probiru na rak od Europske mreže za borbu protiv raka i Europske mreže za informacije o raku: Luksemburg (http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf)
[10] Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P (2007) Procjene incidencije i smrtnosti raka u Europi u 2006. Ann Oncol 18: 581-592.

90.000 smrti te 36.500 novih slučajeva i 15.000 smrti uslijed raka vrata maternice[11], među ženama EU u 2006. Istovremeno, broj novih slučajeva raka debelog crijeva procijenjen je na 140.000 u žena i 170.000 kod muškaraca. Smrti od kolorektalnog raka procijenjene su na 68.000 kod žena i 78.000 kod muškaraca u EU. Zbirno, ovi karcinomi uzroci su za gotovo jedan od dva nova slučaja (47%) i jednu od tri (32%) smrti od raka kod žena EU. Kod muškaraca, kolorektalni rak trenutno je uzrokom jednog od osam (13%) novih slučajeva i jedne od devet (11%) smrti od raka (Slike 1b i 1c).

Figure 1b. Total number of cancer cases in the EU in 2006 and proportion of breast, cervical and colorectal cancer[9,10]

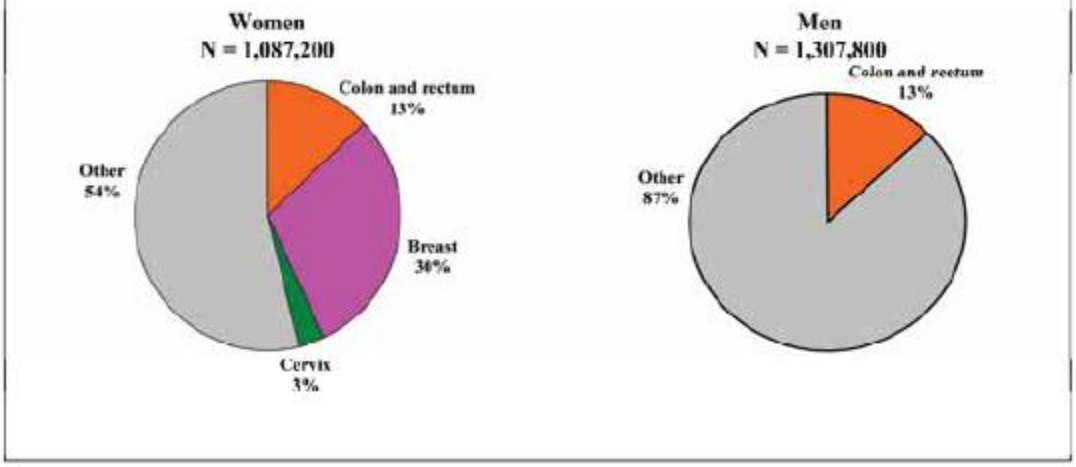
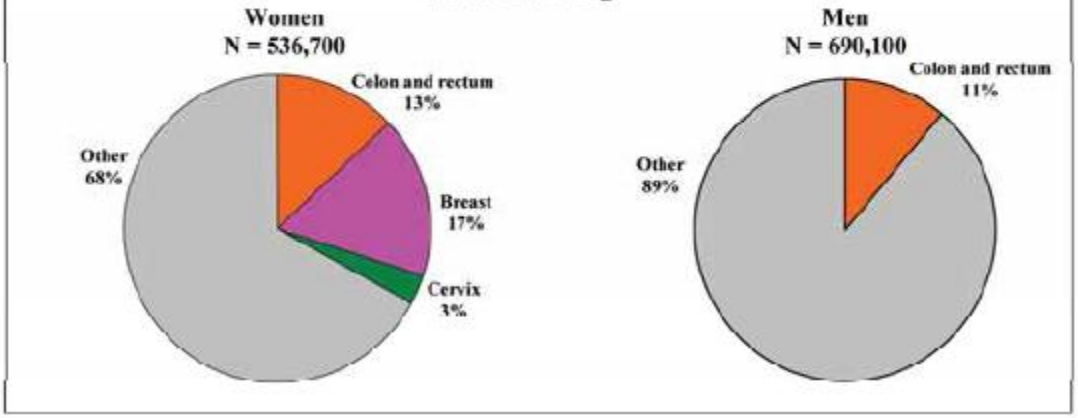


Figure 1c. Total number of cancer deaths in the EU in 2006 and proportion of deaths due to breast, cervical and colorectal cancer. Percentages for women do not add up due to rounding[9,10]



1.5 Raznolikost stopa karcinoma u EU 27[10]

Incidencije i stope smrtnosti od ovih karcinoma veoma variraju u Europi, pokazujući velik teret bolesti u raznim državama članicama.

Sukladno procjenama IARC, najveća stopa incidencije za rak dojke je 137.8[12] za Belgiju, sa stopom smrtnosti od 33.5, dok je najveća stopa smrtnosti 31.5 u Danskoj, sa stopom incidencije od 122.6. Najniža procijenjena stopa incidencije za rak dojke je 61.2 za

[11] IARC procjene smrtnosti za rak vrata maternice uključuju udio smrti pripisane „nespecificiranom uterinom karcinomu“.
[12] Reflektirajuća standardna praksa, incidencija i stope smrtnosti u ovom Izvještaju dani su na 100.000 stanovnika.

Rumunjsku, uz stopu smrtnosti od 23.9, a najniža stopa smrtnosti iznosi 19.2 za Španjolsku sa stopom incidencije od 93.6.

Teret bolesti posebice je neravnomjerno raspoređen u slučaju raka vrata maternice. Za rak vrata maternice IARC procjenjuje najveću stopu incidencije od 24.5 za Rumunjsku, s najvećom stopom smrtnosti od 17.0. Najniža stopa incidencije je 4.9 za Finsku, a istovremeno Finska uživa i najnižu stopu smrtnosti od 1.6. Udio slučajeva raka i smrti pripisanih tom raku znatno je povišen u svim državama članicama, osim u jednoj koja je pristupila EU 2004. i 2007.

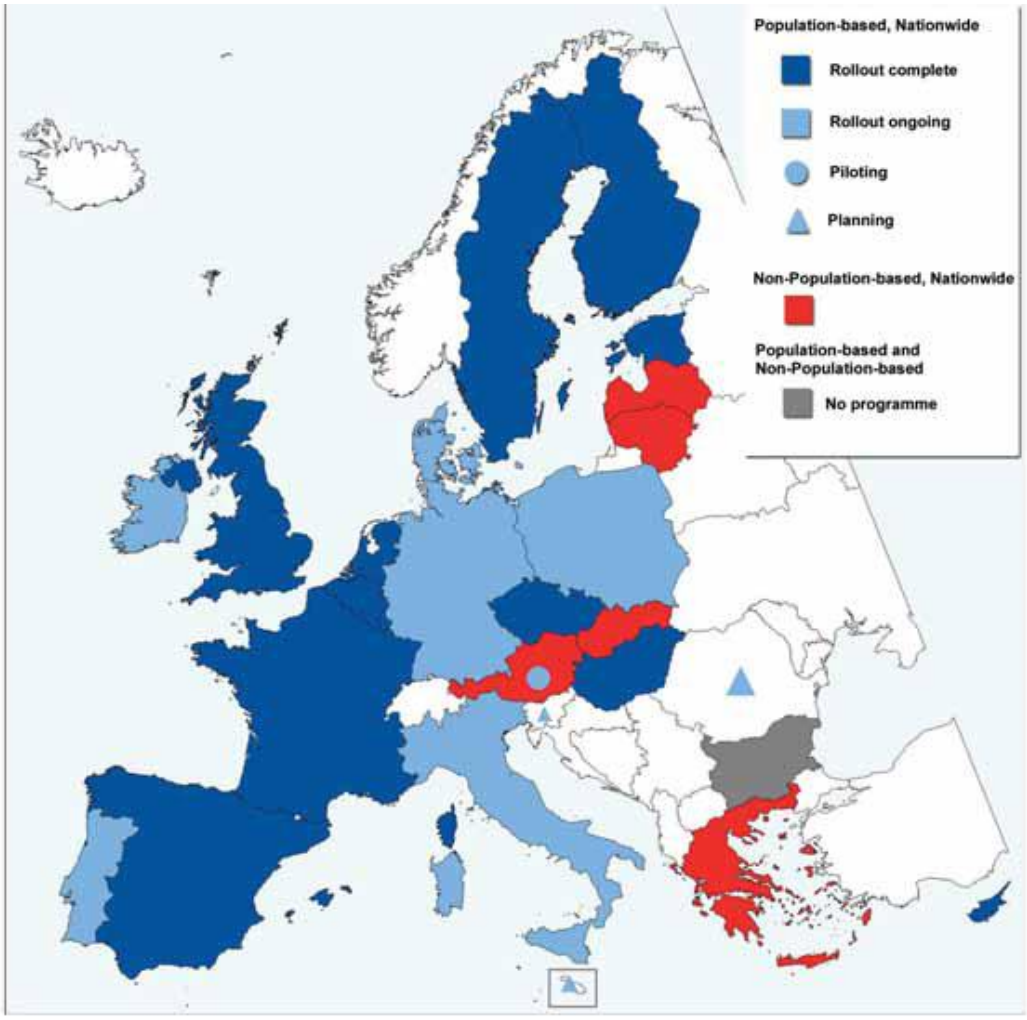
Za rak debelog crijeva najveća stopa incidencije je 106.0 u Mađarskoj, koja dodatno pati od najveće stope smrtnosti od 54.4. Najniža stopa incidencije za rak debelog crijeva je 31.0 u Grčkoj, koja istovremeno ima i najnižu stopu smrtnosti od 15.5.

2. REZULTATI

2.1 Pregled rezultata

Karta ispod prikazuje trenutnu pokrivenost populacijskim programima probira diljem EU.

Distribucija programa probira na rak dojke temeljenim na mamografiji u EU u 2007.

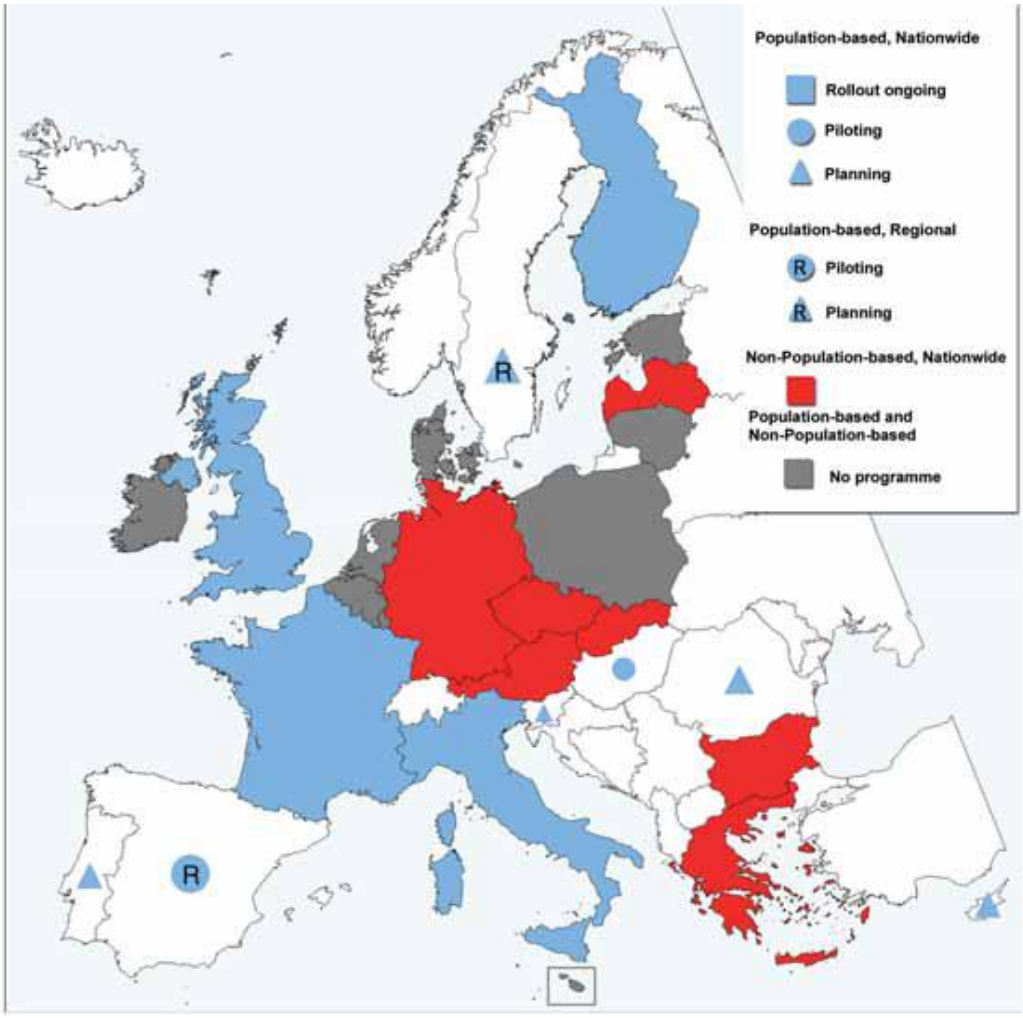


Slika 2. Program probira na rak dojke u Europskoj uniji u 2007. prema tipu programa (populacijski, nepopulacijski, bez programa) i status provedbe u državama (populacijski: nacionalni ili regionalni, početak završen ili u tijeku, pilotiranje i/ili planiranje; nepopulacijski: nacionalni ili regionalni). Prikazani programi koriste probirni test (mamografiju) preporučen od Vijeća Europske unije 2003[1].
Izvor: ECN[9]

Distribucija programa probira na rak vrata maternice temeljenim na cervikalnoj citologiji u EU u 2007.

Slika 3. Program probira na rak vrata maternice u Europskoj uniji u 2007. prema tipu programa (populacijski, nepopulacijski, bez programa) i status provedbe u državama (populacijski: nacionalni ili regionalni, početak završen ili u tijeku, pilotiranje i/ili planiranje; nepopulacijski: nacionalni ili regionalni). Prikazani programi koriste probirni test (PAPA test) preporučen od Vijeća Europske unije 2003[1].
Izvor: ECN[9]

Distribucija programa probira na rak debelog crijeva temeljenim na testu okultnog krvarenja u stolici u EU u 2007.



Slika 4. Program probira na rak debelog crijeva temeljen na TOKS (test okultnog krvarenja u stolici) u Europskoj uniji u 2007. prema tipu programa (populacijski, nepopulacijski, bez programa) i status provedbe u državama (populacijski: nacionalni ili regionalni, početak završen ili u tijeku, pilotiranje i/ili planiranje; nepopulacijski: nacionalni ili regionalni). Prikazani programi koriste probirni test preporučen od Vijeća Europske unije 2003[1].
Izvor: ECN[9]

Kao što tri gornje karte pokazuju, iako je postignut napredak, potrebno je još toga napraviti:

- kod karcinoma dojke, samo 22 Zemlje članice provode ili uspostavljaju populacijske programe ranog otkrivanja;
- kod karcinoma vrata maternice, samo 15 Zemalja članica;
- kod kolorektalnog karcinoma, samo 12 Zemalja članica.

Trenutni godišnji broj pregleda koji se obave probirom u EU je popriličan; međutim taj je broj manji od polovice godišnjeg broja pretraga koji bi se inače očekivao da su testovi probira navedeni u Preporuci Vijeća o probiru na rak bili dostupni svim građanima EU-a odgovarajuće dobi (otprilike 125 milijuna pretraga na godinu). Nadalje, manje od jedne

polovine trenutnog broja pretraga (41%) provodi se u populacijskim programima koji pružajuju organizacijski okvir za implementaciju sveobuhvatnog osiguranja kvalitete kako zahtijeva Preporuka Vijeća.

2.2. Implementacija Preporuke Vijeća od strane Zemalja članica

2.2.1. Implementacija programa ranog otkrivanja raka

Poglavlje jedan Preporuke Vijeća obuhvaća skup zaštitnih mjera, tehničkih, etičkih i pravnih standarda za praćenje prilikom implementacije programa ranog otkrivanja u Zemljama članicama. Ona pokriva skup od osam preporuka koje osiguravaju čvrst temelj dokaza za implementaciju programa ranog otkrivanja, prihvaćanje Smjernica EU-a za najbolju praksu, poštivanje etičkih standarda pri informiranju o koristima i rizicima i adekvatno praćenje svih lezija otkrivenih probirom te zadnje, ali ne i manje važno, potrebne razine zaštite podataka. Većinu od navedenih osam smjernica, koje se posebno bave uspostavljanjem programa ranog otkrivanja, kako to pokazuju izvješća, prate barem dvije od tri Zemlje članice (67%).

2.2.2. Prijava i upravljanje podacima o probiru

Poglavlje dva sadrži skup od četiri preporuke koje jamče pravilno funkcioniranje svakog kvalitetnog programa ranog otkrivanja koji zahtijeva elektronički sustav poziva/ponovnih poziva i prikupljanje, upravljanje i evaluaciju svih podataka iz svih testova probira.

Prema izvještajima te točke prati velik dio Zemalja članica koje su odgovorile na upitnik, osamnaest od 22 (82%) primjenjuju centraliziran sustav podataka i sustave poziva/ponovnih poziva za programe u tijeku i za pozivanje ciljnih osoba pojedinačno. Dvadeset od 22 (91%) Zemalja članica izvijestilo je da su prikupljeni, upravljani i evaluirani podaci ne samo o rezultatima probira, već i o procjeni osoba s pozitivnim nalazima testa i dijagnozom. Ista usklađenost prijavljena je pri upravljanju podacima u skladu s zakonodavstvom Europske unije o zaštiti podataka, osobito jer se odnosi na osobne zdravstvene podatke, prije implementiranja programa ranog otkrivanja raka.

2.2.3. *Praćenje*

Treći dio sadrži tri preporuke kojima je u cilju uspostava potrebnog temelja za osiguranje kvalitete redovitim praćenjem programa ranog otkrivanja.

Iako većina Zemalja članica udovoljavaju dvjema od tri posebne točke ovog dijela koje se bave praćenjem programa ranog otkrivanja, pridržavanje je znatno niže za većinu točaka u drugim dijelovima (izuzevši dio šest).

Vezano uz toču 3 (a) Preporuke Vijeća, samo 55% Zemalja članica koje su odgovorile na upitnik, izvijestilo je da se proces i ishod organiziranog probira redovito prate neovisnim istovrsničkim ocjenjivanjem i 59% ih navodi kako se nalazi brzo priopćavaju širokoj javnosti i osoblju koje provodi probir. Manji dio Zemalja članica koje su odgovorile na upitnik i koje provode takvo praćenje, odražavaju ograničenu primjenu pojedinih pitanja u upitniku EU u Zemljama članicama u kojima nisu uvedeni populacijski programi ranog otkrivanja raka. Morat će se dodatno istražiti prilično nizak broj Zemalja članica koje izvještavaju da nacionalni registri za rak prate programe ranog otkrivanja (45%).

2.2.4. Usavršavanje

Četvrto poglavlje sadrži jednu preporuku koja ističe važnost usavršavanja svih zdravstvenih stručnjaka koji su uključeni u programe ranog otkrivanja.

Za četvrto poglavlje Preporuka Vijeća koje se bavi obukom dvadeset od 22 Zemlje članice (91%) prijavilo je da je osoblje koje provodi probir adekvatno osposobljeno na svim razinama kako bi se omogućilo da provedu visokokvalitetan probir.

2.2.5. Pridržavanje

Peto poglavlje sadrži dvije smjernice koje traže da se populacija strogo pridržava uputa probira, uključujući posebne aktivnosti kako bi se jamčio jednak pristup pojedinim socio-ekonomski ranjivim populacijskim skupinama.

Velik broj Zemalja članica navodi da se pridržavaju tih preporuka. Dvadest od 22 Zemlje članice (91%) izvještavaju da se od populacije koja zadovoljava kriterije probira, prilikom organiziranog programa ranog otkrivanja, traži strogo pridržavanje. Osamnaest od 22 Zemlje članice (82%) su izvijestile da su poduzete aktivnosti koje jamče jednak pristup probiru, uzimajući u obzir eventualnu potrebu da se obuhvate pojedine socioekonomske skupine.

2.2.6. Uvođenje novih testova probira

Šesto poglavlje sastoji se od pet preporuka.

3. ZAKLJUČCI

Četiri godine nakon što je Vijeće ministara Europske unije usvojilo Preporuku za rano otkrivanje raka, većina Zemalja članica djelovale su u skladu s Preporukom i namjeravaju poduzeti daljnje mjere tamo gdje implementacija još nije potpuna. Stoga su, nakon sastavljanja zajedničkih prioriteta i načela zdravstvene politike na europskoj razini, uslijedile mjere, na razini Zemalja članica, za implementaciju zajedničkih politika i prioriteta.

Ipak, i unatoč tim znatnim naporima, EU je općenito još uvijek samo na pola puta prema implementaciji Preporuke. Nešto manje od pola populacije koja bi trebala biti obuhvaćena probirom prema Smjernicama je zaista obuhvaćeno; a manje od pola tih pretraga provode se kao dio programa ranog otkrivanja koji odgovara odredbama Preporuke.

To pokazuje potrebu za većim naporima unutar Zemalja članica, uz potporu suradnje između Zemalja članica i profesionalne, organizacijske i znanstvene potpore za Zemlje članice koje žele implementirati ili poboljšati populacijske programe probira. Od takve potpore može se očekivati znatna dodana vrijednost i od dodatnih pokušaja da se poboljša i održi visoka kvaliteta programa ranog otkrivanja.

Nastavljaju se radne aktivnosti koje pomažu implementaciji Preporuke. Primjerice, razvoj i pilot-programi planova akreditacije/certifikacije EU-a za usluge probira koje se temelje na smjernicama EU-a za osiguranje kvalitete probira na rak omogućio bi programima da se usmjere na postizanje standarda EU-a. To bi Zemljama članicama dalo mogućnost populacijskog probira kako bi smanjile teret od karcinoma u populaciji.

Iako je trenutni broj aktivnosti još uvijek daleko od razine koja se može očekivati u budućnosti, trenutno izdvajanje za ljudske i zdravstvene resurse već je znatno. Stoga je potrebno kontinuirano nastojanje na razini Zajednice i unutar Zemalja članica u identificiranju prikladnih i učinkovitih mjera za osiguranje kvalitete, učinkovitosti i ekonomske isplativosti trenutnih i budućih aktivnosti probira, uzimajući u obzir razvoj u znanosti. Redovite, sustavne pretrage, praćenje, evaluacija i izvješćivanje širom EU o implementaciji programa ranog otkrivanja raka, nastavit će podupirati razmjenu informacija o uspješnom razvoju i identificirati slabe točke koje zahtijevaju poboljšanje.

Rak i dalje predstavlja jedan od najvećih tereta bolesti u Europskoj uniji. Preporuka o ranom otkrivanju raka predstavlja zajedničku obvezu EU-a poduzimanja stvarnih koraka za smanjenje tereta u praksi, u korist individualnih građana i njihovih obitelji kao i društva u cjelini. Kao što ovo Izvješće pokazuje, uspostavljanje ovih mjera probira je zadatak pun izazova i potrebne su dodatne radne aktivnosti da se Preporuka u potpunosti implementira.

Ovo nastojanje odnosi se na samo jedan aspekt mjere protiv raka. Mjere za bolje praćenje i sprječavanje raka na razini Zajednice i Zemalja članica, može pomoći da se broj slučajeva uopće pojavi; primjena tretmana najbolje prakse može pomoći osigurati bolje ishode za ljude s karcinomom, kao što može i europska suradnja o istraživanju raka za budućnost. Komisija će također razmotriti može li se osigurati potpora i kakva vrsta potpore za Zemlje članice kako bi dotaknuli ostala posebna pitanja vezana uz izazove raka za budućnost.

U 2009. godini Komisija namjerava pokrenuti partnerstvo za mjere protiv raka. Partnerstvo namjerava uspostaviti jamstvo/obveze za konkretne aktivnosti sprječavanja i kontrole karcinoma i na taj način pridonijeti smanjenju nejednakosti u rješavanju pitanja karcinoma. Cilj će mu biti potpora Zemljama članicama dajući okvir za identificiranje i razmjenu informacija, sposobnost i stručnost kod sprječavanja raka i kontrole te angažirajući odgovarajuće dionike diljem Europske unije u zajedničkom nastojanju smanjenja tereta bolesti što ga predstavlja rak.

Dodatak 4

Popis internetskih stranica

DRŽAVA	INTERNETSKE STRANICE
REPUBLIKA ČEŠKA	www.kolorektum.cz
DANSKA	www.cancer.dk/international/english/Bowel+cancer+screening.htm
ENGLESKA	www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/
FINSKA	www.cancer.fi/joukkotarkastusrekisteri/english/
FRANCUSKA	
InVs	www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/default.htm
InCa	www.e-cancer.fr/depistage/cancer-colorectal/
NJEMAČKA	www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/frueherkennung/krebsfrueherkennung/ www.kbv.de/rechtsquellen/2500.html www.zi-berlin.de/cms/projekte/studien/darmkrebs-frueherkennung/
ISLAND	www.krabb.is
REPUBLIKA IRSKA	www.cancerscreening.ie/colorectal.html
ITALIJA	www.osservatorionazionalescreening.it www.giscor.it
SJEVERNA IRSKA	www.cancerscreening.n-i.nhs.uk
POLJSKA	www.coi.pl/jelito.htm
PORTUGAL	www.ligacontracancro.pt
SLOVENIJA	www.program-svit.si
ŠPANJOLSKA	ppc.cesga.es www.cribadocancer.es (u pripremi*)
ŠVEDSKA	www.swedish.org/Services/Cancer-Institute/Services/Cancer-Prevention-Screening#Colorectal
ŠVICARSKA	www.colon-cancer.ch
ŠKOTSKA	www.nsd.scot.nhs.uk/services/screening/bowelscreening/

* Najavljena za prosinac 2010.

Popis slika i tablica

Tablice

	Tablični sažetak standarda provedbe probira na kolorektalni karcinom
Tablica 1	Podudarnost razine dokaza i snage preporuka
Tablica 1.1	Dobno standardizirana (Europa) incidencija i stope smrtnosti za kolorektalni karcinom prema državi i spolu, na 100 000 u 2008. (izvor podataka: Ferlay, Parkin i Steliarova-Foucher 2010)
Tablica 1.2	Raspon dobi i smanjenje smrtnosti u četiri randomizirana kontrolirana ispitivanja testa okultnog krvarenja u stolici TOKS
Tablica 1.3	Incidencija i smanjenje smrtnosti kolorektalnog karcinoma KRK u tri randomizirana kontrolirana ispitivanja o sigmoidoskopskom probiru
Tablica 1.4	Stope većih i manjih komplikacija kod populacijskog sigmoidoskopskog probira
Tablica 1.5	Stope komplikacija kod kolonoskopije u sklopu probira
Tablica 3.1	Popis preporučenih tablica podataka koje valja dobiti programima probira na KRK
Tablica 3.2	Dokaz o pokazateljima provedbe za gvajak testove na lokalno fekalno krvarenje TOKS
Tablica 3.3	Dokaz o pokazateljima provedbe imunokokemijskog testa na okultno krvarenje u stolici iTOKS
Tablica 3.4	Dokaz o pokazateljima provedbe za fleksibilnu sigmoidoskopiju
Tablica 3.5	Dokaz o pokazateljima provedbe za kolonoskopski probir
Tablica 4.1	Analitička osjetljivost
Tablica 4.2	gTOKS analitička interferencija
Tablica 4.3	Biološke interferencije
Tablica 4.4	Usporedni tablični prikaz automatiziranog iTOKS
Tablica 4.5	Usporedba kliničke učinkovitosti kod različitih prijelomnih koncentracija
Tablica 7.1	Adaptacija revidirane Bečke klasifikacije za probir na kolorektalni karcinom
Tablica 7.2	Modificirana Dukesova klasifikacija
Tablica 7.3	TNM klasifikacija tumora kolona i rektuma
Tablica 7A.1	Određivanje stupnja gastrointestinalne neoplazije
Tablica 7A.2	Kontinuirani spektar nazubljenih lezija i moguće kombinacije histopatoloških tipova
Tablica 7A.3	Prevalencija nazubljenih lezija s BRAF mutacijom
Tablica 7A.4	Usporedba proliferativne aktivnosti adenoma, hiperplastičnih

polipa, sesilnih nazubljenih lezija i tradicionalnog nazubljenog adenoma
Tablica 7A.5 Veličina pupanja tumora

Slike

Slika 1.1 Shematski prikaz sekvence adenom-karcinom
Slika 1.2 Trogodišnje preživljenje od KRK prema stadiju i broju pregledanih limfnih čvorova, za zemlje Eurocare studije (izvor podataka: Ciccolallo i sur. 2005).
Slika 7.1 Kikuchijevi stupnjevi submukozne infiltracije prilagođeni prema Nascimbeni i sur. (2002.)
Slika 7.2 Haggitovi stupnjevi invazije polipoidnih karcinoma
Slika 9.1 Preporučeni nadzor nakon uklanjanja adenoma
Slika 10.1 Komunikacijski alati u TOKS probiru na KRK

Popis kratica

ACS	Američko društvo za borbu protiv raka
AJCC	Američki udruženi odbor za rak
AO	Mjerljivi ishod/i
ASA	Američko društvo anesteziologa
BMI	Indeks tjelesne mase
BSA	Albumin iz goveđeg seruma
CCD	CCD senzor
CE	Conformité Européenne (Europska sukladnost)
CEP	Centar za nabavu temeljenu na dokazima
CI	Interval pouzdanosti
CITES	Konvencija o međunarodnoj trgovini ugroženim vrstama
CJD	Creutzfeldt Jakobova bolest
CMI	Zahvaćenost kirurškog ruba
COGS	Konferencija o standardizaciji smjernica
COPD	Kronička opstruktivna bolest pluća
KRK	Kolorektalni karcinom, rak debelog i završnog crijeva
CRM	Zahvaćenost ruba resekcije
CRT	Kemoradijacija
CS	Kolonoskopija
CT	Kompjuterska tomografija
CTC	Kompjuterizirana tomografska kolonografija
DG SANCO	Opća uprava za zdravlje i zaštitu potrošača
DNA	Deoksiribonukleinska kiselina
DR	Stopa oktrivanja
EC	Europska komisija
EMR	Endoskopska mukozna resekcija
EQAS	Shema vanjske kontrole kvalitete
ESD	Endoskopska submukozna disekcija
ESGE-ESGENA	Europsko društvo za ganstrointestinalnu endoskopiju – Europska udruga medicinskih sestara i suradnika u gastroenterologiji i endoskopiji
EU	Europska unija
FAP	Obiteljska adenomatozna polipoza
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove
FICE	Fuji inteligentna kromoendokospija
FIT	Imunokemijski fekalni test
FlexiSig	Fleksibilna sigmoidoskopija
FOB	Okultno krvarenje u stolici
TOKS	Test okultnog krvarenja u stolici

FS	Fleksibilna sigmoidoskopija
GCHP	Hiperplastični polip bogat vrčastim stanicama
gTOKS	Gvajakov test okultnog krvarenja u stolici
GI	Gastrointestinalno
GIST	Gastrointestinalni stromalni tumor
GP	Liječnik opće prakse
Hb	Hemoglobin
HGIEN	Intraepitelna neoplazija visokog stupnja
HGMN	Mukozna neoplazija visokog stupnja
HMO	Organizacija za očuvanje zdravlja
HNPCC	Nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom
HP	Hiperplastični polip
IARC	Međunarodna agencija za istraživanje raka
ICRCSN	Međunarodna mreža za probir na kolorektalni karcinom
ICSN	Međunarodna mreža za probir raka
ICT	Informacijske i komunikacijske tehnologije
IDM	Informirano donošenje odluka
IEC	Međunarodno elektrotehničko povjerenstvo
iTOKS	Test imunokemijskog okultnog krvarenja u stolici
IFU	Uputstva za primjenu
IPDAS	Međunarodna skupina za pomoć bolesnicima pri donošenja odluka
IQC	Unutarnja kontrola kvalitete
ISO	Međunarodna organizacija za normizaciju
IT	Informacijske tehnologije
JP	Juvenilna polipoza
LGMN	Mukozna neoplazija niskog stupnja
LMWH	Heparin niske molekularne mase
LR	Omjer vjerodojstojnosti
LST	Tip tumora koji se širi lateralno
MDT	Multidisciplinarni tim
MEI	Oslikavanje magnetskom endoskopijom
MHRA	Regulatorna agencija za lijekove i medicinske proizvode
MP	Miješani polip
MPHP	Tip hiperplastičnog polipa siromašan mucinom
MRI	Oslikavanje magnetskom rezonancijom
MVHP	Mikrovezikularni tip hiperplastičnog polipa
NBI	Oslikavanje u užem spektru
NCCN	Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak
NHIS	Nacionalno istraživanje zdravlja u SAD-u
NHS	Nacionalna zdravstvena služba (op.prev. u UK)
NHSBSP	Program ranog otkrivanja raka dojke Nacionalne zdravstvene službe
NORCCAP	Norveška studija o prevenciji kolorektalnog karcinoma
NPS	Nacionalno istraživanje polipa u SAD-u
NSAID	Nesteroidni antiiflamatorni lijek

NZHTA	Novozelandska procjena zdravstvene tehnologije
OR	Omjer izgleda
PLCO	Karcinom prostate, pluća, kolorektuma i jajnika
PN	Usmjeravanje bolesnika
PNI	Perineuralna invazija
PPV	Pozitivna prediktivna vrijednost
QA	Osiguranje kvalitete
QC	Kontrola kvalitete
QI	Pokazatelj kvalitete
QUADAS	Studije o Procjeni kvalitete i preciznosti dijagnoze
RKI	Randomizirano kontrolirano ispitivanje
RR	Relativni rizik
RRR	Smanjenje relativnog rizika
SES	Socioekonomski status
SIGN	Škotska mreža smjernica
SR	Sustavni pregled
SSA	Sesilni nazubljeni adenom
SSL	Sesilna nazubljena lezija
SSP	Sesilni nazubljeni polip
TC	Totalna kolonoskopija
TEM	Transanalna endoskopska mikrokirurgija
TNM	Metastaza tumorskog limfnog čvora (sustav klasifikacije)
TSA	Tradicionalni nazubljeni adenom
UICC	Međunarodna unija protiv raka
UKFSS	Studija fleksibilne sigmoidoskopije u Ujedinjenom Kraljevstvu
USPSTF	Radna skupina za preventivne usluge SAD-a
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija

Pojmovnik

Adenom	Kolorektalna lezija u kolonu ili rektumu koja nesumnjivo sadrži neoplaziju epitela (vidi poglavlje 7).
Uznapredovali adenom	U programima probira uporaba pojma uznapredovali adenom razvila se te se ponekad upotrebljava kako bi se adenomi kategorizirali za daljnje zbrinjavanje. U ovom kontekstu uznapredovali adenom je onaj koji je ili ≥ 10 mm ili sadrži mukoznu neoplaziju visokog stupnja ili viloznu komponentu (vidi poglavlja 3 i 7).
Osnovna stopa incidencije	Stopa incidencije KRK koja bi se očekivala da se ne provodi probir. Nije ju moguće izravno promatrati već ju se procjenjuje.
Karcinomi	Kolorektalni karcinom dijagnosticiran programom probira, ili dijagnosticiran kao izravna posljedica sudjelovanja u programu probira (vidi poglavlje 3). Patolozi koji sudjeluju u provedbi programa probira na KRK, kolorektalni karcinom definiraju kao adenokarcinom, odnosno invaziju neoplastičnih stanica kroz muscularis mucosae u submukozu (vidi poglavlje 7).
Kolonoskopija	Vidi *Endoskopski kolorektalni pregled*
Pokrivenost pregledom	Pokrivenost programa probira pregledom je raspon do kojeg su poslani pozivi za sudjelovanje u programu probira unutar definiranog intervala i uključili populaciju koja zadovoljava kriterije za uključivanje.
Učinkovitost	Smanjenje mortaliteta od KRK i/ili incidencije u randomiziranim studijama; odnosno, u idealnim uvjetima. Ponekad se ovo koristi kako bi se opisao učinak među onima koji su se podvrgli probiru.
Prikladna (kvalificirana) populacija	Prikladna (kvalificirana) populacija osoba ciljne populacije koja zadovoljava kriterijima za uključivanje u probir specificiranima programskom politikom.
Endoskopski kolorektalni pregled	Endoskopski kolorektalni pregledi vizualiziraju untrašnjost kolona (debelog crijeva i rektuma) uporabom fleksibilnih optičkih instrumenata. Potpuni kolonoskopski pregled omogućuje pregled čitavog kolona. Fleksibilna sigmoidoskopija omogućava pregled rektuma i sigmoidnog kolona.
Test fekalnog okultnog krvarenja (TOKS)	*In vitro* test stolice koji detektira skrivenu krv u stolici. Gvajakov test fekalnog okultnog krvarenja (gTOKS) detektira hem komponentu hemoglobina, koja je identična u ljudi i životinja, kemijski je robustna i samo se djelomice razgrađuje tijekom prolaska kroz gastrointestinalni trakt (vidi poglavlje 4).

	Imunokemijski test fekalnog okultnog krvarenja (iTOKS) detektira humani globin čineći ga tako specifičnim za ljudsku krv (vidi poglavlje 4).
Sigurnosni sustav	Sustav čiji je cilj maksimizirati poštivanje praćenja i poštivanje standardnih postupaka, slanjem podsjetnika ili primjenom kompjuterski utemeljenih ili drugih automatiziranih provjera.
Fleksibilna sigmoidoskopija	Vidi *Endoskopski kolorektalni pregled*
Dodatna (follow-up) kolonoskopija	U ovu skupinu uključeni su bolesnici s pozitivnom FS ili CS kojima je potreban liječnički termin za dodatnu kolonoskopiju.
Neprikladan test	Neprikladan TOKS test je test koji je bolesnik vratio, a čiji rezultati se ne mogu pouzdano utvrditi (vidi poglavlje 3). Kvaliteta je nedostatna za obradu i test se ne može koristiti za bilježenje rezultata sukladno politici programa. Skupina bolesnika s neprikladnim FS ili CS pregledom su oni čije je rezultate nemoguće interpretirati i koji nemaju obavljenu prikladnu FS ili CS tijekom izvještajnog razdoblja. U takvim slučajevima treba napraviti ponovni probirni pregled (vidi poglavlje 3).
Intervalni karcinom	Primarni KRK dijagnosticiran kod bolesnika koji je obavio probirni pregled sa/bez praćenja, a koji je bio negativan na malignost ili: • prije sljedećeg poziva na probir; ili • unutar vremenskog perioda koji je jednak probirnom intervalu za bivšeg sudionika koji je dosegao gornju dobnu granicu za uključivanje u probir.
Pozvani	To su oni članovi prikladne (kvalificirane) populacije koji su dobili poziv na probir sukladno politici/programu probira; npr. pozvani su elektronskom poštom, od strane liječnika primarne zdravstvene skrbi. NB: Svi odaslani pozivi ne moraju nužno biti i zaprimljeni.
Lezija	Bilo kakva abnormalnost koja je uklonjena ili na kojoj je napravljena biopsija pri endoskopiji ili kirurškom zahvatu.
Oportunistički probir	Probir proveden izvan organiziranog programa, kao rezultat, primjerice preporuke dane tijekom rutinske medicinske konzultacije, konzultacije za nevezano drugo stanje, na temelju mogućeg povećanog rizika za rak debelog crijeva ili samoupućivanjem.

Organizirani probir	Programi ranog otkrivanja na nacionalnoj ili regionalnoj razini, uključuju cjelokupnu rizičnu populaciju i imaju jasnu politiku, tim odgovoran za organizaciju probira te liječenje probirom otkrivenih pozitivnih slučajeva, uključujući osiguranje kvalitete i evaluaciju.
Predijagnosticiranje s probirom	Otkrivanje putem probira kolorektalnih karcinoma ili prekancerogenih lezija koje nikad nisu mogli progredirati u klinički manifestan karcinom za života nekog pojedinca.
Stopa sudjelovanja	Vidi Odaziv
Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV)	Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) kod otkrivanja lezije/adenoma/uznapredovalog adenoma/karcinoma kroz program probira na okultno krvarenje u stolici definirana je kao postotak ljudi s otkrivenom barem jednom lezijom/adenomom/uznapredovalim adenomom/karcinomom na dodatnoj kolonoskopiji u onih s pozitivnim testovima koji su sudjelovali u dodatnoj kolonoskopiji.
Pozitivan test	Pozitivan, tj. abnormalan nalaz TOKS-a je nalaz koji se temelji na posljednjem adekvatnom testu koji prema politici programa izravno upućuje na dodatnu kolonoskopiju. Pozitivan, tj. abnormalan nalaz probira fleksibilne sigmoidoskopije ili kolonoskopije je onaj koji rezultira ili izravno dijagnozom na rak ili odstranjenjem adenoma ili druge lezije ili upućivanjem na daljnje pretrage u skladu s programskom politikom (vidi Poglavlja 2 i5).
Podvrgnuti probiru/testiranju	Skupina sudionika podvrgnutih probiru/testiranju su svi oni koji su iskoristili i vratili test na okultno krvarenje u stolici TOKS ili su obavili fleksibilnu sigmoidoskopiju FS ili kolonoskopiju CS bez obzira na nalaz. Uključeni su ljudi s neadekvatnim/nepotpunim rezultatima. Svaka osoba broji se jednom bez obzira koliki je broj testova napravljen.
Epizoda probira	Test probira i praćenje koje se temelji na testu.
Interval probira	Fiksni interval između rutinskih probira o kojima odlučuje svaki program.
Politika probira	Politika programa ranog otkrivanja koja definira ciljanu dobnu skupinu, geografsko područje, interval probira i metodu probira.
Sigmoidoskopija	Vidi *Endoskopski kolorektalni pregled.*

Sljedeći/naknadni probir	Svi pregledi pojedinaca provedeni u sklopu programa probira nakom prvog (početnog) probirnog pregleda probirom, bez obzira na krug probira u kojem su pojedinci pregledani (vidi Poglavlja 2 i 3).
Nadzor	Kontinuirano praćenje pojave bolesti u populaciji. Primarni ciljevi kolonoskopskog nadzora su smanjenje morbiditeta i mortaliteta od kolorektalnog karcinoma odstranjivanjem visokorizičnih adenoma prije nego dobiju mogućnost postati maligni i detekcijom karcinoma u ranom, izlječivom stadiju (vidi Poglavlje 9)
Ciljana populacija	Ciljana populacija su oni ljudi koji borave u području gdje će se odvijati program ranog otkrivanja.
Tercijarna endoskopija	Ova skupina sudionika uključuje one kojima je pregled potreban radi operativnog zahvata, ili endoskopije koju provodi visokokvalificiran stručnjak zbog odstranjivanja zahtjevnih lezija nakon pozitivnog nalaza probira fleksibilne sigmoidoskopije FS ili kolonoskopije CS (ili kao posljedica dodatne kolonoskopije nakom prvog probira s fleksibilnom sigmoidoskopijom FS ili kolonoskopijom CS).
Obuhvat (stopa sudjelovanja)	Broj ljudi koji su obuhvaćeni probirom, unutar definiranog vremenskog okvira nakon poziva, kao udio svih ljudi koji su pozvani da sudjeluju u probiru.

KAKO DOĆI DO PUBLIKACIJA EU

Besplatne publikacije

- putem EU Bookshopa (http://bookshop.europa.eu);
- u predstavništvu i delegacijama EU. Na Internetu su dostupni njihovi kontaktni podaci (http://ec.europa.eu) ili možete poslati fax na broj +352 2929-42758

Publikacije koje se prodaju

- putem EU Bookshopa (http://bookshop.europa.eu);

Plaćene pretplate (npr. godišnja pretplata na Službeni glasnik EU i izvještaje slučajeva pred Sudom Europske unije):

- putem prodajnih agenata Ureda za službene publikacije Europske unije (http://publications.europa.eu/others/agents/indexx_en.htm).

Kolorektalni karcinom (KRK) najčešći je novootkriveni karcinom u Europi i drugi najčešći uzrok smrti kod smrti uslijed raka. U 27 zemalja članica EU, približno svake se godine otkrije 330 000 novih slučajeva te se zabilježi oko 150 000 smrti. Mnoge od ovih smrti mogle bi se izbjeći ranim otkrivanjem, učinkovitom uporabom probirnih testova te prikladnim liječenjem.

U svojim Preporukama o probiru na rak od 02. prosinca 2003. Vijeće EU ukazalo je na prikladno osiguranje kvalitete kod provedbe probira na KRK na svim razinama. Ovo je cilj novih *Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka debelog crijeva*.

Multidisciplinarne smjernice utemeljene su na dokazima i izgrađene na pozitivnom iskustvu dobivenom iz procesa sastavljanja EU smjernica za probir na rak dojke i vrata maternice. One su usmjerene na elemente koji su nužni za probir, ali također uključuju principe koji su jednako važni u dijagnostici, kao što su: edukacija, rad u multidisciplinarnom timu, praćenje i vrednovanje, ekonomičnost, postizanje minimalnog broja neželjenih posljedica te pravovremenost daljnjih pretraga.

Smjernice se sastoje od 10 poglavlja od kojih svako počinje popisom ključnih preporuka. One su graduirane na temelju snage preporuka i temeljnih dokaza. Odgovarajući dokazi sažeti su u tijelu poglavlja, s eksplicitnim citiranjem preko 750 referenci. Ukupno, dano je preko 250 preporuka.

Sukladno izjavi Europskog povjerenika za zdravlje i potrošačku politiku, Johna Dallija, nove europske smjernice predstavljaju važno postignuće koje ima potencijal dodati znatnu vrijednost naporima zemalja članica u unaprjeđenju suzbijanja kolorektalnog karcinoma. Kao i prethodne europske smjernice za probir na rak dojke i rak vrata maternice, očekuje se da će nove europske smjernice tijekom sljedećih godina postati neophodan vodič za probir na kolorektalni karcinom. Ovo će spasiti živote te pomoći u unaprjeđenju kvalitete života milijuna građana Europske unije, nihovih obitelji i prijatelja.