

Авторски колектив:

доц. П. КУРТЕВ, д.м.

д-р Е. КОСТАДИНОВ





## Съдържание:

Въведение .....	5
Методи за контрол на колоректален рак .....	7
<i>Превенция</i> .....	7
<i>Ранно откриване</i> .....	7
<i>Образователна програма</i> .....	8
Скрининг на колоректален рак .....	9
<i>Принципи на скриниране</i> .....	9
<i>Скринингови групи</i> .....	12
<i>Скринингови тестове</i> .....	12
<i>Нови скрининг технологии</i> .....	17
Организация на скрининг – програма .....	18
Фактори, определящи участието на населението в програмата .....	20
Мероприятия, свързани с редуциране на пречките за участие на населението .....	21
Критерии за включване и изключване .....	25
Тестови и диагностични протоколи .....	27
Събиране на проби .....	29
Видове тестове .....	30
Аналитични характеристики .....	33
Организационни аспекти и възприемчивост на населението .....	35
Технически аспекти, избор на теста и одобрението му .....	35
Организация на скрининга и ролята на общопрактикуващите лекари .....	36
Логистика .....	37
Контрол .....	37
Одит и акредитация .....	37
Стандарти .....	38
Документи .....	39



## Резюме

Проектът на ръководството за добра медицинска практика в рамките на проекта „СПРИ И СЕ ПРЕГЛЕДАЙ“ на Министерството на здравеопазването има за цел да запознае лекарите в страната как би изглеждало провеждането на популационен скрининг на колоректалния карцином. В ръководството се прави анализ на същността на проблема по отношение заболяемост и смъртност в страната, различията между мъже и жени, както и откриваемостта по стадий на заболяването. Сравняват се тези характеристики в България и тези в страните от Европейския съюз. Проследяват се в динамика показателите, като се отчита повишение. Дефинират се термините превенция, ранно откриване и популационен скрининг и мястото на лекарите и населението в профилактиката на заболяването. Определят се принципите на скрининг програмата. Предлагат се различни методи за скриниране на населението и се определя тяхната достоверност, ефективност и приложимост. Подробно се описват същността и ефективността на най-често прилагания фекално-окултен кръвен тест, както и начинът на прилагането му. Описват се логистиката на изпълнението и начините на контрол. Предлага се нужната документация за изпълнението на популационната скрининг програма за рака на ректума и дебелото черво.



## Въведение

Колоректалният рак (КРР) е широко разпространено социално значимо заболяване, което поставя сериозни проблеми в областта на профилактиката, диагнозата и лечението. Той се характеризира с голяма честота, висока смъртност, откриване в сравнително късен стадий на заболяването и скъпоструващо лечение.

Колоректалният рак е на трето място в структурата на злокачествените новообразувания в световен мащаб и е една от най-честите причини за смърт и при двата пола. Тази локализация засяга значително по-често населението в икономически развитите страни. През 2000 година новите случаи в света са 498 754 при мъжете и 445 963 при жените. Смъртните случаи са съответно 254 816 при мъжете и 237 595 при жените. Заболяемостта и смъртността от КРР варират в широки граници между отделните държави, като разликите между показателите са десетократни. Най-висока заболяемост и смъртност имат страните от Северна Америка, Северозападна Европа и Нова Зеландия (над 40 на 100 000 стандартизирана заболяемост и над 25 на 100 000 стандартизирана смъртност, световен стандарт), а най-ниска – страните от Азия и Африка (под 1 на 100 000 население стандартизирана заболяемост и смъртност).

Големите разлики между показателите в отделните географски райони са свързани с начина на живот и влиянието на фактори от околната среда. Стръмно нарастване на смъртността се отбелязва в Япония за периода 1969-1981 г. с 44% при мъжете и 40% при жените. В САЩ от 1973 до 1991 г. заболяемостта се увеличава с 12.3% при мъжете и намалява с 2% при жените, като след 1995 г. има тенденция за стабилизиране. През последните 15 години смъртността бележи спад с 1.7% на година.

На таблица 1 е дадено възрастово стандартизирано разпределение по пол и държави за честотата на заболяемостта и смъртността.

Държава	Мъже		Жени	
	Заболяемост	Смъртност	Заболяемост	Смъртност
Австрия	27.8	13.9	42.1	20.1
Белгия	26.8	14.1	37.0	18.7
България	17.0	11.4	25.6	17.1
Хърватия	25.9	13.0	44.7	23.4
Република Чехия	32.0	18.0	58.5	34.0
Дания	33.0	19.2	42.9	19
Естония	23.2	12.6	31.7	17.9
Финландия	21.1	9.8	25.5	11.5



Франция	25.9	11.8	40.8	18.2
Германия	33.1	15.7	45.5	19.9
Гърция	15.6	8.0	19.4	9.7
Унгария	33.7	21.2	56.6	35.6
Ирландия	27.0	13.7	43.1	23.6
Италия	26.6	10.9	39.3	16.5
Латвия	17.9	12.3	24.2	18.0
Литва	16.8	11.3	26.5	18.0
Люксембург	30.8	13.4	43.6	18.6
Македония	19.0	8.4	27.6	12.3
Малта	22.5	13.1	27.1	16.1
Полша	23.5	11.4	31.9	18.2
Португалия	21.1	11.9	36.0	20.0
Румъния	14.4	9.0	22.0	13.6
Словакия	27.4	16.0	54.5	33.2
Словения	25.4	14.0	43.8	24.1
Испания	22.5	11.3	36.8	18.5
Швеция	26.2	11.1	33.4	14.9
Холандия	30.8	14.4	42.7	15.3
Англия	26.5	12.4	39.2	17.5

Източник: J.Ferlay, P. Pisani, D.M. Parkin. Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5. Version, IARCPress, Lyon, 2004

България заема средно място както по заболяемост, така и по смъртност сред останалите страни в света. През 2003 г. новите случаи от рак на колона при мъжете са 1229 (32.3 на 100 000), а при жените – 1056 (26.3 на 100 000), а от рак на ректума и ануса – 967 (25.4 на 100 000) при мъжете, а при жените – 708 (17.6 на 100 000). Смъртността от рак на колона при мъжете за 2003 г. е 715 (18.8 на 100 000), а при жените е 534 (13.3 на 100 000), а при рака на ректума за мъже – 537 (14.1 на 100 000), а за жени – 396 (9.9 на 100 000). Разгледана по пол, заболяемостта показва по-голямо засягане при мъжете в сравнение с жените, като тази особеност е характерна за всички страни в света.

В структурата на злокачествените заболявания през 2003 г. КРР заема второ място – при мъжете е 14%, след рака на белия дроб е 20.3%. При жените тази локализация също е на второ място с 12.2% след рака на гърдата – 24.3%. При смъртните случаи от злокачествени заболявания КРР също е на второ място както при мъжете – 13%, така и при жените – 15.5%. Проследени в динамика, показателите на заболяемостта показват нарастване за периода 1980-2003 година, като фактически се увеличават над 2 пъти, а стандартизираните – близо 1.6 пъти. Нарастване се наблюдава и при смъртността – почти 3 пъти при фактическите и 1.5 пъти при стандартизираните показатели.



Честотата на заболяването значително нараства с възрастта. Най-високи са показателите при населението над 70 г. и при двата пола. За периода 1998-2003 г. средната възраст на заболелите мъже е 66 г., а на заболелите жени – 68 г.

Най-голяма е честота на откриваемост на заболяването за 2003 г. в III и IV стадий (табл. 2).

**Таблица 2. Честота на откриваемост на заболяването през 2003 г.**

Локализация	I стадий	II стадий	III и IV	Без стадий
Колон	160 (7.0%)	721 (31.6%)	1138 (49.8%)	266 (11.6%)
Ректум	183 (10.9%)	524 (31.3%)	796 (47.5%)	172 (10.3%)

Засягането на населението в България по области показва големи разлики в заболеваемостта. Най-висока е честотата в област София – град, следвана от Търново и Габрово, а най-ниска – в Кърджали и Видин.

## Методи за контрол на колоректалния рак

Основни методи за контрол на колоректалния карцином са:

### *Превенция*

Превенция означава елиминиране или намаляване до минимум на влиянието на причинителите на колоректалния карцином, като включва в себе си и намаляване на индивидуалната чувствителност към тези фактори. Този подход е с огромен обществено-здравен и продължителен финансово-ефективен потенциал.

Превенцията трябва да бъде ключов елемент за контрол на колоректалния карцином. Тя не трябва само да фокусира риска от заболяването, но да обхваща и рисковите фактори, водещи до това тежко заболяване.

### *Ранно откриване*

Увеличаването на възможностите за откриване на началните симптоми на рака води до ранна диагноза на заболяването. Наличието на специфични тестове за отделните локализации и съответната апаратура прави възможно скринирането на здравото население, което води до ранно откриване или откриване на заболяването в неговия предклиничен стадий. В този стадий лечението е най-ефективно. Ранното откриване е ефективно само тогава, когато е свързано с ефективно лечение.

Ранното откриване на колоректалния карцином е свързано с по-ефективното му лечение. Целта е да се открие заболяването, когато е локализирано в самия орган, преди да е настъпил процесът на инвазия. Ранната откриваемост на колоректалния карцином като здравна услуга трябва да бъде дока-



зателствено аргументирано от гледна точка на важноста за националното здравеопазване, да се направи оценка на тестовете за ранно откриване, тяхната ефикасност, финансовите разходи, свързани с ранното откриване, персоналните изисквания и нивото на здравните услуги в страната. Дори цената на тестовете да бъде ниска, целият процес може да изисква значителни разходи и пренасочване на финансови ресурси от други клонове на здравеопазването. Ранното откриване е само част от една по-мощна стратегия, която включва диагноза, лечение и проследяване. Тези активности трябва да бъдат интегрирани в съответни нива на здравните услуги. Някои допълнителни инвестиции трябва да бъдат направени в инфраструктурата на здравните услуги за лечението на заболяванията в резултат на ранното откриване на рака. В програмата за ранно откриване на колоректалния карцином съществуват два принципни момента:

- ▣ образователна програма за подпомагане на ранната диагноза;
- ▣ скрининг.

### *Образователна програма за подпомагане на ранната диагноза*

От съществено значение за лечебния процес е обучението на населението да разпознава началните симптоми на колоректалния карцином. То трябва да бъде наясно, че ранната диагноза прави колоректалния карцином лечим. Трябва да бъдат разсеяни страховете, насадени от десетилетия, че болният от колоректален рак е обречен, ще загине и не трябва да бъдат полагани усилия за неговото лечение. Ранната диагноза, комбинирана с ефективно лечение, доведе до съществено намаляване на смъртността в редица развити страни.

Обучението на семейните лекари да разпознават ранните симптоми на рака на дебелото и правото черво е съществен компонент от програмата. Те са първите, които ще осъществят връзката между болния с вероятен карцином и специализираните медицински центрове. Това означава, че те трябва системно да бъдат обучавани как да разпознават ранния карцином на ректума и дебелото черво. Също така трябва да бъде подобрена възможността за достъп на пациентите до специализираните медицински звена, в които се извършват специфични изследвания (долна флексибелна и ригидна ендоскопия, изследване на туморни маркери и др.).

Всеки подозрителен случай за карцином на колона и ректума трябва бързо да бъде изпратен в съответното специализирано здравно заведение за поставяне на адекватна диагноза с последваща терапия.

Специална организация трябва да бъде въведена с оглед осигуряване при съдействието на тази група пациенти в специализираните заведения за диагноза.

Успешното обучение на медицинския състав за поставяне на ранна диагноза води до излекуване на пациенти, при които би трябвало да се развие рак. Скринингът няма да бъде успешен, ако не се базира на ефективна образователна програма и ефективно лечение на откритите карциноми. При двата подхода има индивидуални разходи, свързани със загуба на време, пътуване,





заплащания за ранното откриване и диагнозата и разходи за здравните услуги (персонал, субсидии за тестовете, диагнозата, лечението и проследяването). Много е важно, преди да стартира програмата, като национална здравна политика да се прецени дали предимствата са повече от страничните нежелани ефекти, т.е. поради ограничените финансови ресурси да не се прилагат методи с доказан ефект.

## Скрининг на колоректалния карцином

Въпреки че е възможно да предотвратим в голяма степен развитието на голяма част от колоректалните карциноми, ние все още не знаем истинската причина за развитието на заболяването. Едно от най-мощните оръжия за неговото предотвратяване е скриниране на населението. Редовният скрининг в много случаи може да предотврати развитието на заболяването. Полипите могат да се диагностицират и премахнат, преди да се развие неоплазмата. Скринингът също така може да допринесе за ранно откриване на туморния процес в стадий, когато той е лечим.

Наблюдението, че определени карциноми (като при болните с КРР) имат значителна преживяемост, когато са диагностицирани в ранен стадий, е от изключително значение, но то е само елемент от сложната матрица за вземане на решение дали или да не се проведе скрининг върху асимптоматична група от населението.

### *Принципи за скриниране на населението*

Скринингът е предполагаемо идентифициране на недиагностицирано заболяване или дефекти чрез тестове, изследвания или други процедури, които могат да се приложат бързо. Друго определение с подобно значение е: скринингът е тестване за състояние, при което лицето все още няма типичните признаци и симптоми, характеризиращи това състояние. Много важно е, когато се защитава такава програма като част от ранното откриване на колоректалния карцином, тя да се прецени много внимателно съобразно инфраструктурата и финансовите възможности за налагането на високоразвити технологии, характерни за някои напреднали страни.

Обект на скрининг е здравето на населението, поради което трябва много точно да се преценят вредата и ползата.

През 1968 година Световната здравна организация дефинира основните принципи за скрининг на населението [Wilson и Jungner]:

- Заболяването трябва да бъде съществен здравен проблем за пациента и обществото.
- Трябва да съществуват ефективни методи за лечение.
- Наличие на възможности за диагноза и лечение.
- Да има диагностицируем латентен или ранен симптоматичен стадий на заболяването.



- Да има подходящ скрининг – тест или изследване.
- Тестът да бъде приемлив за населението.
- Историята на заболяването да бъде разбираема.
- Да има общоприета политика за изследването и кой трябва да бъде третиран като пациент.
- Цената трябва да бъде икономически балансирана във връзка с възможни разходи на здравеопазването като цяло.
- Набирането на случаи трябва да бъде постоянен процес, а не епизодичен проект.

Тези принципи по-късно са разширени за национална скринингова програма в Холандия [Hanselaar]:

- Лечението, започнато в ранен стадий, трябва да бъде по-ефективно отколкото в късен.
- Времето между теста и резултата и между резултата и лечението трябва да бъде възможно най-кратко.
- Процедурата за набиране не трябва да ограничава свободата на избор за участие или не в скрининга.
- Потенциалните участници трябва да получават надлежна информация за и против участието.
- Ползите и рисковете трябва да бъдат добре известни на изпълнителите.
- Обучението на населението трябва да осигури пълна информативност за програмата.
- Да бъдат осигурени качествени сигурност и контрол за всички процедури, засягащи изпълнението на скрининговата програма.

Тези принципи показват, че оценката за ефикасността е необходима, но не е достатъчно условие за извършването на скринингова програма. Трябва да се отчитат много други аспекти, като странични ефекти, цена, инфраструктура и др. Скринингът е процес, започващ с обучение на населението за заболяването и, завършващ с проследяване и лечение на пациентите.

Скринингова програма се прилага за заболявания, при които има:

- висока заболяемост и смъртност сред населението;
- ефективно лечение, което да намали заболяемостта и смъртността.

Приложението на такава програма в национален мащаб трябва да бъде съобразено със следните фактори:

- чувствителност – ефективността на теста за откриване на карцином при тези пациенти с доказан карцином;
- специфичност – степента, до която тестът доказва негативните резултати при здрави пациенти;
- позитивно предиктивна стойност – съотношение между пациенти с



- доказано заболяване и тези с положителни тестове на заболяването;
- негативно предиктивна стойност – съотношение между здрави и такива, при които тестът е отрицателен;
  - възприемчивост – каква част от населението, което е осигурено с тестове, е съгласно да бъде тествано.

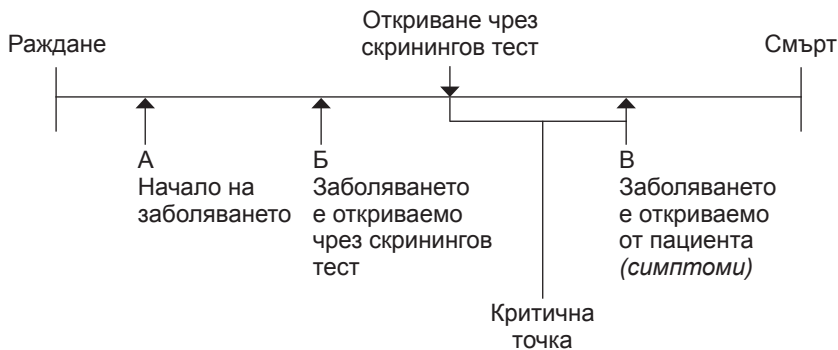
Скрининговият тест трябва да гарантира, че възможно най-малко пациенти ще бъдат пропуснати с карцином (висока чувствителност) и възможно най-малко изследвани без заболяване ще бъдат подавани за по-нататъшни изследвания (висока специфичност). При висока специфичност и чувствителност вероятността, че позитивният скрининг тест ще даде коректни резултати (позитивно предиктивна стойност), зависи изключително много от разпространението на заболяването сред населението. Ако разпространението е много малко и най-добрият скрининг тест няма да бъде ефективен.

Успехът на скрининговата програма зависи от наличието на достатъчно персонал за осъществяване на скрининговите тестове, на адекватно оборудване, чрез което да се постави диагноза, лечение и последващо проследяване.

Успехът на програмата зависи също така и от *критичния момент при лечението на рака*.

Развитието на рака започва с малка група туморни клетки. Ако е възможно той да бъде диагностициран на този етап, тогава и лечението ще бъде най-ефективно. С развитието на туморния процес раковите клетки с висок малигнен потенциал достигат развитие, при което лечението е малко ефективно. Тази критична точка варира както между отделните тумори, така и между тумори от един и същ вид. Значителен напредък в лечението на рака има, когато лечението позволява третиране на тумори в напреднал стадий, т.е. надясно на представената фигура 3.

Фиг 1. Стадии на развитие на КРР



Взаимоотношението между критичната точка и точката, при която заболяването може да бъде установено със скриниращ тест, ни помага да установим потенциалната полза от скриниращата програма. Ако критичната точка



е между А и В на фигурата, т.е. преди теста да може да установи заболяването, тогава скринингът няма да допринесе за намаляване на заболяемостта и смъртността. Ако критичната точка е между В и С, т.е. в зоната на предклиничния стадий, тогава скринингът ще бъде ефективен. Ако критичната точка е надясно от С, тогава лечението е ефективно дори за авансирани стадии на заболяването.

### *Скринингови групи*

Обикновено групата с негативен скринингов тест е значително по-голяма от тази с положителен тест. Групата с положителен тест се разделя на истинско положителна и фалшиво положителна. Групата с истинско позитивен тест се разделя на четири подгрупи.

Подгрупа 1 се характеризира с бързоразвиващ се туморен процес, при който лечението е малко ефикасно. Тази група малко се влияе от ранната диагноза.

Подгрупа 2 включва болни, които се влияят от лечението, независимо от степента на туморния процес. Те също не зависят от ранната диагноза.

Подгрупа 3 обхваща контингент болни с рак, който се развива изключително бавно и който също не се благоприятства от ранната диагноза.

Подгрупа 4 третира пациенти с рак, който се лекува най-ефективно предимно в ранния стадий. Това са болните, които имат предимство от ранната диагноза на скрининга. Претретираните са болните от група три.

Контингентът с фалшиво позитивния тест най-често се изследва ненужно много с тежки психологични последици. Психологичната травма може да бъде засилена и от непълно решение на проблема. В тази група могат да се появят и странични негативни ефекти от самите изследвания (напр. перфорация от колоноскопията).

## **Скринингови тестове за колоректален карцином**

- Фекално окултен тест за кръв ( FOBТ).
- Флексибелна сигмоидоскопия.
- Колоноскопия и двойно-контрастна иригография.
- Други алтернативни методи с висока специфичност са молекулярна детекция на ДНК мутации в клетките, отделени от тумора във фекалиите, виртуалната колоноскопия.

### *Фекално окултен тест за кръв (fobt)*

Идеалният биохимичен тест за скриниране на населението за КРР трябва: да открива биомаркер, специфичен както за рака, така и за преканцерозите; пробите да се вземат без затруднение; лесно и евтино да се транспортират до централизирана лаборатория за точен, бърз и евтин анализ. Никой от предлаганите тестове не изпълнява тези условия. Поради факта, че колоректалният



карцином кърви в различна степен, наличието на хемоглобин във фекалиите подсказва, че е възможно да бъде използван като биомаркер в скрининговата програма. Наличието на кръв в изпражненията може да се дължи и на други причини, като много старателно търкане на зъбите с четка, хранителни съставки (месо и месни продукти). Физиологичната загуба на кръв е между 0.5 и 1.0 ml/d.

- Най-евтиният, но малко специфичен тест за откриване на кръв във фекалиите, е използване на гваяколова смола. Тестът се нарича гваяколов FOBТ или gFOBТ. Ефикасността му при скрининга е доказана в три рандомизирани контролирани проучвания. Тестът открива хематинната съставка на хемоглобина, която е еднаква за човешки и животински видове и само частично се разпада при преминаване през чревния тракт.
- gFOBТ е малко специфичен за лезии от дисталния чревен тракт и не може да различи човешката кръв от кръвните съставки в храната.
- Приемайки хемокулт теста, се установи, че неговата сензитивност към хемоглобин може да се повиши чрез хидратиране на пробите за анализ. Това е от малка полза, защото повишената клинична чувствителност води до намалена клинична специфичност. По-фина адаптация на gFOBТ не е възможна технически и скрининг програмите трябва да конфигурират техния програмен алгоритъм и вторични изследвания като фиброколоноскопия.
- Значителен технически принос за повишаване на качествата на гваяколовия тест даде използването на анти тяло (имуноглобулин), специфично към човешкия глобин (протеинов компонент на хемоглобина). Тези имунохимични техники използват специфични антитела, които са известни във всяка лаборатория.
- Докато хемът като компонент на кръвта е един и същ за всички видове, глобинът е специфичен, а оттук – и имунохимичният FOBТ (iFOBТ). Този тест е по-специфичен за кървене в дисталния гастроинтестинален тракт, тъй като кръвта от проксималните отдели постепенно се разгражда от протеазните ензими по време на пасажа през червата и не може да се разпознае от антителата, използвани при iFOBТ.
- Имунологичната технология прави възможно откриване на кръвта в по-ниски концентрации, отколкото с гваяколовия тест, т.е. повишава чувствителността. Докато повишената аналитична специфичност намалява фалшиво позитивните проби, то повишената сензитивност означава откриването на малки количества кръв от патологични, но и от физиологични източници, което означава отново повишение на фалшиво позитивните проби. Новите iFOBТ имат свойството да установяват наличие на кръв над определено ниво на концентрация. Под това ниво пробата реагира като отрицателна.



## *Доказателства за ефективността на гваяколовия и имунохимичния тестове*

Неотдавна бяха извършени две големи проучвания с гваяколов тест, доказващи значително намаление на смъртността от колоректален карцином. Тези проучвания са рандомизирани и контролирани и сравняваха резултатите от скрининг с gFOBТ и нескринирано население. Намалението на смъртността при скринираното население е с 15%.

### *Интервал на скриниране с гваяколов тест*

Няма досега извършени специфични проучвания за най-ефективен интервал за скриниране на населението с гваяколов тест. Проучване в Минесота сравнява резултатите при едногодишен и двегодишен интервал. След 13-годишно проследяване на населението се доказва статистически достоверен превес на едногодишния интервал спрямо две годишния. Други проучвания в Англия и Дания дават превес на двегодишния интервал с намаление на смъртността с 15 и 18% при скринираното население. За момента становището е, че и при двата интервала има ефект от скрининга.

### *Доказателство за най-ефективна възраст за скриниране с гваяколов тест*

На този етап няма информация за предпочитана възраст за скриниране с гваяколов тест. Резултатите са подобни за възрастовата граница от 45-80 години. Препоръката е националната програма да включи възрастово население от 60-64 години с висока заболяемост и смъртност от колоректален карцином и със значителен life-expectancy.

### *Доказателство за риск срещу полза и цена-ефективност*

Тестът е сигурен, без странични опасни за здравето на населението ефекти. За съжаление е свързан с висок процент фалшиво позитивни проби, водещи до ненужно травматизиране на населението от последващите процедури. Системно проучване в САЩ (Preventive Services Taskforce) USPSTF установи цена-ефективност при сравняване на едногодишен и двегодишен интервал на скрининг от 5691\$ до 17 805\$ за година живот. При всички други изследвания цената на година – живот е много под 50 000\$.

## *Имунохимичен тест*

### *Ефикасност на метода*

Намалението на смъртността след приложението на iFOBТ е проучено в контролирано рандомизирано изследване, обхващащо 94 423 индивиди. След 8-годишно проследяване се установи статистически сигнификантно намаление на смъртността с 32% за карцином на ректума, но не и за общата колоректална смъртност. Тези резултати може би са отражение на факта, че оценката се извършва само с флексибелна сигмоидоскопия. От други проучвания, сравняващи ефективността на gFOBТ и iFOBТ, се оказа, че iFOBТ





има сигнификантно по-голяма сензитивност за големи аденоми и карцином. Установено е, че iFOBT намалява смъртността при карцином на ректума, но не и смъртността при КРР и има по-голяма чувствителност и специфичност.

### *Интервал за скриниране*

Досега няма извършени специфични тестове за най-ефективния интервал, през който трябва да бъдат извършвани скрининг тестовете. Едно case-control проучване показва 28-46% намаление на смъртността при авансирани колоректални карциноми, които изискват оперативно лечение за индивиди, провели най-малко един скрининг тест за 2-4 години преди диагнозата. Намалението на смъртността е сигнификантно само за обекти, изследвани през тригодишен интервал.

### *Възрастов интервал за скриниране*

Не е установен най-ефективен възрастов интервал за скриниране.

### *Доказателство за риск срещу полза и цена-ефективност*

Както и при гваяколовия тест, няма сериозни странични ефекти върху здравето на населението. Повечето от усложненията са свързани с последващите колоноскопии при положителните проби. И тук цената за година живот е много под 50.000\$. Счита се, че iFOBT е с много по-добро отношение цена-ефективност от гваяколовия тест.

### *Скриниращи възможности на ендоскопското изследване*

**Флексибелна сигмоидоскопия.** Предимството на този скрининг пред FOBТ е, че често пъти с биопсията на полипа се премахва и прекарцинозната или карциномна лезия. Така се комбинира скрининг и лечение на един етап. Друго предимство е, че се повтаря много рядко – от 5 до 10 години.

### *Ефективност*

В момента протичат две големи проучвания. Първото PLCO проучва ефикасността на тригодишни изследвания и обхваща 74 000 мъже и жени на възраст от 55-74 години с подобна бройка контроли. Другото проучване в Англия обхваща 200 000 мъже и жени от 55-64 години. Междувременно сигурни данни за ефикасността на този метод се получиха от Калифорния и Уисконсин. Три систематични проучвания са извършени за доказване на ефективността на сигмоидоскопията и колоноскопията при скриниране на население със среден риск. Едно от тях сравняваше флексибелната сигмоидоскопия, последвана от диагностична и проследяваща колоноскопия при скрининг позитивно и нескринирано население с проследяващ период от 13 години. Резултатите показват 80% сигнификантно намаление на КРР заболяемост и несигнификантно 50% намаление на смъртността. При другите две проучвания се установява сигнификантно намаление на смъртността и за



болеемостта от КРР. В заключение флексибелната сигмоидоскопия се явява обещаващ метод като скриниращ тест, но все още няма доказателства за статистическа сигнификантност относно КРР смъртност.

### *Интервал на скриниране*

Извършени са две проучвания с флексибелна сигмоидоскопия, на които се базират оценките за ефективността на интервала между две скринирания на населението, засягащи разпространението на аденомите и рака на дебелото черво и ректума. В проучването, извършено от Platell, сигмоидоскопията се повтаря 5 години след първоначалния скрининг, а в друго проучване на Schoen – след 3 години. След пет години Platell установява намаление на разпространението на аденомите с 50% спрямо първоначалните стойности, а тригодишното изследване на Schoen регистрира намаление на авансиралите аденоми и рака на колона и ректума с една трета до една четвърт спрямо първоначалните стойности.

В заключение и при двете проучвания се установява намаление на разпространението на аденомите и рака след пет и тригодишен интервал на рескриниране. Решението за честотата на извършване на рескриниране трябва да отразява баланса между честотата на откриваемост на заболяването, цената и риска от изследването.

### *Доказателства за риск срещу ползата и цена-ефективност*

Четири проучвания изследват усложненията от флексибелната сигмоидоскопия. Тежките усложнения варират от 0% до 0.03%, докато леките усложнения – от 0.2 до 0.6%. При добре организирани скрининг програми с флексибелна сигмоидоскопия рискът от тежки усложнения е около 0-0.03% и 0.3-0.5% за последващите колоноскопии.

Шест проучвания изследват цена-ефективност. Едно от тях при благоприятни условия за сигмоидоскопия показва, че същата може да бъде и разходоспестяваща. При друго изследване отношението на цена-ефективност варира от 12 477 долара до 39 359 за спечелен живот-година, а трето показва подобни съотношения от 7 407–23 830\$. Всички проучвания за флексибелната сигмоидоскопия показват стойности под общоприетата граница от 50 000\$ за спечелен живот-година.

### *Колоноскопия.*

**Колоноскопия и двойноконтрастната иригография.** На този етап няма сигурни данни за ефикасността на тези скрининг методи. Аргументите в полза на колоноскопията се базират на нейната висока специфичност и чувствителност. Изборът на този метод зависи изцяло от възможностите на здравната система и финансова осигуреност. Двойноконтрастната иригография е алтернативен метод за тези, които не могат да понесат фиброколоноскопията.





### *Доказателство за ефективност.*

От извършените проучвания досега мненията са различни. Някои посочват колоноскопията като метод с по-голяма чувствителност от сигмоидоскопията при откриване на аденоми и рак, т.е. и с по-голяма ефективност, но други автори посочват оскъдни доказателства и внимателно интерпретиране на гореспоменатите данни. Няма сигурни доказателства за ефективността на колоноскопията като скрининг метод за колоректален рак (КРР) по отношение на заболяемостта и смъртността.

### *Интервал на изследване*

За момента има ограничени доказателства относно най-ефективния интервал за повтаряне на колоноскопията. Кохортно и case-control проучване предлагат не по-малък интервал от 10 години. На този етап няма данни за най-ефективна възраст, подлежаща на скрининг с колоноскопия

### *Доказателства за риск спрямо полза и цена-ефективност*

На таблица 3 са дадени усложненията след извършване на колоноскопия при осъществяването на скрининг програмите.

Таблица 3

Проучване	Lieberman 2000	Regula 2006	Schoenfield 2005	Pox 2007
Тежки усложнения	0.3%	0.1%	0%	0.3%

Честотата на тежките усложнения варира от 0-0.3%. Цена-ефективност за спечелен живот-година варира от 9 038–22 012\$. Всички анализи показват стойности по-ниски от праговата стойност от 50 000\$.

## **Нови скрининг технологии**

Освен съществуващите досега скрининг тестове като FOBТ и ендоскопските техники, се проучват и нови видове като компютър томографската колонография (КТК), ДНК тестове на изпражнения, капсулната ендоскопия.

### *Компютър томографска колонография (КТК)*

КТК е обещаваща техника за извършване на КРР скрининг на населението. С помощта на КТК се конструират дву – и три дименсионални образи за откриване на лезии в колона и ректума. На този етап няма извършени проучвания за установяване на ефективността върху заболяемостта и смъртността от КРР. Последните проучвания показват, че чувствителността на КТК и на колоноскопията са еднакви за аденоми от 10 мм и по-големи. За аденоми, по-малки от 5 мм, превес има колоноскопията.



*ДНК тестът на изпращанията* изследва наличието на метилирана ДНК. Няма извършени проучвания за ефективността на този метод върху заболяемостта и смъртността от КРР, но е доказана неговата по-голяма чувствителност, както и по-малка специфичност от Немосcult II. Друг момент се оказва цената, която е около 350\$ и не изпълнява условието за цена-ефективност.

### *Капсулна ендоскопия*

При капсулната ендоскопия се поглъща камера с големината на хапче, чрез която се визуализира гастроинтестиналният тракт. Няма извършени проучвания върху влиянието на този метод върху заболяемостта и смъртността от КРР като скрининг техника.

Понастоящем чувствителността на капсулната ендоскопия спрямо тази на колонскопията е значително по-ниска. Също така се прави оценка на съотношението цена-ефективност преди методът да се предложи като техника за скриниране на населението.

## **Организация на скрининг програма за колоректален рак**

### *Водещи принципи при организиране на скрининг програма за колоректален рак*

- Хората, върху които се извършва скринингът, трябва да бъдат много добре подготвени с цел да насърчават свои близки и познати да се включат в програмата.
- Осигуряването на услугите трябва да вземе под внимание ползата за и предпочитанията на пациентите, както и перспективите на здравеопазването.
- В перспектива при планирането и провеждането на скрининг програма органите на здравеопазването трябва да осигурят справедлив достъп на всички желаещи, както и стабилност за нейното изпълнение във времето.
- По отношение на пациентите се изисква да се осигурят така нареченото информирано участие (комуникация, информация), както и висококачествени, ефективни и безопасни услуги.
- Реализирането на програмата означава повече от просто изпълнение на тестовете за скрининг, последвани от някаква оценка. Трябва да бъдат изготвени специфични протоколи за пациентите, чрез които да бъдат определени начинът на диагноза, лечение, наблюдение. Това ще им гарантира своевременен достъп до най-добрите съществуващи възможности за лечение.
- Трябва да бъде осигурен пълен и точен запис на всички индивидуални данни, принадлежащи на пациентите, на скрининг теста, резултата от него и последващото решение.
- Високото качество на този мониториращ процес е от фундаментално значение.



- ▣ Където е възможно качествена осигуровка, която се изисква за скрининга, трябва да има потенциращ ефект върху качеството на услугите, предлагани на пациентите с доказана находка.

Основно изискване за постигане на успех при изпълнението на скрининговата програма е всички хора от групата, подлежаща на скрининг, да бъдат изследвани. Високата честота на участие е критична детерминанта за степента на влияние на скрининга върху намалението на честотата на заболяемост и смъртност от КРР в тази популация, въпреки че предишни изследвания показват, че даже високата честота на участие може да не предостави необходимите условия, за да се постигне благоприятното отношение между цена и ефективност (Howard, J. med. screen, 2005). Анализиранието на причините за неучастие ще даде възможност за преодоляване на тези фактори при планиране на скрининг програма или да бъдат създадени специфични мерки, целящи понижаване степента им на влияние. Установени са няколко фактора, влияещи върху участието на населението при извършването на скрининга за КРР. Те са свързани с индивидуалната характеристика, условията, организацията и информацията за изследването, както и поведението и навиците на изпълнителя. При разработването на мероприятия, целящи повишаване честотата на участие в скрининг програмата, трябва следователно да се имат предвид различни фактори от културен, поведенчески, икономически и организационен характер.

Промяната в поведението е в резултат на взаимодействието на предразполагащи фактори (**predisposing** – фактори, които осигуряват обосновката или мотивацията за поведението: знания, вярвания, ценности, становище, доверие, умствени способности), фактори на средата (**enabling** – фактори, свързани с реализиране на мотивацията или с околната среда: наличност на здравни ресурси, достъп до здравни ресурси, закони на общността/правителството и др.) и засилващи фактори (**reinforcing** – фактори, свързани с осигуряване на стабилност, сигурност, компенсация: семейство, учители, работодатели, здравни доставчици, лидери, хора, изпълнители на решения и др.).

Установява се конфликт между стремежа за увеличаване на процента на участниците в скрининг програмата и свободния избор за участие или не, т.е. информирания избор. Ако целта на скрининга е да облагодетелства цялото общество и в същото време да се уважава автономността на пациента, което включва неговото право да се включи или да откаже изследването, мероприятията, свързани с повишаване на броя на участниците, трябва да са насочени към търсене на пътища, улесняващи участието на населението като пълна информация за ползата, вредата и др.

Възприемайки тези виждания, прегледът на различните стъпала от изпълнителната скринингова програма ще бъде фокусиран върху потенциалното влияние на наличните организационни опции, узаконяващи процедурата за информираност на скрининговите тестове.



Изборът на организационен модел има директно влияние върху бариерите за скринингов достъп, докато ефектът върху предразполагащите фактори е по-скоро резултат от влиянието му върху начина на информация на таргетното население, отнасяща се за скрининговата програма – директно (информацията идва заедно с поканата) или чрез здравните специалисти.

## Фактори, определящи участието на населението в програмата

Ниският социалноикономически статус, базиран на слабо ограмотяване, ниски приходи, безработица, липса на здравни осигуровки, се отразява изключително негативно за изпълнението на програмата.

Осигурителният статус е много важен фактор, определящ участието на популацията в скрининга. Други фактори, имащи по-малко значение, са цената на теста, продължителността на изследването и липсата на лекарска препоръка.

Предразполагащите фактори, като запознаване със същността на изследването, очаквания риск от заболяване от КРР и очакваната полза от скрининг изследването, са свързани с висок процент на участие. Също така страхът от болката, предполагаем дискомфорт, страхът от лош резултат са свързани с нисък процент на участие.

Фактор и, свързани с по-голяма вероятност за участие, са здравната мотивация (като например извършването на мамография, изследване на пълна кръвна картина, посещение на семейния лекар), както и промяна на някои вредни навици (като тютюнопушене, консумация на алкохол и др.).

От някои изследвания се установява, че влиянието на пола и възрастта върху участието са свързани с по-ниската активност с напредването на възрастта на населението като цяло, но сравнително по-високо участие на мъжете в тази възраст. При това жените предпочитат изследването с FOBТ, докато мъжете – ендоскопското изследване.

В резюме може да се каже, че като цяло населението е малко склонно за участие във всякакъв вид скрининг програми, включително за КРР. Мъжете проявяват по-активна позиция спрямо жените. Социално-демографските фактори, свързани с по-малко участие на населението, са свързани със социално-икономическа депривация, нисък образователен статус, безработица, липса на осигуровка. Приемането на природно целесъобразен начин на живот и положителни нагласи са свързани с по-голяма вероятност за участие в програмата. Пречки за участие могат да бъдат липса на лекарска препоръка, цена на теста и продължителност на времетраенето на изследването.



## Мероприятия, свързани с редуциране на пречките за участие на населението в програмата

Мероприятията, свързани с редуциране на пречките за участие на населението в програмата, могат да бъдат регулаторни и законодателни като финансови стимули за доставчиците и пациентите (по-ниско заплащане на здравната осигуровка или директна компенсация), организационни промени (промяна в клиничните процедури или помощни средства – апаратури, оборудване и др.), напомнителни писма за доставчиците и пациентите, постоянна обратна връзка с доставчиците, обучение, нагледни материали.

Специфичната политика на скрининг програмата, изискваща определяне на изследваните групи по пол, възраст, географска зона, тестове за скриниране, интервал между две скринирания, може да се извърши с различни организационни подходи.

Една от възможностите, използвана в държавите в Европейския съюз, е програмата да конкретизира таргетната популция (пол, възраст, географска зона), т.е. да определи подходящата популация, която да бъде активно поканена след подробно изготвен протокол, съдържащ тестовите и оценъчните процедури, както и интервала за изследване. Безспорно тестовете и методите за оценка са напълно безплатни за пациента.

Скринингът също така може да бъде извършен извън рамките на така организирана програма. Този скрининг се нарича опортюнистичен и може да бъде извършен по време на рутинен лекарски преглед или консултация, когато се установят данни от повишен риск за заболяване от колоректален карцином (наследствени заболявания, фамилна анамнеза и др.).

Скрининговите тестове и допълнителните методи за изследване могат да бъдат безплатни или да включват известно заплащане.

От направените проучвания се установява, че организираният скрининг тест е много по-ефективен както по отношение на по-пълноценно обхващане на таргетните групи, така и по отношение на цена-полза в сравнение с опортюнистичния.

### *Схема за покана*

**Фиш за покана.** Има достатъчни доказателства, че писмото, изпратено от семейния лекар, има по-голям ефект за осигуряване на участие, отколкото писмо, изпратено от друга организация или орган. Писмото известие трябва да съдържа предварително фиксирана дата за самото изследване, да бъде персонализирано и подписано от личния лекар. Установено е, че ефектът за участие е по-голям, когато с писмото се изпращат и FOBТ тестът с пълно описание на изследването и самата програма, както и пълният адрес за обратна връзка.





**Фии за напомняне.** Извършено е изследване за най-ефективно напомняне, което включва различни форми като писмо, пощенска картичка, телефон, както и доставчик, който се среща лице с лице. Оказва се, че телефонното обаждане е с най-голяма ефективност, но е по-скъпо.

За тази група хора, които не са отговорили, се оказва, че повторното изпращане на писмо с FOBТ тест няма ефект, а изпращането на обикновено писмо напомняне ще има по-голяма стойност.

**В резюме:** Персонализираното писмо, подписано от семейния лекар, е по-целесъобразно за изследването. Предварителното уведомяване за среща е с по-голяма ефикасност и може да повиши процента на участие. Всяка форма за напомняне може да увеличи броя на участниците. Спорна е позицията за едновременно изпращане на писмото известие и теста за изследване.

### *Осведоменост и обучение на населението*

Липсата на осведоменост на населението е една от основните причини за проваляне на скрининговата програма. Осигуряването на информация е изключително необходимо, за да може населението да направи информиран избор. При повечето програми населението получава първата информация за изпълнението на програмата с писмото покана или с придружаваща брошура. За информация на населението се предвиждат и масмедийни кампании. Пациентите разчитат на лекарите за разясняване и съвети, засягащи заболяването, риска, откриваемостта и лечението.

Противоречивата информация, несигурността при даване на съвет и невъзможността за комуникация с лекаря се отразява както върху набирането на контингента, така и върху възможността за вземане на информирано решение.

Мероприятия, свързани с изпращане по пощата на написана информация, имат положителен ефект върху информираността на населението, но нямат ефект върху другите фактори, като възможните трудности при изпълнение на програмата, ползата, намерение за скриниране и др. Изглежда, че информация, която е онагледена с илюстрации и визуални материали, има по-голям ефект. Актуалността се засилва с намесата на семейния лекар, който може да окаже влияние и върху намерението на индивида за скриниране.

Извършени са няколко проучвания, свързани с ефекта на масмедийните кампании върху нивото на информираност на населението за дадено заболяване и участието му в програми за скриниране. В единия случай е извършено ендоскопско изследване по телевизията на известна медийна звезда с подробно обяснение. След анализ авторите заключват, че такъв тип кампании могат да имат ефект върху участието на населението в програмата. Друг вид изследване се базира на мероприятия, свързани с телевизия, радио, вестници, списания, брошури и др. Анализаторите стигат до извода, че мероприятията имат положителен ефект върху осведомеността на населението за заболява-



нето, но ефектът върху провеждане на скринингова програма е дискуссионен. През 2008 година в САЩ се извършва проучване върху ефекта на обучителните програми по телевизията, започнати през 2000 година. Анализаторите установяват, че обучителните програми имат ефект върху повишаване на знанията и осведомеността на населението за КРР, риска от заболяването и положителния ефект от скриниране, но все още съществуват големи информационни празнини при слабо образованото население и при някои етнически общности, т.е. информацията достига трудно до население с нисък социално-икономически статус.

Следователно такива информационни програми имат ефект върху населението за повишаване на информираността му от риска за заболяване от рак на дебелото и правото черво и нуждата от провеждането на скринингови кампании.

### *Скринингова програма и здравна система*

Трябва да има национално и правителствено виждане при планиране на скринингова програма. Всяка една такава програма се нуждае от политическа поддръжка и пари, за да може да се осъществи. Много е важно да се знае, че програмата е неразделно свързана със здравната система на страната и е приета както от населението, така и от лекарите, свързани с диагностиката и лечението на колоректалния рак.

В много европейски страни са разработени различни активности за откриване на ранен рак на колона и ректума.

От едно изследване в 10 европейски страни се установява, че 10% от извършените колоноскопии са в обема на скрининга. Голямо различие съществува в индикациите за приложението на колоноскопиите при изследването. Неуместните колоноскопии варират от 0%-50%. Извършените без показания колоноскопии след клинични данни за рак са 25%, т.е. наблюдава се свръх-използване на този метод при изследването. Това кара някои изследователи да се замислят за приложението на фиброколоноскопии като рутинен скринингов метод.

Малко вероятно е само с увеличението на инвестициите в съществуващ диагностичен метод да постигнем съществени успехи при извършването на скрининг програмата. Паралелно с въвеждането на някои общи принципи при организиране на скрининга правителството трябва да въведе и рестриктивни мерки (напр. да не се заплащат ненужни изследвания FOBТ и/или ендоскопия), както и извършването на разяснителни мероприятия за целесъобразността от провеждането на ендоскопски изследвания. В някои страни преразпределянето на вече отпуснатите средства за скрининг програми водят до покриване изследването на цялото население с определен интервал за повторно изследване.

Препоръчват се системи, доказали своята ефективност. Също така трябва да се вземат под внимание и допълнителни аспекти на изследването, а именно цена-ефект и минимизиране на страничните усложнения.



В Европейския съюз организиратите скринингови проучвания се безплатни. Цената за опортюнистичните проучвания се покрива напълно или частично от здравната осигуровка.

Организацията на скрининговото изследване за КРР е многостъпален процес, който включва:

- ▣ Определяне на таргетната популация.
- ▣ Набиране на подходящи обекти.
- ▣ Доставка на FOBТ тестове.
- ▣ Събиране на мострите от изпращанията.
- ▣ Изследване на мострите и докладване.
- ▣ Успокояване на хората с нормални изследвания и определяне интервала за следващото изследване.
- ▣ Повторно извикване на хора с несигурни тестове.
- ▣ Проследяване на хората с положителни тестове, т.е. диагностични процедури и лечение на тези, които се нуждаят.
- ▣ Регистрация, контрол и оценка на цялата програма.

### *Определяне и описание на таргетната популация*

Трябва много точно да бъдат определени територията на изследването и популацията, върху която ще бъде извършен скринингът. Нужно е да се знаят данните за населението към съответната община. Данните трябва да обхващат личните характеристики за всеки отделен човек като име, дата на раждане, номер на здравна осигуровка, семеен лекар и адрес за контакт.

Регистрите за населението обикновено имат тези данни, но системно трябва да бъдат обновявани, за да се избегнат грешки, свързани с мигарция, смърт и др.

### *Доставка на китовете и събиране на мострите от изпращанията*

Китът може да бъде доставен по пощата, чрез служител към семейния лекар, пациентска организация или доброволец. Няма данни от досегашните проучвания, че може да има неадекватност в изпълнението. Достатъчно е да има ясни и точни упътвания за приложението на теста.

Механизмите за съхраняване и доставка на теста в съответната лаборатория зависи от характеристиката на теста, т.е. той да е стабилен при стайна температура. Изпращането по пощата може да се извършва при наличие на гваяколовия тест, но не така стои въпросът с имунохимичния тест.

Въпреки че тестът може да се разчете и в лекарския кабинет, за предпочитане е това да става в централизирани места с оглед да се избегнат грешки. При положение че се използва имунохимичен тест, това трябва да става в специализирани лаборатории, използващи автоматизирани устройства със сертификати.





### *Интерпретация на теста и докладване*

Трябва да има в наличност подробни протоколи с описание как да се работи с пробите. Ако се използват нови тестове, нови протоколи, те трябва да се приложат. Лабораторните компютри трябва имат система за бързо възстановяване на данните, при положение че системата претърпи срив. В противен случай всеки доклад трябва да е на хартиен носител и да се съхранява. Докладите трябва да съдържат и количеството на установения хемоглобин, дори ако хемоглобинът е под допустимата установена граница, т.е. ако тестът е отрицателен.

### *Локални условия при стартиране на програмата*

Преди пускането на програмата в действие трябва да се знаят резултатите от евентуално извършени преди това опортюнистични скринирания, състоянието на населението относно заболяемостта и смъртността от КРР, наличност на ендоскопска апаратура.

За да протече изследването успешно, трябва да има адекватна инфраструктура, високоспециализиран персонал и съответното апаратурно въоръжение.

### *Изпълнение на скрининг протокола*

Населението, което ще участва в скрининга, се нарича таргетна популация. Тя се селектира на базата на възраст и територия. Всяка програма може да добави допълнителни критерии за включване или изключване на хора. Тези критерии трябва да бъдат точно формулирани. Причините, поради които хората могат бъдат изключени от изследването, са най-различни (напр. не може да изпълни теста поради тежко увредено общо състояние, участие в скорошен скрининг, предишна диагноза КРР или полипоза на дебелото черво и др.). Всички участници с висок риск от заболяване, базиран на наследственост, трябва да бъдат изключени от изследването. Проучването обхваща само население със среден риск, т.е. това е таргетната популация. За първата група от населението трябва да бъдат създадени други протоколи за по-активно наблюдение. Ако няма такива протоколи, те също ще се включат в изследването.

## **Критерии за включване и изключване**

Фамилната анамнеза е добре известен рисков фактор за КРР. Нивото на риск е различно в зависимост от наследствените заболявания.

Пациентите с наследствени заболявания са с много висок риск да заболели от рак на дебелото черво и ректума. Заболяването настъпва в млада възраст и обикновено протича много бързо. При наследствения неполипозен карцином на колона локализацията на туморите е различна от тази при хора със среден риск от заболяването и има тенденция да се разполага повече в десния колон.



При хора, които не са членове на фамилии с наследствени синдроми, рискът е свързан с броя и възрастта на членовете, засегнати от заболяването. При едно от последните проучвания се прави сравнение за риска от заболяване при хора с роднини, болни от КРР, и такива с роднини с доказани аденоми на колона. Установява се, че рискът при първата група с КРР е много по-висок от втората група. Рискът е много висок при хора с роднини с КРР, при които заболяването е започнало под 59-годишна възраст, както и при такива с повече от един засегнат роднина и роднини с карцином на колона. Други проучвания установяват, че рискът е висок за хора с 1-ва степен роднини, болни от рак. Също така се установи, че рискът е леко завишен при такива с роднини 1 степен с аденоми. Това население трябва да се мониторира както ако имаха роднини 1 ст. болни от рак.

**В заключение**, счита се, че членове на фамилии с наследствени синдроми подлежат на специални програми за наблюдение, базирани на колоноскопии на къс интервал, започващи от млада възраст. Членове на фамилии с двама роднини 1 ст. засегнати от рак или един 1 ст. роднина, но с диагноза, поставена преди 45-годишна възраст, са с 4-6 точки по-висок риск да заболели от тези със среден риск, като заболяването може да наподобява тези с наследствени синдроми. Всички извършени проучвания установяват висок риск за членове на фамилии с роднини 1 ст. с аденоми на колона и ректума. Първа степен роднини на пациенти с КРР, които не изпълняват Амстердамските критерии, трябва да се третират като хора с умерен риск от КРР. Някои автори предлагат това население да се включи в скринингова програма не по рано от 45-годишна възраст и не по-често от петгодишен интервал.

### **Препоръки:**

- Всички случаи, установени по време на скрининга, принадлежащи към семейства с наследствени синдроми, трябва да се изключат от програмата, да се насочат към съответните клиники и да им се предложи специална програма за наблюдение.
- Всички случаи с двама първа степен роднини с карцином или първа степен роднина, диагностициран с карцином преди 45-годишна възраст, трябва да бъдат насочени към съответна клиника за провеждане на диагностични изследвания и точна оценка на риска, тъй като могат да се окажат членове на семейства с неразпознати HNPCC или FAP.
- Членове на фамилии с първа степен роднини, болни от рак, диагностицирани след 60-годишна възраст, подлежат на същата скринингова програма както тези със среден риск.



## Тестови и диагностични протоколи

### **FOBТ**

С оглед намаляване на процента на фалшивопозитивните тестове при използване на гваяколов FOBТ някои автори препоръчват спазване на хранителен режим. При съмнителни резултати за фалшивопозитивно изследване е наложително ново тестване с диетични ограничения. От пет проучвания, при които се сравняват резултатите на гваяколовия FOBТ с или без хранителен режим, само при едно се установява значимост на резултатите за групата без хранителен режим. Други автори считат, че спазването на хранителни ограничения, като избягването на нестероидни противовъзпалителни препарати (NSAIDs) и vit.C, не водят до съществени резултати с изключение може би на много строга диета. При имунохимичен FOBТ не се препоръчва хранителен режим и се взема само една проба.

### **Сигмоидоскопия**

Подготовката на червото за сигмоидоскопия изисква една клизма няколко часа преди изследването. От големи контролни проучвания се установи, че прибавянето на орални лаксативни средства или извършването на две или повече клизми не дават по-добър почистващ резултат.

### **Оценка и интерпретация на резултатите**

Ефективността на скрининг – програмата е функция от качеството на отделните ѝ компоненти. Успехът на програмата се измерва не само от нейното влияние върху здравето на населението, но също от организацията, изпълнението и достъпността ѝ. Следователно всички аспекти на една програма трябва да се мониторира и оценяват.

Ключов компонент за оценката на скрининговата програма е събирането на данни. Разработването на една обширна система за документирането на скрининговия процес, мониторирането на събирането и качеството на данните, акуратната компилация и докладване на резултатите са неотменна част от оценката на програмата.

За да се определи дали програмата има ефект върху заболяемостта и смъртността, се изисква продължителен контрол върху целевото население за определен период от време.

### **Биохимични тестове за колоректален карцином**

Описваме някои характеристики на теста, които го правят удобен за скриниране на населението, както и ефективен и способен за изпълнение на програмата.



## 1. Процес на тестване:

### А. Проба.

- ▣ Пробата да е сигурна и достатъчна по количество.
- ▣ Процесът на вземане на пробата да е опростен, практичен и осигуряващ добро ниво на участие.
- ▣ Пробата да е невредима и приемлива за избрания транспортен метод като удовлетворява изискванията на Европейския съюз.

### Б. Биомаркер.

- ▣ Достатъчно стабилен при температура на средата от вземане на пробата до тестването.
- ▣ Аналитична чувствителност и специфичност:
  - ▣ адекватна чувствителност и специфичност;
  - ▣ достатъчна разграничителна характеристика за карциномни и некарциномни лезии;
  - ▣ минимално влияние от странични фактори (хранителни и други добавки).
- ▣ Възможности за адаптация на сензитивността и специфичността, за да бъде клинично и практично приемлив.

### В. Анализ.

- ▣ Лесно да се измерва.
- ▣ Възможност за автоматизиране.
- ▣ Репродуктивен.

### Г. Годност на теста.

- ▣ Сигурен търговски доставчик.
- ▣ Приемлив финансово.

## 2. Клиничен резултат.

### А. Адекватно клинично изпълнение:

- ▣ Чувствителност
- ▣ Специфичност
- ▣ Позитивни предиктивни стойности.

Резултатът от скрининговия тест е установяване на група от изследваната популация с наличие на ранен карцином и подходяща за успешно лечение. Скрининговият тест трябва да има достатъчна разграничителна способност, за да отдиференцира ясно тези със и без карцином. От гледна точка на сензитивността и специфичността на теста и начинът на неговото изпълнение трябва да се дефинира онази група от участници в изследването, която е логистично и финансово приемлива за насочване към гастроентерологичните клиники за колоноскопия.



**Загуба на кръв с фекалиите:** трябва да има повишено количество на кръв в чревния тракт, за да може да се установи посредством gFOBT и iFOBT. Фекалният хем, порфириновият дериват на хема, и 51 хром – белязани червени кръвни клетки, са тествани поотделно за установяване на физиологичната загуба на кръв. От неотдавнашни изследвания за ефекта на NSAID върху кръвенето в стомашно-чревния тракт при 1000 доброволци се оказва, че нормалната загуба на кръв дневно е под 1 ml/d. По-големи стойности могат да се установят, както беше споменато, при прекалено търкане на венците с четка, възпаление на стомаха и червата. Повечето нестероидни противовъзпалителни средства и аспирин в ниски дози предизвикват повишена загуба на кръв от 1-2 ml/d, която се повишава до 5 ml при 5% от пациентите и 10 ml при 1% от пациенти, вземащи по-големи количества. Големи дози от 1.800 mg аспирин дневно предизвикват загуба на кръв от 5 до 10 ml/d. Други хронични възпалителни състояние на гастроинтестиналния тракт като възпалителни заболявания на дебелото черво, болестта на Crohn, перианални лезии и др. също причиняват повишена загуба на кръв.

През 1982 година Macrae доказва връзката между повишена загуба на кръв и големината на аденома, като използва 51-хром – маркирани еритроцити. По-късно (през 2007 година) Levi чрез качествен анализ iFOBT, OC-MICRO установява повишено количество на фекален хемоглобин при нормални и хиперпластични полипи, при авансирани и неавансирани полипи и рак. Не се поставя въобще въпросът дали ранният рак кърви постоянно или интермитентно. Наличието на кръв в изпражненията зависи от перисталтиката на червата, както и от храната. Това обяснява защо по-малко чувствителният gFOBT не показва постоянно положителни проби при хора, които след негативен тест се оказва, че имат рак на дебелото черво и защо при иначе чувствителен тест, 100% чувствителност в клиниката не може да се постигне. Fraser при изследване на големи групи от населението свързва загубата на кръв с по-изявена патология.

## Събиране на проби

Основен момент за успеха на скрининг програмата е събирането на пробите. Процесът на събиране на пробите трябва да бъде максимално опростен. Участниците винаги намират процеса за неудобен и неприятен. За събиране на материал в момента се използват картони, дървени шпатули, пластмасови сонди с назъбени краища и четки. Някои системи допускат, че пробите, взети от тоалетната хартия, са достатъчни. Ефективното събиране на пробите е много важно условие за надеждността на теста. Факторите, които влияят върху качеството на пробата, са транзитното време на фекалиите през червата, консистенцията, несмлени хранителни вещества. Ето защо достатъчният обем на пробата е от съществено значение. При вземане на пробата е много важно тя да се вземе от цялата повърхност на отделените фекалии, а не само от



едно място. При подаване на пробата към тестовото устройство е необходимо да се даде плътна консистенция. Ако пробата се раздели на две, ще се удвои аналитичната сензитивност.

В лабораториите са наясно с възможните нарушения на качеството на пробите, които могат да се получат във времето между събирането им и анализа. Хемът на хемоглобина се разпада бавно след получаване на пробата. Ако пробата се постави върху филтърна хартия, пликът и тестовото устройство ще засилят процеса на изсъхване и пробата ще бъде запазена. Глобинът е бързо разпадащ се протеин и е по-чувствителен към процеса на денатурация от хема. Глобинът трябва да бъде освободен от протеолизата в периода между събирането на пробата и анализа. Ето защо пробата се поставя в буфер, съдържащ протеазни инхибитори. Буферните разтвори са много добра среда, непозволяваща разпадането на глобина, но такава среда повишава разходите за транспортиране и създава транспортни неудобства. Приемливият период между събирането на пробите и анализа се дава от производителя на теста в инструкциите за употреба. За gFOBT той е между 14-21 дена, а за iFOBT – може да бъде по-дълъг от 30 дена. Някои автори препоръчват пробите да се съхраняват в хладилник.

## Видове тестове

### *Гваяколов FOBT*

Все още гваяколовият тест е най-често използваният за търсене на окултна кръв в изпражненията. Тук се използват свойствата на пероксидазата на хема за освобождаване на кислород от водородния прекис при разреждане от 3-5% с етанол или метанол. Освободеният насцентден кислород реагира с алфа – гваяколовата киселина, фенолна съставка на гваякола, смола, която се екстрахира от дърво с много твърда дървесина *Guaiacum Officinale*. Вследствие на реакцията се получава вещество с хининова структура, което след отдаване на два електрона, се превръща в нестабилно синьо багрило.

Все още гваякола се получава чрез екстракция на смола от дървото. Ето защо всяка промяна на качеството на смолата при отделните партиди ще влияе върху аналитичната чувствителност на теста.

При всички устройства, базирани на гваяколова технология, гваяколят се абсорбира във филтърна хартия, разположена в картонена основа. Фекалиите се нанасят от участника в проучването върху едната страна на филтърната хартия. При постъпването на пробата в лабораторията от другата страна се нанася алкохолен водороден прекис. Количеството на водородния прекис не е от съществено значение, както количеството на фецеса. След добавяне на водородния прекис се изчакват 30-60 секунди до получаването на синьо оцветяване. Синьото багрило не е стабилно и ако се закъсне с отчитането, това може да доведе до фалшиво негативен резултат.

Гваяколовият тест има аналитична чувствителност между 0.3-1 mg Hb/g, но





тя се влияе от количеството на фецеса и от времето от събирането на пробата до анализа. Чувствителността на теста може да се повиши (0.15 mg Hb/g) чрез хидратация на пробата преди добавянето на алкохолния водороден прекис. Това е основният принцип при използване на Hemocult Sensa device.

### *Имунохимичен тест*

За разлика от gFOBТ ефектът на имунохимичния тест никога не е бил демонстриран в рандомизирани контролни проучвания. Въпреки това превъзходството на теста в аналитичен аспект го направи средство на избор при провеждане на колоректални скринингови програми. iFOBТ е използван за провеждане на скрининг – програма в Япония през 1992 (18), а през 2001 г. беше одобрен за употреба в САЩ от FDA. Имунохимичните тестове използват моноклонални или поликлонални антитела срещу човешкия глобин, протеиновия компонент на хемоглобина. Антителата са прикрепени към ензим, боя или латексови частици, които в присъствието на човешки глобин формират комплекси и те могат да бъдат открити чрез промяна на прозрачността, агрегация или действие на ензимите. Тъй като протеиновата структура на човешкия глобин е уникална за хората, имунохимичният тест не може да се влияе от животинска кръв или други хранителни режими. За разлика от хема протеолитичните ензими постепенно разграждат глобина по време на пасажа през червата, което определя неговата по-голяма специфичност за патология в дисталните участъци на чревния тракт.

iFOBТ използва реагенти, които са 10 пъти по-скъпи от тези при gFOBТ, но това се компенсира, тъй като тестът е значително по-чувствителен и специфичен, а също така се анализира автоматично.

Досега са развити няколко имунохимични теста: ензимно имуноанализ (EIA), латексова аглутинация, хем-аглутинация и колоидно-злато аглутинация. МоноНает е продукт, който използва антитела срещу човешкия глобин, за да имобилизира хемоглобина и след това чрез гваяколова реакция да го открие.

Възможностите на откриваемост са при по-малко от 0.3 мл кръв в проба. (20)

**Други тестове:** o-toluidine и benzedrin бяха използвани като алтернатива на gFOBТ, но бяха забранени поради канцерогенност. Imipramine и desipramine също не можаха да си намерят място на пазара. Алфа – гваяколовата киселина, която е активна съставка на гваяколовата смола, беше синтезирана, но се оказа изключителна нестабилна и следователно неудобна за употреба. Спектрофотометричните методи за измерване на порфрините, получени след въздействието на чревните бактерии върху хемоглобина, също не могат да си намерят място в скрининг програмите. В литературата са описани много други биомаркери като: албумин, хаптоглобулин, пируваткиназен изоензим тип M2, калпротектин, Са3 анафилотоксин, колон – специфичен антиген (CCSA-3, CCSA-4) и множество ДНК свързани маркери.



Техниките, използвани в молекулярната биология, за да се установи връзка между рака и ДНК, или протеинов биомаркер, който да се използва самостоятелно или в панел, са обещаващи, но са в самото начало на разработване. Използването на DNA microarrays за откриване наличието на мутации в гените като TP53, k-ras, APC, BAT-26 и BRAF може да допринесе за значително по-ранно откриване на рака на колона и ректума.

В най-скоро време маркери, базирани на протеинова основа и такива на генетични и епигенетични мутации, могат да се окажат особено полезни за извършване на скринингови програми при високорискови популации.

### *Генетичен скрининг*

Генетичният скрининг се прилага успешно в някои европейските страни. В тях се извършват следните мероприятия:

- Откриване на пациенти, които отговарят на Амстердамските критерии за поставяне на диагноза „наследствен неполипозен коло-ректален карцином“ (HNPCC);
- Създаване на генетичен регистър;
- Изследване за мутации в mismatch repair гените (отговорни за поправката на ДНК), когато в едно семейство се покриват споменатите Амстердамски критерии;
- Редовно ежегодно проследяване на носителите на мутации в mismatch repair гените;
- Откриване на болни с фамилна аденоматозна полипоза (FAP);
- Изследвания за мутации в APC гена (тумор супресорен ген) за оценка на фамилния риск и потвърждаване на диагнозата при засегнати пациенти и пациенти с над 20 аденома;
- Пресимптомно изследване на близки родственици на болни от FAP;
- Интензивно проследяване на пациенти с доказани мутации в APC-гена;
- Обсъждане на профилактична колектомия или субтотална колектомия;
- Изследване за микросателитна нестабилност (MSI) при съмнение за HNPCC;
- Провеждане на терапевтична схема, съобразена с конкретните нарушения.





## Аналитични характеристики на гваяколовата и имунохимичната система

### *Аналитична сензитивност*

Аналитичната сензитивност или граница на откриваемост описва най-ниската концентрация, която аналитичната система може да открие. Детекционната система, използваща iFOBТ, е значително по – чувствителна от тази на гваяколова основа. Единиците за концентрация, използвани за отчитане на аналитичната сензитивност, зависят от метода, използван за определяне: мл кръв/грам, или мл фекалии или мг на хемоглобин/грам или мл фекалии. Повечето производители и научни проучвания използват мг Hb/g фекалии. Съдържанието на хемоглобина трябва да бъде определено, като се знае съдържанието на хемоглобина в кръвта и фекалиите се измерват във влажно състояние.

### *Аналитична специфичност*

Аналитичната специфичност е възможността на теста да измерва точно човешката кръв без намесата на други ендогенни и екзогенни компоненти във фекалиите. Това не включва влиянието на кръв от патологични и физиологични източници и се нарича биологична интерференция.

gFOBТ използва неспецифична реакция за откриване на кръв и въпреки че е евтина и лесна за изпълнение, тя е чувствителна към влияния от страна на оксидиращи агенти и всякакви съставки, имащи оксидази или пероксидазни свойства (положителна интерференция). Не е чувствителна, т.е. има негативна интерференция към редуциращи агенти, напр. vit C.

Установени са следните вещества, които интерферират положително върху gFOBТ: броколи, пъпеш, карфиол, репичка, ряпа, желязо и кръв от говедео, пиле, риба, кон, коза, заек и овца. Въпреки това се счита, че влиянието не е съществено и то отпада след интервал от 48 часа от вземане на пробата до анализа. От английско и ирландско проучване не се съобщава за прблеми, след като са спрели препоръчването на диетичния режим.

При iFOBТ се наблюдава значително подобрение на аналитичната специфичност. Използването на специфични антители срещу човешкия глобулин изключва възможността за кръстосана реакция с други компоненти на храната. При едно проучване на австралийското здравно министерство се установява намаляване на аналитичната сензитивност при наличие на освежители или дезодоранти в тоалетната чиния. Те препоръчват, преди да се вземе пробата, последните да се отстранят и тоалетната чиния да се измие обилно.

### *Биологична интерференция*

Всеки процес, който увеличава загубата на кръв в червата, е източник на биологична интерференция. На таблица 4 са дадени източниците и механи-



змите на биологична интерференция, които намаляват специфичността както на gFOBT, така и на iFOBT анализа.

Таблица 4

Физиологична	Количество за загубена кръв	Автори
Загуба, причинена от прекомерно търкане на венците с четка за зъби		
Менструално кървене		
<b>Патологична</b>		
Възпалителни заболявания на червата (Crohn disease)		48
Алкохолен или медикаментозен гастрит		
Карцином на стомаха		
Антивъзпалителни лекарства (ibuprofen, кортикостероиди)	Повишава загубата от 1-2 ml/d; Повече от 5% -при високи дози NSAID до 5 ml/d	1
Аспирин	При ниски дози не се наблюдава интерференция за iFOBT. При високи-5 ml	1,22
Възпаление на проксималния тракт (гастрити, езофагити, стомашен и дванадесетен улкус)		48
Антикоагулантна терапия		51
Перианално кървене		

Имунохимичните анализи дават фалшиво ниски резултати при висока концентрация на хемоглобина в пробата. Това е недостатък и трябва да бъде обявено от производителя (изискване на FDA).

Качеството на пробата е от съществено значение. Тя трябва да бъде с достатъчно по количество фекалии, с достатъчен обем и правилно запазена.

В заключение трябва да се подчертае, че фекалните ДНК маркери имат добра специфичност, но лоша сензитивност при колоректалния карцином. Кръвта остава предпочитан маркер с имунохимичен аналитичен метод на избор.

Когато говорим за истински позитивни проби, трябва да се знае, че това понятие в практиката е в известна степен абстрактно, тъй като „истински” се определя едва след като се извърши фиброколоноскопия. Това е процедурата с най-добра диагностична стойност, но и тя не е 100% сигурна. В клинична обстановка не е възможно да се направи колоноскопия на всички хора с негативен тест. Ето защо не може да се установи реално броят на фалшиво негативните. Броят на фалшиво негативните има голямо влияние върху сензитив-



ността, но не по-малко и върху специфичността. Всъщност броят на фалшиво негативните резултати е много по-малък от този на истинско негативните и сумата от фалшиво и истинско негативните, т.е. общият брой на негативните за теста е завишен съвсем малко. Необходимо е да се знае истинската величина на фалшиво негативните проби, тъй като сумирането на истинско положителните и фалшиво негативните ще даде една голяма стойност, която определя и сензитивността на проучването.

## Организационни аспекти и възприемчивост на населението за колоректален скрининг

Степента на участие на населението в една скринингова програма е различна за различните страни, но е винаги по-малка за колоректалния карцином в сравнение с другите карциноми. Неотдавнашна статистика за Англия сочи стойности за участие на населението за колоректален карцином 60% в сравнение с карцином на гърдата 75.4% и за шийката на матката 81.7%. Успешността на скрининга зависи от степента на участието на населението. Ето защо е от изключителна важност да се знаят причините за неучастие на населението в програмата. В повечето случаи те са сходни за различните ракови скринингови програми. Жените са по-склонни за участие в колоректалния скрининг от мъжете, както и възрастното население между 55 и 70 години.

## Технически аспекти, избор на теста (гваяколов или имунохимичен) и одобрението му

За участието на населението в скринингова програма за колоректалния карцином са специфични няколко детерминанти, свързани с начина, по който даден тест се предлага или с технически аспекти за събиране на фекалните проби. Одобрението за участие и използването на скрининг теста се влияят от технически елементи на участието, като метода за събиране на пробите, контакт с фекалии и др., изпълнението на теста за установяване на рака и последващите медицински процедури. Причините за неучастие на част от населението се дължи на нежеланието за боравене с фекалии, което е 13-65%. Колкото контактът с фекалии е по-малък, толкова процедурата е по-приемлива. Използването на шпатула за боравене с фекалиите също не е приемлива. Извършено е проучване, при което се сравняват три метода за вземане на пробата. Повечето предпочитат пробата да се взема с тампон и да се пренася в специален контейнер спрямо вземане на фекалии в контейнер или правене намазка върху картонче. Разликите в проучването са статистически незначими. Въпреки че са затрудняващи поради боравенето с фекалии, FOBТ устройствата имат по-голяма перспектива, отколкото флексибелната сигмоидоско-



пия и колоноскопия.

Диетичните ограничения, свързани с използването на гваяколовия тест, (като Hemoscult) могат да намалят участието на населението с 13-54%, особено в зони, където консумацията на червено месо е голяма. В друго проучване авторите считат, че диетичните ограничения и избягването на прием на NSAID и вит. А не редуцират до толкова голяма степен участието на населението в програмата.

По отношение вида на теста (гваяколов или имунохимичен) се предпочита без съмнение имунохимичният. Това предпочитание не се свързва с характера на теста, а с мероприятия, които са по-малко отблъскващи, като липсата на диетични ограничения и вземане на пробата с четчица или със сонда.

## Организация на скрининга и ролята на общопрактикуващи лекари (ОПЛ)

Дори ако общопрактикуващите лекари не участват пряко в доставките, обработките или събирането на мостри, тяхното място в схемата е изключително важно. Ето защо те трябва да бъдат наясно с цялата структура на програмата и по-специално със системата на известие. Те могат да дават съвети на по-неотстъпчивите. Това важи повече за по-възрастното население, което трябва да участва в скрининга, или за хората с по-нисък социално-икономически статус. ОПЛ трябва да консултират участници с позитивни тестове. За да бъдат улеснени, общопрактикуващите лекари трябва да получат резултатите от тестовете на техните пациенти. ОПЛ трябва да бъдат наясно, че честотата на смъртността е един от най-важните критерии за оценка на ефективността на скрининг програмата. Те трябва да дават точни протоколи за причината на смъртта, а също така не по-малко важно е да съобщават специфичната локализация на туморния процес.

Начинът на организацията при провеждане на скрининговото мероприятие в сферата на здравната система е основен фактор за участието на населението. Основен момент се явява формата за информиране на населението за ползата от скрининга. Важен е и механизмът за дистрибуцията на пробите. По данни на King най-ефективни са писмата на общопрактикуващите лекари и изпращане на китове по пощата. Други проучвания са правени с директно изпращане на пробата по пощата и предварително уведомително писмо. Miller тества компютърното уведомяване на населението в Англия. От значение е близостта на снабдителя на тестове до изследваната популация. Предлага се да има няколко снабдителя в зависимост от големината на района.

Ролята на общопрактикуващия лекар е много силен позитивен фактор за успешното провеждане на изследването, доказано от редица проучвания (Brawarski 2004, Sewitch 2007, Sung 2008, Selfert 2008). Общопрактикуващият лекар се явява ефективен пропагандатор на програмата, осведомяващ населението за риска от заболяване от рак, ползата от извършване на скрининга,



сигурността на приложените тестови методи, потискащ недоволството при боравенето с фекалии и др.

### *Логистика на скрининговото изследване*

Скрининговото изследване се извършва в определени центрове в цялата страна. Центровете са разпределени съобразно областите. Всяка област има един център с две структури (примерно окръжна болница и онкологичен диспансер). От тези структури се организират и изпращат поканите, дават се информирани съгласия и повторните покани на участниците в скрининга. Издават се тестовете за изследване на участниците, обяснява се начинът на вземане на пробата и в какъв срок тя трябва да бъде върната на изследващия. Едва след след това тя се предава в лабораторията за кръвни изследвания, ако се използва имунохистохимичен тест. При използването на тези тестове се изисква наличието на унифицирана апаратура за цялата страна. След отчитане на теста данните се изпращат в регионалните скринингови регистри. С писмо известие се уведомява участникът за резултата от изследването и се обясняват евентуалните препоръки за последващо проследяване или допълнително уточняване при положителен резултат.

### *Отчитане на дейността*

Изпълнителят на скринингов преглед отчита дейността си ежемесечно, на три месеца, на полугодие и годишно. Отчетите се изпращат на регионалния представител на администратора на Националната скринингова програма.

Регионалните представители обобщават отчетите на изпълнителите на скринингов преглед в съответния регион и изпращат обобщените данни на администратора на Националната скринингова програма.

Администраторът на Националната скринингова програма прави годишен отчет на покритието (обхвата) на участниците, подлежащи на скрининг. Приема се, че за достатъчна ефективност на организирания популяционен скрининг е необходимо годишното покритие на подлежащото на скрининг население да клони към 80% или да надвишава това число.

### *Одит. Процес на акредитация*

Одитът и акредитационният процес са две дейности, които се организират и изпълняват от Националния скринингов център на базата на приети строги правила за регулярна оценка на центровете и отделните участници на скрининговия процес. Всеки скринингов център трябва да бъде акредитиран и сертифициран за период не по-дълъг от 3 години.

Процесът на одитиране е постоянен, като на одит са подложени дейността на отделните участници, апаратурата и др. Акредитационната комисия оценява по предварително приети критерии дейността на персонала – лаборанти, лекари и участващи в процеса. Тези правила се определят и публикуват като основен документ на Националния скринингов център и служат за база за провеждане на периодичния одит, акредитацията и сертифицирането на



центровете и изпълнителите на скрининга.

### *Стандарти*

1. Персоналът, провеждащ скрининга, трябва да има специална подготовка за работа в скринингов център за колоректален карцином, както и да участва в курсове за продължаващо обучение. Всички документи, доказващи професионална квалификация на участниците, трябва да бъдат на разположение на одитиращия.
2. Апаратно оборудване – за целите на скрининга се приема само апаратура, предварително сертифицирана и отговаряща на изискванията. Медицинската документация трябва да се съхранява съгласно Закона за здравето най-малко 15 години, като в момента на одита трябва да е лесно достъпна за преоценка.
3. Резултати от регулярните тестове за качествен контрол – ежедневните, седмични, месечни и годишни резултати от тестовете за качествен контрол се съхраняват за преоценка.
4. Резултати от периодична оценка на пациентите/скринираните.





## Документи

### *Информирано съгласие за участие в скринингова програма за рак на дебелото черво и ректума*

Уважаема/и госпожо/господине,

С това писмо ви каним да се включите в скрининговата програма за рак на дебелото черво и ректума, организирана от Министерството на здравето и финансирана от програма „Спри и се прегледай”.

За да дадете съгласие, вие вероятно се нуждаете от разяснения по отношение на смисъла от подобен преглед. Искате да знаете кой ще направи прегледа, как точно ще протече той, как ще се чувствате след прегледа. Интересува ви дали биха могли да настъпят усложнения и какви.

Надяваме се, че всичко, което ще прочетете по-долу, ще ви помогне да вземете своето решение.

#### **Рак на дебелото черво и ректума**

Колоректалният рак (КРР) е широко разпространено социално-значимо заболяване, което поставя сериозни проблеми в областта на профилактиката, диагнозата и лечението. КРР се характеризира с голяма честота, висока смъртност, откриване в сравнително късен стадий на заболяването и скъпоструващо лечение. Колоректалният рак е на трето място в структурата на злокачествените новообразувания в световен мащаб и е една от най-честите причини за смърт и при двата пола. В структурата на злокачествените заболявания за България през 2003 г. колоректалният рак (КРР) заема второ място при мъжете с 14% след рака на белия дроб с 20.3%. При жените тази локализация също е на второ място с 12.2% след рака на гърдата с 24.3%. При смъртните случаи от злокачествени заболявания КРР също е на второ място както при мъжете (13%), така и при жените (15.5%).

#### **Профилактика на рака на дебелото черво**

При вашето включване в скрининговата програма ще ви бъдат зададени редица въпроси, които са свързани с начина ви на живот, фамилната предрасположеност към заболявания на дебелото черво. Този разговор ще насочи лекаря към нивото на риск за възникване/наличие на рак на дебелото черво и ректума.

Скрининговият преглед е метод за контрол на рака, а неговата цел е да намали смъртността от рак на дебелото черво и ректума. Ракът на дебелото черво и ректума е тежко заболяване, чиито симптоми са чревен дискомфорт, болки в определени зони и подуване на корема, запек, разстройство, анемия и наличие на кръв в изпръжненията. Диагностицирано в ранен стадий заболяването е лечимо. Постигането на основната цел на скрининга се осъществява чрез ранно откриване на заболяването, преди да са се появили основните



клинични симптоми. Изследването се извършва по следния начин:

- ▣ Със специален тест, който вие ще осъществите в домашни условия, се установява наличието или липсата на кръв в изпражненията.
- ▣ При наличие на кръв на вас ще бъде извършено ендоскопско изследване на дебелото черво и ректума (оглеждане със специална апаратура на цялото дебело черво и ректум).
- ▣ При намирането на източник на кръвене се взема материал за хистологично изследване.
- ▣ След получаване на хистологичния резултат на вас ще ви бъде обяснено как ще се извърши лечението, ако е наложително такова.

### *Какво ви предлагаме*

Вашето участие в скрининговата програма е напълно безплатно, доброволно и при пълното ви съгласие с утвърдения процес на провеждането му. Включвайки се в него, вие ще получите покана за изследване в удобно за вас време, ще бъдете изследван и след анализ на теста ще получите информационно писмо за резултата.

Резултатът ви ще бъде готов след 5 работни дни от датата на провеждане на изследването. Резултатът ви представлява проба за наличие или липса на кръв в изпражненията и документ с обяснение на резултата, подписан от лекар. Всички документи ще се пазят в пациентско досие и са на Ваше разположение при поискване на копие.

Резултатите ще се съхраняват в информационната система на Националния скринингов център при запазване на вашата анонимност и конфиденциалност.

Към писмото има приложена „Анкетна карта”, която вие трябва да попълните, преди да се явите в центъра.

Изследването е напълно безплатно и се извършва от висококвалифицирани специалисти.

Изследването ще се извърши в ..... фирма, адрес, етаж, кабинет, телефон, e-mail за обратна връзка. Ако предложеното от нас време не ви е удобно, може да си изберете удобен за вас ден и час. Моля позвънете на телефон ....., за да уточним времето за вашия преглед.

Уважаема/и г-жо/ г-не,

Здравето на всеки е в неговите ръце. Вашето съдействие за изпълнение на програмата ще помогне както на вас, така и на нас в борбата с това тежко заболяване.

Благодарим ви предварително за оказаното съдействие

Дата

Екип на скрининга





## *Бланка за информирано съгласие*

Напълно съм информиран/а по всички интересувачи ме въпроси, свързани със скрининговия преглед за предпазване от рак на ректума и дебелото черво, значението на този преглед за по-нататъшното ми здравословно състояние и същността на предлаганите ми процедури.

Съгласен/съгласна съм да се подложа на скринингов преглед за предпазване от рак на ректума и дебелото черво

Съгласен/съгласна съм да се подложа и на онези медицински процедури, които не са уточнени предварително, но биха могли да се окажат наложителни по време на и след прегледа.

Име:.....

Пациентски номер:.....

e-mail адрес:.....

Телефон за връзка:.....

Дата: .....

Подпис: .....

## *Повторна покана напомняне*

Уважаема/и г-жо/г-не,

На ..... бяхте поканен/а да вземете участие в скрининг програма за рак на дебелото черво и ректума. Според нашия регистър Вие не се отзовахте на поканата.

С настоящето писмо ние отново искаме да Ви поканим да вземете участие. Изследването е безплатно.

Ако предложеното от нас време не Ви е удобно, може да си изберете удобен за Вас ден и час. Моля позвънете на телефон ..... за да уточним времето за Вашия преглед.

Грижата за Вашето здраве е изцяло във Ваши ръце. Ние само се опитваме да Ви помогнем.

Допълнителна информация може да получите на телефон ....

Дата

Екип на скрининга



## Анкетна карта

### ЗА ОНКОЛОГИЧЕН ПРОФИЛАКТИЧЕН ПРЕГЛЕД

На ..... На възраст .....

От.....

Минали заболявания на колона и ректума Да Не

Ако „да”, какви.....

Минали операции на колона и ректума Да Не

Ако „да”, какви .....

Близки, боледували от рак Да Не На каква възраст.....

От какъв рак .....

Баща Майка Сестра Брат Баба Дядо Родственици

Проблеми с изхожданията Да Не

Ако „да”, какви .....

Бележки .....

.....

## Резултат

На .....

от извършеното изследване с FOBТ / положителен / отрицателен / високо рисков (.....)

До Ендоскопски център за долна ендоскопия .....

С молба за извършване на фиброколоноскопия с оглед уточняване произхода на кървене или друга находка, непредизвикваща кървене



Дата

Екип на скрининга

## Съкращения

КРР – колоректален рак

FOBТ – фекално-окултен кръвен тест

gFOBТ – гваяколов FOBТ

iFOBТ – имунохимичен FOBТ

КТК – компютър томографска колонография



## Използвана литература

1. Berchi C, Dupuis JM, Launoy. The reasons of general practitioners for promoting colorectal cancer mass screening in France. Eur J Health Econ. 2006; 11: 254-261
2. Beydoun HA, Beydoun MA. Predictors of colorectal cancer screening behaviours among average-risk older adults in the United States. Cancer Causes Control 2008;19:339-359
3. Brawarsky P, Brooks DR. Effect of physician recommendation and patient adherence on rates of colorectal cancer testing. Cancer detection and prevention . 2004;28: 260-268
4. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Fecal blood loss with aspiration , nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-2 selective inhibitors: systemic review of randomized trials using autologous chromium-labelled erythrocytes. Arthrities Res Ther 2008; 10:9
5. Fludger S, Turner AM, Harvey RF, Haslam N. Controlled prospective study of fecal occult blood screening for colorectal cancer in Buryq black pudding capital of the world. BMJ 2002; 325:1444-5
6. Hardcastle JD, Chamberlain JO Robinson MH, et all. Randomized controlled trial of fecal-occult blood screening of colorectal cancer. Lancet 1996; 348:1472-7
7. Wee CC , McCarthy EP, Phillips RS. Factors associated with colon cancer screening: the role of patient factors and physicion counseling. Preventive Medicine 2005; 41:23-29
8. Slattery ML, Kinney AY, Levin TR. Factors associated with colorectal cancer screening in a population based study: the impact of gender, health care source and time. Preventive medicine 2004; 276-283
9. McCaffery K, Wardle J, Nadel M et all. Socieconomic variation in participation in colorectal cancer screening. J Med Screen 2002; 9:104-108
10. Sutton S, Wardle J, Nadel M et al. Predictors of attendance in United Kingdom flexible sigmoidoscopy screening trial. J Med Screen 2000; 7:99-104
11. Weinberg DS, Turner BJ, Wang H et al. A survey of woman regarding factors affecting colorectal cancer screening compliance. Preventive medicine 2004, 38:669-675
12. Wardle J, Miles A, Atkin W. Gender differences in utilization of colorectal cancer screening. J mEd Screen 2005; 12:20-27
13. Montano DE, Selby GV, Sobkin et al. Acceptance of flexible sigmoidoscopy screening for rectal cancer. Cancer detection and preventin 2004; 28: 43-51
14. Nieminen P, Kallio M, Anttila A et al. Organized vs spontaneous pap-smear screening for cervical cancer: a case control study. Int J Cancer 1999; 83: 55-58



15. Bos AB , van Ballegooijen M. Organized cervical cancer screening still leads to higher coverage than spontaneous screening in the Netherlands. Eur J Cancer 1998; 34: 1598-1601
16. Hygard JF, Skare GB, Thorensen SO. The cervical cancer screening program in Norway, 1992-2000: changes in Pap-smears coverage and incidence in cervical cancer. J Med Screen 2002;9:86-91
17. Ronco G, Segnan N, Giordano et al. Interaction of spontaneous and organized screening for cervical cancer in Turin, Italy. Eur J Cancer 1997; 33: 1262-1267
18. Chamot E, Charvet AI , Pergneger TV. Who gets screened and where: a comparison of organized and opportunistic mammography screening in Geneva, Switzerland. Eur J cancer 2007; 43: 576-584
19. Church TR, Yeasel MW, Jones RM et al. A randomized trial of direct mailing of fecal occult blood test to increased colorectal cancer screening. Journal of the National Cancer Institute 2004; 96:770-780
20. Costanza ME, Luckman R, Stoddart AM et al. Using tailored telephone counselling to accelerate the adoption of colorectal cancer screening. Cancer detection and prevention 2007; 31:191-198
21. Cle SR, Young GP, Byrne D et al. Participation in screening for colorectal cancer based on a fecal occult blood test in improved by endorsement by primary care practitioner. J Med Screen 2002; 9:147-152
22. Harris MA, Byles JE Cockburn J et al. A general practice based recruitman strategy for colorectal cancer screening. Australian and New Zealand Journal of public health 2000; 24: 441-443
23. CraIP, Fendric M, Inadomy J et al. The impact of celebrity promotional campaign on the use of colon cancer screening. The Katie Courtic effect. Arch Intern Med 2003; 163:10601-1605
24. R Grilli, C. Ramsay, S Minnozzi. Mass media interventions: effects on health services utilization. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1 Schroy 2008
25. Benhamiche-Bouvier AM, Lejeune C, Jouve JL et al. Family history and risk of colorectal cancer: implications for screening programmes. J MED Screen 2000; 7: 136-140
26. Church JM. A scoring system for the strength of a family history of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2005; 48:889-896
27. Sandhu MS, Luben R, Khwu KT. Prevalence and family history of colorectal cancer: implications for screening. J MED Screen 2001, 8: 69-72
28. Menges M, Fishinger J, Georg T et al. Screening colonoscopy in 40-50 years old first degree relatives of patients with colorectal cancer is efficient: a controlled multicentre study. Int J Colorectal Dis 2006; 21:301-307
29. Dove –Edvin I, Sasiemi P, Adams J et al. Prevention of colorectal cancer by



colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year , prospective follow up study. BMJ 2005; 331:1047

30. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of family colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2992-3003





