

# Utjecaj COVID-19 pandemije na kirurško liječenje kolorektalnog karcinoma u KBC-u Split

---

**Muslim, Antonia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:157663>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-01**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Antonia Muslim**

**UTJECAJ COVID-19 PANDEMIJE NA KIRURŠKO LIJEČENJE**  
**KOLOREKTALNOG KARCINOMA U KBC-U SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Dragan Krnić, dr. med.**

**Split, srpanj, 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Antonia Muslim**

**UTJECAJ COVID-19 PANDEMIJE NA KIRURŠKO LIJEČENJE**  
**KOLOREKTALNOG KARCINOMA U KBC-U SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Dragan Krnić, dr. med.**

**Split, srpanj, 2021.**

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Anatomija .....	2
1.1.1. Anatomija trbušne šupljine .....	2
1.1.2. Anatomija debelog crijeva .....	3
1.2. Fiziologija debelog crijeva .....	6
1.3. Karcinom debelog crijeva.....	7
1.3.1. Epidemiologija.....	7
1.3.2. Etiologija.....	8
1.3.2.1. Rizični faktori .....	8
1.3.3. Patogeneza .....	9
1.3.4. Patohistologija.....	10
1.4. Stadiji bolesti – klasifikacija kolorektalnog karcinoma .....	11
1.5. Klinička slika.....	12
1.6. Dijagnostički postupci .....	13
1.6.1. Endoskopska dijagnostika.....	13
1.6.2. Radiološka dijagnostika .....	13
1.6.3. Patohistološka dijagnostika.....	14
1.6.4. Tumorski biljezi .....	15
1.6.5. Screening.....	15
1.7. Liječenje .....	15
1.7.1. Kirurško liječenje.....	15
1.7.1.1. Tehnike kirurškog liječenja.....	16
1.7.1.2. Resekcije debelog crijeva.....	16
1.7.1.2.1. Resekcijski rubovi.....	18
1.7.1.3. Limfadenektomija .....	18
1.7.1.4. Elektivna ili hitna operacija .....	18

1.7.2. Kemoterapija, radioterapija i imunoterapija .....	19
1.8. Prognoza .....	19
1.9. COVID-19 pandemija.....	20
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>22</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>24</b>
3.1. Ispitanici .....	25
3.2. Mjesto studije .....	25
3.3. Organizacija studije .....	25
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka .....	25
3.5. Etička načela.....	26
3.6. Opis istraživanja .....	26
3.7. Statistička analiza podataka.....	26
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>27</b>
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>37</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>42</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>44</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>51</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>53</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>55</b>

## **POPIS KRATICA**

**CA-19-9** – karbohidratni antigen 19-9

**CEA** – karcinoembrionalni antigen

**CT** – kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

**COVID-19** – koronavirus bolest 2019 (engl. *coronavirus disease 2019*)

**F18-FDG PET/CT** – fluor 18 fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija / kompjuterizirana tomografija

**KBC** – Klinički bolnički centar

**MERS-CoV** – bliskoistočni respiratorni sindrom – koronavirus (engl. *Middle East respiratory syndrome coronavirus*)

**MRI** – magnetna rezonanca (engl. *magnetic resonance imaging*)

**SARS-CoV** – teški akutni respiratorni sindrom – koronavirus (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*)

**SDŽ** – Splitsko-dalmatinska županija

**SEER** – nadzor, epidemiologija i krajnji rezultati (engl. *surveillance, epidemiology and end results*)

**TAG-72** – glikoprotein povezan s tumorom 72 (engl. *tumor associated glycoprotein 72*)

*Zahvaljujem se svome mentoru, doc. dr. sc. Draganu Krniću, na uloženom trudu, izdvojenom vremenu, dobroj volji i stručnoj pomoći pri izradi ovoga rada.*

*Hvala dragim prijateljima koji su bili uz mene tijekom mog akademskog i životnog putovanja.*

*Od srca se zahvaljujem svojoj obitelji na strpljenju, bezuvjetnoj ljubavi i podršci.*

## **1. UVOD**



## 1.1. Anatomija

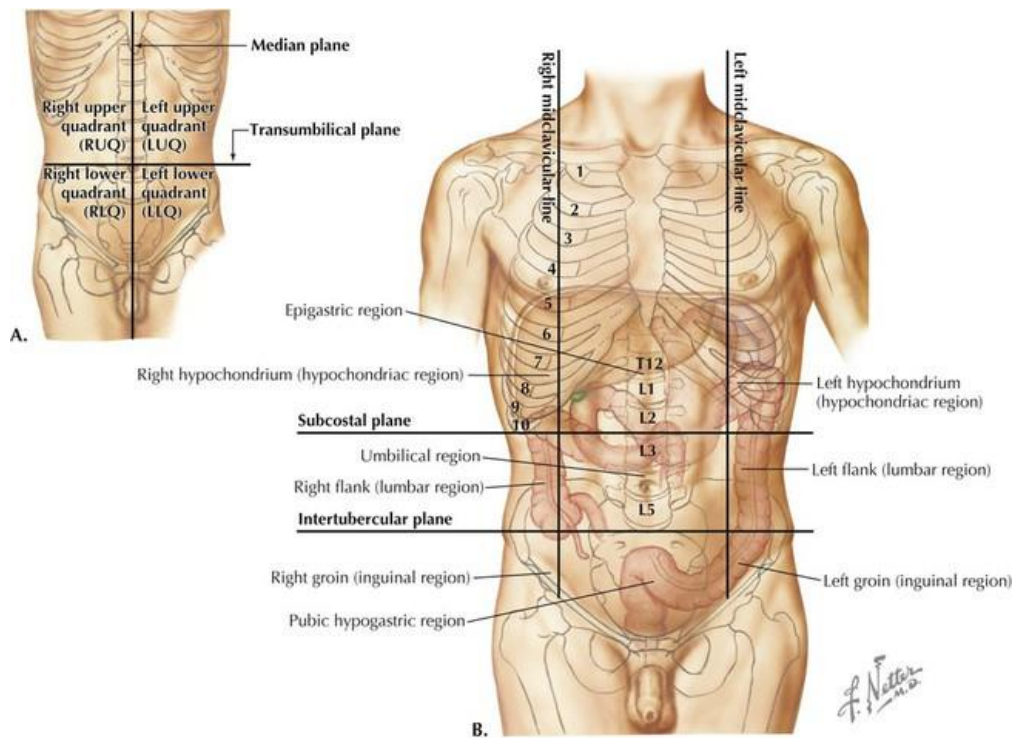
### 1.1.1. Anatomija trbušne šupljine

Trbuh, odnosno abdomen dio je tijela koji se proteže od rebrenog luka do ingvinalnog ligamenta. Trbušna šupljina, lat. *cavitas abdominis*, ima svoje granice. Gornje omeđenje čini dijafragma koja doseže razinu 5. ili 6. rebra, a prema dolje, ovaj se prostor nastavlja u zdjeličnu šupljinu, lat. *cavitas pelvis*.

Topografske regije trbuha su: lat. *regio hypochondriaca*, *regio epigastrica*, *regio lateralis*, *regio umbilicalis*, *regio inguinalis*, *regio pubica*. U njima se nalaze različiti organi i strukture kao što su: probavna cijev, jetra i žučni sustav, gušterača, nadbubrežne žlijezde, bubrezi i gornji dio mokraćovoda, limfne i krvne žile te živci. Važan je dio i trbušna stijenka koja obavija i na taj način štiti trbušnu šupljinu, grade je: koža, potkožno tkivo, duboka fascija, mišići, transverzalna fascija, ekstraperitonealno masno tkivo i parijetalni peritonej. Premda je cjelovita, često se na njoj, radi lakše orijentacije, ipak rade razdiobe na: prednju, lateralnu i stražnju.

Orijentacijske linije na prednjoj trbušnoj stijenci omogućuju točniji opis, odnosno lokalitet boli prilikom pregleda. Okomitim i vodoravnim crtama stijenka se može anatomski podijeliti na devet regija. Epigastrij, mezogastrij i hipogastrij odijeljeni su trima vodoravnim crtama. Lat. *linea xiphosternalis* nalazi se u razini 10. prsnog kralješka i odvaja prsnu od abdominalne šupljine, lat. *linea subcostalis* je otprilike u razini 2. lumbalnog kralješka, a lat. *linea interspinalis* nalazi se između 2. i 3. sakralnog kralješka te spaja lijevu i desnu prednju gornju ilijačnu kvržicu. Područje epigastrija nalazi se između ksifosternalne i subkostalne crte. Mezogastrij je središnji dio koji se nalazi između subkostalne i interspinalne crte, a hipogastrij se pruža ispod interspinalne crte do pubične simfize i ingvinalne sveze. Klinička je podjela ona na 4 kvadranta omeđena medijanom i transumbilikalnom crtom (Slika 1A). Epigastrij, mezogastrij i hipogastrij dalje se dijele na po još tri manja područja okomitim medioklavikularnim crtama (Slika 1B).

Projekcije probavne cijevi i ostalih trbušnih organa na stijenk u izuzetno su bitne jer se na taj način može zaključiti o organima u određenoj trbušnoj regiji (1).



**Slika 1.** Orijentacijske crte na prednjoj trbušnoj stijenci. A. Klinička podjela B. Anatomska podjela. Preuzeto s <https://basicmedicalkey.com/abdomen-4/>

### 1.1.2. Anatomija debelog crijeva

Debelo crijevo slijepo počinje od područja ilealnog ušća, a završava analnim otvorom. Dijeli se na četiri dijela: slijepo crijevo, lat. *caecum*, obodno crijevo, lat. *colon*, ravno crijevo, lat. *rectum* i analni kanal, lat. *analisis canalis*. Duljina debelog crijeva iznosi oko 1,6 m, a od tankog crijeva razlikuje se i makroskopski jer ima tri zadebljale vrpce uzdužnog mišićnog sloja, lat. *taeniae coli*, vrećasta, poprečna izbočenja između vrpce, lat. *haustreae coli* i male potrbušne zatone ispunjene masnim tkivom, lat. *appendices epiploicae* (Slika 2).

Slijepo crijevo nalazi se u desnoj bočnoj udubini i početni je dio debeloga crijeva. Prema obodnom crijevu radi kut od otprilike 90°. Ukoliko je crijevo puno, ono će dodirivati prednju trbušnu stijenku, a ako je prazno, između će se umetati vijuge tankoga crijeva. Uglavnom je u cijelosti obavijen visceralnim peritonejem, a nekada može imati i svoj mezenterij koji ga veže straga za bočnu udubinu. Na slijepom crijevu nalazi se i crvuljak, tanki, crvoliki izdanak na medijalnoj stijenci, 2-3 cm ispod ilealnog ušća koji završava slobodno u šupljini. Arterija koja opskrbljuje slijepo crijevo je ileokolična arterija, vensku krv odvodi istoimena vena, a inervacija dolazi od celijačnih i gornjih mezenteričnih ganglija.

Obodno crijevo sastoji se od četiri dijela, prvi je dio onaj koji polazi od slijepog crijeva do zavoja, lat. *flexura coli dextra*, a naziva se uzlazno, lat. *colon ascendens*, duljine otprilike 45 cm. Početak mu je u desnoj bočnoj udubini zatim ide preko bočnog grebena, a onda se lateralno penje do mišića *m. quadratus lumborum*. Arterijska opskrba dolazi od ileokolične i desne količne arterije, a istoimenim venama krv i odlazi.

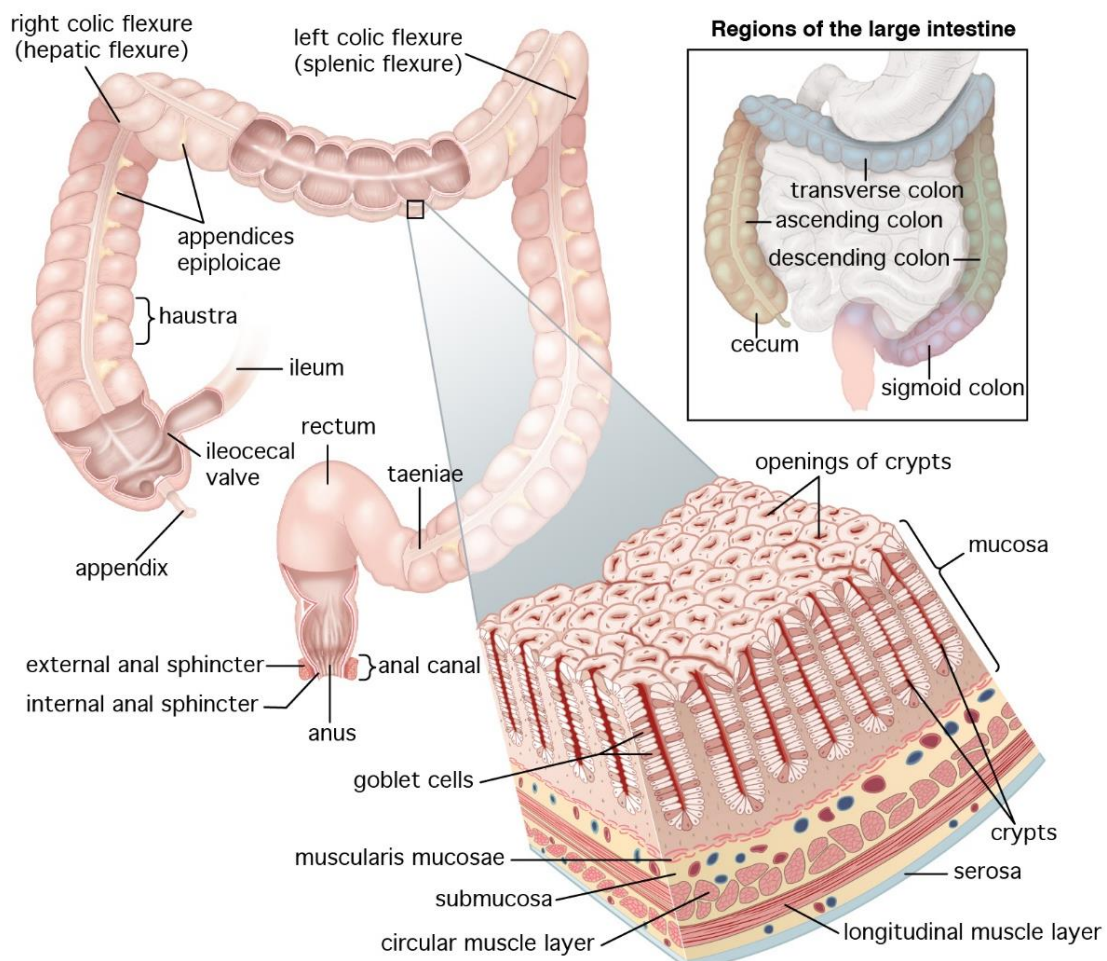
Lat. *colon transversum*, ili poprječno obodno crijevo proteže se između dvaju pregiba, lat. *flexura coli dextra et flexura coli sinistra*. Lijevi mu se kraj nalazi na višoj razini u odnosu na desni te je u potpunosti obavijen visceralnim peritonejem, a poprječni mu mezokolon, vežući ga na stražnju trbušnu stijenku, omogućuje veliku gibljivost. Krvlju ga opskrbljuje srednja količna arterija, a simpatička i parasimpatička vlakna dolaze iz gornjeg mezenteričnog pleksusa.

Silazno obodno crijevo, lat. *colon descendens*, ide okomito po lateralnoj trbušnoj šupljini od lijevog zavoja do ilijačnog grebena. Duži je od uzlaznog crijeva, a s lateralne strane nastaju i zatoni, lat. *sulci paracolici*. Lijeva količna i gornja sigmoidna su arterije koje mu donose krv, a istoimene vene odnose. Simpatička inervacija dolazi od gornjeg hipogastričnog spleta, a parasimpatička od pelvičnih splanhničnih živaca.

Četvrti dio obodnog crijeva naziva se sigmoidno crijevo, smješteno od bočnog grebena do visine 3 sakralnog kralješka, a s ravnim se crijevom spaja na 15 cm od anusa. Ono ispočetka silazi niz *m. psoas major*, dolazi na njegovu medijalnu stranu i silazi u zdjelicu s lijeva nadesno. Krv mu donose dvije do tri sigmoidne arterije, a inervaciju dobiva iz istog spleta kao i silazno crijevo.

Ravno crijevo, lat. *rectum*, nastavlja se na sigmoidno crijevo u razini trećeg sakralnog kralješka, a potom se pruža po stražnjoj stijenci male zdjelice. U svojoj dužini radi dva zavoja, lat. *flexura sacralis et flexura anorectalis*. U frontalnoj ravnini čini dodatna tri zavoja, lat. *flexurae laterales*, na njima se nalazi izbočenje sluznice, lat. *plica transversa recti*, a najveći se nabor nalazi 8 cm od anusa. Straga se rektum izravno naslanja na križnu i trtičnu kost, lateralno je u gornjoj trećini prekriven peritonejem, a preostale dvije trećine naliježu na lat. *m. levator ani*. Krvna opskrba dolazi od gornje, srednje i donje rektalne arterije koje međusobno anastomoziraju, a istoimenim venama krv i odlazi. Simpatička vlakna dolaze iz srednjeg rektalnog spleta dok parasimpatička prolaze splanhničkim živcima do donjeg hipogastričnog spleta.

Analni je kanal, lat. *canalis analis*, 4 cm dugačak završni dio probavne cijevi. U stijenci kanala nalazi se unutarnji analni sfinkter, a s vanjske strane vanjski analni sfinkter. U sluznici postoji 5-8 uzdužnih nabora, lat. *columnae anales*, a one se pak dolje spajaju poprječnim naborima i na taj način stvaraju slijepe zatone. Područje iznad nazubljene crte, lat. *linea pectinata*, krvlju opskrbljuje gornja rektalna arterija, a simpatička i parasimpatička inervacija dolazi od donjeg hipogastričnog spleta, odnosno pelvičkim živcima. Ispod te linije, za dotok krvi zadužena je donja rektalna arterija, a područje inerviraju ogranci pudendalnog živca. Gornji je dio osjetljiv na rastezanje, dok je donji osjetljiv i na bol, dodir i temperaturu (1).



**Slika 2.** Građa debelog crijeva. Preuzeto s <https://www.britannica.com/science/large-intestine>

## 1.2. Fiziologija debelog crijeva

Debelo crijevo ima tri glavne funkcije, a to su: apsorpcija vode i elektrolita, stvaranje i apsorpcija vitamina te oblikovanje fecesa i njegova eliminacija. Tanko crijevo apsorpira do 90% vode i većinu hranjivih sastojaka dok neprobavljeni ostatak dopijeva u debelo crijevo. Uloga je uzlaznog dijela crijeva apsorpcija ostatka hranjivih sastojaka i vode i time učvršćivanje fecesa, silazno pak debelo crijevo služi za pohranu fekalnog sadržaja koje će u jednom trenutku prijeći u rektum i uzrokovati defekaciju (2).

Dvije su vrste pokretljivosti crijeva, kretnje miješanja i propulzivne kretnje. Ove prve navedene odnose se na haustralne kontrakcije, dok se kružni mišić stijenke kontrahira, istodobno to radi i longitudinalni mišić i na taj se način nestimulirani dio crijeva izbočuje u vrećice, haustracije. Himus se tako izlaže sluznici debelog crijeva i omogućuje se bolja apsorpcije vode, a isto tako se odlaže dalje prema anusu. Propulzivne kretnje su dosta jače i omogućuju brže premještanje fekalnog sadržaja u rektum. Kada feces dođe u rektum pokreću se defekacijski refleksi i započinju defekaciju (3).

Voda se u debelom crijevu apsorpira procesom osmoze. Natrij se aktivno apsorpira svojim kanalima, a kretanje iona kalija ovisi o koncentraciji u lumenu tj. o elektrochemijskom gradijentu koji stvara natrij.

Milijuni bakterija štite naša crijeva, a fermentacijom stvaraju i značajne količine vitamina. U prvom redu to se odnosi na vitamin K i vitamine B skupine, uključujući biotin. Ukoliko u organizmu postoji njihov nedostatak, bakterije to pokušavaju minimizirati (2).

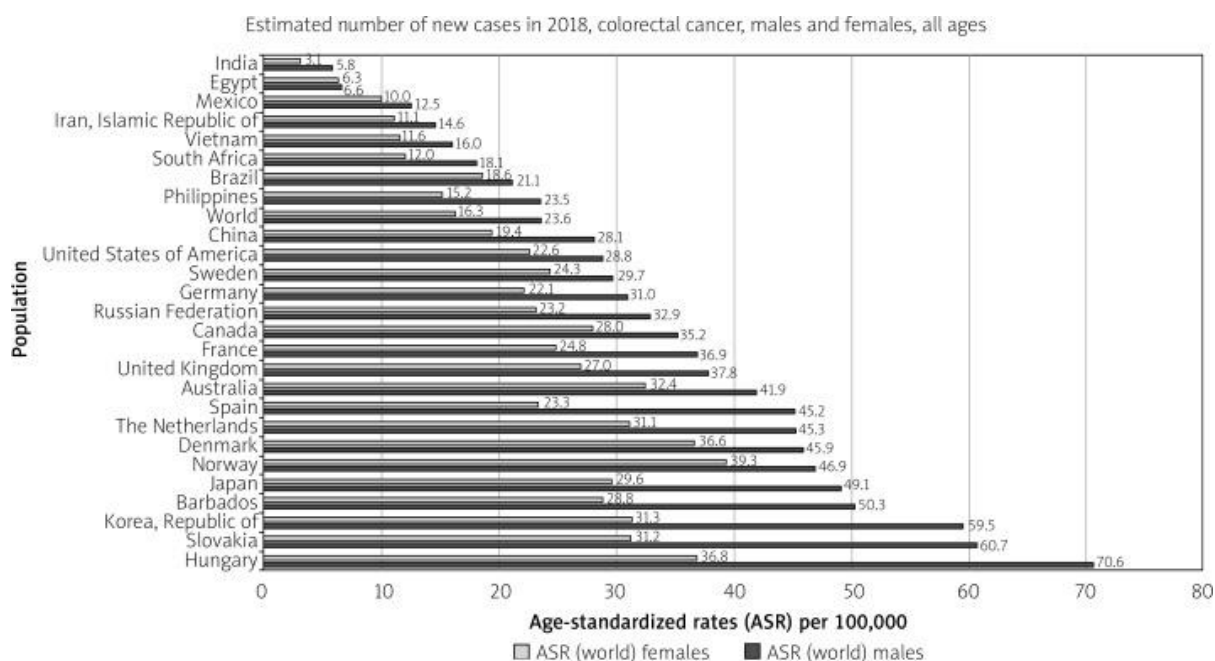
### 1.3. Karcinom debelog crijeva

#### 1.3.1. Epidemiologija

Kolorektalni je karcinom treći najsmrtonosniji i četvrti najčešće dijagnosticirani rak na svijetu. Čini 11% svih dijagnoza raka. U 2018. godini prijavljeno je otprilike 2 milijuna novih slučajeva te oko 1 milijun smrtnih slučajeva (4).

Najveći rizik za obolijevanje od kolorektalnog karcinoma ima populacija iz razvijenih zemalja. Češći je u muškaraca 3-4 puta nego kod žena. Rak kolona ima najveću incidenciju u Južnoj i Sjevernoj Europi, Australiji i Novom Zelandu, a rak rektuma se najčešće pojavljuje u regijama Istočne Europe i Istočne Azije. Sjeverna Amerika ima visoku stopu oboljenja za oba raka. Najveću učestalost na 100 000 stanovnika ima Mađarska za muškarce (70,6%), a Norveška za žene (39,3%). Područja s najnižom incidencijom kolorektalnog karcinoma su Južna Azija i Afrika i to u oba spola (Slika 3) (5).

U Hrvatskoj je ovo treći najčešći karcinom u muškaraca (67/100 000), a drugi najčešći u žena (37/100 000) (6).



**Slika 3.** Incidencija kolorektalnog karcinoma u svijetu u oba spola. Preuzeto s <http://globocan.iarc.fr/>

### **1.3.2. Etiologija**

U razvijenim zemljama, 15% opće populacije oboli od kolorektalnog karcinoma. Za razvoj raka potrebno je više godina, stoga kažemo da to nije događaj, nego proces (7). Najčešće dolazi do hiperproliferacije epitelnih stanica sluznice, čime nastaju polipi. Oni su u većini slučajeva benigni, međutim kroz 10-20 godina mogu postati kancerogeni (8). Tek iz 10% svih polipa nastane invazivni rak, a kako polip više raste, rizik se povećava. Zloćudni tumor nastao iz polipa naziva se adenokarcinomom i čini 96% svih kolorektalnih karcinoma (9).

#### **1.3.2.1. Rizični faktori**

Rasa i etnička pripadnost uvelike utječu na učestalost i preživljenje od kolorektalnog karcinoma pa tako crnci imaju veću incidenciju i lošiju prognozu od bijelaca. Smatra se da su vidljive razlike rezultat različitosti u kvalitetnoj zdravstvenoj zaštiti, preventivnim pregledima, prihodu i obrazovanju (10).

Istraživanja su pokazala da je dob također bitna za razvoj ove maligne bolesti. Vjerojatnost dijagnoze povećava se nakon 40-e godine, a pogotovo nakon 50-e godine jer se tu javlja više od 90% karcinoma. Stopa incidencije je 50 puta veća za starije od 60 godina (11).

Nasljedni kolorektalni karcinom čini 7-10% svih oboljenja od ovog raka, pod tim ubrajamo nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom, adenomatozne i hamartomatozne sindrome polipoze. U više od 30% bolesnika postoji pozitivna obiteljska anamneza što bi značilo da postoje predisponirajuće mutacije koje se šire nasljednom linijom (12). Najčešća bolest koja u 20% slučajeva dovodi do razvoja karcinoma prije 50-e godine je Lynchov sindrom, a čini 2-4% ukupnih oboljenja (13). Drugi najčešći sindrom predispozicije je obiteljska adenomatozna polipoza s manje od 1% ukupnih slučajeva (14).

Kronične upalne bolesti kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis još su jedan rizični faktor u nastanku maligne bolesti. Potiču karcinogenezu zbog konstantne upale, oslobađanja citokina i slobodnih kisikovih radikala (15).

Osim nabrojanih nemođificirajućih čimbenika, postoje i modifikirajući među koje ubrajamo pretilost i fizičku neaktivnost, prehranu, pušenje i alkohol.

Fizička neaktivnost, a time i pretilost dva su vrlo bitna faktora u procesu nastanka karcinoma. Dokazano je da oni koji uglavnom sjede imaju 50% veće šanse za razvoj kolorektalnog karcinoma. Pretili muškarci imaju 50% veći rizik za karcinom kolona, 20% za karcinom rektuma, za žene su ti brojevi 20% naspram 10% (4). Prehrana je čimbenik koja

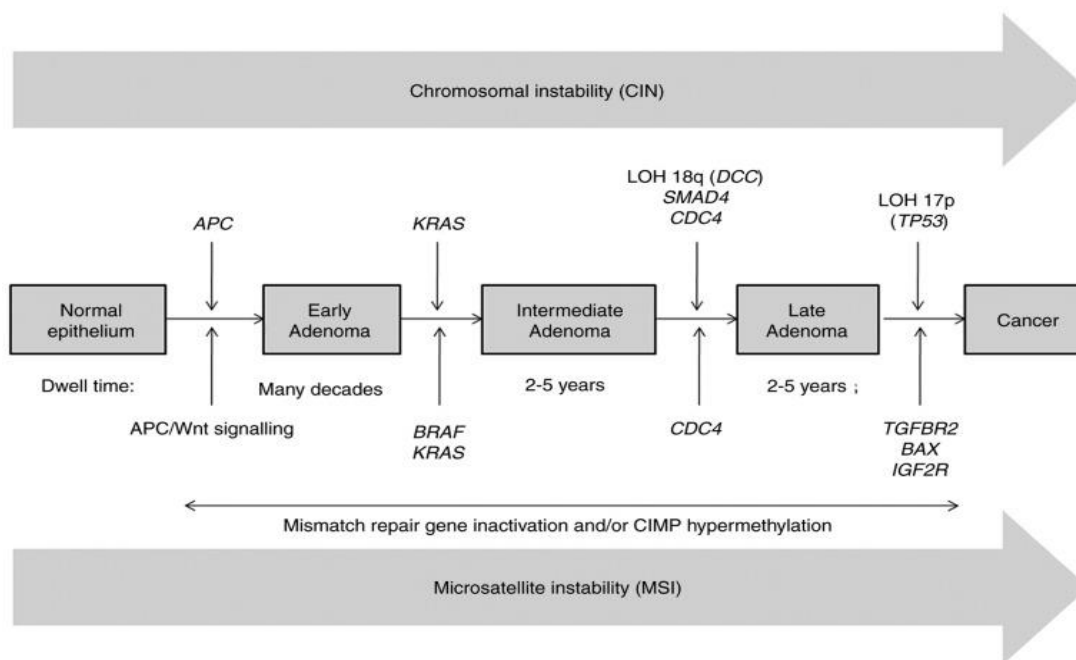
snažno utječe na mikrofloru debelog crijeva i time može smanjiti ili povećati rizik karcinoma. Brojne epidemiološke i znanstvene studije dokazale su da je rizik veći uz konzumaciju prerađenog i neprerađenog mesa, a da se smanjuje unošenjem vlakana (16). Rezultati populacijske kohortne studije pokazali su da je pušenje faktor rizika za kolorektalni karcinom te da postoje točno određeni molekularni putovi koji posreduju karcinogenezi (17). Redovita konzumacija alkohola povezana je s većim rizikom razvoja raka debelog crijeva, pogotovo u mlađih osoba. Alkohol je otapalo koje omogućava prodor kancerogenih molekula u stanice, ali i stvaranje slobodnih kisikovih radikala i peroksidaciju lipida (18).

### **1.3.3. Patogeneza**

Nastajanje kolorektalnog karcinoma uređen je proces sastavljen od tri glavne faze: inicijacije, promocije i progresije. Dokazano je da mutacije DNA čine početni događaj, a potom slijedi umnažanje neoplastičnih klonova čime zapravo dolazi do rasta tumora. Nekolicina gena koji su izmjenjeni, a to su primjerice: geni mutatori, onkogeni i tumor-supresor geni, utječu na pokretanje, promociju i napredovanje tumora. Upravo iz niza tih genetskih promjena koje dovode do nenormalnog rasta i diferencijacije stanica te njihovim progresivnim nakupljanjem nastaje karcinom debelog crijeva (19). Postoje dokazi da u osnovi karcinoma stoji nekoliko molekularnih putova koji onda objašnjavaju tumore različite biološke prirode.

Kromosomska nestabilnost najčešći je tip genetske nestabilnosti, pronađen u 85% prijelaza adenom-karcinom. Prvi događaj u čitavoj kaskadi je inaktivacija APC-a, potom slijede onkogene KRAS mutacije dok je tvorba u adenomatoznom stadiju, a na kraju inaktivacija TP53 i delecija 18q pri čemu nastupa malignost (Slika 4). Mikrosatelitna se nestabilnost javlja u 15% sporadičnih kolorektalnih karcinoma i u >95% hereditarnih nepolipoznih kolorektalnih karcinoma. Mikrosateliti se definiraju kao ponavljajuće DNA sekvence, a bolesnici s ovim fenotipom imaju najviše pogrešaka u replikaciji na tim mjestima. Kada >30% markera pokazuje nestabilnost, tumori su visoke mikrosatelitne nestabilnosti, u suprotnom su definirani kao niski (Slika 4). Treći je molekularni put inaktivacija transkripcije hipermetilacijom DNA na CpG otocima tumor supresora (CIMP). Ovaj fenotip pronašao se u 30% bolesnika s adenomom debelog crijeva, premda neke studije pokazuju znatno manji postotak (20).





**Slika 4.** Prikaz prijelaza adenom-karcinom. Preuzeto s <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29928381/>

#### 1.3.4. Patohistologija

Najviše tumora nastaje u predjelu rektuma i sigmoidnog kolona, otprilike 50%, a u cekumu i ascendentnom kolonu 20%. Područje transverzalnog kolona bude zahvaćeno u 15% slučajeva kao i područje descendentnog kolona. Izgled karcinoma unutar cekuma i uzlaznog dijela crijeva je različit, uglavnom polipozan, međutim može biti i ulceriran ili sličiti tanjuru. Kako ovakvi tumori ne dovode do opstrukcije lumena, često budu otkriveni tek u uznapređovalom stadiju. U silaznom kolonu tumori budu prstenasta izgleda i sužavaju crijevni lumen. Mikroskopski su to uglavnom adenokarcinomi, a prema stupnju diferencijacije mogu biti dobro i slabo diferencirani. Dobro diferencirani tumori karakterizirani su građom sa >50% žlijezda obloženih visokim cilindričnim epitelom, dok su slabije diferencirani građeni od atipičnih, pleomorfnih stanica. Mucinozni adenokarcinomi luče izvanstaničnu sluz koja razdvaja slojeve stijenke crijeva. Poseban su tip ovakvih adenokarcinoma oni koji imaju stanice izgleda prstena pečatnjaka, karakterizira ih obilna citoplazma koja potiskuje jezgru na periferiju (21).

#### 1.4. Stadiji bolesti – klasifikacija kolorektalnog karcinoma

Najbolji je prediktor preživljenja u bolesnika s kolorektalnim karcinomom stadij bolesti. Precizno postavljanje stadija ključno je za određivanje terapije i krajnji ishod (22). Karcinom debelog crijeva u početnom se stadiju prezentira kao ograničeno zadebljanje na sluznici, a daljnjim se rastom širi limfogeno ili hematogeno. Prognoza bolesti vezana je uz dubinu prodora tumora kroz stijenku, zahvaćenost limfnih čvorova te prisutnost metastaza. Više je utvrđenih metoda stupnjevanja bolesti, a najčešće se rabe Dukesova, Astler-Collerova i TNM podjela. Prema Dukesu postoje 4 stadija kolorektalnog karcinoma, a to su: stadij A – karcinom je unutar stijenke crijeva, nije prošao mišićni sloj, stadij B – karcinom je zahvatio cijelu debljinu stijenke i perikolično tkivo, stadij C – postoje metastaze u limfnim čvorovima, dijeli se na C1 – tumorske stanice nalaze se u susjednom limfnom čvoru, C2 – tumorske stanice prisutne su u limfnim čvorovima duž donje mezenterijalne arterije, i posljednji, stadij D – postoje udaljene metastaze (23). Kako bi se spriječila razilaženja u klasifikaciji bolesti, utemeljen je internacionalni sustav staging-a, T (tumor), N (limfni čvorovi), M (metastaze) koji služi kao međunarodni jezik postavljanja dijagnoze raka debelog crijeva u svim područjima medicine (22). U Tablici 1. prikazana je TNM klasifikacija kolorektalnog karcinoma, a u Tablici 2. njeno tumačenje.

**Tablica 1.** TNM klasifikacija kolorektalnog raka

Stadij bolesti	T - primarni tumor	N - limfni čvorovi	M - metastaze
Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadij IIA	T3	N0	M0
Stadij IIB	T4a	N0	M0
Stadij IIC	T4b	N0	M0
Stadij IIIA	T1-T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadij IIIB	T3-T4a	N1	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Stadij IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Stadij IVA	bilo koji T	bilo koji N	M1a
Stadij IVB	bilo koji T	bilo koji N	M1b
Stadij IVC	bilo koji T	bilo koji N	M1c

**Tablica 2.** Tumačenje podataka iz Tablice 1

---

Tis – karcinom in situ, intraepitelni  
T1 – tumor invadira submukozu (kroz muscularis mucosa)  
T2 – tumor invadira muscularis propria  
T3 – tumor invadira kroz muscularis propria u perikolorektalno masno tkivo  
T4a – tumor prodiru u visceralni peritoneum  
T4b – tumor izravno invadira ili priliježe na ostale organe  
N0 – u regionalnim limfnim čvorovima nema presadnica  
N1 – presadnice u 1-3 regionalna limfna čvora ili bilo koji broj tumorskih depozita u mezenteriju, perikoličnom ili perirektalnom tkivu, ali bez presadnica u limfne čvorove  
N1a – presadnice u 1 regionalni limfni čvor  
N1b – presadnice u 2-3 regionalna limfna čvora  
N2 – presadnice u 4 ili > regionalnih limfnih čvorova  
N2a – presadnice u 4-6 regionalnih limfnih čvorova  
N1c – bez presadnica u limfne čvorove, ali postoje tumorski depoziti u mezenteriju, perikoličnom ili perirektalnom tkivu  
N2b – presadnice u 7 ili više regionalnih limfnih čvorova  
M0 – bez udaljenih presadnica  
M1a – udaljene presadnice u jedan organ  
M1b – udaljene presadnice u više od 1 organa  
M1c – metastaze u peritoneum sa/bez drugih udaljenih presadnica

---

### 1.5. Klinička slika

Bolesnici s kolorektalnim karcinomom duže vremena ostanu asimptomatski jer se simptomi, koji bi ukazivali na bolest, odmah ne razviju. Često se postupno pojavljuju, a mogu postojati mjesecima i godinama prije dijagnoze (21). Kliničke manifestacije karcinoma ponajprije ovise o tome gdje je on smješten. Kod svih tumora dolazi do promjene u defekaciji, u smislu njene učestalosti, konzistencije, oblika i sastava stolice te primjesa sluzi ili krvi. Sistemski simptomi kao što su bol i gubitak tjelesne težine javljaju se u uznapredovalom stadiju. Kod tumora ascendentnog kolona bude prisutno okultno krvarenje uz bol u desnom abdomenu, ali su problemi sa stolicom rjeđi. Upravo zbog kroničnog krvarenja razvije se sideropenična anemija koja nekada bude prvi znak karcinoma. Ako je tumor smješten u descendentnom kolonu, prevladava opstipacija, a u stolici se često nađu primjese sluzi i krvi. Za karcinom rektosigmoida i rektuma najkarakterističnija je pojava krvi koja oblaže stolicu. U nekih bolesnika postoji još i duboka rektalna bol, tanka stolica ili crijevni grčevi. Nažalost, nekada su prvi znak malignosti pojava ileusa, perforacije, peritonitisa ili krvarenje (24). Rektalno krvarenje i bolovi u truhu dva su simptoma koja se mogu povezati s karcinomom, a nerijetko su prisutni 180 dana prije postavljanja dijagnoze (25). Trenutna su razmišljanja da kombinacije

simptoma imaju veću osjetljivost i specifičnost za postavljanje dijagnoze raka. Utvrđeno je da je u bolesnika starijih od 55 godina sa rektalnim krvarenjem i promjenama u pražnjenju crijeva, a bez prisustva bolova u trbuhu ili perianalnih znakova, rizik za dijagnozu karcinoma 33,7%. U mlađih osoba s istom kombinacijom simptoma taj je rizik svega 4,9% (26).

## **1.6. Dijagnostički postupci**

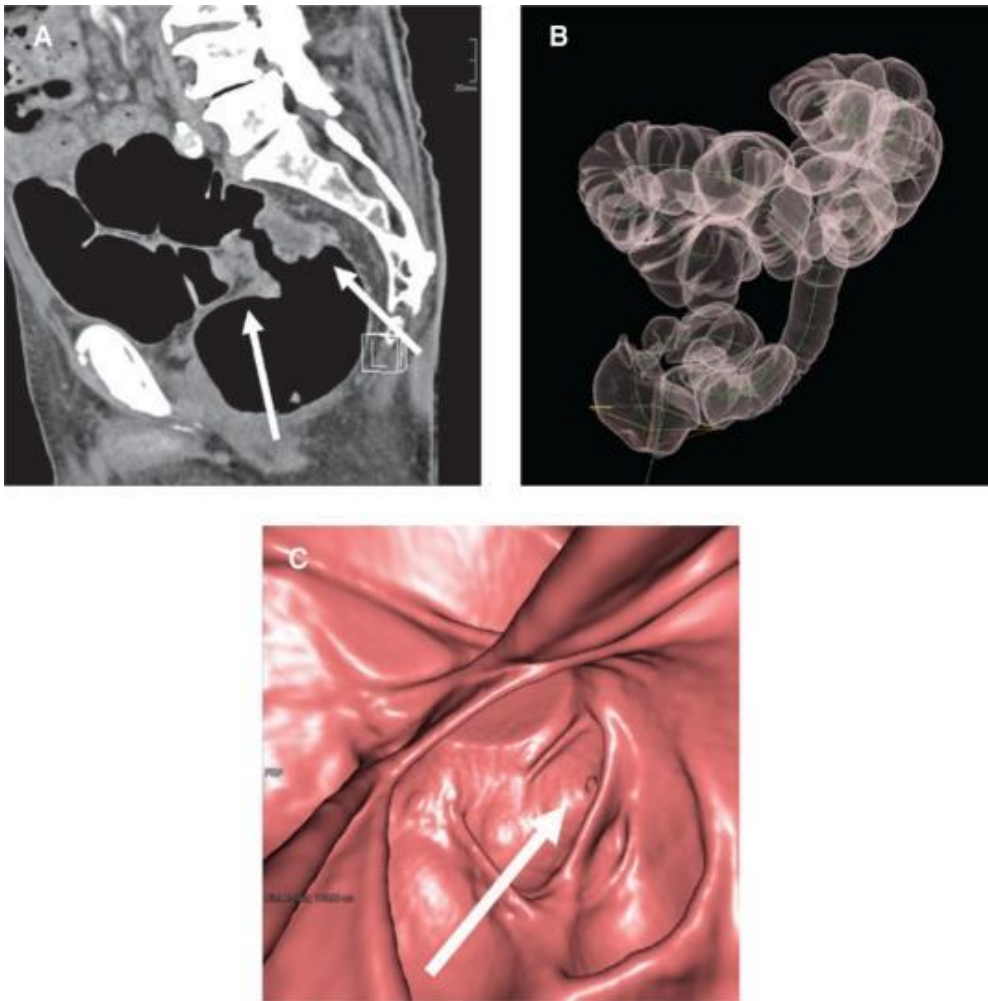
### **1.6.1. Endoskopska dijagnostika**

Najučinkovitija metoda dijagnosticiranja kolorektalnog karcinoma jest endoskopija koja uključuje sigmoidoskopiju i kolonoskopiju. Osim što omogućuje lokaliziranje tumora, daju mogućnost uzimanja suspektnog dijela debelog crijeva za histološki pregled. Specifičnost i osjetljivost sigmoidoskopije za prepoznavanje polipa i karcinoma iznosi 92-97%. Ovom se metodom pregledaje rektum i sigmoidni dio crijeva, a za pregled ostatka kolona bitna je kolonoskopija sa sličnom osjetljivošću i specifičnošću. Endoskopija je invazivna metoda koja nerijetko u bolesnika izaziva nelagodu, a postoji i rizik od perforacije pa posljedično tome, mnogi izbjegavaju i odgađaju svoje preglede (27). Zahvaljujući ovoj dijagnostici, utvrđeno je smanjenje incidencije za 31% i mortaliteta od kolorektalnog karcinoma za 46% distalnog i proksimalnog dijela kolona (28).

### **1.6.2. Radiološka dijagnostika**

U slučajevima nepotpune kolonoskopije ili neprohodne stenoze izvodi se kompjuterizirana tomografska kolonografija za bolju vizualizaciju tumora i okoline. Osjetljivost ove metode za otkrivanje karcinoma je 95%. Bolesnici pripreme crijeva kao i za kolonoskopiju, popiju kontrast, a kompjuterizirana tomografija (CT) izvede se bez intravenskog kontrasta. Prije skeniranja endorektalno se ubacuje zrak ili CO<sub>2</sub> u svrhu rastezanja lumena crijeva. Naprave se 2D i 3D snimci koji predstavljaju standardnu interpretaciju abdomena i intraluminalne slike pa se zato ova tehnika naziva još i virtualna kolonoskopija (Slika 5). Bitna je razlika od standardnog CT-a što se ova pretraga može izvesti s nižom dozom zračenja. Za određivanje stadija kolorektalnog karcinoma, tj. proširenosti bolesti koriste se kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MRI) abdomena i prsišta (29). Ove dvije tehnike nije preporučeno koristiti za screening jer imaju ograničene performanse za ranu detekciju karcinoma (30). Slično tome, nema indikacije za korištenje fluor 18 fluorodeoksiglukoza pozitronske emisijske tomografije (F18-FDG-PET/CT) u ranoj obradi bolesnika, danas se ova

metoda koristi ponajprije za procjenu odgovora na liječenje radiokemoterapijom u bolesnika sa karcinomom rektuma (31).



**Slika 5.** CT kolonografija. A) Sagitalni CT presjek koji prikazuje tumor sa stenozirajućim zadebljanjem rektuma. B) Karta debelog crijeva s virtualnim kolonoskopskim putem (zelena linija). C) Endoluminalna 3D slika u razini slijepog crijeva. Preuzeto s [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754048/figure/j\\_iss-2017-0049\\_fig\\_002/?report=objectonly](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754048/figure/j_iss-2017-0049_fig_002/?report=objectonly)

### 1.6.3. Patohistološka dijagnostika

Većina karcinoma debelog crijeva dijagnosticira se na temelju napravljene endoskopske biopsije ili polipektomije. Najvažniji je aspekt kod mikroskopskog pregleda traženje i dokazivanje invazije. Ponekad, biopsija može biti dosta površinska pa se u tom slučaju ne nađe ono što je očekivano. Kada se utvrdi sloj muscularis mucosae, potrebno je provjeriti je li invadiran neoplastičnim stanicama. Vrlo važna značajka invazije još je i prisutnost

dezmoplazije. Invazivni karcinom često pokazuje značajke nekrotičnih ostataka u žljezdanoj lumini, tzv. prljavu nekrozu, a to zna biti vrlo korisno ukoliko se u primarnoj obradi nađu metastaze nepoznatog podrijetla (32).

#### **1.6.4. Tumorski biljezi**

Napredak i poboljšanje u dijagnostici kolorektalnog karcinoma povezuje se sa neenzimatskim markerima tumora. To su tvari koje proizvode zdrave i tumorske stanice kao odgovor na tumor, a mogu se naći u krvi, urinu i drugim tjelesnim tekućinama. Koriste se kao probirni testovi, u diferencijalnoj dijagnozi, za prognozu i praćenje bolesti. Najkarakterističniji biljezi za karcinom debelog crijeva su: karcinoembrionalni antigen (CEA), karbohidratni antigen (CA 19-9) i glikoprotein povezan s tumorom (TAG-72). Ipak, zbog njihove nedovoljne osjetljivosti i specifičnosti, medicina je u potrazi za boljim markerima (27).

#### **1.6.5. Screening**

Screening, odnosno probir, postupak je kojim se želi dijagnosticirati karcinom, ukoliko on postoji, u bolesnika koji još nemaju simptome. Probirni su testovi vizualni pregled i test stolice na okultno krvarenje. Ako nalazi pokažu abnormalnosti, sljedeći je pregled kolonoskopija (33). Stopa mortaliteta zbog kolorektalnog karcinoma smanjila se za 2,7% između razdoblja 2004. i 2013. godine. Očekivanja su da će se do 2030. godine smanjiti za 38% u djece i onih od 50-75 godina, a za 45% u ljudi starijih od 75 godina (34). Ipak, podaci iz američke baze SEER (engl. *The Surveillance, Epidemiology and End Results*) govore u prilog povećanju incidencije kod onih mlađih od 50 godina (35). Američka i mnoga druga stručna vijeća preporučuju probir u ljudi s prosječnim rizikom za karcinom s navršениh 50 godina. U onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom screening treba započeti 10 godina prije od dobi kada je članu obitelji dijagnosticiran rak. Kod osoba starijih od 86 godina ne preporučuje se rutinski probir (33).

### **1.7. Liječenje**

#### **1.7.1. Kirurško liječenje**

Operacija ili kirurško liječenje temeljni je oblik liječenja kolorektalnog karcinoma. Cilj je radikalno uklanjanje tumora, odnosno dijela crijeva koje je zahvaćeno zajedno sa regionalnim limfnim čvorovima i na kraju uspostavljanje kontinuiteta probavne cijevi. Vrsta kirurškog

zahvata ovisi o mnogočemu, u prvom redu o veličini, invazivnosti i lokalitetu, a potom i o proširenosti tumora te bolesnikovu općem stanju (24).

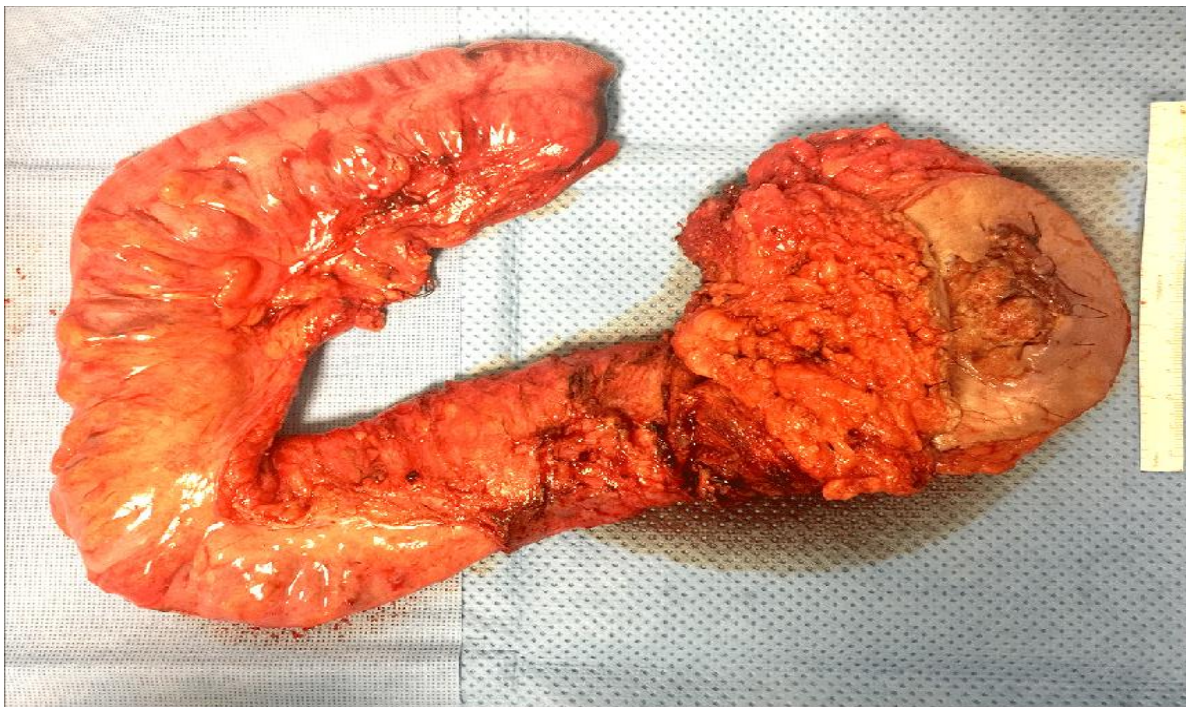
#### **1.7.1.1. Tehnike kirurškog liječenja**

Postoje tri tehnike kirurškog liječenja, a to su: laparoscopska kirurgija, robotska kirurgija i laparotomija. Prve dvije ubrajamo u minimalno invazivne kirurške tehnike jer je za njihovo izvođenje dovoljno par malih incizija, dok je treća otvoreni tip operacije (36). Laparoscopska je kirurgija postala sve cjenjenija metoda za kirurško liječenje kolorektalnih bolesti diljem svijeta. Smatra se da ta tehnika, izuzetno sigurnog i učinkovitog pristupa, ima bolje kratkoročne rezultate u oporavku oboljelih u odnosu na otvoreni kirurški pristup. Glavna je prednost laparoskopije skraćena duljina hospitalizacije (za 17%), a ostale su statistički značajne razlike u odnosu na laparotomiju: smanjenje gubitka krvi, smanjen broj ukupnih poslijeoperacijskih komplikacija (infekcije, stopa curenja anastomoze, povratak oralnom unosu hrane) te brži oporavak funkcije crijeva. Ipak, što se tiče dugoročnih kliničkih rezultata i ishoda, kao što su pojava recidiva, stopa preživljenja, mortaliteta pa i broja odstranjenih limfnih čvorova, nisu dokazane značajnije razlike između laparoskopije i otvorenog tipa operacije u bolesnika s kolorektalnim karcinomom. Dokazi o ekonomskom ishodu i računici nisu najjasniji jer se u mnogim publikacijama stavovi razilaze. Neki tvrde da je laparoscopska kirurgija skuplja u odnosu na otvorenu kirurgiju, dok drugi u svojim istraživanjima govore u prilog tome da metoda laparoskopije, gledajući dugoročno, može biti trošno neutralna ili čak donijeti bolnicama uštedu (37, 38). S obzirom na trenutno dostupne dokaze, preporučuje se da se laparoscopska resekcija razmotri uvijek kao opcija za kurativno liječenje kolorektalnog karcinoma pritom uzimajući u obzir iskustvo kirurga, stadij tumora, potencijalne komplikacije i očekivanja bolesnika (39). U liječenju kolorektalnog karcinoma, otvorena kirurgija ima statistički značajno najkraće vrijeme operacije u odnosu na laparoscopsku i robotsku kirurgiju, ali dulji boravak u bolnici. U prilog robotskoj kirurgiji govore činjenice manjeg broja krvarenja, komplikacija i smrtnosti uspoređujući druge dvije tehnike, ali bez velike statističke značajnosti. Uzimajući u obzir i vrlo visoku cijenu toga postupka, jasno je da se ova tehnika ne koristi toliko često u svijetu u odnosu na prethodno spomenute (36).

#### **1.7.1.2. Resekcije debelog crijeva**

Zahvati se na debelom crijevu dijele na tipične resekcije, pri kojima se, osim odstranjenja zahvaćenog dijela crijeva, krvne žile toga područja na svom ishodištu podvezuju te se uklanja mezenterij sa pripadajućom limfnom drenažom i na atipične, u kojima nema

podvezivanja krvnih žila već samo reseciranja crijeva. Desna hemikolektomija standardna je operacija za karcinom cekuma i kolona ascendensa, kontinuitet probavne cijevi uspostavlja se ileotransverzoanastomozom. Resekcija kolona transversuma radi se ukoliko je tumor na sredini toga dijela crijeva, a ako se uklanjaju i obje fleksure onda je to proširena resekcija. Lijevo se hemikolektomijom resekira polovica transversuma i cijeli kolon descendens, a resekciju sigmoidnog kolona karakterizira ne podvezivanje gornje rektalne arterije kako bi se očuvala opskrba rektuma. Prednja resekcija rektuma po Dixonu tip je operacije u kojoj se odstranjuje sigmoidni kolon i rektum zajedno s mezenterijem. Resekcija može biti visoka ili niska ovisno o tome je li anastomoza napravljena na intraperitonealnom ili subperitonealnom dijelu rektuma (24). Abdominoperinealna resekcija u potpunosti uklanja aboralni dio sigme, rektum i analni sfinkter što na kraju završava trajnom kolostomijom. Iako se, zahvaljujući napretku kirurške tehnike i drugih modaliteta liječenja, povećao broj operacija koji štede sfinkter, ova se operacija još uvijek izvodi, posebice u onih s niskim karcinomom rektuma i oslabljenim sfinkterskim mehanizmom (Slika 6) (40). Hartmannova je operacija postupak koji obuhvaća rektosigmoidnu resekciju, zatvaranje rektalnog bataljka i stvaranje terminalne kolostome. Najčešće se izvodi u starijih bolesnika sa opstrukcijom ili perforacijom lijevog kolona uzrokovanih karcinomom pa se pritom odgađa postavljanje anastomoze (41).



**Slika 6.** Uzorak abdominoperinealne resekcije, uključuje sigmoidno debelo crijevo, anorektum i perinealnu kožu. Preuzeto s [https://www.researchgate.net/figure/Specimen-of-the-abdominoperineal-resection-The-specimen-from-the-abdominoperineal\\_fig8\\_322553034](https://www.researchgate.net/figure/Specimen-of-the-abdominoperineal-resection-The-specimen-from-the-abdominoperineal_fig8_322553034)



#### **1.7.1.2.1. Resekcijski rubovi**

Kako bi resekcija bila uspješna, ključno je postići odgovarajući proksimalni i distalni resekcijski rub od tumora, a to znači barem 5-7 cm za kolon i 2 cm za rektum (42). Treći je rub od iznimne važnosti cirkumferencijalni rub čija je pozitivnost nepovoljan pokazatelj preživljenja u bolesnika s karcinomom kolona stadija T2-T4. Bolji se ishod očekuje kada je postignuta udaljenost tog ruba od tumora veća od 3 cm (43). Za karcinom je rektuma cirkumferencijalni rub neovisni prognostički faktor te bi trebao minimalno iznositi 0,11 cm (44).

#### **1.7.1.3. Limfadenektomija**

Budući da je preživljenje usko povezano sa brojem pozitivnih odnosno negativnih limfnih čvorova, potrebno je odstranjenje najmanje 12 limfnih čvorova za procjenu stadija. Ukoliko su oni infiltrirani, posebice apikalni središnji limfni čvorovi, prognoza je loša jer je njihovo zahvaćanje negativan prognostički faktor (42). Odstranjivanje limfnih čvorova nezaobilazno je za postavljanje stadija i prognostičku procjenu bolesnika sa karcinomom rektuma, a prethodno liječenih neoadjuvantnom kemoradioterapijom. Studije su pokazale da se u takvih bolesnika prilikom patološkog staginga utvrdi značajan pad u ukupnom broju uklonjenih limfnih čvorova, pozitivnih limfnih čvorova i njihovome omjeru u odnosu na staging bolesnika koji nisu primili prijeoperacijsko liječenje. Čak i u bolesnika s potpunim odgovorom na sistemsko liječenje, odnosno postignutu regresiju tumora i smanjenje stadija bolesti, osim što je potrebno ukloniti 12 limfnih čvorova, fokus bi trebali održati na temeljitoj procjeni mogućih metastatskih, tj. pozitivnih limfnih čvorova. Vjeruje se da prijeoperacijska onkološka terapija pozitivno utječe na prognozu tek ako se smanji broj metastatskih limfnih nodusa, a omjer limfnih čvorova treba smatrati najvažnijim prediktorom ishoda bolesnika (45, 46).

#### **1.7.1.4. Elektivna ili hitna operacija**

Oko 15% - 30% slučajeva kolorektalnog karcinoma operira se po dolasku na hitni kirurški prijem, a najčešći uzroci tome su: ileus (78%), perforacija (10%) i krvarenje (4%). Rak debelog crijeva puno se češće javlja kao hitan slučaj (21,7%) u odnosu na rak rektuma (5,9%). Bolesnici koji se operiraju u hitnoći uglavnom su stariji od elektivno operiranih, prosječne dobi 68,3 godine. Brojna istraživanja pokazala su da takvi bolesnici imaju lošiji ishod, od dužeg početnog boravka i oporavka u bolnici pa do kraćeg preživljenja. Hitna operacija kolorektalnog karcinoma povezana je s naprednijim tumorom (stadija T3 i T4 te N1 i N2), većim rizikom pronalaska metastaza kao i s tumorima nepovoljnijih histoloških značajki. Uzimajući u obzir

sve navedeno, studije su dokazale da je petogodišnja stopa preživljenja nakon elektivne kirurgije bila 64,7%, a nakon hitne 39,2% (47). Elektivno operirani bolesnici na patohistološkom su nalazu pokazali manji broj metastatskih limfnih čvorova u usporedbi s hitno operiranima. Iako su pretpostavke bile drukčije, studije su pokazale da je broj odstranjenih limfnih čvorova u hitnoj operaciji karcinoma ekvivalentan broju odstranjenih limfnih čvorova u elektivnoj operaciji (48).

### **1.7.2. Kemoterapija, radioterapija i imunoterapija**

Sistemska liječenje za bolesnike s karcinomom debelog crijeva značajno je napredovalo u zadnja dva desetljeća. Iako ne postoji prihvaćeni neoadjuvantni protokol za rak kolona, to nije slučaj sa rakom rektuma (49).

Adjuvantna kemoterapija preporučuje se u bolesnika stadija III i onih stadija II s visokim rizikom za recidiv. Više je mogućih protokola za liječenje karcinoma kolona. Prvi od njih je tzv. Mayo-protokol koji se temelji na kombinaciji 5-fluorouracila i folne kiseline, sljedeći su monoterapija peroralnim kapecitabinom te FOLFOX protokol koji podrazumijeva 5-fluorouracil, folnu kiselinu (leukovorin) i oksaliplatinu. Zadnji navedeni protokol ima rezultate boljeg ukupnog preživljenja u odnosu na ostale, ako se radi o bolesnicima stadija III i mlađoj dobi. U onih s lokalno uznapredovalim rakom rektuma neophodna je neoadjuvantna konkomitantna radioterapija i kemoterapija radi bolje resektabilnosti tumora i opće kontrole bolesti. Bolesnicima koji nisu dobili neoadjuvantnu terapiju, a imaju stadij III, indicirana je kemoradioterapija nakon kirurškog liječenja. Zračenje se uglavnom rutinski ne preporučuje u malignomu kolona, osim u inoperabilnih bolesnika čiji tumori dovode do krvarenja i boli. Trajanje je onkološkog liječenja otprilike 6 mjeseci.

Često se u bolesnika s inoperabilnim metastatskim karcinomom uz kemoterapiju primjenjuje i imunoterapija protutijelima na čimbenik rasta vaskularnog endotela (bevacizumab) ili na receptor epidermalnog čimbenika rasta (cetuksimab i panitumumab) (50).

### **1.8. Prognoza**

Preživljenje bolesnika s karcinomom debelog crijeva uvelike ovisi o stadiju bolesti. Stopa petogodišnjeg preživljenja za one u kojih je karcinom otkriven u lokaliziranom stadiju iznosi 90%, za regionalne karcinome 70%, a za ljude sa metastatskim rakom tek 10%. Studije

su pokazale da se u dvadeset prvome vijeku prognoza znatnije poboljšala u odnosu na prošlo stoljeće. Ipak, danas postoje velike razlike u preživljenju globalno, pa čak i unutar regija, a smatra se da je to ponajprije zbog razlike u dijagnostičkom pristupu i uslugama liječenja (51).

## 1.9. COVID-19 pandemija

Krajem 2019. godine novi soj koronavirusa (SARS-CoV-2) pojavio se u Kini, u gradu Wuhan i vrlo brzo izazvao pažnju cijeloga svijeta zbog uzrokovanja neobične virusne upale pluća. Utvrđeno je da je nova bolest, nazvana COVID-19 (engl. *Coronavirus disease 2019*), jedna od vrlo zaraznih i smrtonosnih bolesti, a zbog takvih karakteristika širila se velikom brzinom u različite dijelove svijeta (52). Otprije je poznato da su koronavirusi skupina virusa koji mogu inficirati različite životinje, a u ljudi izazvati blage do vrlo teške respiratorne infekcije. 2002. i 2012. godine pojavila su se dva visoko patogena soja zoonotskog podrijetla: teški akutni respiratorni sindrom – koronavirus (SARS-CoV) i bliskoistočni respiratorni sindrom - koronavirus (MERS-CoV) uzrokujući teške kliničke slike, odnosno fatalnu respiratornu bolest. Ipak, sekvenciranjem RNA iz uzoraka bronhoalveolarnog lavata oboljelih, znanstvenici su dokazali da novu bolest uzrokuje nikad prije viđen betakoronavirus (53).

Prvi dijagnosticirani bolesnici imali su jednu poveznicu, a to je izloženost divljim životinjama na tržnici u Wuhanu odakle je, smatra se, potekao novi soj. Premda je u Kini postojao trend pada infekcija koronavirusom, krajem veljače internacionalno se širenje ubrzalo pa je Svjetska zdravstvena organizacija 11. ožujka 2020. proglasila pandemiju. Kako bi uspostavili kontrolu širenja ove zarazne bolesti najvažnije je rano dijagnosticiranje, a zlatni je standard molekularno otkrivanje nukleinske kiseline SARS-CoV-2 iz različitih respiratornih izvora.

Simptomi koji su prevladavali u bolesnika nalik su simptomima gripe, pritom se izdvajaju: kašalj, vrućica, dispneja, umor, bol u mišićima, a poslije i znakovi upale pluća na rentgenskim snimcima (52, 53). Sve je više dokaza da su veliki problem zapravo asimptomatske osobe koje imaju istu mogućnost prijenosa infekcije kao i simptomatske osobe pa je prema tim saznanjima pronalaženje takvih prenositelja ključno za ranu prevenciju i kontrolu širenja (54).

Broj zaraženih konstantno je bio u porastu, stoga je diljem svijeta uslijedio neviđeni pritisak na bolnice i jedinice intenzivnog liječenja. Takva je situacija zahtijevala preusmjeravanje dostupnog osoblja na bolesnike s dijagnozom COVID-a koji su primljeni zbog

lošeg općeg stanja. Istovremeno, zbog popunjenih kapaciteta, trajala je depriorizacija kliničkih slučajeva koji nisu hitni, uključujući dijagnostiku i elektivnu kirurgiju. Kašnjenja u dijagnozi te odgađanja operacija u bolesnika s karcinomom stvorila su eksponencijalni rast u metastaziranju bolesti, odnosno u konačnici i veću smrtnost (55).

COVID-19 pandemija imala je vrlo jak i ozbiljan utjecaj na brojne aspekte medicinske skrbi bolesnika s kolorektalnim karcinomom, pritom misleći na dijagnozu, liječenje, a samim time i prognozu oboljelih. Istraživanja su pokazala da je koronavirus utjecao na liječenje ili praćenje 78,1% bolesnika s ovim rakom, a 22,1% njih bilo je prisiljeno izmijeniti režim liječenja. Jedna je multicentrična studija izvijestila da je od svih odgođenih bolesnika njih 26,3% zbog pogoršanja stanja na kraju hitno operirano. Onkološka društva donijela su opće smjernice za kirurško liječenje i kliničku skrb za oboljele od raka tijekom pandemije. U njima je izjavljeno da benigne kolorektalne tumore treba odgoditi, rane tumorske bolesnike podvrgnuti endoskopskoj intervenciji, a sistemsku terapiju početi provoditi s većim prioritetom nego ranije za uznapredovale stadije kolorektalnog karcinoma (ukoliko zadovoljavaju smjernice Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak) (56, 57).

Među onima koji su unatoč svemu dobili dijagnozu raka debelog crijeva za vrijeme pandemije, postojale su promjene u mogućnosti liječenja istog u odnosu na ranije. Broj je operacija pao u svrhu smanjenja rizika zaraze od COVID-a, a iako se na taj način htjelo bolesnike zaštititi i sve je bilo u skladu sa smjernicama pisanim kao odgovor na pandemiju, ipak se na neki način odstupalo od prihvaćenih standarda skrbi (58).

Uspoređujući razdoblje od veljače do lipnja 2019. i istog razdoblja 2020. godine, zaključeno je da je obavljeno 66% elektivnih operacija kolorektalnog karcinoma manje u COVID godini. Potencijalno je objašnjenje za to smanjen broj ljudi podvrgnutih fizikalnom pregledu u toku pandemije, a isto tako, brojni su se bolesnici s blagim kliničkim simptomima ostali liječiti unutar svoga prebivališta radi izbjegavanja putovanja. Također, mogući je razlog i taj što je tercijarnim bolnicama prioritet bio zbrinuti kritično oboljele bolesnike i izbjeći prekomjerni kapacitet, što bi značilo da su ograničile broj iskorištenih kreveta na odjelima.

U ispitivanim razdobljima udio se laparoskopskih operacija kolorektalnog karcinoma prije i tijekom pandemije nije bitno mijenjao, a statistički značajnih razlika u poslijeoperacijskom oporavku, komplikacijama i duljini hospitalizacije nije bilo (56).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Veoma brzo širenje COVID-19 pandemije stvorilo je brojne izazove za medicinski i kirurški zdravstveni sustav, a time i sve brojnija istraživanja o liječenju bolesnika kojima je potreban kirurški zahvat zbog kolorektalnog karcinoma tijekom pandemije.

Glavni cilj ovoga istraživanja bio je odrediti kakav je utjecaj COVID-19 pandemija imala na kirurško liječenje kolorektalnog karcinoma u Klinici za kirurgiju KBC-a Split. Proučiti odnos broja hitnih i elektivnih operacija između 2019. i 2020. godine te utvrditi razlike u broju i ishodu liječenja otvorenih i laparoskopskih operacija. Podciljevi su bili odrediti demografske karakteristike, komplikacije i duljinu hospitalizacije u bolesnika operiranih različitim tipom operacije; analizirati patohistološke osobitosti kirurških preparata s naglaskom na udaljenost tumora od resekcijskih rubova.

### **Hipoteze:**

1. Zbog COVID-19 pandemije smanjen je udio elektivnih zahvata, a povećan udio hitnih kolorektalnih kirurških zahvata.
2. Pojavnost komplikacija veća je kao i očekivano trajanje hospitalizacije u bolesnika liječenih hitnim zahvatima.
3. Bolesnici liječeni laparoskopskim načinom imaju manju stopu komplikacija i kraću hospitalizaciju od bolesnika liječenih otvorenom metodom.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Ispitanici su svi bolesnici liječeni zbog kolorektalnog karcinoma u Klinici za kirurgiju KBC-a Split, Odjel abdominalne kirurgije, u razdoblju od 1. siječnja 2019. do 31. prosinca 2020.

Kriteriji uključanja:

1. Odrasli bolesnici oba spola liječeni zbog kolorektalnog karcinoma.

Kriteriji isključenja:

1. Bolesnici koji su imali nepotpunu dokumentaciju.
2. Bolesnici kojima je patohistološkom analizom isključena dijagnoza kolorektalnog karcinoma.

### **3.2. Mjesto studije**

Istraživanje je provedeno u Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split.

### **3.3. Organizacija studije**

Provedena je retrospektivna presječna studija. Istraživanje je prema ustroju kvalitativno, a po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog, odnosno opisnog tipa.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Podatci su prikupljeni pretraživanjem pisanog protokola Klinike za kirurgiju KBC-a Split te pregledom povijesti bolesti iz arhive.



### **3.5. Etička načela**

Plan ovog istraživanja je u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08), Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964 – 2013 na koje upućuje Kodeks. Etičko povjerenstvo KBC-a Split je odobrilo istraživanje rješenjem br. 2181-147/01/06/M.S.-20-02.

### **3.6. Opis istraživanja**

Izvori podataka koji su bili potrebni za ovo istraživanje su pisani protokol Klinike za kirurgiju te arhiva povijesti bolesti. Bolesnici koji zadovoljavaju kriterije studije i čiji podaci postoje u protokolu, ali nisu nađeni u arhivi, isključeni su iz iste. U sklopu istraživanja, bolesnicima su analizirani sljedeći parametri: dob, spol, tip operacije, uzrok hitne operacije, tip elektivne operacije, postavljenje anastomoze ili stome, duljina hospitalizacije i komplikacije te patohistološki nalazi. Bolesnike koji su uključeni u ovo istraživanje podijelili smo u dvije skupine kako bismo uvidjeli utjecaj COVID-a, što nam je bio primarni cilj. Prvu skupinu činili su bolesnici operirani 2019. godine, a drugu skupinu bolesnici operirani 2020. godine. Nadalje smo ih dijelili ovisno o tome jesu li operirani odmah po dolasku na hitni kirurški prijem ili elektivno te s obzirom na ishod liječenja.

### **3.7. Statistička analiza podataka**

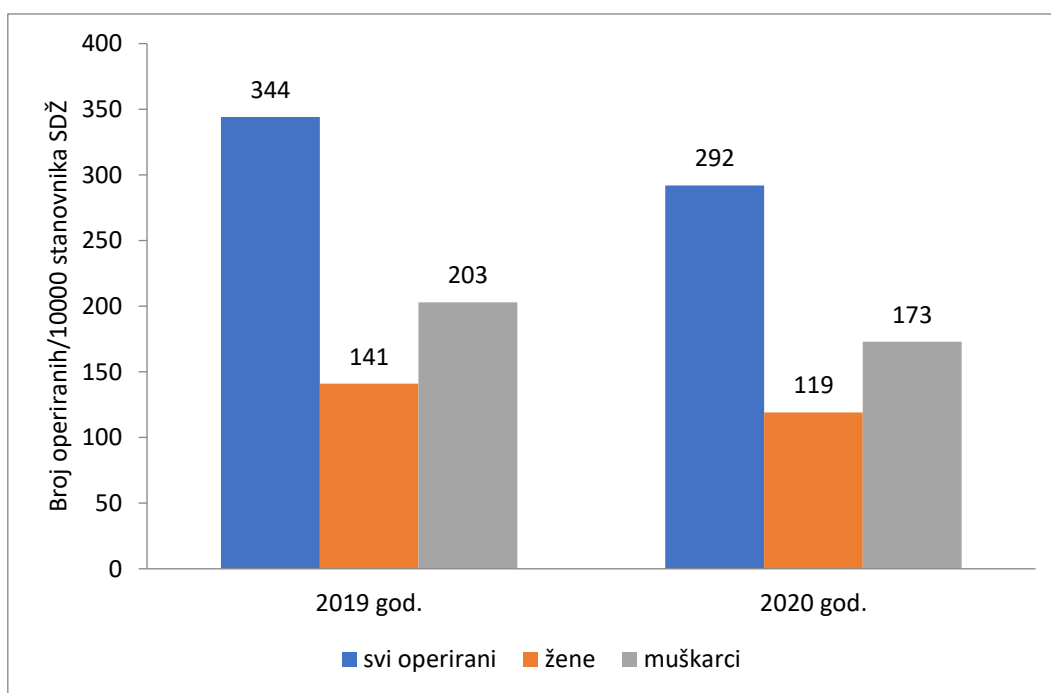
Svi su podatci statistički obrađeni te prikazani uz pomoć tablica. U analizi su korištene metode opisne i inferencijalne statistike. Za opis kategorijskih podataka korišteni su apsolutni brojevi i postotci. Za opis numeričkih podataka korišteni su medijan i interkvartilni raspon. U obradi podataka koristili smo Hi-kvadrat test, Kruskal Wallis test i Mann-Whitney test. Rezultate smo interpretirali na razini značajnosti  $P < 0,05$ . Statistička obrada napravljena je u statističkom paketu SPSS (verzija 20, IBM Corp, Armonk, NY).

## **4. REZULTATI**

Tijekom 2019. i 2020. godine u Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra (KBC-a) Split operirano je 636 ispitanika zbog kolorektalnog karcinoma. Medijan je životne dobi iznosio 70 godina (Q1-Q3: 63-79; min-maks: 27-92). Udio operiranih na 10000 stanovnika životne dobi 25-94 godine Splitsko-dalmatinske županije (SDŽ) iznosi 20 (95%CI: 18-21).

Od ukupnog broja ispitanika bilo je 260 (41%) žena medijana životne dobi 71 godina (Q1-Q3: 62-80; min-maks: 33-90) i 376 muškaraca (59%) medijana životne dobi 70 godina (Q1-Q3: 63-78; min-maks: 27-92). Između operiranih muškaraca i žena nije bilo statistički značajne razlike po dobi ( $P=0,464$ ).

Udio operiranih žena na 10000 žena Splitsko-dalmatinske županije životne dobi 25-94 godine iznosi 15 (95%CI: 14-17). Udio operiranih muškaraca na 10000 muškaraca Splitsko-dalmatinske županije životne dobi 25-94 godine iznosi 24 (95%CI: 22-27). Postoji statistički značajna razlika između udjela operiranih žena i muškaraca ( $P<0,001$ ). Slika 7 prikazuje udio operiranih ispitanika na 10000 stanovnika SDŽ ukupno i prema spolu.



**Slika 7.** Prikaz ukupnog broja operiranih ispitanika od kolorektalnog karcinoma životne dobi min-maks: 27-92 u Klinici za kirurgiju KBC-a Split na 10000 stanovnika SDŽ, broja operiranih žena na 10000 žena SDŽ, i broja operiranih muškaraca na 10000 muškaraca SDŽ.

U Tablici 3 prikazan je broj (%) operiranih od kolorektalnog karcinoma ukupno i u odnosu na godine istraživanja (2019., 2020.). Razdioba muškaraca i žena nije se statistički razlikovala u odnosu na ispitivane godine ( $P=1$ ).

U 2019. godini udio operiranih na 10000 ljudi Splitsko-dalmatinske županije za 2 je ispitanika veći nego u 2020. godini, odnosno operirano je 52 ispitanika više nego u 2020. godini ( $P=0,039$ ). Također, 2019. godine bilo je za 2,2 puta više elektivnih operacija nego hitnih. Broj elektivnih zahvata iznosio je 236 (69%), a hitnih 108 (31%). U 2020. godini za 2,4 puta više je bilo elektivnih operativnih zahvata nego hitnih. Broj elektivnih operacija iznosio je 207 (71%), a hitnih 85 (29%). Nismo dokazali statistički značajnu razliku razdiobe broja elektivnih i hitnih operacija između 2019. i 2020. godine ( $P=0,590$ ).

Tijekom 2019. godine poslije su operacije uslijedile 24 (7%) komplikacije, a u 2020. godini 23 (7,9%) komplikacije. Nema statistički značajne razlike u pojavi komplikacija između 2019. i 2020. godine ( $P=0,771$ ).

Medijan dana hospitalizacije u 2019. iznosi 10 dana (Q1-Q3: 8-13; min-maks: 2-47), a u 2020. medijan dana hospitalizacije iznosi 9 dana (Q1-Q3: 8-12; min-max 2-70). Iz navedenog je jasno da je medijan dana hospitalizacije u 2019. godini za 1 dan veći u odnosu na 2020. godinu ( $P=0,017$ ).

**Tablica 3.** Prikaz istraživanih varijabli u odnosu na godine istraživanja.

	Godina istraživanja			<i>P</i>
	2019. i 2020.	Prije COVID-19 pandemije (2019.)	Za vrijeme COVID-19 pandemije (2020.)	
Operirani u SDŽ; n	636	344	292	
Spol; n (%)				1,0*
Žene	260 (41)	141 (41)	119 (41)	
Muškarci	376 (59)	203 (59)	173 (59)	
Udio operiranih na 10000 stanovnika SDŽ (95%CI)	20 (18-21)	11 (10-12)	9 (8-10)	0,039*
Tip operacije; n (%)				0,590*
Elektivna	443 (70)	236 (69)	207 (71)	
Hitna	193 (30)	108 (31)	85 (29)	
Komplikacije; n (%)	47 (7)	24 (7)	23 (7,9)	0,771*
Dani hospitalizacije				0,017†
Medijan (Q1-Q3)	9,5 (8-12)	10 (8-13)	9 (8-12)	

\*Hi-kvadrat test; †Mann-Whitney test

Ileus je najčešći uzrok hitnih operacija u bolesnika s kolorektalnim karcinomom, stoga smo hitne operacije podijelili s obzirom na njegovu pojavnost i ostale uzroke. U Tablici 4 prikazani su uzroci hitnih operacija (ileus, ostalo). Od ukupnog broja hitno operiranih kolorektalnih karcinoma u 2019. i 2020. godini za 6,7 puta je češći ileus nego drugi uzroci. Između 2019. i 2020. godine nije bilo statistički značajne razlike prema uzrocima hitnog operativnog zahvata ( $P=0,130$ ).

**Tablica 4.** Prikaz broja (%) hitnih operacija prema uzroku ukupno i u odnosu na godinu istraživanja.

	Godina istraživanja			<i>P</i> *
	2019. i 2020.	Prije COVID-19 pandemije (2019.)	Za vrijeme COVID-19 pandemije (2020.)	
Broj hitnih operacija; n	193	108	85	
Uzrok hitnih operacija; n (%)				0,130
ileus	168 (87)	90 (83)	78 (92)	
ostalo	25 (13)	18 (17)	7 (8)	

Hi-kvadrat test

Tipovi elektivnih operacija ukupno i u odnosu na godine istraživanja prikazani su u Tablici 5. Razdioba elektivnih operacija prema tipu nije se statistički značajno razlikovala između 2019. i 2020. godine ( $P=0,147$ ).

**Tablica 5.** Prikaz broja elektivnih (%) operacija prema tipu ukupno i u odnosu na godine istraživanja.

	Godina istraživanja			<i>P</i> *
	2019. i 2020.	Prije COVID-19 pandemije (2019.)	Za vrijeme COVID-19 pandemije (2020.)	
Broj elektivnih operacija; n	443	236	207	
Tip elektivne operacije; n (%)				0,147
Laparoskopska	84 (19)	38 (16,1)	46 (22,2)	
Klasična	332 (74,9)	181 (76,7)	151 (73)	
Prijelaz iz laparoskopske u klasičnu	14 (3,2)	7 (3)	7 (3,4)	
Ostalo (incizije, ekscizije)	13 (2,9)	10 (4,2)	3 (1,4)	

Hi-kvadrat test

Iz prethodnih tablica razvidno je da je od ukupnog broja (n=636) operiranih od kolorektalnog karcinoma tijekom 2019. i 2020. godine:

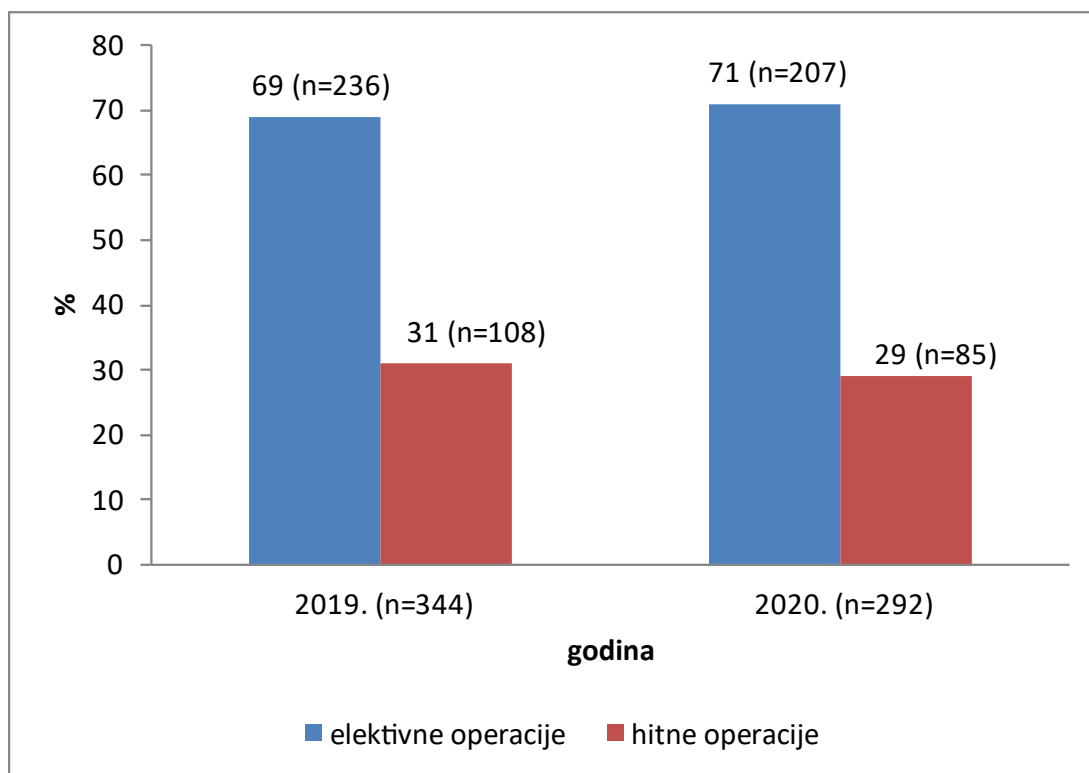
- 193 ispitanika (30%) operirano po hitnom prijemu, klasičnim tipom operacije,
- 332 ispitanika (52%) operirano elektivno, klasičnim tipom operacije,
- 84 ispitanika (13,2%) operirano elektivno, laparoskopskom metodom.

Od ukupnog broja operiranih, u 383 (60,2%) ispitanika napravljena je mehanička anastomoza, dok je u 18 (2,8%) ispitanika napravljena ručna anastomoza. U 284 (45%) ispitanika postavljene su stome. U hitnim operacijama postavljeno je 55 (28,5%) terminalnih stoma (Hartmann resekcijom) i 85 zaštitnih stoma. Elektivno su postavljene 144 stome (zaštitne ili terminalne).

U poslijeoperacijskom tijeku kod nekih su ispitanika primijećene komplikacije. Od ukupnog broja operiranih, u 47 ispitanika (7%) pojavile su se komplikacije i to:

- dehiscijencija anastomoze ili rane u 22 (46,8%) ispitanika,
- pogoršanje općeg stanja u 10 (21,3%) ispitanika,
- hemoragija i šok u 8 (17%) ispitanika,
- ileus u 4 (8,5%) ispitanika,
- kombinacija dehiscijencije anastomoze i ileusa u 3 (6,4%) ispitanika.

Na Slici 8 prikazan je broj hitnih i elektivnih operacija za 2019. i 2020. godinu u Klinici za kirurgiju KBC-a Split.



**Slika 8.** Prikaz broja (%) hitnih i elektivnih operacija u 2019. i 2020. godini u Klinici za kirurgiju KBC-a Split.

Povezanost komplikacija i duljine dana hospitalizacije s tipom operativnog zahvata prikazana je u Tablici 6. Postoji statistički značajna povezanost komplikacija sa tipom operacije ( $P=0,032$ ). Između hitne klasične i elektivne klasične nismo dokazali statistički značajnu razliku u pojavnosti komplikacija ( $P=0,527$ ). Elektivna laparoscopska operacija ima statistički značajno manji broj komplikacija nego klasične operacije. U našem je uzorku za 5 puta manji broj komplikacija kod laparoscopskih operacija nego kod hitnih klasičnih operacija i za 4 puta je manji nego kod elektivnih klasičnih zahvata.

Statističkom obradom dokazana je značajna razlika duljine hospitalizacije u odnosu na tipove operacije ( $P<0,001$ ). Najduža hospitalizacija je kod elektivnih klasičnih zahvata, ona je za 1 dan duža nego kod hitnih klasičnih zahvata ( $P<0,001$ ) i za 1 dan je duža nego kod elektivnih laparoscopskih zahvata ( $P<0,001$ ). Medijan životne dobi kod hitnih klasičnih operacija iznosio je 68 godina (Q1-Q3: 63-82; min-maks: 27-92), kod elektivnih klasičnih operacija medijan životne dobi je 71 godina (Q1-Q3: 63-78; min-maks: 33-90), a kod elektivnih laparoscopskih zahvata medijan životne dobi je 68 (Q1-Q3:62-73; min-maks: 37-87) ( $P=0,001$ ). Spearman's



rho koeficijent korelacije pokazuje slabu pozitivnu korelaciju broja dana hospitalizacije sa životnom dobi i iznosi 0,13 ( $P=0,001$ ).

**Tablica 6.** Prikaz broja (%) operiranih prema komplikacijama u odnosu na tip operativnog zahvata kao i dana hospitalizacije te medijana (Q1-Q3) u odnosu na tip operativnog zahvata.

	Tip operacije			<i>P</i>
	Hitna klasična (n=193)	Elektivna klasična (n=332)	Elektivna laparoscopska (n=84)	
Komplikacije; n (%)	19 (10)	26 (8)	2 (2)	0,032*
Dani hospitalizacije				<0,001‡
Medijan (Q1-Q3)	9 (7-12)	10 (8-14)	9 (7-11)	

\*Hi-kvadrat test; ‡Kruskal Wallis test

Patohistološki nalazi operiranih tumora iz 2019. i 2020. godine s obzirom na tip operacije opisani su u Tablici 7. Statističkom obradom podataka dokazano je da nema značajne razlike u veličini tumora grupiranih u 6 kategorija u odnosu na primjenjeni tip operativnih zahvata (hitna / elektivna) ( $P=0,504$ ), kao ni značajne razlike veličine tumora između ispitanika operiranih hitnim ili elektivnim postupkom. ( $P=0,226$ ). Razdioba tumora prema stadijima statistički se značajno razlikovala u odnosu na primjenjeni operativni zahvat ( $P<0,001$ ). Udio tumora stadija T1 kod elektivnih zahvata za 5,8 puta je veći nego udio istih u hitnim zahvatima. Udio tumora stadija T2 za 3,3 puta je veći kod elektivnih zahvata nego kod hitnih zahvata. Udio tumora stadija T3 nema statistički značajne razlike u odnosu na primjenjeni operativni zahvat. Udio tumora stadija T4 za 2,7 puta je veći u hitnim kirurškim zahvatima nego u elektivnim. Hitni i elektivni kirurški zahvati nisu se statistički razlikovali prema stupnju diferencijacije ( $P=0,601$ ). Udio pozitivnih u limfovaskularnoj invaziji kod hitnih kirurških zahvata za 1,9 puta je veći nego udio pozitivnih kod elektivnih zahvata ( $P<0,001$ ). Nije bilo značajne razlike broja odstranjenih limfnih čvorova između elektivnih i hitnih operativnih zahvata ( $P=0,148$ ).

**Tablica 7.** Prikaz patohistoloških nalaza operiranih tumora u 2019. i 2020. godini u odnosu na tip operacije.

		Tip operacije			<i>P</i>
		Ukupno	Elektivna	Hitna	
Veličina tumora (cm); n (%)	< 2	26 (5)	23 (5,9)	3 (2,2)	0,504*
	2 – 3,99	181 (34,7)	138 (35,6)	43 (32,1)	
	4 – 5,99	182 (34,9)	133 (34,3)	49 (36,6)	
	6 – 7,99	87 (16,7)	62 (16)	25 (18,7)	
	8- 9,99	28 (5,4)	20 (5,2)	8 (6)	
	≥ 10	18 (3,4)	12 (3,1)	6 (4,5)	
Veličina tumora (cm) Medijan (Q1-Q3)		4 (3-6)	4 (3-6)	4 (3-6)	0,226†
T stadij; n (%)	T1	26 (5,6)	24 (79)	2 (1,6)	<0,001*
	T2	71 (15,2)	64 (18,6)	7 (5,7)	
	T3	301 (64,5)	221 (64,1)	80 (65,6)	
	T4	69 (14,8)	36 (10,4)	33 (27)	
Stupanj diferencijacije; n (%)					0,601*
	Niski	470 (92)	351 (92)	119 (90)	
	Visoki	43 (8)	30 (8)	13 (10)	
Limfovaskularna invazija; n (%)					<0,001*
	Da	192 (36)	118 (30)	74 (55)	
	Ne	336 (64)	275 (70)	61 (45)	
Ukupno odstranjeni limfni čvorovi Medijan (Q1-Q3)		13 (9-18)	13 (9-18)	13 (9-21)	0,148†
Pozitivni limfni čvorovi Medijan (Q1-Q3)		0 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-3)	

\*Hi-kvadrat test; †Mann-Whitney test

U Tablici 8 opisane su udaljenosti pojedinih resekcijskih rubova od tumora za lokacije kolona i rektuma u odnosu na tip operacije. Udio proksimalnih rubova većih od 5 cm u elektivnim je operacijama za 1,4 puta veći nego u hitnim operacijama. Udio proksimalnih rubova manjih od 5 cm za 1,2 puta je veći kod hitnih nego kod elektivnih zahvata ( $P=0,005$ ). Razdioba distalnih rubova ( $< 5$  cm;  $\geq 5$  cm) nije se statistički značajno razlikovala između hitnih i elektivnih operacija ( $P=0,928$ ). Udio cirkumferentnih rubova manji ili jednak 3 cm u hitnim operacijama je za 1,4 puta veći nego kod elektivnih operacija, a udio cirkumferentnih rubova većih od 3 cm za 1,5 puta je veći kod elektivnih nego kod hitnih operacija. ( $P=0,002$ ). Distalnu i cirkumferentnu udaljenost rubova od tumora rektuma ne možemo uspoređivati između hitnih i elektivnih zahvata jer nedostaje podataka o istima. Možemo samo konstatirati da je za 1,7 puta više udaljenost tumora od distalnih rubova  $\geq 2$  cm nego  $< 2$  cm. Iz tablice je razvidno da je samo 5 (6%) od ukupno 85 cirkumferentnih rubova imalo rub manji od 0,1, dok ih je 94 % imalo rub veći od 0,1 cm.

**Tablica 8.** Prikaz udaljenosti proksimalnog, distalnog i cirkumferentnog ruba od tumora za lokaciju kolona i rektuma s obzirom na tip operacije.

		Tip operacije			$P^*$
		Ukupno	Elektivna	Hitna	
Proksimalni rub (cm); n (%)	$< 5$	302 (60)	182 (56)	120 (69)	0,005
	$\geq 5$	199 (40)	145 (44)	54 (31)	
Distalni rub (cm); n (%)	$< 5$	123 (32)	84 (32)	39 (33)	0,928
	$\geq 5$	261 (68)	181 (68)	80 (67)	
Cirkumferentni rub (cm); n (%)	$\leq 3$	217 (55)	136 (49)	81 (67)	0,002
	$> 3$	179 (45)	139 (51)	40 (33)	
Distalni rub (cm); n (%)	$< 2$	35 (38)	33 (37)	2	
	$\geq 2$	57 (62)	56 (63)	1	
Cirkumferentni rub (cm); n (%)	$\leq 0,1$	6 (7)	5 (6)	1	
	$> 0,1$	82 (93)	80 (94)	2	

Hi-kvadrat test; Napomena: analiza rubova ( $< 5$  cm,  $\geq 5$  cm;  $\leq 3$  cm,  $> 3$  cm) odnosi se na sve lokacije tumora kolona, dok se analiza rubova ( $< 2$  cm,  $\geq 2$  cm;  $\leq 0,1$  cm,  $> 0,1$  cm) odnosi na tumore lokacije rektuma.

## **5. RASPRAVA**

Mnoge studije proučavale su demografske karakteristike kolorektalnog raka, odnosno njegovu pojavnost s obzirom na dob i spol. Brenner i suradnici zaključili su da je incidencija ovoga karcinoma veća u muškaraca nego u žena i da se s dobi ta razlika povećava. U razvijenim zemljama medijan životne dobi u trenutku dijagnoze je 70 godina (59). Naši se rezultati podudaraju s ovom i brojnim drugim studijama koje dokazuju isto. Za razdoblje koje smo promatrali, od ukupnog broja ispitanika, 41% bile su žene, medijana životne dobi 71, a 59% je bilo muškaraca medijana životne dobi 70 godina. Postojala je statistički značajna razlika između udjela operiranih muškaraca i žena, ali značajne razlike po dobi nisu utvrđene.

Rezultati ovoga istraživanja pokazali su da je u 2019. godini, s dijagnozom kolorektalnog karcinoma, operirano 52 bolesnika više u odnosu na 2020. godinu koju smatramo COVID godinom, odnosno 344 naspram 292 bolesnika. Proučavali smo odnose s obzirom na tip operacije pa smo ispitanike podijelili u dvije skupine. Prva su skupina bili bolesnici operirani elektivno, dok je druga skupina obuhvaćala bolesnike operirane hitnim postupkom prilikom dolaska na hitni kirurški prijem. Hipotezu da će zbog COVID-19 pandemije biti povećan udio hitnih zahvata nismo uspjeli dokazati. Naime, u podacima za 2019. godinu ukupno je bilo 108 takvih zahvata, dok se u 2020. godini ta brojka smanjila i iznosila 85, suprotno našim očekivanjima. Drugi dio hipoteze o elektivnim zahvatima nismo značajno dokazali, iako ih je bilo manje u 2020. godini s obzirom na njihov broj godinu ranije. Usporedbe radi, u 2019. godini bilo je za 2,2 puta više elektivnih operacija u odnosu na hitne, dok je u 2020. godini isto bilo za 2,4 puta više elektivnih nego hitnih zahvata. Statistički značajnu razliku razdiobe broja elektivnih i hitnih operacija između ove dvije godine nismo uspjeli potvrditi. Naši se rezultati razlikuju od studije koju je objavio Jian Cui i njegovi suradnici. Oni su uspjeli dokazati da je postojao pad u broju operiranih za vrijeme pandemije, u postotku od 66%, a kao glavne razloge navode smanjenje broja fizikalnih pregleda te odgađanje putovanja iz udaljenih mjesta u kliničke bolničke centre zbog COVID-a (56). Rezultati Xu Yuna i suradnika podudaraju se s prethodno navedenom studijom te uz smanjenje broja elektivnih operacija kolorektalnog karcinoma, navode i povećanje broja hitnih operacija za 26,3%, a ponajprije zbog odgode elektivnih zahvata tijekom pandemije (57). Morris i suradnici u svojoj studiji također potvrđuju značajno smanjenje elektivnih postupaka, a sve u svrhu smanjenja rizika zaraze od COVID-a kako su nalagale smjernice pisane za vrijeme pandemije (58). Razlog koji bi mogao objasniti naše rezultate o statistički neznačajnom smanjenju udjela elektivnih operacija tijekom pandemije jest taj da bolesnici koji bi se inače odlučili na liječenje izvan svoga mjesta boravka, sada to zbog ograničenog kretanja nisu mogli učiniti te su ipak ostali na liječenju u Splitu.

Analizirajući udio hitnih zahvata u 2019. i 2020. godini dobili smo rezultat da je obavljeno njih 193 (30%). Pisano i suradnici u svojem istraživanju navode isti postotak hitnih operacija kolorektalnog karcinoma. Dokazali su da je u 80% slučajeva uzrok opstrukcija crijeva, dok se perforacija javlja u 20% slučajeva (60). U našem istraživanju rezultati se podudaraju s njihovima te je kao najčešći uzrok hitnoće u bolesnika s kolorektalnim karcinomom dokazano ileus, odnosno opstrukcija crijeva (87%), dok su peritonitis i perforacija među ostalim uzrocima i to u 25 slučajeva (13%). Od ukupnog broja hitno operiranih karcinoma u dvije promatrane godine za 6,7 puta češći je ileus nego drugi uzroci.

Različita istraživanja utvrdila su izravnu povezanost poslijeoperacijskih komplikacija s obzirom na to je li operacija obavljena elektivno ili hitno. Sjo i suradnici u svojoj su studiji dokazali da se više poslijeoperacijskih komplikacija događa nakon hitne operacije u odnosu na elektivnu. Njihovi rezultati govore da je 24% bolesnika razvilo komplikacije nakon elektivnog zahvata karcinoma debelog crijeva u odnosu na 38% bolesnika operiranih u hitnoći (61). Jestin i suradnici također su dokazali da se komplikacije češće javljaju nakon hitne operacije (15,8%) nego nakon elektivne operacije (9,8%) (62). Naše istraživanje nije potvrdilo tu tezu, odnosno uzorak nije pokazao značajnu razliku u pojavnosti komplikacija između hitne (10%) i elektivne (8%) klasične operacije. Jedan od razloga može biti taj što je u 28,5% hitnih operacija korištena Hartmann procedura resekcije tumora pri čemu se bolesnicima postavlja terminalna stoma koja izaziva puno manje komplikacija pri oporavku. Drugo objašnjenje možemo pronaći u stručnosti kirurškog kadra KBC-a Split, koji i pri hitnim zahvatima djeluje dovoljno pripremljeno.

Od ukupnog broja bolesnika (n=636), klasičnim tipom operacije (otvorenom metodom), operirano je 525 ispitanika, bilo da se radi o elektivnom ili hitnom pristupu, dok su 84 ispitanika operirana laparoskopskom metodom. 14 zahvata se započelo laparoskopski, ali se u toku operacije prešlo na otvorenu metodu, ostalih 13 operacija obuhvaćale su incizije i ekscizije. Razdioba elektivnih operacija (laparoskopske i klasične) nije se statistički značajno razlikovala između 2019. i 2020. godine. U rezultatima istraživanja dokazali smo da postoji statistički značajna povezanost komplikacija s tipom operativnog zahvata, odnosno metodom operacije. Pokazalo se da elektivna laparoskopska operacija ima statistički značajno manji broj komplikacija u odnosu na klasični tip (elektivni i hitni). U našem je uzorku za 5 puta manji broj komplikacija kod laparoskopskih nego kod hitnih klasičnih i za 4 puta manji nego kod elektivnih klasičnih zahvata. Slične rezultate dobili su Song i suradnici u svojoj metaanalizi, dokazavši da bolesnici operirani laparoskopskom metodom imaju puno manji rizik razvoja

poslijeoperacijskih komplikacija u odnosu na one operirane otvorenim tipom (63), a isto su potvrdile i prethodne studije (36).

Trajanje hospitalizacije jedna je od najvećih odrednica troška bolnice po bolesniku, stoga nije čudno što je upravo to između ostaloga, predmet brojnih istraživanja. U rezultatima nismo dokazali postavljenu hipotezu da je duži boravak u bolnici kod hitno operiranih bolesnika (medijan 9 dana) u odnosu na elektivno operirane (medijan 10 dana). Studija Jestina i sur. uspjela je to potvrditi te su u rezultatima opisali da je značajno duži boravak bolesnika operiranih u hitnoći (medijan 18 dana) uspoređujući ih sa elektivno operiranim bolesnicima (medijan 10 dana) ( $P < 0,001$ ) (62). Izuzev toga, uspjeli smo dokazati da postoji statistički značajna razlika duljine hospitalizacije s obzirom na metodu operacije. Naime, elektivna laparoskopjska operacija, osim što ima značajno manje poslijeoperacijskih komplikacija ima i statistički kraći boravak u bolnici (medijan 9 dana) u odnosu na elektivnu klasičnu operaciju koja je za 1 dan duža ( $P < 0,001$ ). Ribeiro i suradnici izračunali su da je medijan duljine ostanka u bolnici nakon laparoskopije 6.02, a nakon laparotomije 9.86 što je bila ključna razlika između ove dvije skupine, a i potvrda naših rezultata.

Medijan životne dobi kod hitnih klasičnih operacija iznosio je 68 godina, isto kao i kod elektivnih laparoskopjskih operacija, dok je kod elektivnih klasičnih operacija medijan dobi bio 71 godina. Obzirom da je i najduža hospitalizacija bila u skupini ispitanika operiranih elektivno klasičnim zahvatom, takav bismo rezultat mogli povezati sa starijom dobi u kojoj se ta skupina bolesnika nalazila. U našem istraživanju Spearman's rho koeficijent korelacije pokazao je slabu pozitivnu korelaciju broja dana hospitalizacije sa životnom dobi i iznosi 0,13 ( $P = 0,001$ ).

Rezultati koje smo dobili analizom veličine operiranih tumora nisu se pokazali statistički značajnima. S obzirom na to je li operacija bila hitna ili elektivna, medijan je iznosio 4 cm. Razdioba tumora prema stadijima statistički se značajno razlikovala u odnosu na primjenjeni operativni zahvat ( $P < 0,001$ ). Tumori stadija T1 i T2 češće su se nalazili u patohistološkom nalazu bolesnika operiranih elektivno, dok su tumori T3 stadija podjednako bili prisutni u oba tipa operacije. Ipak, T4 stadij tumora očekivano je češći u hitno operiranih bolesnika i to za 2,7 puta nego kod elektivno operiranih. Prema stupnju diferencijacije tumori se nisu statistički razlikovali u hitnim i elektivnim kirurškim zahvatima, a limfovaskularna je invazija označena prisutnom za 1,9 puta više u hitnim nego elektivnim operacijama kolorektalnog karcinoma. Ghazi i suradnici u svojem su istraživanju prikazali rezultate slične našima. Nisu uspjeli potvrditi razliku u veličini tumora između elektivne i hitne grupe, a T4 stadij tumora češće je nađen u bolesnika koji su hitno operirani, kao i limfovaskularna invazija

( $P < 0,0001$ ) (65). Nismo uspjeli dokazati statističku značajnu razliku ukupnog broja odstranjenih limfnih čvorova s obzirom na tip operacije, a medijan broja pozitivnih limfnih čvorova je iznosio 1 u hitno operiranih te 0 u elektivno operiranih bolesnika. Studija Coste i suradnika također ne pronalazi razliku (66).

Negativni reseksijski rubovi izravno su povezani s boljim ishodom liječenja. U našim rezultatima, za karcinom kolona, udio proksimalnih rubova manjih od 5 cm za 1,2 puta je veći kod hitnih operacija nego kod elektivnih, dok se razdioba distalnih rubova nije statistički razlikovala između dva tipa operacije. Isto tako, udio cirkumferencijalnih rubova manji ili jednak 3 cm u hitnim je zahvatima za 1,4 puta veći nego kod elektivno operiranih bolesnika. Za karcinom rektuma distalnu i cirkumferencijalnu udaljenost rubova od tumora teško je bilo usporediti s obzirom na manjak podataka, međutim razvidno je bilo da je samo 6% cirkumferencijalnih rubova imalo manju udaljenost od 0,1 cm ukupno gledajući hitne i elektivne operacije. Khan i suradnici u svojem istraživanju dokazuju da je u 10,4% elektivnih i 23,6% hitnih zahvata karcinoma kolona bilo infiltriranih cirkumferencijalnih rubova (67). Uzimajući u obzir navedene rezultate, vidljivo je da se u hitnim operacijama teže postiže negativni reseksijski rub, a to nam potvrđuje i prethodno navedena studija (65).

Primarno je ograničenje ove studije retrospektivno prikupljanje podataka iz protokola i arhive povijesti bolesti, čime isti mogu biti nedostatni. Moguće je ograničenje ovoga istraživanja i veličina uzorka jer se studija provela u jednom bolničkom centru. Za sigurniji uvid u utjecaj pandemije na kirurško liječenje kolorektalnog karcinoma nužno je provesti daljnja istraživanja na većem uzorku bolesnika.



## **6. ZAKLJUČCI**

1. Incidencija kolorektalnog karcinoma veća je u muškaraca nego u žena, razlike po dobi nisu potvrđene.
2. Nije dokazana statistički značajna razlika razdiobe broja elektivnih i hitnih operacija prije i za vrijeme COVID-19 pandemije.
3. Najčešći uzrok hitnih operacija u bolesnika s kolorektalnim karcinomom je ileus.
4. Elektivne operacije prema tipu nisu se statistički značajno razlikovale uspoređujući razdoblja prije i za vrijeme COVID-19 pandemije.
5. Laparoskopska operacija ima statistički značajno manji broj komplikacija u odnosu na klasičnu operaciju.
6. Duljina hospitalizacije i medijan životne dobi bolesnika veći je kod elektivnih klasičnih zahvata nego kod elektivnih laparoskopskih zahvata.
7. Dokazana je statistički značajna razlika tumora po stadiju s obzirom na primjenjeni operativni zahvat, T4 stadij tumora češći je kod hitnih nego kod elektivnih zahvata.
8. Udio proksimalnih rubova većih od 5 cm i cirkumferencijalnih rubova većih od 3 cm za karcinom kolona veći je kod elektivnih zahvata u odnosu na hitne.

## **7. LITERATURA**

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 342-9, 601-9.
2. Azzouz LL, Sharma S. Physiology, Large Intestine. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls; 2021 [citirano 27. ožujka 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507857>
3. Guyton A, Hall JE, urednici. Urednici hrvatskog izdanja: Kukulja Taradi S, Andreis I. Medicinska fiziologija. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 788-9.
4. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14:89-103.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, i sur. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374-403.
7. Matos Villalobos M. Etiology of colorectal cancer. *G E N.* 1994;48:264-72.
8. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology.* 1987;93:1009–13.
9. Stewart SL, Wike JM, Kato I, Lewis DR, Michaud F. A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998-2001. *Cancer.* 2006;107:1128–41.
10. Irby K, Anderson WF, Henson DE, Devesa SS. Emerging and widening colorectal carcinoma disparities between Blacks and Whites in the United States (1975-2002). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:792–7.
11. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22:191-7.
12. De Rosa M, Pace U, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Izzo P, i sur. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2015;34:1087–96.

13. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, i sur. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305:2304–10.
14. Ricciardiello L, Ahnen DJ, Lynch PM. Chemoprevention of hereditary colon cancers: time for new strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:352–61.
15. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:789–99.
16. O’Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:691–706.
17. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW, i sur. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1012-22.
18. Pöschl G, Seitz H K. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol*. 2004;39:155–65.
19. Ponz de Leon M, Percesepe A. Pathogenesis of colorectal cancer. *Dig Liver Dis*. 2000;32:807-21.
20. Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncol Lett*. 2018;16:9-18.
21. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 456-7.
22. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:295-308.
23. Kvesić A, Paladino J, Stanec Z, Gilja I, Vučkov Š, Brekalo Z, i sur. *Kirurgija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 168.
24. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, Ajduk M, Vukas D i sur. *Kirurgija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. str. 506, 516-7.
25. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2005;93:399-405.

26. Westcott EDA, Windsor ACJ. Can we improve the outcome of colorectal cancer by early diagnosis? *Postgraduate Medical Journal*. 2002;78:255-6.
27. Swiderska M, Choromańska B, Dąbrowska E, Konarzewska-Duchnowska E, Choromańska K, Szczurko G, i sur. The diagnostics of colorectal cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014;18:1-6.
28. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, Jensen CD, Zauber AG, Goodman M, i sur. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. *Gut*. 2018;67:291-8.
29. Tamandl D, Mang T, Ba-Ssalamah A. Imaging of colorectal cancer - the clue to individualized treatment. *Innov Surg Sci*. 2018;3:3-15.
30. Van der Paardt MP, Stoker J. Magnetic resonance colonography for screening and diagnosis of colorectal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2014;22:67–83.
31. Grassetto G, Capirci C, Marzola MC, Rampin L, Chondrogiannis S, Musto A, i sur. Colorectal cancer: prognostic role of 18F-FDG-PET/CT. *Abdom Imaging*. 2012;37:575–9.
32. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:153-73.
33. Kumar R, Lewis CR. Colon Cancer Screening. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island: StatPearls; 2021 [citirano 11. travnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559064>
34. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol*. 2017;23:5086-96.
35. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, i sur. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*. 2015;150:17-22.
36. Sheng S, Zhao T, Wang X. Comparison of robot-assisted surgery, laparoscopic-assisted surgery, and open surgery for the treatment of colorectal cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11817.

37. Ribeiro U Jr, Tayar DO, Ribeiro RA, Andrade P, Junqueira SM Jr. Laparoscopic vs open colorectal surgery: Economic and clinical outcomes in the Brazilian healthcare. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e22718.
38. Chen K, Cao G, Chen B, Wang M, Xu X, Cai W, i sur. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: A meta-analysis of classic randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies in the last 5 years. *Int J Surg*. 2017;39:1-10.
39. Morneau M, Boulanger J, Charlebois P, Latulippe JF, Lougnarath R, Thibault C, i sur. Laparoscopic versus open surgery for the treatment of colorectal cancer: a literature review and recommendations from the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. *Can J Surg*. 2013;56:297-310.
40. Perry WB, Connaughton JC. Abdominoperineal resection: how is it done and what are the results? *Clin Colon Rectal Surg*. 2007;20:213-20.
41. Hallam S, Mothe BS, Tirumulaju R. Hartmann's procedure, reversal and rate of stoma-free survival. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018;100:301-7.
42. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The american society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the treatment of colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017;60:999-1017.
43. Tang XY, Huang MX, Han SQ, Chang Y, Li ZP, Kao XM, i sur. The circumferential Resection Margin Is a Prognostic Predictor in Colon Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:927.
44. Liu Q, Luo D, Cai S, Li Q, Li X. Circumferential resection margin as a prognostic factor after rectal cancer surgery: A large population-based retrospective study. *Cancer Med*. 2018;7:3673-81.
45. Li Destri G, Maugeri A, Ramistella A, La Greca G, Conti P, Trombatore G, i sur. The prognostic impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on lymph node sampling in patients with locally advanced rectal cancer. *Updates Surg*. 2020;72:793-800.
46. Scripcariu DV, Moraru GV, Huțanu I, Filip B, Gavrilesco MM, Mușină AM, i sur. The influence of neoadjuvant treatment on the number of lymph nodes on the surgical specimen in mid and low rectal cancer - a retrospective single-centre study. *Chirurgia (Bucur)*. 2019;114:207-15.

47. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, Lindforss U. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. *World J Surg Onc.* 2013;11:133.
48. Costa G, Lorenzon L, Massa G, Frezza B, Ferri M, Fransvea P, i sur. Emergency surgery for colorectal cancer does not affect nodal harvest comparing elective procedures: a propensity score-matched analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:1453-61.
49. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, i sur. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15065.
50. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. *Klinička onkologija. 3. izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 149-50.
51. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22:191-7.
52. Islam KU, Iqbal J. An update on molecular diagnostics for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:560616.
53. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:141-54.
54. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, i sur. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54:12-6.
55. Sud A, Jones ME, Broggio J, Loveday C, Torr B, Garrett A, i sur. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Ann Oncol.* 2020;31:1065-74.
56. Cui J, Li Z, An Q, Xiao G. Impact of the COVID-19 pandemic on elective surgery for colorectal cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2021;17:1-7.
57. Xu Y, Huang ZH, Zheng CZ, Li C, Zhang YQ, Guo TA, i sur. The impact of COVID-19 pandemic on colorectal cancer patients: a single-center retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21:185.
58. Morris EJA, Goldacre R, Spata E, Mafham M, Finan PJ, Shelton J i sur. Impact of the COVID-19 pandemic on the detection and management of colorectal cancer in England: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:199 – 208.



59. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383:1490-502.
60. Pisano M, Zorcolo L, Merli C, Cimbanassi S, Poiasina E, Ceresoli M, i sur. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J Emerg Surg*. 2018;13:36.
61. Sjo OH, Larsen S, Lunde OC, Nesbakken A. Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer. *Colorectal Dis*. 2009;11:733-9.
62. Jestin P, Nilsson J, Heurgren M, Pålman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Emergency surgery for colonic cancer in a defined population. *Br J Surg*. 2005;92:94-100.
63. Song XJ, Liu ZL, Zeng R, Ye W, Liu CW. A meta-analysis of laparoscopic surgery versus conventional open surgery in the treatment of colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e15347.
64. Ribeiro U Jr, Tayar DO, Ribeiro RA, Andrade P, Junqueira SM Jr. Laparoscopic vs open colorectal surgery: Economic and clinical outcomes in the Brazilian healthcare. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e22718.
65. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, Lindfors U. Low-risk colorectal cancer study group. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. *World J Surg Oncol*. 2013;11:133.
66. Costa G, Lorenzon L, Massa G, Frezza B, Ferri M, Fransvea P, i sur. Emergency surgery for colorectal cancer does not affect nodal harvest comparing elective procedures: a propensity score-matched analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32:1453-61.
67. Khan MA, Hakeem AR, Scott N, Saunders RN. Significance of R1 resection margin in colon cancer resections in the modern era. *Colorectal Dis*. 2015;17:943-53.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovoga istraživanja bio je odrediti utjecaj COVID-19 pandemije na kirurško liječenje kolorektalnog karcinoma odnosno utvrditi razlike u broju i ishodu hitnih i elektivnih operacija te laparoskopskih i klasičnih metoda između 2019. i 2020. godine.

**Ispitanici i metode:** Ispitanici su svi bolesnici liječeni zbog kolorektalnog karcinoma u Klinici za kirurgiju, Odjel abdominalne kirurgije, u razdoblju od 1. siječnja 2019. do 31. prosinca 2020. U sklopu istraživanja, bolesnicima su analizirani sljedeći parametri: dob, spol, tip operacije, uzrok hitne operacije, tip elektivne operacije, postavljenje anastomoze ili stome, duljina hospitalizacije, komplikacije te patohistološki nalazi.

**Rezultati:** Tijekom 2019. i 2020. godine operirano je 636 bolesnika (41% žena, medijana životne dobi 71 i 59% muškaraca, medijana životne dobi 70). U 2019. operirano je 52 ispitanika više nego u 2020. godini ( $P=0,039$ ) te je bilo za 2,2 puta više elektivnih ( $n=236$ ) nego hitnih operacija ( $n=108$ ). U 2020. godini za 2,4 puta više je bilo elektivnih ( $n=207$ ) operativnih zahvata nego hitnih ( $n=85$ ), a statistički značajne razlike razdiobe broja elektivnih i hitnih operacija između dviju godina nije bilo ( $P=0,590$ ). Od ukupnog broja hitno operiranih kolorektalnih karcinoma u obje godine, ileus je uzrok u 168 slučajeva, dok su perforacija i peritonitis bili prisutni u 25 slučajeva. Najmanji broj poslijeoperacijskih komplikacija razvili su bolesnici operirani elektivno laparoskopskom metodom (2%) ( $P=0,032$ ), dok je razlika između onih operiranih elektivno klasično (8%) i hitno klasično (10%) bila minimalna ( $P=0,527$ ). Dokazana je značajna razlika duljine hospitalizacije u odnosu na tipove operacije ( $P<0,001$ ). Najduža hospitalizacija je kod elektivnih klasičnih zahvata, ona je za 1 dan duža nego kod hitnih klasičnih zahvata ( $P<0,001$ ) i za 1 dan je duža nego kod elektivnih laparoskopskih zahvata ( $P<0,001$ ).

**Zaključci:** COVID-19 pandemija tijekom 2020. godine nije utjecala na broj elektivnih i hitnih operacija kolorektalnog karcinoma u KBC-u Split u odnosu na 2019. godinu.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Impact of the COVID-19 pandemic on surgical treatment of colorectal cancer in University Hospital of Split

**Objectives:** The aim of this study was to determine the impact of the COVID-19 pandemic on the surgical treatment of colorectal cancer and to compare the differences in the number and outcome of emergency and elective surgeries, laparoscopic and classical methods between 2019 and 2020.

**Patients and methods:** All subjects were patients treated for colorectal cancer at the Clinic of Surgery, Department of Abdominal Surgery, in the period from January 1<sup>st</sup>, 2019 to December 31<sup>st</sup>, 2020. The subjects were analyzed according to the following parameters: age, sex, type of operation, cause of emergency surgery, type of elective surgery, placement of anastomosis or stoma, length of hospitalization, complications, and pathohistological findings.

**Results:** During 2019 and 2020, 636 patients were treated for colorectal cancer (41% women, median age 71 and 59% men, median age 70). In 2019, 52 more subjects were treated comparing the numbers in 2020 ( $P=0.039$ ) and there were 2.2 times more elective ( $n=236$ ) than emergency operations ( $n=108$ ). In 2020, there were 2.4 times more elective ( $n=207$ ) surgical procedures than emergency procedures ( $n=85$ ), and there were no statistically significant differences in the distribution of the number of elective and emergency operations between the two years ( $P=0.590$ ). Out of the total number of urgently operated on colorectal cancer in both years, ileus was the cause in 168 cases, while perforation and peritonitis were present in 25 cases. The lowest number of postoperative complications was developed by patients operated electively by laparoscopic method (2%) ( $P=0.032$ ), while the difference between those operated electively classically (8%) and urgently classically (10%) was minimal ( $P=0.527$ ). There was a significant difference in the length of hospitalization in relation to the types of surgery ( $P<0.001$ ). The longest hospitalization was in elective classical procedures, it was 1 day longer than in emergency classical procedures ( $P<0.001$ ) and 1 day longer than in elective laparoscopic procedures ( $P<0.001$ ).

**Conclusion:** The COVID-19 pandemic during 2020 did not affect the number of elective and emergency colorectal cancer surgeries at the University Hospital of Split compared to 2019.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OPĆI PODACI:**

**Ime i prezime:** Antonia Muslim

**Datum rođenja:** 5. kolovoza 1996.

**Mjesto rođenja:** Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Markov put 12, Split

**E-mail:** antoniamuslim555@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

2003. – 2011. – Osnovna škola „Ravne njive“ u Splitu

2011. – 2015. – IV gimnazija „Marko Marulić“ u Splitu

2015. – 2021. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

**ZNANJA I VJEŠTINE:**

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno korištenje engleskog jezika

Poznavanje talijanskog jezika