

# Prevalencija i značajke kolorektalnog karcinoma u KBC-u Split u razdoblju od 2013. do 2015. godine

---

**Lišnić, Viktoria**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*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:171:392705>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Viktorija Lišnić**

**PREVALENCIJA I ZNAČAJKE KOLOREKTALNOG KARCINOMA  
U KBC-u SPLIT U RAZDOBLJU OD 2013. DO 2015. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2015./2016.**

**Mentor: prof. dr. sc. Miroslav Šimunić**

**Split, srpanj 2016.**

## Sadržaj

1.UVOD	
1.1. OSNOVNE ČINJENICE.....	2
1.2.PATOGENEZA.....	3
1.3.STADIJI BOLESTI / KLASIFIKACIJA.....	4
1.4.EPIDEMIOLOGIJA.....	5
1.5. ETIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA.....	7
1.5.1. BIHEVIORALNI RIZIČNI ČIMBENICI.....	7
1.5.2.GENETSKI RIZIČNI ČIMBENICI.....	9
1.6.DIJAGNOZA.....	11
1.6.1.KLINIČKE MANIFESTACIJE.....	11
1.6.2.DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI.....	12
1.6.3. PREVENCIJA (SCREENING).....	13
1.7. LIJEČENJE.....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	16
3. MATERIJAL I METODE.....	18
4. REZULTATI.....	20
5. RASPRAVA.....	30
6. ZAKLJUČCI.....	35
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	37
8. SAŽETAK.....	46
9. SUMMARY.....	48
10. ŽIVOTOPIS.....	50

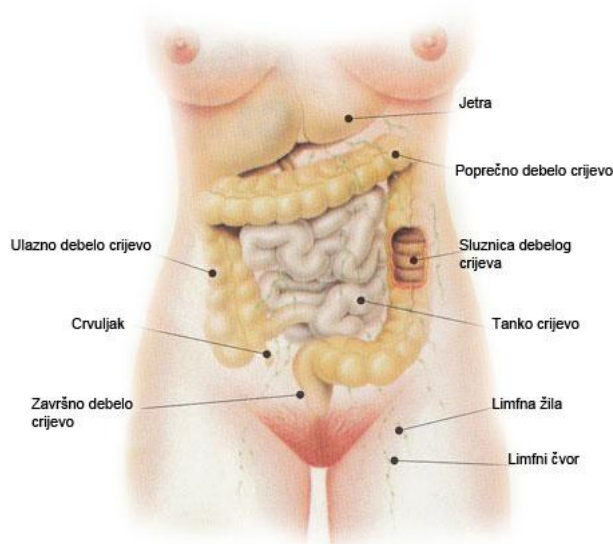
*Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Miroslavu Šimuniću na savjetovanju, strpljenju i vođenju pri izradi ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se i svojoj obitelji na potpori, osloncu i pomoći kroz ovih šest godina mog studiranja. Od srca vam hvala!*



## **1. UVOD**

## 1.1. OSNOVNE ČINJENICE

Kolorektalni karcinom se razvija u debelom crijevu ili rektumu (Slika 1). Debelo crijevo je mišićna cijev, dužine oko 1,5 m i čini jednu petinu ukupne dužine crijeva. Debelo crijevo ima nekoliko dijelova koji su određeni anatomskim položajem. Počinje spojem tankog i debelog crijeva smještenim u donjem desnom dijelu trbušne šupljine, neposredno uz slijepo crijevo i naziva se cekum. Slijedi uzlazno debelo crijevo, koje seže do jetre, gdje zavija u poprečno debelo crijevo sve do slezene u gornjem lijevom dijelu trbušne šupljine, gdje skreće prema dolje i prelazi u silazno debelo crijevo. U nastavku, u donjem lijevom dijelu trbušne šupljine, smještena je sigma, vrlo pokretan i izvijugan dio debelog crijeva, koji se nastavlja u završni dio (ravno crijevo, rektum) dužine 30-ak centimetara, a koje završava analnim otvorom. Ulazno i poprečno crijevo se kolektivno svrstavaju pod proksimalni kolon, dok debelo crijevo i sigma spadaju u distalni kolon.<sup>(1)</sup> Kolorektalni karcinomi imaju različite karakteristike ovisno o njihovoj lokalizaciji.<sup>(2)</sup> Na primjer, tumori u proksimalnom (desnom) kolonu su češći kod žena i starijih pacijenata, dok distalni (ljevostrani) tumori su češći kod muškaraca i mlađih pacijenata.<sup>(3,4)</sup>



Slika 1. Anatomski odnosi u trbuhu (izvor: <http://hlpr.hr/rak/vijest/rak-debelog-crijeva>).

Kolorektalni karcinom razvija se sporo, tijekom 10-20 godina.<sup>(5)</sup> Većina počinje kao ne-kancerozna izraslina, odnosno polip.<sup>(6)</sup> Najčešća vrsta polipa je adenomatozni polip ili adenom. Adenomi izrastaju iz žljezdanih stanica, koje produciraju sluz važnu za lubrikaciju crijeva.

U jedne trećine do jedne polovine opće populacije će se prema procjenama konačno razviti jedan ili više adenoma.<sup>(7,8)</sup> Iako svi adenomi imaju sposobnost za malignu alteraciju, smatra se da manje od 10% njih napreduje u invazivni karcinom.<sup>(9,10)</sup> Vjerojatnost da se adenom razvije u karcinom raste s njegovom veličinom.<sup>(11)</sup> Karcinom koji se razvija iz žljezdanih stanica zove se adenokarcinom. Većina kolorektalnih karcinoma (oko 96%) su adenokarcinomi.<sup>(12)</sup>

## 1.2. PATOGENEZA

Nastanak kolorektalnog karcinoma jest dugogodišnji, postupan proces u kojem su identificirane tri glavne faze: inicijacija, promocija i progresija. Postoje nedvosmisleni dokazi da stabilne alternacije strukture ili sekvence DNA (mutacije) predstavljaju inicijalni događaj, nakon kojeg slijedi nekontrolirana ekspanzija neoplastičnih klonova što karakterizira tumorski rast.<sup>(13)</sup> Većina kolorektalnih karcinoma nastaje iz preegzistirajućih adenomatoznih polipa, i to je veća mogućnost maligne alternacije kod multiplih i adenoma većih od 1 cm, zatim onih tubulovilozne i vilozne građe i onih sa srednje teškom i teškom displazijom.<sup>(14)</sup> Taj se proces naziva „adenom-karcinom sekvenca“.<sup>(15)</sup>

Nekoliko razreda gena jest identificirano kao onkogeni, tumorsupresorski geni i „mutator“ geni, čija je alternacija važna kako u inicijaciji tako i u promociji i progresiji tumora. Iz toga proizlazi da je kolorektalni karcinom rezultat serije genetskih promjena koje vode ka progresivnom i ireverzibilnom gubitku normalne kontrole staničnog rasta i diferencijacije. Postojeći dokazi podržavaju hipotezu da postoji nekoliko molekularnih putova prelaska normalne mukoze u kolorektalni karcinom, što objašnjava postojanje intestinalnih tumora različitih bioloških osobina, a ujedno bi moglo predstavljati specifične mete za prevenciju i liječenje. Dobro definirani molekularni putovi su identificirani za:

- A) sporadični kolorektalni karcinom („Loss of heterozygosity“)
- B) familijarnu adenomatoznu polipozu i vezane polipoidne sindrome
- C) hereditarni ne-polipozni kolorektalni karcinom („mutator“geni/ mikrosatelitna nestabilnost)
- D) karcinome koji se razvijaju u bolesnika sa upalnim bolestima crijeva
- E) familijarni kolorektalni karcinom.



Postoje snažni dokazi koji sugeriraju postojanje nekoliko bioloških putova koji vode ka istoj fenotipskoj ekspresiji (vrijedi i za kolorektalni karcinom), ali vjerojatno postoje dodatni putovi koji su predmet novih istraživanja. Praktična implikacija ovakvih istraživanja je mogućnost više različitih i učinkovitijih preventivnih i kurativnih pristupa.

### 1.3 STADIJI BOLESTI / KLASIFIKACIJA

Stupanj proširenosti tumora u trenutku postavljanja dijagnoze esencijalan je za odabir terapije i za prognozu, odnosno preživljavanje bolesnika. Klinička istraživanja o učinkovitosti pojedinih terapijskih postupaka su nemoguća ukoliko se uniformno ne klasificira svaki od stadija ove bolesti. I planiranje liječenja takvih bolesnika je nemoguće bez klasificiranja bolesti ovisno o invaziji stjenke crijeva i prisutnosti metastaza u limfnim čvorovima i udaljenim organima.<sup>(1)</sup> Limfogeno i hematogeno širenje tumora malokad nastaje prije prodora kroz mišićnicu sluznice (*muscularis mucosae*). Upravo stoga je prognoza bolesti usko vezana uz dubinu prodora tumora kroz stijenku crijeva, zahvaćenost perifernih limfnih čvorova te odsutnost ili prisutnost udaljenih metastaza.<sup>(16)</sup> Postoji više sistema koji se koriste za stupnjevanje kolorektalnih karcinoma.<sup>(1)</sup> Najvažniji od njih su TNM, Dukes ili Aster-Collerov sustav. Najčešće se stupanj širenja ocjenjuje po Dukesu. Stupanj A označava širenje karcinoma ispod sluznice debelog crijeva, stupanj B se dijeli na B1, što znači da je zahvaćen mišićni sloj sluznice, i na B2, kada se karcinom širi na vanjski sloj stjenke debelog crijeva. Stupanj C označava zahvaćenost okolnih limfnih čvorova tumorom, i to C1 ako su zahvaćena samo 4 limfna čvora te C2 ako je zahvaćeno više od 4 limfnih čvorova. Stupanj D upućuje na postojanje udaljenih metastaza<sup>(17)</sup>. Ako je prisutan Dukes A 99% bolesnika preživi 5 godina, kod Dukes B 85%, kod C 67%, a kod D samo 14%.

Da bi se spriječile različite metode klasificiranja bolesti uveden je standardni T (tumor), N (limfni čvorovi), M (metastaze) staging sistem po preporuci American Joint Committee on Cancer (AJCC) i International Union Against Cancer (UICC). Praktično je uveden posebni internacionalni jezik za sve discipline koje se bave kolorektalnim karcinomom (interna medicina, kirurgija, patologija, onkologija i sl.)<sup>(18)</sup> Iako se sistem stalno dopunjuje, osnovne postavke su iste već 20 godina, a ujedinjuju klinički i patološki pristup. Sistem je posebno prilagođen preoperativnoj pripremi i stoga mnogo bolji od primarno patološke Dukesove klasifikacije. Dok se patološka TNM klasifikacija radi analizirajući kirurški odstranjeno crijevo,

limfne čvorove i bioptate pojedinih organa, klinička je bazirana na različitim dijagnostičkim tehnikama, počevši od fizikalnog pregleda, endoskopskih, i radioloških metoda, punkcija i biopsija te kirurških eksploracija. Jednom napravljeni klinički staging ostaje kao informacija bez obzira da li je kasnija patološka TNM klasifikacija drugačija.

U TNM klasifikaciji **T** označava stupanj zahvaćenosti stjenke crijeva:

**T<sub>x</sub>**: ne zna se stupanj invazije stjenke crijeva;

**T<sub>is</sub>**: in situ (ograničen na mukoza);

**T<sub>1</sub>**: zahvaćene su mukoza i submukoza;

**T<sub>2</sub>**: zahvaćen i mišićni sloj;

**T<sub>3</sub>**: proširen ina subserozu, ali bez invazije seroze i okoline;

**T<sub>4</sub>**: rak zahvaća cijelu stjenku i okolno tkivo.

Istovremeno **N** pokazuje eventualnu zahvaćenost limfnih čvorova u blizini tumora:

**N<sub>x</sub>**: ne zna se stupanj invazije limfnih čvorova;

**N<sub>0</sub>**: nisu zahvaćeni;

**N<sub>1</sub>**: tumorske stanice nađene u 1 do 3 limfna čvora;

**N<sub>2</sub>**: tumorske stanice nađene u više od 4 limfna čvora;

**M** kategorija pokazuje zahvaćenost jetre, pluća ili udaljenih limfnih čvorova:

**M<sub>x</sub>**: nije poznato da li postoje metastaze;

**M<sub>0</sub>**: nisu viđene;

**M<sub>1</sub>**: metastaze postoje.

## 1.4. EPIDEMIOLOGIJA

Incidencija i mortalitet od kolorektalnog karcinoma su u porastu u gotovo cijelom svijetu. Kolorektalni karcinom jest treći najčešći maligni tumor u svijetu, s gotovo 1,4 milijuna novih slučajeva i gotovo 694,000 smrtnih slučajeva u 2012. godini.<sup>(19)</sup>

U Europi se po incidenciji KRK nalazi na trećem mjestu, iza raka prostate i pluća, a kod žena na drugom mjestu, iza raka dojke.<sup>(20)</sup> Ista situacija je i u Hrvatskoj; u muškaraca je treći najčešći karcinom (67/100.000 stanovnika), a drugi kod žena (37/100.000 stanovnika).<sup>(20)</sup> Globalno, incidencija varira ovisno o pojedinim državama; prema podacima iz Globocan baze iz 2012.godine, najveću incidenciju imaju Australija, Novi Zeland, Europa i Sjeverna Amerika, dok najniža incidencija je u Africi i južnoj/centralnoj Aziji.<sup>(21)</sup> Ova geografska raspodjela može se pripisati genetski determiniranoj osjetljivosti, te razlikama u prehrani i okolišnim čimbenicima. Što se tiče europskim zemalja, najveći porast je zabilježen u srednjeeuropskim zemljama: Slovačkoj (92/100.000 stanovnika), Mađarskoj (87) i Češkoj (81) u muškaraca, a kod

žena u Norveškoj (54), Danskoj (53) i Nizozemskoj (50), dok je najniža stopa rasta u balkanskim zemljama; BiH (30 u muškaraca, 19 u žena), Grčkoj (25,17) i Albaniji (13,11). Geografski paterni mortaliteta prate incidenciju, s iznimkom nekih država s visokim mortalitetom unatoč relativno niskoj incidenciji (Moldavija, Rusija, Poljska, Litva).<sup>(20)</sup>

### **Promjene tijekom godina**

U SAD-u incidencija se povećala od 1975. do sredine 1980-ih, ali od tada i incidencija i mortalitet se polagano, ali sigurno smanjuju.<sup>(22)</sup> Smanjenje stope je ubrzano zadnjih par godina (od 2008. do 2010. smanjenje od čak 4% i kod muškaraca i kod žena).<sup>(23)</sup> Taj značajni pad tokom prošlog desetljeća se može pripisati detekciji i uklanjanju prekanceroznih polipa kao rezultat programa probira.<sup>(24)</sup> U SAD-u se prosječno dijagnosticira 130.000 novih slučajeva godišnje, od kojih 95.000 u debelom crijevu, a ostali u rektumu.<sup>(25)</sup> Oko 49.190 Amerikanaca godišnje umre od KRK, što čini 8% smrti uzrokovane karcinomom. Trendovi u incidenciji KRK također variraju ovisno o dobi. Stopa incidencije pada kod odraslih u dobi od 50 godina i starijih, ali raste kod mlađih od 50. Taj rast je u skladu s porastom broja tumora u distalnom kolonu i rektumu.<sup>(26)</sup> Razlozi za te trendove su nepoznati, no moguće da reflektiraju porast nepovoljnih prehrambenih navika i pretilosti kod djece i mlađih osoba.<sup>(27)</sup>

U Europi je pak zabilježen porast incidencije; istraživanje u Velikoj Britaniji je pokazalo porast od 14% od kasnih 1970-ih, s tim da je veći porast zabilježen u muškaraca negoli u žena. Tijekom zadnjeg desetljeća u UK (između 2002.-2004. i 2011.-2013.), incidencija KRK je porasla za 5% kod muškaraca i žena. Incidencija KRK vjerojatno reflektira promjenu u prevalenciji rizičnih faktora, a bitnu ulogu ima i početak screening programa sredinom 2000-tih. Porast incidencije je zabilježen kod svih dobnih skupina; najveći porast je u dobi od 60 do 69 godina.<sup>(28)</sup>

## 1.5. ETIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA

Genetičke, eksperimentalne i epidemiološke studije dovode do zaključka da je za nastanak KRK odgovorna složena interreakcija između nasljedne sklonosti i vanjskih činilaca. Postoje brojni poznati čimbenici koji povećavaju ili smanjuju rizik za nastanak KRK. Na neke od njih možemo utjecati, dok na neke ne. Nepromjenjivi čimbenici rizika uključuju osobnu ili obiteljsku anamnezu opterećenu s KRK i adenomatoznim polipima, te postojanje kronične upalne bolesti crijeva. Stoga je osobama s tim stanjima zbog povećanog rizika preporučen početak screeninga u ranijoj dobi. Epidemiološke studije su također identificirale brojne potencijalno modifikabilne čimbenike koji uključuju tjelesnu neaktivnost, veliku konzumaciju crvenog/ procesuiranog mesa, pušenje i pretjeranu konzumaciju alkohola.<sup>(29)</sup>

### 1.5.1. Bihevioralni čimbenici rizika

#### Fizička neaktivnost

Jedno od najkonzistentnijih bihevioralnih čimbenika povezanih s rizikom za KRK jest fizička aktivnost. Istraživanja su pokazala da fizički aktivne osobe imaju 25% manje rizika za nastanak KRK.<sup>(30)</sup> Isto tako, pacijenti s KRK koji su manje fizički aktivni imaju veći rizik od smrti zbog KRK nego oni koji su aktivniji.<sup>(31)</sup> Dodatno, epidemiološke studije su pokazale:

- što su ljudi fizički aktivniji, to je niži rizik za nastanak KRK;
- i rekreacijska i profesionalna tjelesna aktivnost smanjuje rizik;<sup>(32)</sup>
- ljudi sa sedentarnim načinom života smanjuju rizik za razvoj bolesti ako se aktiviraju.<sup>(33)</sup>

Na temelju tih podataka, ali i zbog drugih brojnih koristi od regularne fizičke aktivnosti, ACS (American Cancer Society) savjetuje barem 150 minuta tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta ili 75 minuta intenzivnije tjelesne aktivnosti tjedno (ili kombinaciju istih).<sup>(34)</sup>

#### Prehrana

Geografske razlike u stopi KRK i promjene u rizičnim faktorima kod imigrantskih populacija upućuju na to da prehrana i način života uvelike utječu na pojavu KRK. Premda se još uvijek akumuliraju saznanja o ulozi specifičnih nutritijenata kod nastanka KRK, sadašnji dokazi upućuju na sljedeće:

a) Zahvaljujući brojnim istraživanjima na životinjama i ljudima o potencijalnim uzrocima nastanka KRK nedvojbeno je dokazana veća učestalost bolesti u ljudi čija je prehrana bogata zasićenim mastima životinjskog porijekla i u ljudi koji uzimaju više crvenog mesa nego bijelog mesa i ribe. Veći sadržaj masti uzrokuje stvaranje karcinogenih slobodnih radikala u crijevima, a povećava i udio anaeroba u crijevnoj mikroflori koji žučne kiseline metaboliziraju do karcinogene litokolne kiseline. Povećana količina vlakana u hrani i fizička aktivnost ubrzavaju pražnjenje crijeva i smanjuje vrijeme kontakta karcinogena sa sluznicom crijeva.<sup>(35)</sup>

Tradicionalno manji postotak oboljelih u Dalmaciji sada više nije statistička činjenica jer su se prehrabene navike u primorju promijenile i postale slične navikama u kontinentalnim dijelovima Hrvatske.

b) Unos dijetalnih vlakana i cjelovitih žitarica je povezan sa smanjenim rizikom od KRK.<sup>(36)</sup> Preciznije, 10 grama vlakana dnevno umanje rizik za 10%.

c) Umjerena konzumacija voća i povrća ima lagano protektivno djelovanje protiv nastanka karcinoma kolona (ali ne i rektuma); čini se da konzumacija u velikim količinama dodatno pojačava taj učinak.<sup>(37,38)</sup>

d) Povećana konzumacija mliječnih proizvoda i kalcija smanjuje rizik razvoja KRK<sup>(39)</sup>; više razine vitamina D u krvi su također povezane s nižim rizikom.<sup>(40)</sup>

### Pretilost

Pretilost povećava rizika za KRK kao samostalan čimbenik rizika, neovisno o tjelesnoj aktivnosti.<sup>(40)</sup> Abdominalna pretilost (opseg struka) se smatra važnijim čimbenikom rizika negoli općenito povišena tjelesna težina i u muškaraca i u žena.<sup>(41,42)</sup>

### Pušenje

Prema novim podacima čini se da je povezanost pušenja i karcinoma veća za rektalni nego karcinom kolona i to posebno za neke molekularne podtipove KRK.<sup>(43-46)</sup> Smatra se da ranije studije nisu uspjele detektirati tu povezanost zbog prilično dugog perioda latencije- barem 3 do 4 desetljeća između eksponiranosti duhanskom dimu i dijagnoze KRK.

## Alkohol

KRK je povezan sa umjerenim do teškom konzumacijom alkohola.<sup>(47,48)</sup> Osobe koje tijekom života prosječno popiju 2 do 4 alkoholna pića dnevno imaju 23% veći rizik nego osobe koje popiju manje od jednog pića dnevno.<sup>(48)</sup>

## Lijekovi

Postoje opsežni dokazi da dugotrajna, regularna upotreba aspirina i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova smanjuje rizik za KRK.<sup>(49-52)</sup> Osim toga, dokazano je da žene u postmenopauzi koje koriste hormone imaju nižu učestalost KRK;<sup>(53,54)</sup> što je uporaba dugotrajnija, smanjenje rizika je veće. Međutim, 3 godine nakon prestanka uzimanja hormona, rizik se izjednačuje s onim kod žena koje nisu koristile hormone.<sup>(55,56)</sup> Oralni kontraceptivi također blago smanjuju rizik.<sup>(57)</sup> Najnovije studije pokazuju da bi oralni bisfosfonati, koji se korišteni u prevenciji/ liječenju osteoporoze, mogli biti povezani sa smanjenjem rizika.<sup>(58)</sup>

### **1.5.2. Genetski čimbenici rizika**

#### Hereditarni sindromi i obiteljska anamneza

Osobe koje u obitelji (roditelji, braća/sestre) imaju KRK, imaju dva do tri puta veći rizik razvoja bolesti u usporedbi s osobama bez opterećene obiteljske anamneze. Ako je rodbini dijagnosticiran tumor u mlađoj dobi ili je pogođeno više osoba u obitelji, rizik je 3 do 6 puta veći nego u općoj populaciji.<sup>(59,60)</sup> Oko 20% svih bolesnika ima nekoga iz bliže rodbine s također dijagnosticiranim KRK.<sup>(61)</sup> Obiteljska anamneza KRK je povezana s boljim preživljavanjem, možda zbog osviještenosti i ranije detekcije.<sup>(62)</sup>

Oko 5% pacijenata sa KRK ima dobro definirane genetske sindrome koji uzrokuju bolest. Najčešći je Lynchov sindrom (poznat i kao hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom). Prosječno 1 od 35 pacijenata s KRK ima Lynchov sindrom.<sup>(63)</sup> Iako su osobe s tim sindromom predisponirane za nastanak različitih tipova tumora (npr. endometrija, želudca, ovarija), najveći rizik imaju za nastanak KRK.<sup>(64,65)</sup> Medijan dobi prilikom dijagnosticiranja karcinoma u tih osoba je 42 kod muškaraca i 47 kod žena, u usporedbi sa 67 kod muškaraca i 71 kod žena u općoj populaciji.<sup>(64)</sup> Nedavna randomizirana klinička istraživanja su pokazala 63%

manju učestalost KRK kod bolesnika s Lynchovim sindromom koji su svakodnevno uzimali Aspirin (600 mg).<sup>(66)</sup> Familijarna adenomatozna polipoza (FAP) je drugi najčešći predisponirajući sindrom. Karakteriziran je razvojem nekoliko stotina do tisuća kolorektalnih polipa u pogođenih pojedinaca.<sup>(67)</sup> Bez intervencije, rizik za pojavu KRK doseže 100% do dobi od 40 godina.<sup>(68)</sup>

### Osobna anamneza

Osobe sa osobnom anamnezom KRK imaju veći rizik za razvoj subsekventnog karcinoma kolona ili rektuma. Mlađa dob prilikom dijagnosticiranja povezana je s višim rizikom.<sup>(69)</sup> Rizik varira ovisno i o anatomskoj lokaciji primarnog tumora.<sup>(70)</sup> Adenomatozni polipi također povećavaju rizik za KRK; posebice ako su polipi veći ili ih je više.<sup>(14)</sup> Osim polipa, postoje i druge nemaligne bolesti crijeva koje su sklone naknadnoj malignoj alteraciji, prije svega su to kronične upalne bolesti crijeva (ulcerozni kolitis i Crohnova bolest). Rizik nastanka KRK povećava se proporcionalno trajanju upalne bolesti crijeva, od otprilike 3% u prvoj dekadi do 20% u drugoj dekadi i do >30% u trećoj dekadi bolesti.<sup>(71)</sup>

Mnoge studije su pokazale da dijabetičari imaju povećan rizik za KRK.<sup>(72-73)</sup> Iako dijabetes tipa 2 i KRK dijele slične čimbenike rizika, uključujući pretilost i sedentarni način života, povezanost između te dvije bolesti ostaje čak i kad se isključe fizička (ne)aktivnost, indeks tjelesne mase i opseg struka.<sup>(74)</sup> Istraživanja indiciraju da neki antidijabetički lijekovi neovisno utječu na KRK rizik.<sup>(75)</sup> Općenito, pacijenti s KRK koji imaju i dijabetes, imaju nešto manje šanse za preživljavanje u usporedbi s oboljelima od KRK bez dijabetesa.<sup>(76)</sup>

## 1.6. DIJAGNOZA

### 1.6.1. Kliničke manifestacije

Rani KRK ne daje simptome (važnost preventivnih screening programa!).<sup>(77)</sup> Bolesnik može biti bez simptoma i do 5 godina, a najčešće se otkriva nakon 1-2 godine. Bolesnici najčešće primijete proljev ili druge promjene u načinu pražnjenja stolice koje traju 10 dana ili više, krv u stolici, neobjašnjivu anemiju, bolove i osjetljivost u donjem dijelu trbuha, gubitak težine i napuhanost trbuha. U ranim fazama KRK tegobe su nespecifične i mogu se pripisati žučnom mjehuru, peptičkom ulkusu, hemoroidima ili drugim benignim poremećajima. Simptomi uvelike ovise o anatomskoj lokalizaciji tumora jer o njoj ovisi opstrukcija pasaže crijeva i prvi simptomi bolesti.<sup>(16)</sup> U 55% bolesnika tumor je lokaliziran u rektumu i sigmoidnom kolonu, u 25% bolesnika u cekumu, 15% ih ima tumor u transverzalnom kolonu, a tek 5% u silaznom debelom crijevu. U slučaju procesa u cekoascendensu čak ni veliki tumori ne moraju uzrokovati opstruktivne smetnje jer je stolica u ovom području relativno tekuća, a lumen širi nego u ostalim dijelovima crijeva. Bolovi su kontinuirani, slabijeg intenziteta i nespecifične lokalizacije, za razliku od grčevitih bolova uzrokovanih opstruktivnim lezijama na lijevoj strani. Opstrukcijom Bauchinijeve valvule nastaje karakteristični ileus tankog crijeva. Tumori ascendentnog kolona gotovo u pravilu ulceriraju što dovodi do postupnoga kroničnoga gubitka krvi i anemije, iako se vrlo rijetko makroskopski nađe diskoloracija stolice (boje trule višnje). Bolesnici se češće prezentiraju simptomima anemije: slabošću, palpitacijama, anginoznim bolima u starijoj dobi, a u laboratorijskim nalazima nađe se hipokromna, mikrocitna anemija s nedostatkom željeza. S obzirom na to da tumor obično krvari povremeno, testovi na okultno krvarenje mogu biti negativni odnosno nepouzdana. Stoga je nužno svim odraslim osobama s hipokromnom/mikrocitnom anemijom učiniti kolonoskopiju do cekuma (osim mladim ženama koje imaju menstrualni ciklus). U poprečnom kolonu zbog resorpcije vode, stolica postaje kompaktnija, a lumen uži, tumor obično prstenasto zahvaća stjenku crijeva pa su vodeći simptomi opstruktivne prirode- grčevite boli nakon jela, meteorizam crijeva, izmjena zatvora i proljeva, a u konačnici se može razviti i ileus pa i perforacija crijeva. Za karcinom rektuma su karakteristični krvarenje, osjećaj nepotpunog pražnjenja stolice, grčevi i lažni nagoni na pražnjenje stolice (tenezmi). Krv u stolici (hematokezija) je to svjetlija što je tumor bliži anusu. Simptomi anemije nisu uobičajeni jer se većina bolesnika javlja liječniku nakon što primijeti krv



u stolici, no treba naglasiti da veoma često bolesnici, pa i liječnici lakonski „okrivljuju,, hemoroide za krvarenje. Ukoliko je tumor metastazirao u jetru, pluća ili druge organe javljaju se dodatni, za te organe karakteristični simptomi, kao što su žutica, kašalj, iskašljavanje krvi i slično.

### **1.6.2. Dijagnostički postupci**

Treba razlikovati dijagnostičku proceduru kod preventivnih pregleda rizičnih skupina, od pregleda bolesnika kod kojih se na osnovu simptoma već sumnja na KRK. Iako se protokoli o tome kako otkriti karcinom debelog crijeva u asimptomatskoj ili ranoj simptomatskoj fazi razlikuju ovisno o ekonomskim mogućnostima zemlje u kojoj se provode, preporuča se da se jednom godišnje napravi test na okultno krvarenje u stolici i digitorektalni pregled, a svakih 3-5 godina kolonoskopija.<sup>(78)</sup> Idealno bi bilo napraviti ih svakome, ali se upravo iz ekonomskih razloga i u najrazvijenijim zemljama rade samo rizičnim skupinama (stariji od 50 godina, dugogodišnji ulcerozni kolitis, prethodno dijagnosticiran KRK, familijarne polipoze). Test na skriveno, nevidljivo krvarenje izvodi se tri dana i zbog mogućih lažno negativnih rezultata ga treba rabiti kao screening metodu, ali ga u slučaju dvojbjenih rezultata svakako treba nadopuniti specifičnijim metodama. U dijagnostici manifestne bolesti u svakodnevnoj kliničkoj praksi „zlatni standard“ je kolonoskopija.<sup>(16)</sup> Kolonoskopija je mnogo osjetljivija od irigografije jer se histološki mogu testirati sumnjive promjene sluznice koje još uvijek ne strše u lumen, što je posebno važno kod ulceroznog kolitisa, gdje i displazija većeg stupnja može biti razlog za proktokolektomiju. Kolonoskopski se u većini slučajeva može pregledati cijelo debelo crijevo, te je moguće i uzimanje bioptičkih uzoraka i time postavljanja patohistološke dijagnoze. Osim toga ova metoda daje mogućnost endoskopskog uklanjanja mogućih pridruženih adenoma koji se nađu u gotovo 50% slučajeva bolesnika s KRK. Ovdje je vrlo važno napomenuti da je to metoda koja zahtijeva opremu, prostor, vrijeme i educirani kadar, stoga nekritično slanje na kolonoskopiju onemogućava pregled onima kojima je neophodan! Ultrazvučni pregled može otkriti metastaze u jetri, a rendgenska slika pluća otkriva metastaze u plućima.<sup>(79)</sup> Pregled trbuha kompjutoriziranom tomografijom (CT) daje dodatne informacije, kao što su povećanje limfnih čvorova, širenje u okolne i udaljene organe. Novije dijagnostičke metode su virtualna kolonoskopija (kompjutoriziranom tomografijom se simulira pogled na lumen crijeva) i kapsula s mikrokamerom koju bolesnik proguta, a naknadno se analizira snimljeni materijal. Virtualna

kolonoskopija se sve više unapređuje, a time raste i njena senzitivnost koja je danas na razini od 90% za tumore veće od 10 mm. Mana je što ova metoda ne dopušta uzimanje bioptičkih uzoraka i intervencije dostupne pri kolonoskopiji.

Važan dijagnostički postupak je i mjerenje karcinoembrionalnog antigena (CEA) u serumu bolesnika ili u tkivu uzetom biopsijom sluznice. Njegova vrijednost u serumu je najbolji pokazatelj eventualnog recidiva nakon kirurške resekcije karcinoma, ali se itekako koristi i u primarnoj dijagnostici karcinoma kolona.

### **1.6.3. Prevencija (screening)**

Ovisno o rizičnim čimbenicima populaciju dijelimo na:

1. osobe prosječnog rizika - dob >50 godina života. Negativna osobna i obiteljska anamneza za KRK ili adenome, te negativna anamneza upalne bolesti crijeva (IBD)

2. osobe s povišenim rizikom- KRK ili adenomi u najbližoj obitelji u dobi mlađoj od 60 godina ili u dvoje ili više rođaka bez obzira na dob

3. osobe s visokim rizikom- obiteljska anamneza FAP-a, HNPCC ili IBD-a

Za osobe prosječnog i povećanog rizika osnovna metoda probira je testiranje prikrivene krvi u stolici. Ovi testovi su jednostavni i jeftini za uporabu te su dobro prihvaćeni od „bolesnika“, no odlikuju se velikim postotkom lažno pozitivnih i negativnih rezultata. U pozitivnih osoba bilo bi idealno učiniti enzim-imunokemijsko testiranje te u slučaju pozitivnih testova pristupiti kolonoskopiji.<sup>(79-81)</sup> Osobe povišenog rizika treba testirati na isti način s tim da testiranje počinje nakon navršene 40. godine života ili u dobi 10 godina mlađoj od najmlađeg slučaja razvoja bolesti u obitelji. Osobe s visokim rizikom (FAP,HNPCC i IBD) izlučene probirom populacije, posebno se dijagnosticiraju (gensko probiranje), prate i liječe ovisno o dijagnozi.<sup>(81,82)</sup>

## 1.7. LIJEČENJE

Tri su načina liječenja bolesnika oboljelih od raka kolona: kirurško, zračenje (korištenje velikih doza x-zraka ili drugih zraka velike energije) i kemoterapija. Kirurško liječenje je najčešća metoda liječenja raka kolona u svim fazama. Ukoliko je rak otkriven u vrlo ranoj fazi može se odstraniti pri samoj kolonoskopiji lokalnim izrezivanjem sluznice ili polipa, ovisno o tome kakav oblik tumor ima. Kod većih tumora se kirurški odstrani bolesni dio crijeva i manji zdravi dio s obje strane, nakon čega se zdravi dijelovi spoje. Ukoliko to nije moguće crijevo se preko kože izvede na trbušnu stjenku i stolica prazni u specijalno dizajnirane vrećice (kolostomija).<sup>(83)</sup> Vrsta kirurškog zahvata osim o veličini tumora, odnosno stadija u kojem je otkriven, ovisi i o smještaju tumora, tako da u obzir dolaze desna ili lijeva hemikolektomija, resekcija poprečnog crijeva ili resekcija sigme uz limfadektomiju. Vrlo je važna disekcija adekvatnog broja limfnih čvorova (12 ili više) te postizanje čistih reznih rubova.<sup>(84,85)</sup> Dodatni način liječenja sistemskom ili lokalnom kemoterapijom ili imunoterapijom, sa ili bez istodobne radijacije, ovisi o tome gdje se tumor nalazi (u kolonu ili rektumu) i o fazi bolesti. U bolesnika sa stadijem II koji imaju visoki rizik od ponovne pojave bolesti i u bolesnika sa stadijem III indicirana je adjuvantna kemoterapija koja se temelji na Mayo protokolu (kombinacija 5-fluorouracila i folne kiseline/leukovorina), kojemu se može dodati irinotekan ili oksalplatina koji poboljšavaju terapijski odgovor.<sup>(86)</sup> Kod karcinoma rektuma se često primjenjuje kirurški postupak, adjuvantna radioterapija i kemoterapija, te danas sve češće neoadjuvantna kemoradijacija raka rektuma. Ako je prvo provedena neoadjuvantna istodobna kemoradioterapija, slijedi radikalni kirurški zahvat, a zatim još 4 ciklusa adjuvantne kemoterapije.<sup>(87)</sup>

U slučaju diseminirane bolesti (cca. 35% pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze ima metastatski oblik), nema razlike u izboru terapije, osnovnom terapijskom pristupu i rezultatima liječenja kod bolesnika s karcinomom kolona ili rektuma. Kad se bolesnik prezentira u ovom stadiju, nužna je suradnja onkologa i kirurga. Ako su prisutne jedino jetrene metastaze (jetra je najčešće sjelo metastaza), potrebno je razlučiti jesu li operabilne (20-25%) ili ne, te ne propustiti njihovu resekciju budući da se tim pristupom postiže petogodišnje preživljavanje od 27 do 37%, a desetogodišnje oko 20%.<sup>(87-88)</sup> Sistemna terapija ove bolesti posljednjih godina doživljava velik napredak. Pojavom irinotekana i oksalplatine, te uvrštavanjem jednog od tih lijekova u postojeću 5-FU+ LV osnovicu postižu se bolji terapijski odgovori i dulje preživljavanje.<sup>(88)</sup>

Prognoza bolesti i izbor terapije ovisi o fazi bolesti (radi li se o stjeci kolona ili se rak proširio na druga mjesta) i općem zdravstvenom stanju pacijenta. Osim toga, prognoza ovisi i o histološkom tipu i zrelosti tumora. Slabo diferencirani karcinom, mucinozni i scirozni tumori biološki su znatno agresivniji, a nalaz stanica prstena pečatnjaka označuje stadij vrlo invazivnog tumora.<sup>(89)</sup> Petogodišnje preživljavanje bolesnika sa TNM stadijem I je veće od 90%, sa stadijem II iznosi 70-80%, a sa stadijem III 40-60%. Što se tiče metastatske bolesti, ukoliko su prisutne izolirane jetrene ili plućne presadnice stopa izlječenja je 20-40%, a kod inoperabilnih metastatskih tumora srednje preživljenje iznosi oko 20 mjeseci.<sup>(90)</sup>

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog rada su :

1. Utvrditi prevalenciju kolorektalnog karcinoma od 2013. - 2015. u KBC-u Split.
2. Utvrditi u kolikom postotku slučajeva je učinjena totalna kolonoskopija.
3. Analizirati rezultate Nacionalnog program ranog otkrivanja raka debelog crijeva.
4. Utvrditi obilježja kolorektalnog karcinoma u tom periodu:
  - a. demografske karakteristike bolesnika (dob, spol).
  - b. lokalizaciju tumora.
  - c. postojanje opstrukcije uzrokovane tumorom.

### **3. MATERIЈAL I METODE**

Proučavani podaci bolesnika su dobiveni iz arhive KBC-a Split.

U radu je prikazana incidencija novooboljelih od kolorektalnog karcinoma te obilježja tih karcinoma. Promatrano je trogodišnje razdoblje, od 2013. do 2015. godine. Istraživanje se temeljilo na analiziranju dostupnih podataka iz endoskopskih i PHD nalaza novodijagnosticiranih bolesnika sa kolorektalnim karcinomom. Obrađena su 272 bolesnika kod kojih je histološki verificiran adenokarcinom. Podaci su prikazani grafički i tablično.



#### **4. RESULTATI**

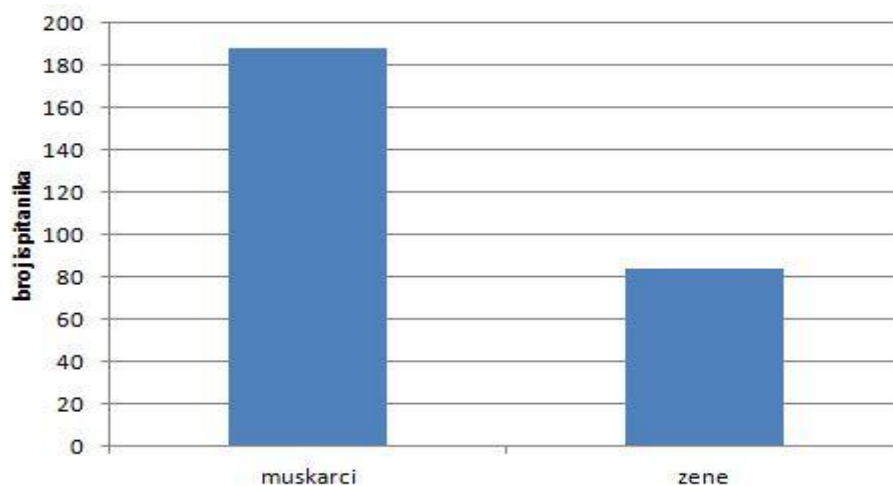
U razdoblju od 2013. do 2015.godine u KBC Split dijagnosticirana su ukupno 272 KRK. Najveći broj oboljelih zabilježen je 2014. godine- 95 novodijagnosticiranih, dok ih je u ostale dvije godine registrirano nešto malo manje; 2015. dijagnosticirano je 89, a 2013.godine 86 KRK.



Slika 2 Prikaz zastupljenosti KRK u ispitivanom razdoblju od 2013. do 2015.godine.

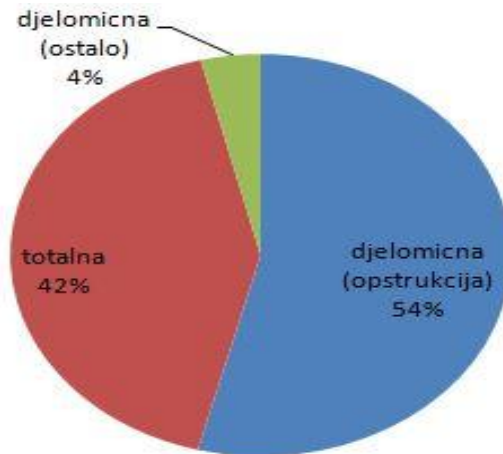
Broj oboljelih muškaraca je veći nego broj oboljelih žena.

U 2015.godini KRK je dijagnosticiran u 29 žena, a u 60 muškaraca, 2014.godine u 31 žene, a 64 muškarca, te u 2013. godini u 23 žene i 63 muškarca.



Slika 3. Prikaz raspodjele kolorektalnog karcinoma po spolu

Prema dobivenim podacima, u većeg broja pacijenata urađena je djelomična endoskopija nego totalna endoskopija. Najčešći razlog zbog kojeg nije bila moguća totalna endoskopija već samo djelomična endoskopija jest opstrukcija, dok su ostali, puno rjeđi razlozi: bolnost ili odbijanje daljnje pretrage od strane pacijenta, tehnički nemoguće provođenje primjerice zbog pretjerane zavirutosti crijeva, te neadekvatna priprema (prisutnost fekalnih masa).



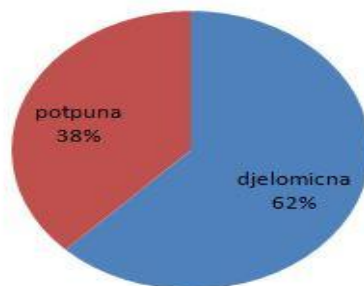
Slika 4 Prikaz zastupljenosti totalne i djelomične endoskopije.

U pacijenata kod kojih je postojala opstrukcija, najčešće se radilo djelomičnoj, rjeđe o potpunoj opstrukciji što se može vidjeti na slici 5.

U 2013. opstrukcija je postojala u 54 pacijenta, od toga se u 35 osoba radilo o djelomičnoj, a u 19 o potpunoj opstrukciji.

U 2014. godini opstrukcija je zabilježena u ukupno 59 pacijenata, od čega je u 34 osobe djelomična, a u 25 potpuna opstrukcija.

U 2015. godini od 62 pacijenta s opstrukcijom, u njih 40 se radilo o djelomičnoj, a u 22 o potpunoj opstrukciji.



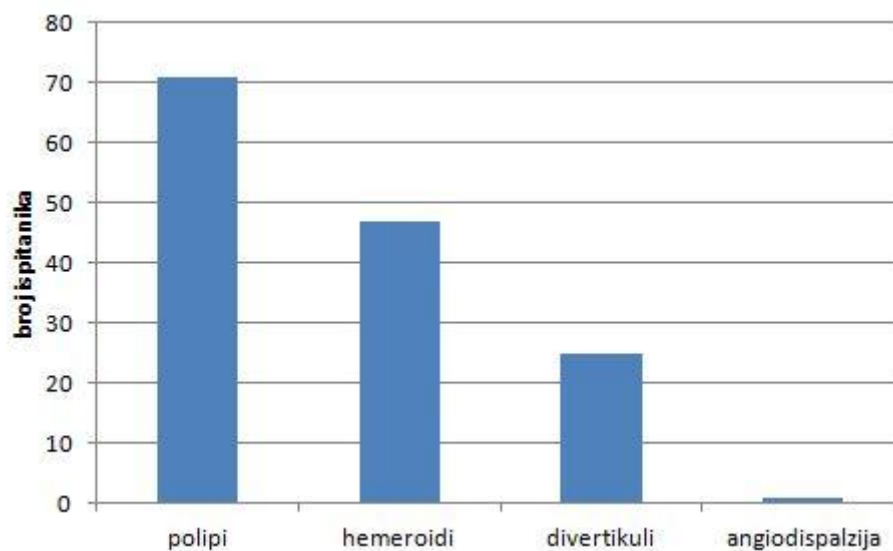
**Slika 5. Prikaz odnosa djelomične i potpune opstrukcije ukupno u sve tri godine.**

Prilikom izvođenja kolonoskopije, uz KRK, često su zabilježeni i neki drugi nemaligni nalazi. Najčešće se radilo o hemeroidima, zatim polipima i divertikulima. Adenomatozni polipi su „gljivaste“ izrasline iznad razine okolne sluznice, a po obliku mogu biti pedunkularni (na peteljci) ili sesilni (širom bazom priliježu uz sluznicu). Histološki mogu biti tubularni, vilozni i miješani (vilotubularni). Što je promjer polipa veći, veća je i šansa da u polipu bude i vilozna histološka slika.

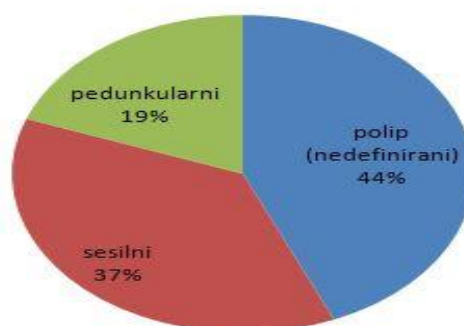
U 2013. godini najčešći popratni nalaz uz karcinom bili su polipi (30), hemeroidi (16), te divertikuli (11). Polipi su najčešće bili sesilni, i to u 12 pacijenata, oblik nije opisan kod njih 11, a kod 7 pacijenata se se radilo o pedunkularnim polipima.

U 2014. godini, uz KRK, na endoskopiji su u 20 osoba uočeni hemeroidi, u 15 osoba polipi, kod 9 osoba divertikuli, te u jednog pacijenta postojala je i angiodisplazija. Što se tiče polipa, u njih 5 se radilo o sesilnom, u 3 osobe o pedunkularnom polipu, a u 7 osoba nije definirana vrsta polipa.

Godine 2015. na kolonoskopiji su nađeni hemeroidi u 21 osobe, u 17 osoba polipi, divertikuli u 6 osoba. Od ukupnog broja polipa, 6 ih je bilo sesilnog oblika, 2 pedunkularnog, dok u njih 9 nije opisan oblik polipa.



Slika 6. Rezultati kolonoskopija; popratni nalazi uz KRK.



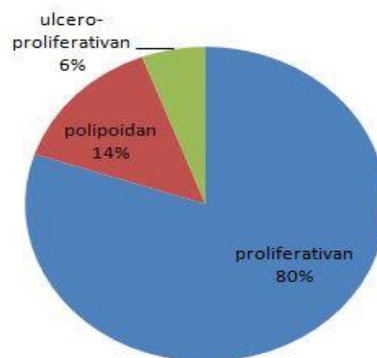
Slika 7. Oblici polipa pronađenih kao popratni nalaz na endoskopiji u ispitivanom trogodišnjem razdoblju.

Proučavani su i oblici karcinoma. Najčešće se radilo o proliferativnoj neoplastičnoj tvorbi, zatim polipoidnoj neoplazmi, te konačno o ulcero-proliferativnom obliku kao narjeđem obliku karcinoma.

U 2013.godini, od ukupno 86 karcinoma njih 65 je bilo proliferativnog oblika, 13 polipoidnog oblika, te 6 ulcero-proliferativnog oblika.

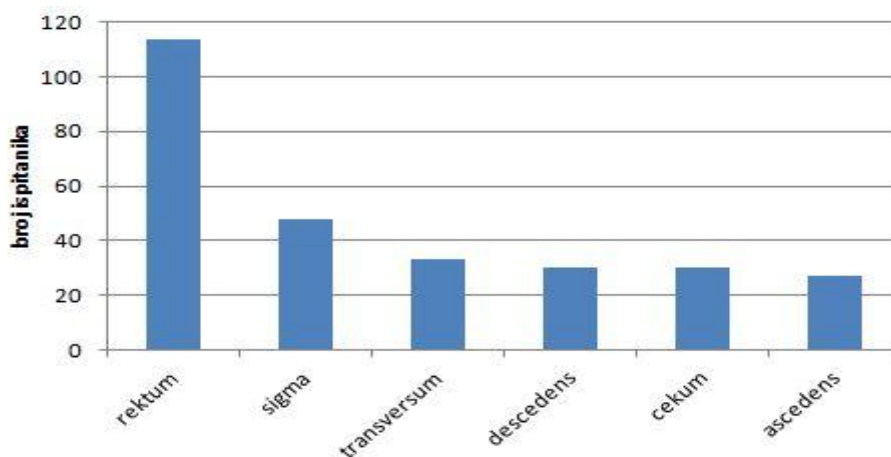
U 2014.godini, od ukupno 95 karcinoma u 84 slučaja se radilo o proliferativnoj tvorbi, 15 o tumoru polipoidnog oblika, te je zabilježen 1 tumor ulcero-proliferativnog oblika.

U 2015.godini u 61.-og pacijenta se radilo o proliferativnoj neoplastičnoj tvorbi, kod 15 pacijenata o polipoznoj neoplastičnoj tvorbi, te u 8 pacijenata o ulcero-proliferativnoj tvorbi.

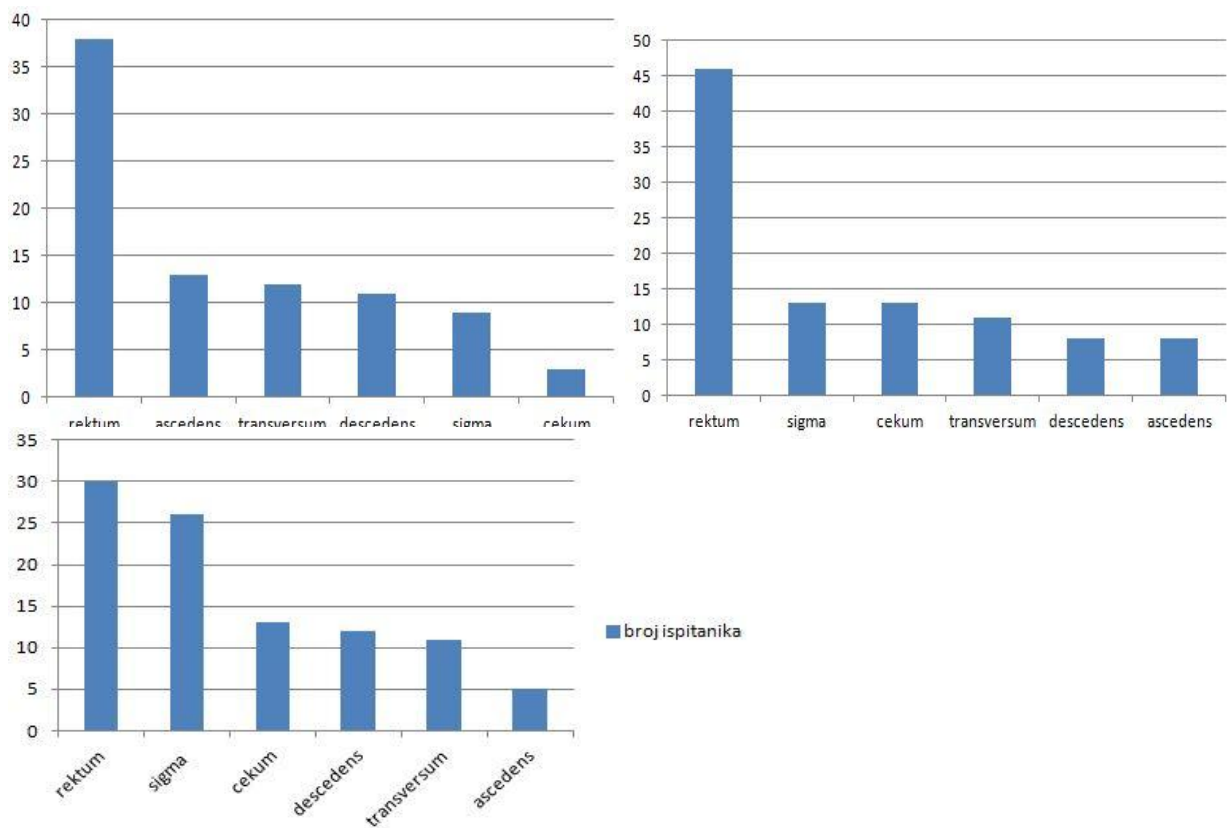


Slika 8. Oblici karcinoma na kolonoskopiji u razdoblju od 2013. do 2015. godine.

Najčešća lokalizacija tumora u ovom istraživanju jest u rektumu i sigmi, odnosno u distalnom kolonu gledajući ukupan broj bolesnika bez podjela po spolu. Promatrajući razlike u lokalizaciji kod muškaraca i žena, uočeno je da su kod žena karcinomi nešto češće smješteni proksimalnije nego kod muškaraca.

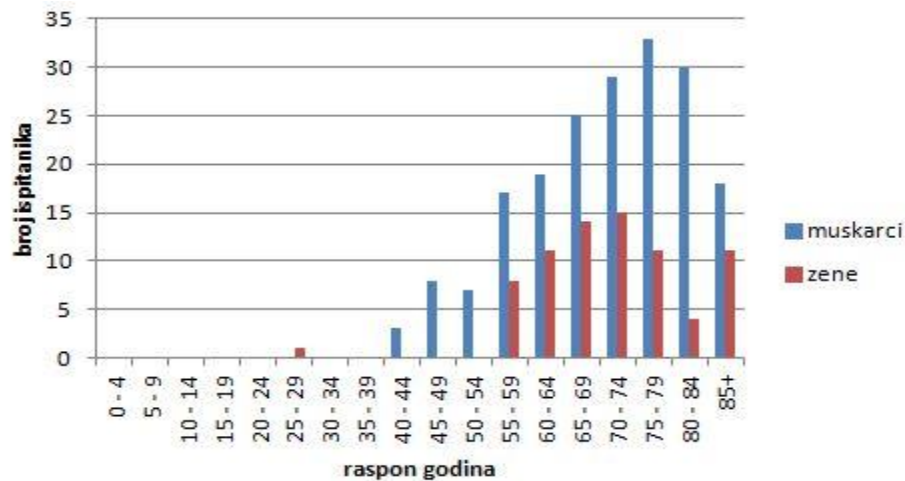


Slika 9. Lokalizacija KRK ukupno u oba spola u ispivanom razdoblju od 2013.do 2015. godine.



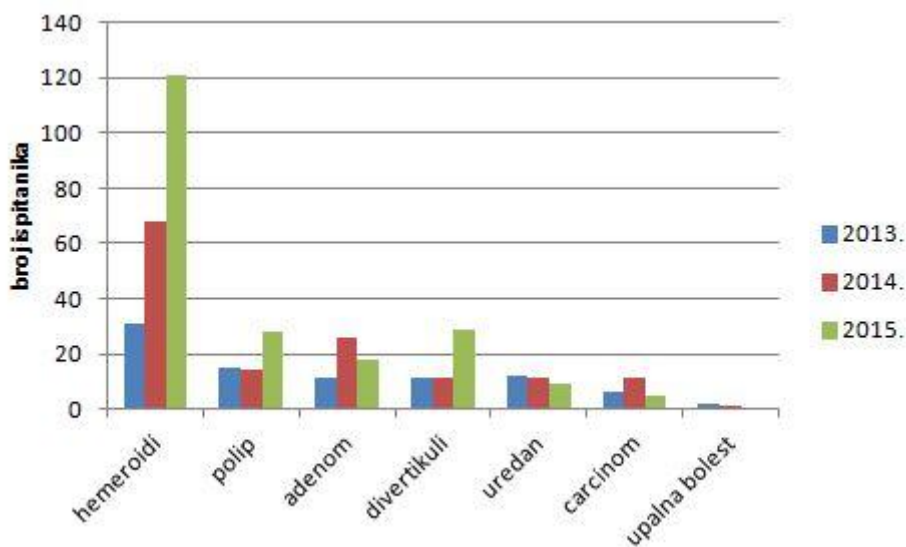
**Slika 10. Skupni rezultati lokalizacije KRK prikazani po godinama.**

Incidencija KRK u pacijenata se povećala nakon 50-tih godina života, s vrhom incidencije između 60. i 85. godine života. Najraniji zabilježeni KRK jest u pacijentice od 29 godina, a najmlađi muškarac je imao 40 godina. Najstarija dob u kojoj je dijagnosticiran KRK jest 94 godine u muškaraca, a u žena 92 godine.



Slika 11. Incidencija KRK po dobi u ispitivanom razdoblju.

U ovom istraživanju proučavani su i rezultati probira Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva. U osoba s pozitivnim testom na okultno krvarenje u stolici provedene su kolonoskopije.

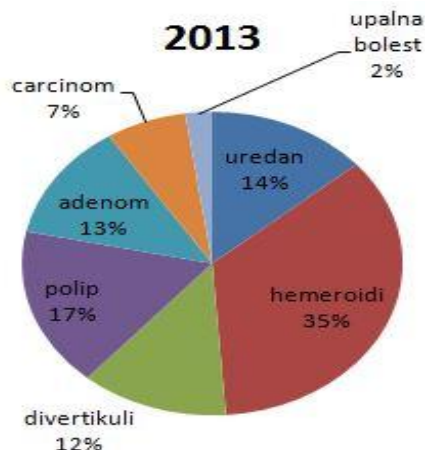


Slika 12. Nalazi nađeni na kolonoskopijama provedenim zbog pozitivnog testa na okultno krvarenje u stolici.

U 2013. godini zabilježen je 81 pozitivan nalaz na okultno krvarenje, od toga se kod 6 osoba radilo o karcinomu, kod 15 osoba se radilo o polipu (hiperplastični polip ili bez

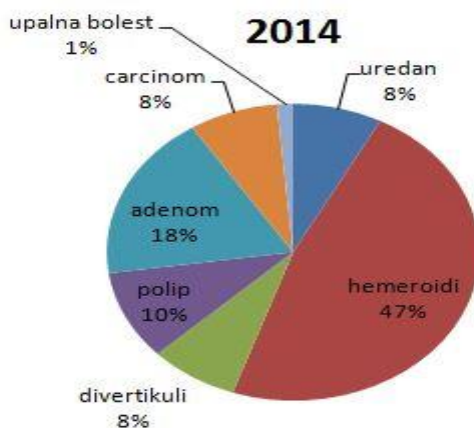


definiranog patohistološkog nalaza), a kod 11 se radilo o adenomu (većinom tubulovilloznom adenomu). U najvećeg broja osoba pronađeni su hemeroidi bez ikakvog drugog patološkog nalaza (31), zatim po učestalosti slijede divertikuli (kod 11 osoba), u dvije osobe dijagnosticirana je i upalna bolest crijeva, a u njih 12 nalaz je bio uredan.



Slika 13. Rezultati kolonoskopija provedenih zbog pozitivnog testa na okultno krvarenje u stolici 2013.godine.

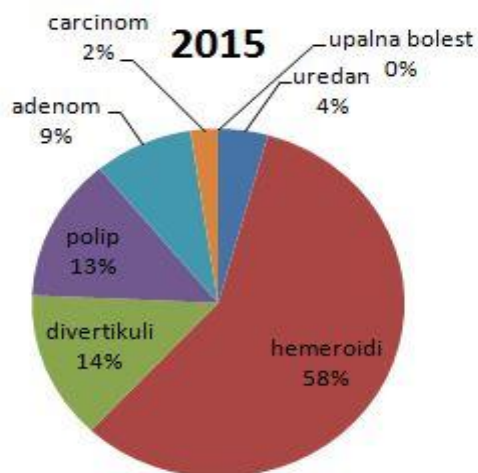
U 2014. godini registrirano je sljedeće: kod ukupno 105 provedenih kolonoskopija zbog pozitivnog testa probira, otkriveno je 10 kolorektalnih karcinoma, 26 adenoma, 14 hiperplastičnih polipa, 1 upalna bolest crijeva. I u ovoj godini je zabilježeno najviše hemeroida; u 68 ispitanika, divertikuli u njih 11, a u 11 osoba nalaz je bio uredan.



Slika 14. Rezultati kolonoskopija provedenih zbog pozitivnog testa na okultno krvarenje u stolici 2014. godine.

U 2015. godini zbog okultnog krvarenja u stolici obavljene su 173 kolonoskopije, pri čemu je otkriveno 5 kolorektalnih karcinoma, 18 adenoma, a u 28 osoba su registrirani polipi (bilo

pojedinačni polip bilo multipli polipi). Najčešći nalaz su hemeroidi (pri tome se gledaju i unutarnji i vanjski), zatim divertikuli (u 29 osoba), te u 9 ispitanika nalaz je bio uredan.



Slika 15. Rezultati kolonoskopije zbog pozitivnog testa probira 2015. godine

## **5. RASPRAVA**

Prije nekoliko desetljeća kolorektalni karcinom (K RK) je imao nisku incidenciju. U međuvremenu je postao predominantni karcinom i sada obuhvaća 10% mortaliteta uzrokovanog karcinomom u zapadnim zemljama i nedvojbeno je veliki javnozdravstveni problem.<sup>(96)</sup>

Incidencija i smrtnost su u stalnom porastu s prosječnom godišnjom stopom rasta od oko 3%, s tim da smrtnost raste sporije nego incidencija. Osnovni razlog za kontinuirano visoku smrtnost je stanje raka debelog crijeva u trenutku dijagnosticiranja– manje od 10% svih karcinoma debelog crijeva lokalizirano je samo na stijenci crijeva.<sup>(97)</sup> Upravo zbog te stalno rastuće pojavnosti postaje sve važniji dijagnostički i terapijski problem. Nalazi se na trećem mjestu po učestalosti među svim zloćudnim novotvorinama, a po smrtnosti na drugome mjestu u razvijenim zemljama, ali isto tako to je jedan od rijetkih tumora čiju pojavu možemo spriječiti na vrijeme.<sup>(19)</sup> Incidencija u Hrvatskoj kolerira s tim podacima i prilično je visoka; 67/100.000 muškaraca, odnosno 37/100.000 stanovnika, što ga čini trećim najčešćim karcinomom kod muškaraca, a drugim kod žena.<sup>(20)</sup> U ukupnoj incidenciji raka u Hrvatskoj obuhvaća 15% muškaraca i 13% žena.

U KBC-u Split dijagnosticirana su ukupno 272 K RK u ispitivanom razdoblju od 2013. do 2015.godine. Veći dio oboljelih osoba su muškarci. U ovom istraživanju muškarci su 2-3 puta češće pogođeni ovom bolešću nego žene, što se slaže sa podacima iz korištene literature. Razlozi za to nisu sasvim razjašnjeni, ali taj podatak vjerojatno reflektira kompleksnu interakciju između izloženosti spolnim hormonima i rizičnim faktorima, što bi ujedno moglo objasniti i veću učestalost karcinoma lociranih u proksimalnom kolonu kod žena (45% kod žena naspram 36% kod muškaraca).<sup>(96)</sup> U ovom istraživanju nije primijećena sasvim pravilna krivulja raspodjela lokalizacije karcinoma u žena i muškaraca, ali je ipak uočena tendencija proksimalnijeg smještaja K RK kod žena.

Rizik od razvoja ovog tumora ovisi o dobi te je znano da se počinje povećavati nakon četrdesetih sa značajnih porastom između 50.-55. godine života;<sup>(16)</sup> 90% svih novih slučajeva i 93% umrlih osoba ima 50 ili više godina. Svaka osoba starija od 50 godina nosi 5% rizika da će do 74 godine razviti rak debelog crijeva, odnosno 2,5% rizika da će umrijeti od raka debelog crijeva.<sup>(97)</sup> Prosječna dob prilikom dijagnosticiranja karcinoma kolona je 69 godina u muškaraca, a u žena 73, dok je prosječna dob kod karcinoma rektuma 63 u muškaraca, a 65 u žena. Dobiveni podaci o dobi naših pacijenata koleriraju sa svjetskim podacima.

Najčešća lokalizacija jest u rektumu i iznosi oko 30-35%, što se može vidjeti u prethodno prikazanim grafovima, a zatim slijede sigma i rektosigmoidni prijelaz.

KRK se razvija sporo, tijekom 1-2 desetljeća, te ih većina nastaje iz preegzistirajućih adenomatoznih polipa procesom koji se naziva „adenom-karcinom sekvenca“.<sup>(5,15)</sup> Dobro je poznato da je učestalost adenomatoznih polipa u općoj populaciji veoma visoka. Ovo je dokazano i autopsijskim studijama. Naime, u obduciranih osoba starijih od 50 godina adenomi su nađeni u više od 30 % slučajeva, no na sreću samo oko 1% ovih polipa maligno alterira.<sup>(16)</sup> Sukladno tome su i u ovom istraživanju nađeni polipi kao čest popratni nalaz uz KRK; godine 2013. uz KRK zabilježeni su i polipi u 53% oboljelih, u 2014.godini polipi su nađeni u 33% oboljelih, te u 39% njih u 2015.godini. Hoće li adenom napredovati u KRK, ovisi o nizu čimbenika rizika, među kojima su najznačajniji veličina i broj adenoma, te patohistološka struktura samog adenoma (najveći rizik je kod viloznih i tubulo-viloznih adenoma).<sup>(9,10,11)</sup>

Patohistološki nalazi proučavani u ovom istraživanju pokazuju da se u u više od 98% slučajeva radi o adenokarcinomu, što se potpuno slaže sa službenim podacima u literaturi.<sup>(12)</sup>

Što se tiče oblika tumora, prema proučavanim endoskopskim nalazima najčešće se radi o proliferativnoj tumoroznoj tvorbi, rjeđe o polipoznom obliku KRK, dok je kod najmanjeg broju pacijenata zastupljen ulcero-proliferativni oblik (slika 8). Ukoliko se radilo o polipoznom obliku tumora, u endoskopskom nalazu je najčešće opisan kao sesilni polip ili pak nije definiran oblika polipa, dok se daleko rjeđe radilo o karcinomu oblika pedunkularnog polipa.

Unatoč napretku u kirurškim tehnikama i razvoju adjuvantnih terapija, stopa preživljavanja bolesnika s uznapredovalim stadijem bolesti u posljednjem desetljeću nije se bitno promijenila te se naglašava važnost primarne i sekundarne prevencije kao najvažnijeg „oružja“ u borbi protiv ove bolesti. Program ranog otkrivanja KRK znatno pridonosi poboljšanju zdravlja populacije jer se preventivnim mjerama otkrivaju karcinomi u ranom i ograničenom stadiju, u stadiju tzv. predmalignih lezija ili ranih karcinoma kad su izgledi za izlječenje veliki. Metode primarne prevencije za ovu bolest još nisu dovoljno razrađene, a odabir screening metoda u sekundarnoj prevenciji mnogo je složeniji nego za druge karcinome. Izbor metode probira ovisi o organizacijskim i financijskim mogućnosti neke države.

Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Vlade Republike Hrvatske pokrenulo je Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva koje ima za cilj što ranije otkrivanje

istog što bi u petogodišnjem razdoblju rezultiralo smanjivanjem smrtnosti od KRK za 15%. Dijagnostički postupci kojima je moguće otkriti bolest u predmalignoj fazi, odnosno u fazi kurabilnog karcinoma su testovi okultnog fekalnog krvarenja, proktosigmoidoskopski i kolonoskopski pregled i irigografija s dvostrukim kontrastom te određivanje tumorskih markera.<sup>(97)</sup> Drugi testovi, virtualna kolonoskopija i DNA test su još u fazi istraživanja. Najčešće se radi testiranje okultnog krvarenja u stolici kao osnovna screening metoda za osobe prosječnog i povećanog rizika.<sup>(96)</sup> Taj se test pokazao prikladnim u navedenoj asimptomatskoj populaciji zbog jednostavnosti primjene i relativno niskih troškova u usporedbi sa troškovima liječenja. Pozitivna reakcija indikacija je za daljnje dijagnostičke procedure, najčešće kolonoskopski pregled. Senzitivnost testa iznosi otprilike 50%, a specifičnost 98%; prediktivna vrijednost pozitivnog testa na okultno fekalno krvarenje u otkrivanju KRK je 5-10%, a za adenome 20-30%. Prema podacima Ministarstva zdravstva u asimptomatskoj populaciji očekuje se 3-4% pozitivnih nalaza na okultno krvarenje u stolici ispitanika. Prema popisu iz 2001. godine od 4.437.460 stanovnika Republike Hrvatske njih približno 1.200.000 je u dobi od 50-74 godine.<sup>(97)</sup> U našem istraživanju je zbog pozitivnog screeninga (okultnog krvarenja u stolici) provedena 81 kolonoskopija (2013. godine), 105 kolonoskopija (2014. godine), 173 kolonoskopije (2015. godine). Od toga se u 2013. godini kod 7,4% slučajeva pozitivnih nalaza radilo o karcinomu (njih 6), u 2014. godini dijagnosticirano je 11 KRK, što čini 10,5% od ukupno 105 pozitivnih rezultata probira, te u 2015. godini je otkriveno 5 KRK, što čini 2,9% od svih pozitivnih nalaza. Prema našima podacima najčešći nalaz na kolonoskopiji zbog pozitivnog testa probira su hemeroidi, zatim slijede divertikuli i polipi, te rijetko upalna bolest crijeva (IBD)- dvije u 2013. i jedna IBD u 2014. godini. Međutim, nije isključen ni uredan nalaz; pa je tako u godini 2013. unatoč pozitivnom testu na okultno krvarenje bilo 14,8% urednih nalaza, u 2014. godini 10,5% urednih nalaza, te u 2015. godini njih 5,2%.

„Zlatni standard“ u KBC Split u svakodnevnoj praksi jest kolonoskopija. Kolonoskopski se u pravilu mora pregledati cijelo crijevo, do cekuma, a premda indikaciji treba napraviti i ileoskopiju. Trebaju se uzeti bioptički uzorci- svaku patološku promjenu treba dijagnostički u potpunosti riješiti, pri nalazu sumnjivom na karcinom uzeti najmanje 3 dostatno velika uzorka, polipe skinuti u cijelosti i poslati na analizu i samim time omogućiti konačnu dijagnozu – patohistološki nalaz. Nalazi se bilježe na standardni obrazac koji bi trebalo on-line poslati Zavodu za javno zdravstvo županije.<sup>(97)</sup> U svakodnevnoj praksi uvjeti za izvođenje pretrage nisu uvijek optimalni, tako da u ispitivanim endoskopskim nalazima često nije bila provedena totalna kolonoskopija i pregled crijeva proksimalnije od samog tumora, odnosno opstrukcije, što je

ujedno i najčešći razlog prekida endoskopske pretrage. Opstrukcija je postojala u 49 pacijenta od ukupno 86 pacijenata u 2013.godini, od čega je u 35 pacijenta (65%) bila djelomična, a u 19 (35%) potpuna opstrukcija. Godine 2014. od 95 ukupno dijagnosticiranih KKK, njih 59 je radilo opstrukciju; u 34 pacijenta (58%) se radilo o djelomičnoj, a u 25 pacijenata (42%) o potpunoj opstrukciji. U 2015. opstrukcija je postojala kod 62 od ukupno 89 pacijenata: djelomična u njih 40 (ili 65%), a potpuna kod 22 (35%). O postojanju opstrukcije ovisi i klinička manifestacija bolesti. Međutim, bitna je lokalizacija same opstrukcije; naime u cekoascendensu čak ni veliki tumori ne moraju činiti smetnje u pasaži stolice niti neke druge specifične simptome jer je lumen širi nego u drugim dijelovima kolona, a fekalni sadržaj u tom dijelu još nije tako gust ni formiran kao u distalnom kolonu. U poprečnom kolonu, posebice u njegovom distalnom dijelu, tumor se uglavnom manifestira simptomima opstruktivne prirode kao što zatvor, ili pak izmjenično zatvor i proljev, grčevima, a u težim slučajevima i ileusom, dok su za karcinom rektuma osim opstruktivnih tegoba, tipični su i tenezmi, hematokezija, osjećaj nepotpunog pražnjenja stolice te promjene u obliku i konzistenciji stolice (npr. stolica tanka poput olovke). Sve navedene kliničke manifestacije se javljaju kod uznapredovanih karcinoma, dok rani kolorektalni karcinom ne daje simptome, što dodatno potvrđuje vrijednost prevencije i screening metoda. Osim provođenja screeninga, bitno je i podizanje svijesti o učestalosti i važnosti ranog otkrivanja karcinoma u općoj populaciji. Drugim riječima, potrebna je edukacija o čimbenicima rizika, kao što su fizička neaktivnost, previše crvenog mesa u prehrani, pušenje i neki drugi čimbenici rizika o čemu je pisano prije u tekstu, kako bi se mogli izbjeći ili barem reducirati na najmanju moguću mjeru. To, naravno, vrijedi samo za modifikabilne čimbenike rizika, dok za one druge, npr. za genetsku predispoziciju, razne polipozne sindrome, upalne bolesti crijeva je bitno upoznati osobe sa važnošću učestalih preventivnih pregleda, i to u ranijoj dobi negoli dobi preporučenoj za opću populaciju, što bi značilo redovne preglede već nakon 40.-te godine života, a po potrebi još i ranije.

## **6. ZAKLJUČCI**



1. U KBC-u Split su u razdoblju od 2013. do 2015. dijagnosticirana 272 slučaja KRK što potvrđuje visoku prevalenciju istoga u Dalmaciji.
2. Češće oboljevaju muškarci.
3. Stopa incidencije povećava se s dobi: broj oboljelih izrazito se povećava nakon 50.-te godine života, a najviše novooboljelih je u dobnoj skupini od 65 do 85.
4. Vodeća lokalizacija jest rektosigmoidni dio crijeva.
5. Kao česta patologija na provedenim kolonoskopijma nađeni su hemeroidi i polipi što se slaže s podacima iz literature o velikoj učestalosti navedenih promjena u općoj populaciji.
6. Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva pridonosi prevenciji, ranom otkrivanju i boljem liječenju KRK.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. Atlanta: American Cancer Society, 2014.
2. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*. 2002;101:403-8.
3. Matanoski G, Tao X, Almon L, Adade AA, Davies-Cole JO. Demographics and tumor characteristics of colorectal cancers in the United States, 1998-2001. *Cancer*. 2006;107:1112-20.
4. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, et al. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:418-23.
5. Winawer SJ, Zauber AG. The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12:1-9,
6. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology*.1987;93: 1009-13.
7. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3053-63.
8. Schatzkin A, Freedman LS, Dawsey SM, Lanza E. Interpreting precursor studies: what polyp trials tell us about large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1053-7.
9. Levine JS, Ahnen DJ. Clinical practice. Adenomatous polyps of the colon. *N Engl J Med*. 2006;355:2551-7.
10. Risio M. The natural history of adenomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:271-80.
11. Pickhardt PJ, Kim DH, Pooler BD, et al. Assessment of volumetric growth rates of small colorectal polyps with CT colonography: a longitudinal study of natural history. *Lancet Oncol*. 2013;14:711-20.
12. 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.

13. Ponz de Leon M, Percesepe A. Pathogenesis of colorectal cancer. *Dig Liver Dis.* 2000 Dec;32(9):807-21.
14. Cotran RS, Kumar V. Gastrointestinalni trakt. U: Cotran RS, Kumar V, Robbins. *Osnove patologije.* Školska knjiga Zagreb 2000;509-17.
15. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina.* Zagreb;Naklada Ljevak; 2008;8(17):829-30.
16. Tomislav Brkić, Mislav Grgić, *MEDICUS* 2006.15,1,89 - 97
17. Mainprize KS, Mortensen NJ, McC, Warren BF. Early colorectal cancer: recognition, classification and treatment. *Brit J Surg* 1998;85(4):469-76.
18. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54(8):295-308.
19. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
20. J. Ferlay a , E. Steliarova-Foucher a , J. Lortet-Tieulent a , S. Rosso b, J.W.W. Coebergh c,d, H. Comber, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* (2013);49;1374– 1403.
21. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
22. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer* 2016; 122:1312.
23. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010.* Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2013
24. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer.* 2010;116:544-73.
25. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7.

26. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. SEER\*Stat Database: Incidence – SEER 13 Regs Public Use, Nov 2011 Sub (1992-2010) – Linked to County Attributes – Total US, 1969-2011 Counties. Bethesda, MD: National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch 2013.
27. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1695-98.
28. Jones AM, Morris E, Thomas J, et al. Evaluation of bowel cancer registration data in England, 1996-2004. *Br J Cancer* 2009;101(8):1269-73.
29. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer.* 2009;125:171-80.
30. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1548-61.
31. Campbell PT, Patel AV, Newton CC, Jacobs EJ, Gapstur SM. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol.* 2013;31:876-85.
32. Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2005;7:204-13.
33. Chao A, Connell CJ, Jacobs EJ, et al. Amount, type, and timing of recreational physical activity in relation to colon and rectal cancer in older adults: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:2187-95.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Early Release of Selected Estimates Based on Data From the 2012 National Health Interview Survey: National Center for Health Statistics, 2013.
35. Keighley MR, O'Morain C, Giacosa A, Ashorn M, Burroughs A, Crespi M, i sur; United European Gastroenterology Federation Public Affairs Committee. Public awareness of risk

factor and screening for colorectal cancer in Europe. *Eur J Cancer Prev* 2004;13(4):257-62.

36. Aune D, Chan DS, Lau R, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-an85. Aune D, Lau R, Chan DS, et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology*. 2011;141:106-18.

37. Lee JE, Chan AT. Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. *Gastroenterology*. 2011;141: 16-20.

38. Aune D, Lau R, Chan DS, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol*. 2012;23:37-45.

39. Touvier M, Chan DS, Lau R, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:1003-16.

40. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:556-565.

41. Aleksandrova K, Pischon T, Buijsse B, et al. Adult weight change and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer*. 2013;49:3526-36.

42. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013;62:933-47.

43. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124:2406-15.

44. Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE, et al. Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1729-35.

45. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:725-31.

46. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1012-22.
47. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med.* 2004;140:603-13.
48. Ferrari P, Jenab M, Norat T, et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2007;121:2065-72
49. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet.* 2007;369:1603-13.
50. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010.
51. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Curhan GC, Fuchs CS. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA.* 2005;294:914-23.
52. Cook NR, Lee IM, Zhang SM, Moorthy MV, Buring JE. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:77-85.
53. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
54. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350:991-1004.
55. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA.* 2008;299:1036-45.
56. Hildebrand JS, Jacobs EJ, Campbell PT, et al. Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency, and duration in cancer prevention study II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:2835-41.

57. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15:489-98.
58. Thosani N, Thosani SN, Kumar S, et al. Reduced risk of colorectal cancer with use of oral bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31: 623-30.
59. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006;42:216-27.
60. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2992-3003.
61. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:919- 32.
62. Morris EJ, Penegar S, Whitehouse LE, et al. A retrospective observational study of the relationship between family history and survival from colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2013;108: 1502-7.
63. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:5783-8.
64. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2009;137:1621-7.
65. Win AK, Lindor NM, Young JP, et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1363-72.
66. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2081-7.
67. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2044-58.
68. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:385-98.



69. Mysliwiec PA, Cronin KA, Schatzkin A. Chapter 5: New Malignancies Following Cancer of the Colon, Rectum, and Anus. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006.
70. Phipps AI, Chan AT, Ogino S. Anatomic subsite of primary colorectal cancer and subsequent risk and distribution of second cancers. *Cancer*. 2013;119:3140-7.
71. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001;91:854-62.
72. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1679-87.
73. Campbell PT, Deka A, Jacobs EJ, et al. Prospective Study Reveals Associations Between Colorectal Cancer and Type 2 Diabetes Mellitus or Insulin Use in Men. *Gastroenterology*. 2010;139: 1138-46.
74. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Diabetes and colorectal cancer incidence in the cohort of Swedish men. *Diabetes Care*. 2005;28: 1805-7.
75. Singh S, Singh H, Singh PP, Murad MH, Limburg PJ. Anti-Diabetic Medications and the Risk of Colorectal Cancer in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22: 2258-68.
76. Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, Kelly TN, Gagliardi G. Diabetes Mellitus and Colorectal Cancer Prognosis: A Meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2013;56: 1304-19.
77. Mainprize KS, Mortensen NJ, McC, Warren BF. Early colorectal cancer: recognition, classification and treatment. *Brit J Surg* 1998;85(4):469-76.
78. Westcot EDA, Windsor ACJ. Can we improve the outcome of colorectal cancer by early diagnosis? *Postgrad Med J* 2002;78(919):255-6.
89. Stojanovski A, Juričić M, Puljević D, Brkić T i sur. Valjanost imunokemijske metode u detekciji okultnog krvarenja u stolici u odnosu na standardne gvajakove testove. *Jug Med Biokem* 1988;7:81-5.

80. Vucelić B. Sprječavanje i rano otkrivanje kolorektalnog karcinoma. JAMA-Hr:2003;3:327-8.
81. Brkić T. Metode probira u ranom otkrivanju kolorektalnog karcinoma. Knjiga sažetaka 9. godišnjeg sastanka Hrvatskoga gastroenterološkog društva, 2003:18-20.
82. Nelson H, Petrellin, Carin A i sur. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst, 2001;93:583.
83. Colon Cancer. NCCN - Clinical Practice Guidelines in Oncology v. 2. 2006. 1-47
84. Bleiberg, H. Adjuvant treatment of colon cancer. Curr Opin Oncol 2005;17:381-5.
85. Lievre A, Mitry E. Chemotherapy for colorectal cancers. J Chir (Paris). 2003;140 (1):52-5
86. Rectal Cancer. NCCN - Clinical Practice Guidelines in Oncology v. 2. 2006. 1-32
87. Kelly H, Goldberg RM. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer - Current Options, Current Evidence. J Clin Oncol 2005;23:4553-60.
88. Devita VT, Hellmann S, Rosenberg S. Cancer: Principles & Practice of Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
89. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. 1. izdanje. Zagreb : Medicinska naklada; 2010;11:126-140.
90. Republika Hrvatska. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi, ministar prof. dr. sc. Neven Ljubičić. Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva, Zagreb, 2007.
91. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, van de Velde CJ, Watanabe T. Colorectal cancer. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:150-65.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je odrediti obilježja kolorektalnih karcinoma i broj novodijagnosticiranih osoba u KBC-u Split u trogodišnjem razdoblju od 2013. do 2015. godine.

**Materijal i metode:** Podaci o broju novooboljelih od kolorektalnog karcinoma dobiveni su iz arhive KBC-a Split, uključujući kolonoskopske nalaze, te pathohistološke nalaze uzoraka uzetih prilikom izvođenja tih kolonoskopija. Osim toga, korišteni su i rezultati Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva, odnosno endoskopski nalazi u slučaju pozitivnog testa na okultno krvarenje u stolici.

**Rezultati:** Dobiveni rezultati su potvrdili podatke iz literature o visokoj učestalosti kolorektalnog karcinoma. U istraživanom razdoblju 2013. do 2015. godine dijagnosticirana su 272 pacijenta s kolorektalnim karcinomom; 187 muškaraca (68.75%) i 83 žene (30.52%). Najčešća lokalizacija je u rektumu i sigmoidnom dijelu debelog crijeva. Zbog poteškoća kao što su opstrukcija, prisutnost fekalnih masa, pretjerana izvijuganost crijeva, češće je urađena djelomična negoli totalna kolonoskopija. U slučaju postojanja opstrukcije, u većem broju slučajeva se radilo o djelomičnoj opstrukciji. Više od 90% KRK su adenokarcinomi podrijetlom iz epitelnih stanica kolorektalne sluznice. U endoskopskim nalazima karcinom je najčešće opisan kao proliferativna neoplastična tvorba, rjeđe kao tumor polipoidnog oblika, a najrjeđi je ulcero-proliferativni oblik karcinoma.

**Zaključci:** Kolorektalni karcinom je na trećem mjestu po učestalosti i treći najčešći uzrok smrti od karcinoma i kod muškaraca i kod žena. Većina tih karcinoma i smrti uzorkovane istima se može prevenirati primjenom postojećih znanja o prevenciji karcinoma, češćim provođenjem testova probira i time da se osigura da svaki pacijent dobije najbolji tretman u što bržem vremenu. Testovi probira (tzv. screening testovi) imaju potencijal da preveniraju kolorektalni karcinom zato jer mogu detektirati prekarcentozne izrasline, tj. polipe, u kolonu i rektumu. Iako se većina polipa neće pretvoriti u karcinome, njihovim uklanjanjem može se prevenirati nastanak karcinoma. Osim toga, redovitim screening pregledima povećava se šansa da se karcinom otkrije u ranom stadiju, kad je mogućnost izlječenja veća, tretmani manje opširni i oporavak brži. Uz praćenje preporučenih screening smjernica, osobe mogu i dodatno reducirati rizik nastanka ili smrti od kolorektalnog karcinoma na način da održavaju zdravu tjelesnu težinu, redovito se bave tjelesnom aktivnošću, jedu zdravu hranu, ograniče unos alkohola i ne puše.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Prevalence and characteristics of colorectal cancer in Clinical Hospital Center Split from 2013. to 2015.

**Objectives:** The aim of this research is to determine characteristic of colorectal cancer and number of new cases in Clinical Hospital Centre Split from 2013. to 2015.

**Material and Methods:** Data on the number of new cases of colorectal cancer were obtained from hospital archive, including colonoscopy findings and pathohistological diagnosis of biopsy samples taken during a colonoscopy. Furthermore, data from National programme for early detection of colorectal cancer were also included in this research, precisely, we analysed findings from colonoscopy performed because of positive screening test.

**Results:** The results confirmed literature data of high incidence of colorectal cancer. In period from 2013. to 2015, there were 272 new cases of colorectal cancer; 68.75% of those were men (187) and 30.52 were woman (83). The most common location were in rectum and sigmoid colon. Partial colonoscopy was performed more often than total colonoscopy because of difficulties like opstruction, presence of fecal content and convolution of colon. More of 90% of colorectal carcinomas are adenocarcinomas originating from epithelial cells of the colorectal mucosa. During colonoscopy, cancer was mostly described as proliferative neoplastic tumor, less often as a polypoid lesure and rarest as ulcerate lesions.

**Conclusion:** Colorectal cancer is the third most commonly diagnosed cancer and the third leading cause of cancer death in both men and women. The majority of these cancers and deaths could be prevented by applying existing knowledge about cancer prevention, increasing the use of recommended screening tests, and ensuring that all patients receive timely, standard treatment. Screening has the potential to prevent colorectal cancer because it can detect precancerous growths, called polyps, in the colon and rectum. Although most polyps will not become cancerous, removing them can prevent cancer from occurring. Furthermore, regular screening increases the likelihood that colorectal cancers that do develop will be detected at an early stage, when they are more likely to be cured, treatment is less extensive, and recovery is faster. In addition to following recommended screening guidelines, people can reduce their risk of developing or dying from colorectal cancer by maintaining a healthy body weight; engaging in regular physical activity; eating a healthy, well-balanced diet; limiting alcohol consumption; and not smoking.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI :**

**Ime i prezime:** Viktoria Lišnić

**Datum i mjesto rođenja:** 06.03.1992., Split, Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**E-mail:** [viktoria.lisnic@gmail.com](mailto:viktoria.lisnic@gmail.com)

**Adresa stanovanja:** Vladimira Nazora 6, Sinj

## **OBRAZOVANJE :**

1998. – 2006. Osnovna škola Marka Marulića, Sinj

2006. – 2010. Opća gimnazija Dinka Šimunovića, Sinj

2010. - 2016. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, smjer –doktor medicine

## **OSTALO:**

**Jezik:** engleski i njemački (aktivno)

Član Hrvatskog planinarskog saveza



