

# UČESTALOST POJAVE ZLOĆUDNIH TUMORA DEBELOG CRIJEVA U ODNOSU NA POLIPE

---

**Maljevac, Maja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:473875>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-06**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ  
SESTRINSTVO – PROMICANJE I ZAŠTITA MENTALNOG ZDRAVLJA

Maja Maljevac

UČESTALOST POJAVE ZLOĆUDNIH TUMORA DEBELOG  
CRIJEVA U ODNOSU NA POLIPE: rad s istraživanjem

Diplomski rad

Rijeka, rujan 2024.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
UNIVERSITY GRADUATE STUDY  
NURSING - PROMOTION AND PROTECTION OF MENTAL  
HEALTH

Maja Maljevac

FREQUENCY OF MALIGNANT TUMORS OF THE COLON IN  
RELATION TO POLYPS : research

Graduationthesis

Rijeka, september 2024.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija i fiziologija debelog crijeva .....	1
1.2. Polipi debelog crijeva .....	4
1.2.1. Hiperplastični polipi.....	4
1.2.2. Adenomatozni polipi.....	6
1.2.3. Maligni polipi.....	8
1.3. Kolorektalni tumor .....	9
1.3.1. Patogeneza .....	10
1.3.2. Dijagnostika .....	12
1.3.3. Stadiji bolesti .....	14
1.3.4. Liječenje.....	17
1.3.5. Prevencija.....	19
1.3.5.1. Primarna prevencija.....	19
1.3.5.2. Sekundarna prevencija .....	20
1.3.5.3. Nacionalni program ranog otkrivanja tumora debelog crijeva.....	21
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....	23
3. ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE .....	24
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA .....	25
4.1. Obilježja uzorka.....	25
4.2. Usporedba broja zloćudnog tumora debelog crijeva s brojem polipa dokazanih biopsijom tkiva .....	28
4.3. Povezanost spola i učestalosti oboljenja od zloćudnog tumora debelog crijeva .....	30
5. RASPRAVA.....	33
6. ZAKLJUČAK .....	37
LITERATURA.....	38
POPIS SLIKA, TABLICA I GRAFIKONA .....	41

## SAŽETAK

Debelo crijevo dio je ljudskog probavnog trakta. Njegova uloga u funkcioniranju cjelokupnog organizma je nezamjenjiva. Međutim, prisutnost bolesti debelog crijeva nije nepoznanica i uglavnom se pojavljuje u obliku sindroma iritabilnog crijeva, upalnih bolesti crijeva, ulceroznih kolitisa, divertikuloze, različitih infekcija, ali i polipa i malignih oboljenja debelog crijeva. Polipi predstavljaju abnormalne izrasline s unutarnje stijenke debelog crijeva koje mogu biti benigne ili maligne. Maligni polipi uglavnom se razvijaju u kolorektalni tumor, koji se ujedno smatra jednim od najčešćih i najopasnijih oblika karcinoma u cjelokupnoj ljudskoj populaciji. Istraživanje provedeno u Endoskopskom centru Opće bolnice Karlovac u razdoblju od 01.01.2023. do 31.12.2023. godine uključivalo je sve osobe u dobi od 20 do 70 godina. Cilj istraživanja je usporedba broja zloćudnih tumora debelog crijeva sa brojem polipa te analiza učestalosti zloćudnog tumora debelog crijeva među spolovima. Analizom podataka utvrđeno je kako je kod većeg broja ispitanika zabilježena pojava polipa u odnosu na tumor debelog crijeva te kako od ovog oblika bolesti u jednakoj mjeri obolijevaju i muškarci i žene.

**Ključne riječi:** biopsija, karcinom debelog crijeva, polip

## **ABSTRACT**

The large intestine is part of the human digestive tract. Its role in the functioning of the entire organism is irreplaceable. However, the presence of colon diseases is not unknown and mainly appears in the form of irritable bowel syndrome, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, diverticulosis, various infections, but also polyps and malignant diseases of the colon. Polyps are abnormal growths on the inner wall of the colon that can be benign or malignant. Malignant polyps mostly develop into colorectal cancer, which is also considered one of the most common and dangerous forms of cancer in the entire human population. Research conducted at the Endoscopic Center of Karlovac General Hospital in the period from 01.01.2023. until 31.12.2023., included all persons aged 20 to 70. The aim of the research is to compare the number of malignant colon cancers with the number of polyps and to analyze the frequency of malignant colon cancers between genders. The analysis of the data revealed that a greater number of subjects had polyps than colon cancer, and that both men and women suffer from this form of the disease to an equal extent.

**Key words:** biopsy, colon cancer, polyp

# 1. UVOD

## 1.1. Anatomija i fiziologija debelog crijeva

Debelo crijevo ili kolon (lat. *intestinum colon*) čini završni dio ljudskog probavnog sustava. Proteže se od cekuma, gdje se spaja s tankim crijevom, pa sve do rektuma i analnog kanala. Njegova osnovna funkcija je apsorpcija vode i elektrolita iz neprobavljene hrane, formiranje stolice i njezino izbacivanje iz tijela. Proces apsorpcije vode i elektrolita u tijelu održava ravnotežu tekućina i elektrolita. Uz apsorpciju vode i elektrolita, debelo crijevo igra važnu ulogu u fermentaciji neprobavljivih ugljikohidrata uz pomoć mikroorganizama koji naseljavaju crijevnu floru. Mikroorganizmi proizvode kratkolančane masne kiseline (acetat, propionat i butirat) koje imaju brojne korisne učinke na zdravlje (energija za stanice crijevnog epitela, antiinflamatorni učinak, regulacija crijevne pokretljivosti, jačanje imunološkog sustava, poboljšanje crijevne barijere) (1).

Crijeva su vitalan dio ljudskog probavnog sustava i dijele se na dva glavna dijela: tanko crijevo i debelo crijevo.

Tanko crijevo prosječne je duljine 7 metara te se sastoji od tri dijela: duodenuma (dvanaesnika), jejunuma i ileuma. Duodenum je prvi segment tankog crijeva koji prima probavne sokove iz gušterače i jetre kako bi se razgradila hrana. Jejunum i ileum nastavljaju procese apsorpcije hranjivih tvari (vitamina, minerala i većine nutrijenata) u krvotok putem mikrovila na njihovim zidovima (1).

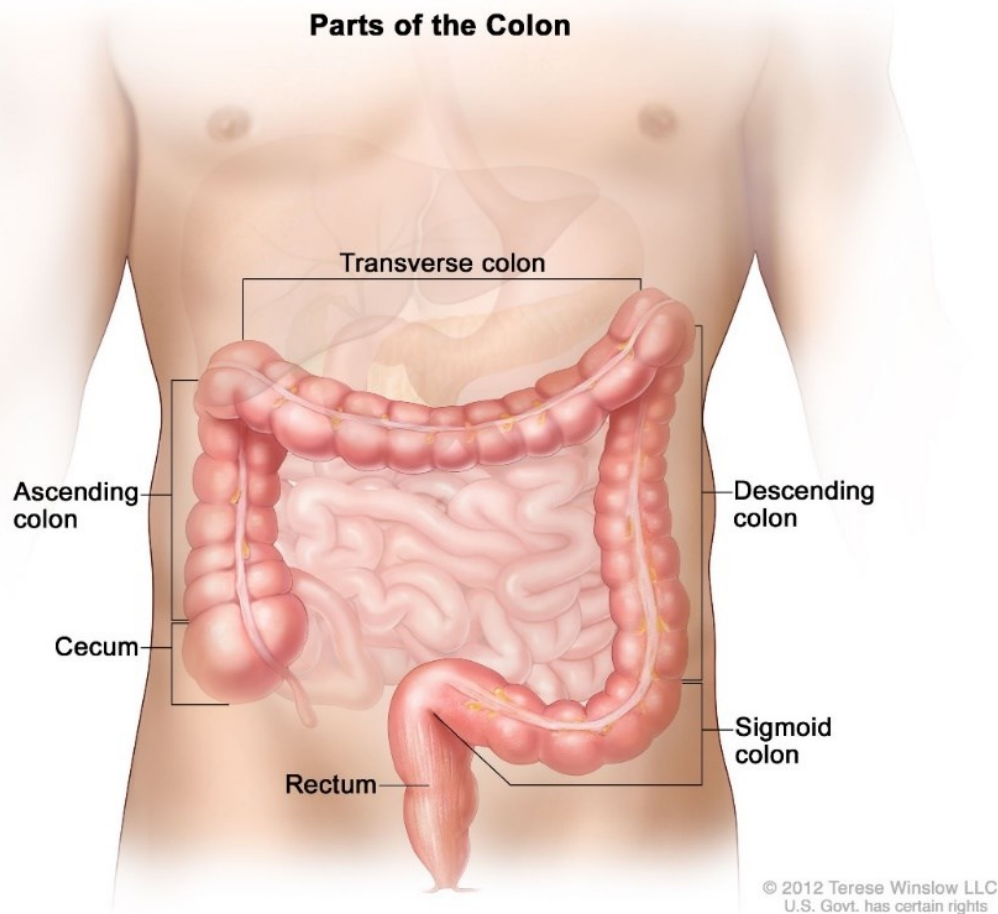
Debelo crijevo je puno kraći (prosječna duljina 1,5 metara), ali širi dio probavnog sustava te se sastoji od sljedećih segmenata (Slika 1):

- **Cekum:** Početni dio debelog crijeva u donjem desnom dijelu abdomena koji prima neprobavljene ostatke hrane iz tankog crijeva. Sadržaj iz tankog crijeva ovdje se ulijeva u debelo crijevo kroz ileocekalni ventil, koji sprječava povratak sadržaja natrag u tanko crijevo. Cekum je također mjesto gdje se nalazi slijepo crijevo (*apendiks*), koji ima malu, ali važnu ulogu u imunološkoj funkciji i održavanju crijevne mikroflore.

- Usponi kolon (*Colonascendens*): Dio kolona prolazi uzduž desne strane trbušne šupljine i dopire do jetrenog savijanja (*flexurahepatica*), gdje se nastavlja kao poprečni kolon (*colontransversum*).
- Poprečni kolon (*Colontransversum*): Poprečni kolon prolazi horizontalno preko trbušne šupljine, smješten je ispod želuca i jetre, te završava na slezenom savijanju (*flexurasplenica*), gdje započinje silazni kolon (*colondescendens*).
- Silazni kolon (*Colondescendens*): Silazni kolon proteže se niz lijevu stranu trbušne šupljine, spuštajući se prema dolje do sigmoidnog kolona (*colonsigmoideum*). Duž svoje duljine, silazni kolon prima sadržaj iz poprečnog kolona i prenosi ga prema dolje uz pomoć peristaltičkih pokreta, koji su ritmičke kontrakcije mišićnog sloja crijevne stijenke. Njegova glavna funkcija je transport i daljnja obrada crijevnog sadržaja.
- Sigmoidni kolon (*Colonsigmoideum*): Ima karakterističan zakrivljeni oblik slova "S" i proteže se od kraja silaznog kolona do rektuma. Glavna funkcija sigmoidnog kolona je djelovati kao "spremnik" za stolicu. Tijekom prolaska kroz silazni kolon, crijevni sadržaj postaje sve gušći kako se apsorbira voda. Kada sadržaj dosegne sigmoidni kolon, on se većinom sastoji od čvrstih i polučvrstih tvari.
- Rektum: Završni dio debelog crijeva koji završava analnim kanalom. Dug je oko 12 do 15 centimetara i smješten je u zdjeličnoj šupljini. Počinje na kraju sigmoidnog kolona i završava u analnom kanalu, koji je posljednji dio probavnog trakta. Rektum je podijeljen u tri glavna dijela: gornji rektum (početni dio koji se nastavlja na sigmoidni kolon), srednji rektum (središnji dio koji se proteže kroz zdjelicu), donji rektum (završni dio koji prelazi u analni kanal). Okružen je mišićima zdjeličnog dna koji održavaju kontinenciju i reguliraju pražnjenja crijeva (2).



Slika 1. Anatomija debelog crijeva



Izvor: National Cancer Institute

Fiziološke funkcije debelog crijeva su:

1. **Apsorpcija vode i elektrolita:** Proces koji rezultira zgušnjavanjem i formiranjem stolice iz neprobavljenog sadržaja.
2. **Formiranje i transport stolice:** Kroz peristaltičke pokrete, debelo crijevo pomiče sadržaj prema rektumu, dok se neprobavljeni ostaci hrane tijekom ovog procesa se kompaktiraju u stolicu.
3. **Fermentacija neprobavljivih ugljikohidrata:** Mikroorganizmi koji naseljavaju debelo crijevo fermentiraju neprobavljive ugljikohidrate i proizvode kratkolančane masne kiseline.
4. **Proizvodnja vitamina:** Biološki proces koji obavljaju korisne bakterije i mikroorganizmi koji nastanjuju crijevnu floru, a u stanju su sintetizirati nekoliko vitamina B skupine i vitamin K.

5. Imunološka funkcija: Debelo crijevo sadrži velik broj limfoidnih stanica koje pomažu u obrani organizma od patogena te doprinose imunološkoj homeostazi, odnosno ravnoteži između protuupalnih i upalnih odgovora (3).

## **1.2. Polipi debelog crijeva**

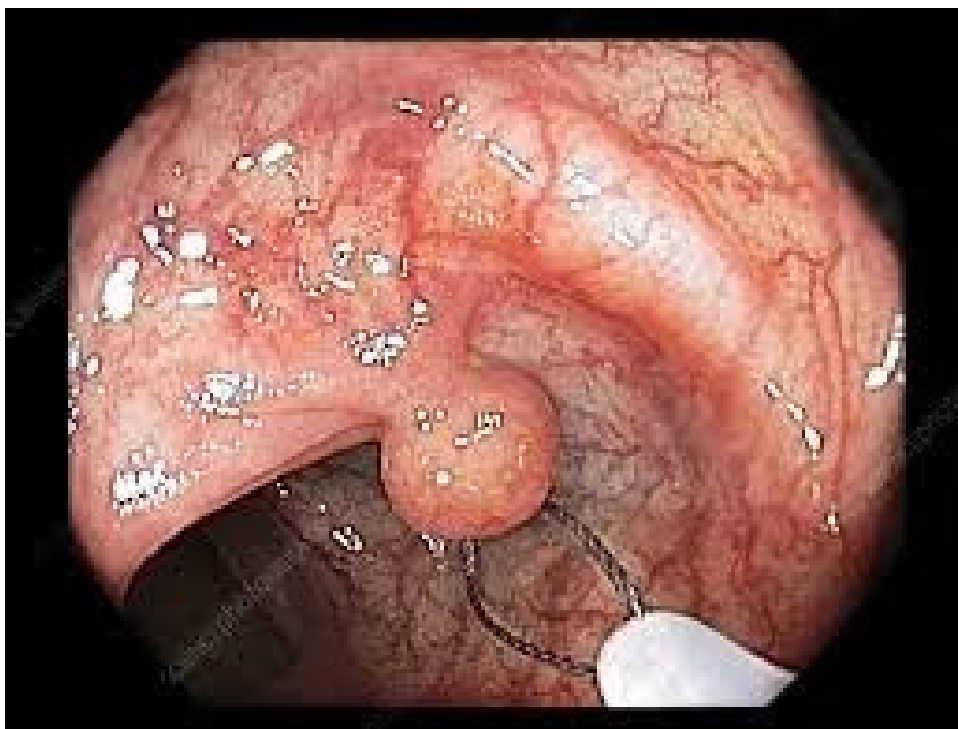
Polipi su tipičnobenigne izrasline ili tumori koje se formiraju na unutarnjoj površini debelog crijeva. Variraju u veličini, obliku i broju te se mogu razvijati bilo gdje u debelom crijevu, uključujući sigmoidni kolon, silazni kolon, poprečni kolon i uzlazni kolon. Također, mogu biti sesilni, što znači da su pričvršćeni izravno na crijevnu stijenku, ili mogu biti na peteljci, gdje su povezani s crijevnom stijenkom tankom petljom tkiva. Incidencija polipa varira od 7% do 50%, a većinom se odnosi na vrlo male polipe koji se otkriju slučajno, kao usputni nalaz tijekom obdukcije ili rutinskog pregleda (4).

Muškarci u usporedbi sa ženama imaju veću sklonost razvoju polipa debelog crijeva. Značajni faktori rizika za pojavu polipa su starenje, određeni genetski sindromi (Lynchov sindrom ili obiteljska adenomatoznapolipoza), prehrana (unos crvenog mesa i prerađenih namirnica), stil života (pušenje, alkohol) te debljina i nedostatak tjelesne aktivnosti (5).

### **1.2.1. Hiperplastični polipi**

Ne-neoplastični (ne-adenomatozni) polipi debelog crijeva obuhvaćaju različite vrste benignih tumora i promjena koje se javljaju na crijevnoj sluznici. Promjene uključuju hiperplastične polipe, hamartome, juvenilne polipe, pseudopolipe, lipome, leiomiome i druge rijetke tumore. Većina ih je benigna i ne zahtijeva specifično liječenje osim u slučaju nekontroliranog krvarenja ili invaginacije (6).

Slika 2. Hiperplastični polip debelog crijeva



Izvor: Science Photo Library

Hiperplastični polipi su jedan od tipova polipa debelog crijeva koji se najčešće smatraju benignima. Manje su veličine (što ih čini asimptomatskima i teže uočljivima bez kolonoskopskog pregleda) i nalaze se često u donjem dijelu debelog crijeva, posebno u sigmoidnom kolonu. Iako većina hiperplastičnih polipa nema kancerogeni potencijal, postoje određeni faktori rizik od prelaska u zloćudni tumor. Dakle, histološki polipi najčešće pokazuju povećanje broja stanica koje čine crijevnu stijenku, ali bez znakova displazije ili maligne transformacije. Faktori povećanog rizika su veličina polipa, histološke karakteristike (displazija) te prisutnost u određenim područjima crijeva (4).

Hamartomi se javljaju kao posljedica abnormalnog rasta tkiva koje inače čini normalno crijevno tkivo. Pojavljuju se u gastrointestinalnom traktu i mogu biti povezani s genetskim poremećajima kao što je Peutz-Jeghersov sindrom (4).

Juvenilni polipi pojavljuju se u dječjoj dobi, prije adolescencije. Mogu biti pojedinačni ili multipli, a karakterizira ih brzi rast i velika opskrba krvlju. Većina juvenilnih polipa nema potrebu za intervencijom jer se mogu spontano odvojiti (autoamputirati) tijekom puberteta (4).

Pseudopolipi nisu pravi polipi, već su to proliferacije sluznice debelog crijeva koje nastaju kao posljedica upalnih bolesti crijeva, poput ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti. Iako upalni uvjeti mogu uzrokovati oštećenje sluznice crijeva i stvaranje višestrukih izraslina koje imitiraju polipe, nisu kancerogene prirode (4).

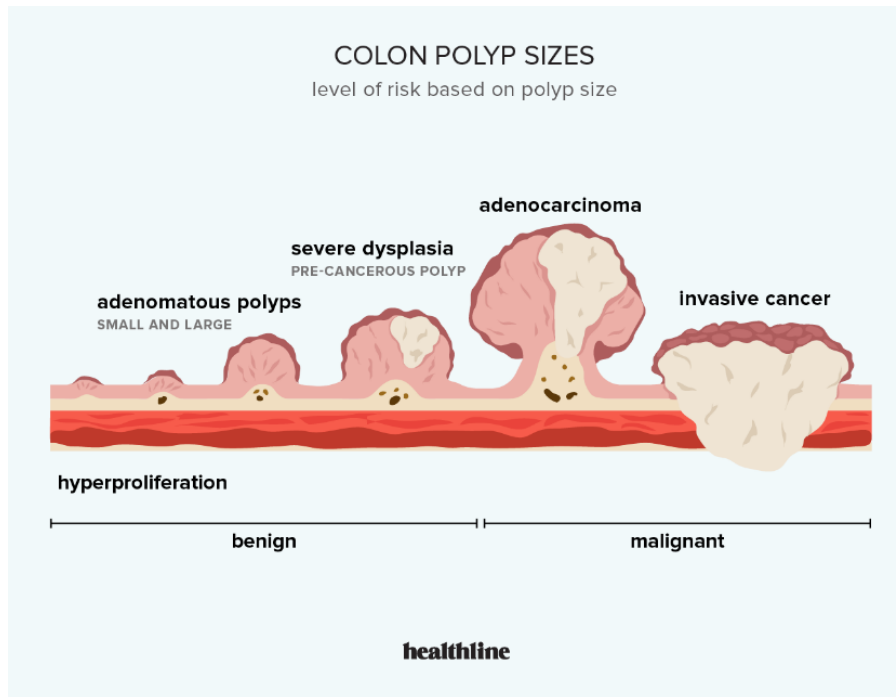
Lipomi se sastoje od masnog tkiva i rijetko se javljaju u debelom crijevu. Obično su mali, do nekoliko centimetara u promjeru, i često se slučajno otkrivaju tijekom rutinskih pregleda ili dijagnostičkih postupaka. Većina lipoma je asimptomatska i ne predstavlja značajan zdravstveni rizik. Međutim, ako lipomi postanu vrlo veliki ili se nalaze na osjetljivim mjestima u crijevu, uzrokuju bolove u truhu, promjene u probavi ili krvarenja, nakon čega se preporučuje njihovo uklanjanje (5).

Leiomiomi su benigni tumori koji se razvijaju iz glatkih mišićnih stanica crijeva koji se nalaze u „zidovima“ crijeva, maternice, želuca i drugih organa. Relativno su rijetki u debelom crijevu, ali mogu se pojaviti u bilo kojem dijelu gastrointestinalnog trakta gdje postoje glatke mišićne stanice (5).

### **1.2.2. Adenomatozni polipi**

Adenomatozni polipi (Slika 2) puno su problematičniji od hiperplastičnih jer sadrže abnormalne žljezdane strukture koje su karakteristične za prekancerozne promjene (7).

Slika 3. Veličine polipa debelog crijeva



Izvor: Healthline

Histološki, oni se klasificiraju u tri glavna tipa: tubularneadenome, tubulovilozneadenome (viloglandularne polipe) i vilozneadenome. Svaki od spomenutih histoloških tipova ima svoje karakteristike i različiti su u pogledu rizika od maligne transformacije (7).

Tubularniadenomi su najčešći tip adenomatoznih polipa i obično imaju najniži rizik od maligne transformacije u rak debelog crijeva. Rizik od maligne transformacije tubularnogadenoma ovisi o veličini polipa i stupnju displazije. Tubularniadenomi promjera 1,5 cm imaju rizik od oko 2% za malignu transformaciju u trenutku dijagnoze (8).

Tubulovilozniadenomi imaju kombinaciju tubularnih i viloznih struktura te imaju srednji rizik od maligne transformacije u usporedbi s drugim histološkim tipovima adenoma. Rizik od razvoja karcinoma kod tubuloviloznihadenoma ovisi o veličini polipa, histološkom tipu i prisutnosti displazije (8).

Vilozniadenomi karakteriziraju se dugačkim, prstolikim strukturama koje mogu biti vrlo vaskularne. Ova podskupina adenomatoznih polipa ima najveći od maligne

transformacije među adenomatoznim polipima. Primjerice, vilozni adenomi promjera 3 cm imaju visok rizik od oko 35% za malignu transformaciju u rak debelog crijeva u trenutku dijagnoze (8).

Nazubljeni (engl. serrated) adenomi najrjeđi su tip nazubljenih polipa, prisutni u manje od 1% populacije. Također su prekancerozni. Podsjećaju na tradicionalne adenome, s oblikom gljive i tipičnom displazijom, ali imaju i nazubljene karakteristike (9).

### **1.2.3. Maligni polipi**

Većina karcinoma debelog crijeva razvija se postupno iz prekanceroznih lezija, među kojima su najčešći adenomatozni polipi koji prolaze kroz proces u kojem se stanice postupno mijenjaju od normalnih do malignih (4).

Rast malignih polipa počinje s jednom mutiranom stanicom koja prolazi kroz seriju genetskih promjena. U niskom stadiju displazije, promjene stanica vrlo su blage, no pokazuju početne znakove abnormalnosti u morfologiji koje se mogu identificirati pod mikroskopom. Na taj način mogu se primijetiti nepravilnosti u jezgri stanica, povećanje veličine jezgre, povećana razmjena kromatina i pojava nepravilnih nukleolusa. Isto tako, stanice mogu pokazivati blage promjene u arhitekturi crijevnog epitela, disorganizaciju i nepravilno raspoređene stanice unutar epitelnog sloja. Unatoč prisutnim abnormalnostima, stanice u niskom stupnju displazije još uvijek zadržavaju sposobnost obavljanja nekih normalnih funkcija crijevnih stanica (5).

Kod visokog stupnja displazije u adenomatoznim polipima, dolazi do značajnih morfoloških i histoloških promjena u stanicama koje čine polip. Takve su promjene okarakterizirane kao ozbiljne jer stanice gube tipične strukture i funkcije normalnih crijevnih stanica te pokazuju znakove zrelosti i diferencijacije. Histološki, stanice visokog stupnja displazije u polipima debelog crijeva pokazuju promjene u jezgrama stanica, nepravilna raspodjela kromatina, pojačana stanična podjela te promjene u arhitekturi epitelnog sloja. Riječ je o znakovima da su stanice polipa postale

nekontrolirane i sklonije akumulaciji dodatnih genetskih mutacija koje potiču prelazak u maligni oblik (5).

Napredovanje od prekancerozne lezije do karcinoma debelog crijeva može potrajati godinama ili desetljećima, ovisno o brzini rasta polipa i genetskoj predispoziciji, okolišnim čimbenicima i stilu života pojedinca (4).

### **1.3. Kolorektalni tumor**

Kolorektalni tumor sada je drugi najčešći oblik karcinoma kod muškaraca i treći kod žena prema učestalosti. Više od polovice svih slučajeva događa se u razvijenim regijama svijeta. Većina pacijenata s ovim oblikom raka ima preko 50 godina, a čak 80% pacijenata s rakom debelog crijeva je starije od 60 godina u vrijeme dijagnoze. Unatoč tome, primjećuje se značajan porast ovog tipa raka među mlađim ljudima. Rak debelog crijeva je nekada bio rijedak, ali je sada postao značajan zdravstveni problem te čini oko 10% svih smrtnih slučajeva u zapadnim zemljama. Pojavnost raka debelog crijeva raste za približno 1% godišnje u posljednjih 20 godina(10).

Slika 4. Simptomi koji mogu upućivati na pojavu kolorektalnog tumora

SIMPTOMI I ZNAKOVI	DOB (GOD)
Rektalno krvarenje s promjenom u učestalosti pražnjenja crijeva, manji i/ili veći broj defekacija, u trajanju od 6 tjedana	40
Opipljiva masa na desnoj donjoj strani trbuha	SVI
Opipljiva masa na rektumu	SVI
Neprestano rektalno krvarenje bez drugih simptoma kao što su bol, nelagoda, kvržice, svrab	60
Promjene u navikama pražnjenja crijeva, veći i/ili manji broj defekacija bez rektalnog krvarenja u trajanju od 6 tjedana	60
Anemija bez očitog uzroka	SVI

Izvor: Kunac, M. (2019) Karakteristike prehrane u osoba oboljelih od tumora debelog crijeva, Osijek: Sveučilište J.J. Strossmyera

### 1.3.1. Patogeneza

Tumor debelog crijeva nastaje kao rezultat akumulacije genetskih mutacija u stanicama debelog crijeva. Mutacije mogu biti sporadične (javljaju slučajno tijekom života pojedinca) ili nasljedne (prenose s jednog roditelja na dijete). Nasljedni oblici karcinoma debelog crijeva, Lynchov sindrom (također poznat kao nasljedni nepolistični karcinom debelog crijeva) i familijarna (obiteljska) adenomatozna polipoza (FAP), povezani su s specifičnim genetskim mutacijama koje utječu na kontrolu rasta stanica i popravak DNA (11).

Lynchov sindrom uzrokovan je nasljednom mutacijom u genima uključenim u popravak grešaka u DNA, posebice u MMR (mismatchrepair) genima kao što su MLH1, MSH2, MSH6, i PMS2. Iako oni normalno pomažu u ispravljanju grešaka koje nastaju tijekom

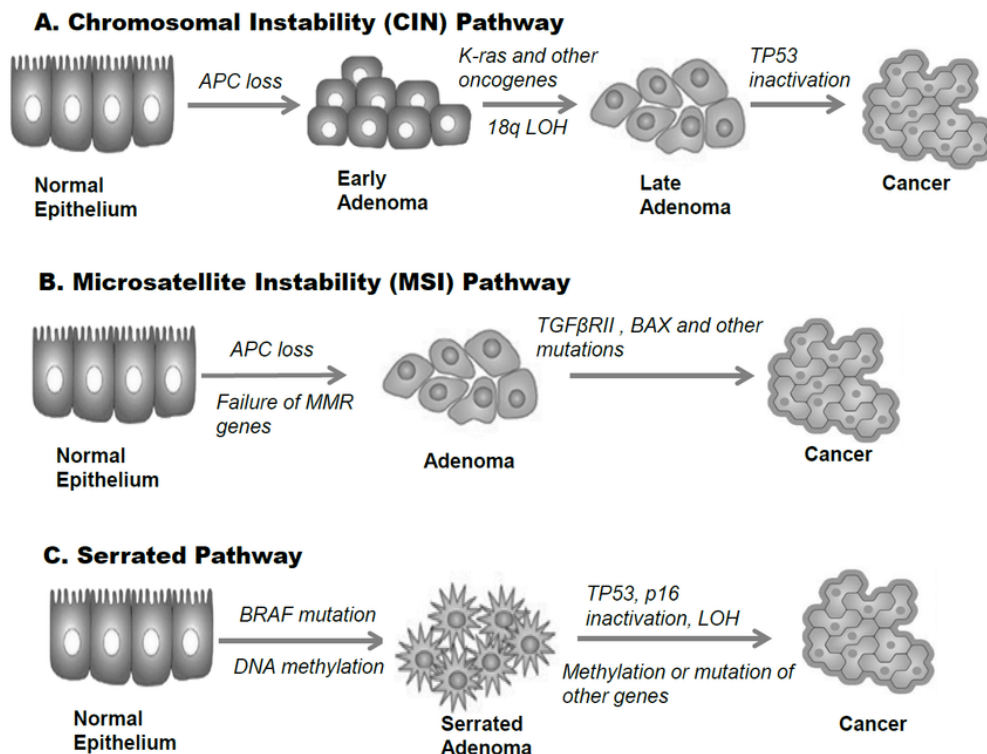


replikacije DNA, mutacije u spomenutim genima dovode do nakupljanja genetskih promjena u stanicama debelog crijeva (11).

Familijarna adenomatoznapolipoza (FAP) nasljedna je bolest mutacijom APC (adenomatouspolyposiscoli) gena. Polipi se obično počinju razvijati u ranom djetinjstvu, s njihovom pojavom u 50% bolesnika do 15. godine života i u 95% bolesnika do 35. godine života. Ako se polipi ne uklone, postoji visok rizik da će se pretkanceroznih lezija razviti u karcinom (11).

Proces progresije kolorektalnog tumora (slika 3.) započinje mutacijama u tumor supresorskim genima. Najranija promjerna događa se u tumor supresorskom genu APC (adenomatouspolyposiscoli). Mutacija ovog gena dovodi formiranja adenomatoznih polipa, koji su prekursori tumora. APC mutacija dovodi do destabilizacije beta-ksenina i nekontrolirane stanične proliferacije (12).

Slika 5. Višestruki genetski putevi u patogenezi tumora debelog crijeva



Izvor: ResearchGate

Aktivacija onkogeni KRAS i BRAF potom pogoršava abnormalni rast stanica. KRAS je član signalnog puta koji uključuje receptore faktora rasta, a njegove mutacije dovode do stalne aktivacije signalizacije za rast, povećane proliferacije stanica i sprječavanja apoptoze (programirane stanične smrti). BRAF, koji je također dio MAPK signalnog puta, dodatno potiče stanični rast i preživljavanje kada je mutiran (12).

U progresiji prema malignitetu, dodatne mutacije inaktiviraju druge tumor supresorske gene. TP53 je jedan od gena koji se često u kasnijim fazama razvoja kolorektalnog karcinoma. TP53 je poznat kao "čuvar genoma" zbog svoje uloge u održavanju genetske stabilnosti i regulaciji staničnog ciklusa. Mutacija TP53 dovodi do gubitka kontrole nad staničnim ciklusom i daljnjeg nakupljanja genetskih oštećenja. DCC (Deleted in Colorectal Carcinoma) je drugi tumor supresorski gen koji može biti izgubljen ili mutiran tijekom progresije bolesti (12).

Kako tumor raste, zahtijeva sve više nutrijenata i kisika, što se postiže putem angiogeneze (stvaranja novih krvnih žila). Najnaprednija faza kolorektalnog karcinoma je metastaza, u kojoj tumorske stanice migriraju iz primarnog tumora i koloniziraju druge dijelove tijela. To prethodi složenim interakcijama između tumorskih stanica i okolnog staničnog matriksa, kao i sposobnost tumorskih stanica da ulaze u krvne i limfne žile, prežive putovanje kroz cirkulaciju te uspostave nove tumore u udaljenim organima. Najčešća mjesta metastaza kod kolorektalnog karcinoma su jetra, pluća i peritoneum (11).

Pored genetskih mutacija, važnu ulogu u razvoju kolorektalnog karcinoma igraju epigenetske promjene. Mikrosatelitska nestabilnost je stanje u kojem dolazi do grešaka u replikaciji DNA zbog nedostatka popravka nesparivanja (mismatch repair). Tumori s visokom razinom MSI često imaju specifične kliničke i patološke karakteristike. Epigenetske promjene, poput metilacije promotorskih regija gena, isto tako rezultiraju utišavanjem tumor supresorskih gena i doprinose karcinogenezi (12).

### **1.3.2. Dijagnostika**

Kolonoskopija je zlatni standard u dijagnostici bolesti debelog crijeva. Riječ je o metodi pregleda debelog crijeva pomoću kolonoskopa, sofisticiranog uređaja s fleksibilnom

gumenom cijevi dužine 110-130 cm koja na vrhu ima kameru i izvor svjetlosti. Zahvaljujući naprednoj tehnologiji, kolonoskopi omogućuju virtualnu kromoendoskopiju, koja putem dodatnih filtera poboljšava prikaz promjena na sluznici i razlikovanje benignih od malignih lezija. Aparat se uvodi kroz anus do cekuma, a uz iskusne endoskopičare često je dovoljno 60-80 cm cijevi (13).

Kolonoskop ima radni kanal za instrumente za uzimanje uzoraka, intervencije, optički sustav, izvor svjetlosti i sustav za prijenos slike visoke rezolucije na monitor. Liječnici izravno promatraju sluznicu crijeva i otkriti polipe, mase ili druge abnormalnosti koje mogu ukazivati na prisutnost bolesti. Osim dijagnostičkih mogućnosti, kolonoskopijom se uzimaju uzorci tkiva za histološku analizu (biopsiju). Na taj način, kolonoskopija ne samo da dijagnosticira već i preventivno djeluje, čineći je jedinstveno korisnom u skrbi za pacijente (13).

Priprema za kolonoskopiju zahtijeva temeljito čišćenje crijeva uz konzumaciju posebnih laksativa i dijetalna ograničenja nekoliko dana prije zahvata. Rizici povezani s kolonoskopijom su mogućnost perforacije crijeva, krvarenja infekcija, reakcija na sedative, bol i neugoda i drugo. Iako su komplikacije rijetke, njihova pojava vrlo je ozbiljna i zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju (14).

CT (virtualna) kolonografija neinvazivna je metoda dijagnostike debelog crijeva koja koristi računalnu tomografiju (CT) za stvaranje detaljnih trodimenzionalnih (3D) slika debelog crijeva i rektuma. Koristi napredne kompjutorizirane tomografske uređaje za prikaz crijevnih vijuga nakon što su proširene zrakom ili ugljičnim dioksidom. Uspješnost pretrage zahtijeva temeljito čišćenje crijeva, što se postiže konzumiranjem laksativa i većih količina tekućine dan prije snimanja. Nakon obrade podataka na računalu, osim tankih poprečnih presjeka crijevnih vijuga, analiziraju se i rekonstrukcije unutrašnje površine crijeva (14).

Prednosti ove metode su minimalna invazivnost, kratko trajanje postupka i mogućnost pregleda svih dijelova crijeva, čak i onih iza suženja i opstrukcija. Nedostaci metode uključuju izlaganje niskim dozama zračenja, nemogućnost uzimanja uzoraka, te prisutnost ostataka stolice koja može otežati kvalitetnu pretragu, slično kao kod klasične

kolonoskopije. Za konačnu histološku evaluaciju ili uklanjanje polipa otkrivenih CT-om, ipak je potrebna kolonoskopija (15).

CT kolonografija se preporučuje za pacijente kojima je standardna kolonoskopija kontraindicirana zbog medicinskih razloga, koji odbijaju standardnu kolonoskopiju zbog straha ili neugodnosti, te rutinirane preglede kod osoba s prosječnim rizikom za kolorektalni karcinom (14).

Fekalni imunokemijski test (FIT) je dijagnostička metoda koja se koristi za otkrivanje nevidljive krvi u stolici, koja može biti znak karcinoma debelog crijeva ili drugih crijevnih bolesti. Za razliku od tradicionalnih, FIT metoda koristi specifična antitijela za detekciju humanog hemoglobina, čime se povećava specifičnost testa za otkrivanje krvarenja iz donjih dijelova gastrointestinalnog trakta (15).

FIT se koristi kao alat za probir u populacijama s prosječnim rizikom od razvoja kolorektalnog tumora, obično počevši od dobi od 45 do 50 godina. Testiranje se preporučuje jednom godišnje ili prema individualnim rizicima i povijesti bolesti (15).

Genetsko ispitivanje stolice, poznato i kao FIT-DNA test, napredna je metoda probira za kolorektalni tumor koji kombinira fekalni imunokemijski test i analizu DNK uzoraka iz stolice kako bi se otkrio genetski materijal povezan s tumorom. Vrlo je skup, ali puno precizniji od običnog fekalnog imunološkog testa te se obavlja svake tri godine (13).

### **1.3.3. Stadiji bolesti**

TNM sustav klasifikacije (slika 4.) koristi se za procjenu stadija kolorektalnog tumora, odnosno evaluaciju veličine primarnog tumora („T<sup>c</sup>“), zahvaćenost limfnih čvorova („N<sup>c</sup>“) i prisutnost udaljenih metastaza („M<sup>c</sup>“) (16).

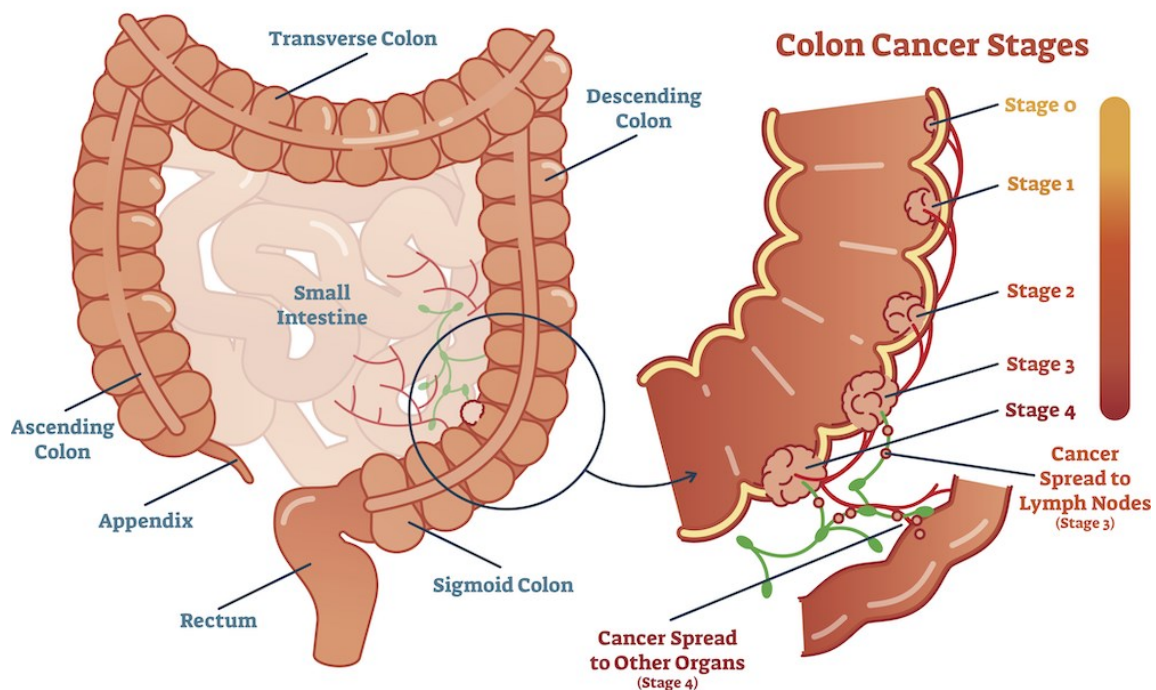
Uobičajena klasifikacija stadija bolesti prema TNM sustavu je sljedeća:

- Stadij 0: Tis, N0, M0 (karcinom in situ, bez invazije u okolno tkivo ili limfne čvorove, bez metastaza);

- Stadij I: T1-2, N0, M0 (mali tumor bez zahvaćenih limfnih čvorova ili metastaza);
- Stadij II: T3-4, N0, M0 (veći tumor bez zahvaćenih limfnih čvorova ili metastaza);
- Stadij III: Bilo koji T, N1-2, M0 (zahvaćeni regionalni limfni čvorovi bez metastaza);
- Stadij IV: Bilo koji T, bilo koji N, M1 (prisutne udaljene metastaze) (16).

Slika 6. TNM klasifikacija stadija kolorektalnog karcinoma

## COLON CANCER

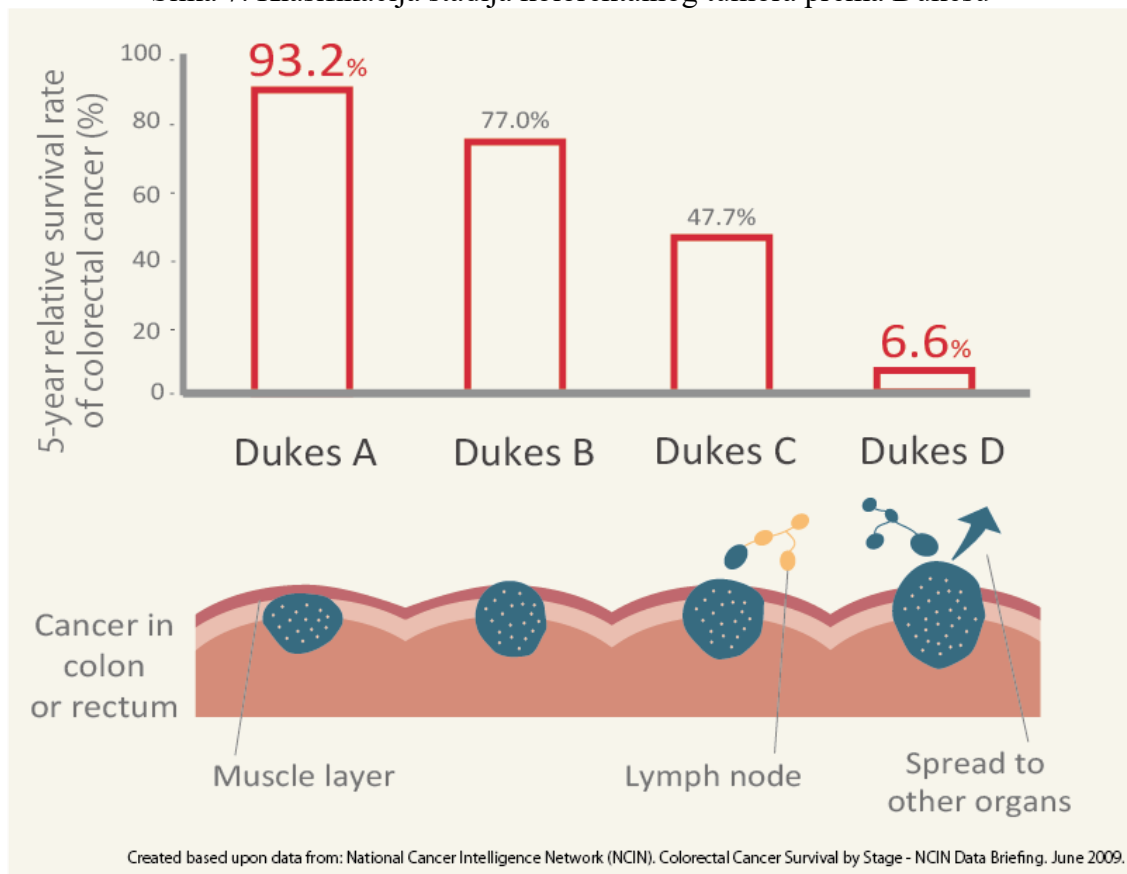


Izvor: ResearchGate

Osim TNM sustava, postoji i klasifikacija stadija po Dukesu (Slika 5), koja sadrži sljedeće kategorije:

- Stadij A: Tumor ograničen na zid crijeva, bez širenja izvan sluznice (submukozni i mišićni sloj nisu zahvaćeni), bez zahvaćenih limfnih čvorova i bez metastaza.
- Stadij B: Tumor se proširio kroz mišićni sloj crijeva, ali bez zahvaćenih limfnih čvorova i bez metastaza.
- Stadij C: Tumor se proširio na okolne limfne čvorove, ali bez prisutnosti udaljenih metastaza.
- Stadij D: Prisutne su udaljene metastaze, bez obzira na veličinu primarnog tumora ili zahvaćenost limfnih čvorova (16).

Slika 7. Klasifikacija stadija kolorektalnog tumora prema Dukesu



Izvor: ResearchGate

Dukesova klasifikacija se manje koristi u modernoj medicinskoj praksi jer je TNM sustav precizniji i stratificira bolest prema veličini tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova i prisutnosti metastaza.

#### 1.3.4. Liječenje

Liječenje kolorektalnog tumora zahtijeva multidisciplinarni pristup koji obuhvaća kirurške zahvate, kemoterapiju, radioterapiju, ciljanu terapiju i imunoterapiju. Izbor terapije ovisi o stadiju bolesti, lokalizaciji tumora, općem zdravstvenom stanju pacijenta i prisutnosti specifičnih genetskih mutacija.

Kirurgija ostaje temeljni pristup u liječenju kolorektalnog karcinoma, posebno u ranim stadijima bolesti. Polipektomija i lokalna ekscizija su minimalno invazivni zahvati koji se izvode tijekom kolonoskopije, a koriste se za uklanjanje polipa i manjih tumora ograničenih na površinske slojeve crijeva (13).

Slika 8. Osnovni oblici kirurških zahvata kod kolorektalnog tumora

Lokalizacija	Operacija
Cekum	Desna hemikolektomija
Hepatalna fleksura	Proširena desna hemikolektomija
Lijenalna fleksura	Subtotalna kolektomija
Silazni kolon	Lijeva hemikolektomija
Sigmoidni kolon	Resekcija sigme ili prednja resekcija rektuma

Izvor: Bergman Marković, B. (2015) Prevencija i rano otkrivanje karcinoma debelog crijeva, Acta Medica Croatica 69.

Za veće tumore ili one koji su prodrli dublje u crijevni zid, segmentna resekcija je standardni kirurški postupak. Tijekom ovog zahvata uklanja se dio debelog crijeva zahvaćen tumorom zajedno sa susjednim zdravim tkivom i limfnim čvorovima (12).

U slučajevima gdje postoji višestruki polipi ili genetski poremećaji poput obiteljske adenomatoznepolipoze, može biti potrebna kolektomija, koja uključuje uklanjanje cijelog debelog crijeva (totalna kolektomija) ili dijela debelog crijeva (subtotalnakolektomija) (12).

Kemoterapija se koristi kao dodatak kirurškom liječenju kako bi se eliminirale preostale stanice karcinoma i smanjio rizik od ponovnog pojavljivanja bolesti. Adjuvantna kemoterapija primjenjuje se nakon kirurškog zahvata, posebno kod stadija II i III kolorektalnog karcinoma. Ova terapija cilja mikroskopske stanice karcinoma koje su možda ostale nakon operacije (15).

Neoadjuvantna kemoterapija, koja se primjenjuje prije kirurškog zahvata, koristi se za smanjenje veličine tumora i olakšavanje njegove resekcije. Kombinira se s radioterapijom kod lokalno uznapredovalih tumora, posebno rektalnog karcinoma (15).

Kod metastatskog tumora debelog crijeva, kemoterapija se koristi za kontrolu rasta tumora, ublažavanje simptoma i produljenje života pacijenata. Režimi kemoterapije uključuju kombinaciju lijekova kao što su 5-fluorouracil, irinotekan i oksaliplatin, koji zajedno djeluju na inhibiciju rasta stanica karcinoma (15).

Vanjska radioterapija koristi precizne uređaje za zračenje kako bi ciljano tretirala tumor izvana, pomoću energijskih zraka na maligne stanice, što pomaže u uništavanju i smanjenju veličine tumora prije eventualne kirurške intervencije. Brahiterapija je metoda kojom se radioaktivni materijal umeće izravno unutar ili blizu tumora. Koristi se za lokalno uznapredovale tumore rektuma kao dio multidisciplinarnog pristupa liječenju (13).

Iako u još u relativno ranoj fazi razvoja za kolorektalni tumor, imunoterapija pokazuje značajne potencijale i obećavajuće rezultate. Strategija imunoterapije je uporaba inhibitora PD-1 i PD-L1. Likovi ciljaju specifične signalne puteve u imunološkom



sustavu koji inače inhibiraju aktivnost T limfocita. Inhibicijom PD-1 receptora na T limfocitima ili njegovog liganda PD-L1 na tumorskim stanicama, imunoterapija aktivira i infiltrira T limfocit u tumorsko tkivo (14).

### **1.3.5. Prevencija**

Rano otkrivanje bolesti odnosno provođenje probira među zdravom populacijom smatra se jednim od najboljih načina unaprijeđenja zdravlja pojedinca. Bolest kao što je tumor debelog crijeva, koje su poznate po značajno dugim razdobljima koja se nalaze između početka razvijanja bolesti i prvih simptoma, vrlo teško se otkrivaju kada je riječ o početnom stadiju, zato ukoliko postoje primjereni testovi ranog otkrivanja iste je potrebno dosljedno provoditi. Testovi koji su u primjeni moraju zadovoljavati kriterije kliničke valjanosti te moraju biti sigurni za pacijente. Svaki konačan rezultat procesa probira mora omogućiti rano otkrivanje bolesti, ali mora predstavljati i jedan od alata za produžavanje pacijentova života. Zapravo, u krajnje ciljeve procesa probira uključuje se i smanjenje stope mortaliteta kao i pozitivan utjecaj na kvalitetu života pacijenata (17).

Neovisno o napredovanju kirurških tehnika, ali i razvoja onkološke terapije, stope preživljavanja bolesnika kod kojih je bolest u uznapredovalom stadiju u posljednjih 10 godina nisu značajno promijenjene, stoga se ističe važnost svih oblika prevencije, odnosno i primarne i sekundarne, te se iste spominju u kontekstu borbe za smanjenje stopa morbiditeta te mortaliteta od ovog oblika bolesti (18).

#### **1.3.5.1. Primarna prevencija**

U primarnu prevenciju kada je u pitanju kolorektalni karcinom ubrajamo procese prepoznavanja i uklanjanja karcinogena iz okoliša i metabolizma, ali i vršenje medicinskog nadzora nad određenim genskim čimbenicima od utjecaja (18). Primarna se prevencija sastoji od identifikacije i eradikacije etioloških čimbenika u koje se ubrajaju: dijetalni principi, kalorijski unosi hrane, upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova, hormonske terapije kod žena, konzumacija alkohola ili cigareta te razina

fizičke aktivnosti. Značajan broj provedenih studija potvrdio je činjenicu da unos veće količine vlakana može djelovati protektivno (18). Također, pojava tumora debelog crijeva je izravno povezana s unosom masnoće, posebice one životinjskog porijekla. Međutim, konzumacija ribljih ulja također može ostvariti protektivan učinak. U dodatne čimbenike rizika ubraja se konzumacija alkohola i cigareta. Naime, postoje studije koje ističu kako konzumacija veće količine alkohola može udvostručiti rizik za razvoj bolesti. Također, povećana fizička aktivnost utječe na smanjenje rizika, što se indirektno dovodi u vezu i sa smanjenom tjelesnom težinom (19).

U skladu s navedenim zaključuje se kako je oblik prehrane jedan od vrlo važnih čimbenika kada je u pitanju prevencija karcinoma debelog crijeva. Zapravo, potvrđuje se kako osobe koje prakticiraju isključivo vegetarijanski način prehrane imaju preko 20% manji rizik za nastanak karcinoma debelog crijeva, dok se minimalne razine pridržavanja mediteranskog tipa prehrane povezuju sa smanjenjem rizika za nastanak karcinoma debelog crijeva za oko 6% (20).

#### **1.3.5.2. Sekundarna prevencija**

U sekundarni oblik prevencije uključuju se svi oblici intervencija uz pomoć kojih se dijagnosticira bolest tijekom svog ranog i uglavnom izlječivog stadija ili se pak dijagnosticiraju premaligne lezije (primjerice polipi debelog crijeva) (18).

Osnovnim ciljem sekundarne prevencije smatra se utvrđenje visokorizične populacije, a sve sa svrhom provođenja mjera prevencije za nastanak kolorektalnog karcinoma. U visokorizične skupine ubrajaju se osobe koje imaju adenomatoznupolipozu te hamartomatoznupolipozu, Peutz – Jeghersov sindrom, juvenilnu adenomatoznupolipozu, obiteljsku anamnezu polipa ili karcinom debelog crijeva, kronični ulcerozni ili granulomatozni polip ili su pak preboljeli kolorektalni karcinom (19).

### **1.3.5.3. Nacionalni program ranog otkrivanja tumora debelog crijeva**

Osnovni korak svakog preventivnog programa je raspodjela populacije sukladno rizicima od razvoja bolesti odnosno proces stratificiranja populacije. Unutar opće populacije moguće je prepoznati tri osnovne skupine koje su određene rizicima razvoja malignih bolesti (18):

- Skupina osoba prosječnog rizika – osobe mlađe od 50 godina. Postojanje negativne osobne ili obiteljske anamneze po pitanju kolorektalnog tumora ili adenomate postojanje negativne osobne anamneze po pitanju upalnih bolesti crijeva.
- Osobe povišenog rizika odnosno osobe koje imaju zabilježen kolorektalni tumor ili adenomu užoj obitelji kod osoba mlađih od 60 godina ili kod dvoje ili više rođaka neovisno o njihovoj dobi
- Osobe visokog rizika, s postojanjem obiteljske anamneze po pitanju obiteljske polipoze ili nasljednih nepolipoznih tumora ili osobe od kojih je dijagnosticirana upala crijeva, posebice dugotrajan ulcerozni kolitis

Na području Republike Hrvatske od 2008. godine u provedbi je Nacionalni program ranog otkrivanja. Ovaj program obuhvaća žene i muškarce u dobi od 50 do 74 godine, kod kojih je evidentiran uobičajeni rizik od razvoja raka debelog crijeva, a proces probira provodi se svake dvije godine. U ciljeve ovog programa ubrajaju se smanjenje stope smrtnosti za 15% u vremenskom razdoblju do 5 godina nakon početka provođenja programa, otkrivanje tumora u što je moguće ranijem stadiju te na takav način utjecati na izlječenje pacijenta, kvalitetnu njegova života te stopu preživljavanja. Također, jedan od ciljeva programa je obuhvaćanje minimalno 60% osoba koje su pozvane na testiranje. Ovaj se program sastoji od testa kojemu se podvrgava stolica, a traže se tragovi krvi unutar iste, koji se ne mogu vidjeti prostim okom, ali se može dokazati uz pomoć kemijskih metoda. Naime, prisutnost krvi u stolici može ukazivati na postojanje polipa ili nekih drugih tumorskih tvorbi unutar crijeva. Ukoliko je kod neke osobe zabilježena pojava tragova krvi, takva se osoba upućuje na daljnju dijagnostičku obradu kolonoskopijom (21).

Osim navedenog preporuke Europskog društva uključuju i činjenicu da se svakoj osobi starijoj od 50 godina, koja je u kategoriji osoba s prosječnim rizikom, preporuča ispunjavanje ankete i testiranje na pojavu okultnog krvarenja minimalno jedan put u dvije godine, dok se osobama s pozitivnim testom preporučuje kolonoskopija u što kraćem roku (19).

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

Ciljevi rada su:

C1: usporediti broj zloćudnih tumora debelog crijeva s brojem polipa dokazanih biopsijom tkiva

C2: analizirati učestalost zloćudnih tumora debelog crijeva dokazanih biopsijom tkiva između muškaraca i žena

Hipoteze rada su:

H1: nema razlike u broju zloćudnih tumora debelog crijeva u usporedbi s brojem polipa dokazanih biopsijom tkiva

H2: učestalost zloćudnih tumora debelog crijeva dokazanih biopsijom tkiva veća je kod muškaraca nego žena

### **3. ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE**

Uzorak ispitanika u ovome istraživanju su bolesnici sa zloćudnim tumorom i polipom debelog crijeva koji su upućeni na endoskopski zahvat kolonoskopije u Općoj bolnici Karlovac u endoskopskom centru. U istraživanju je sudjelovalo 200 ispitanika. Sudionici su muškarci i žene u dobi od 20 do 70 godina u razdoblju od 01.01.2023. do 31.12.2023. kojima je na kolonoskopiji i biopsijom tkiva dokazan maligni karcinom ili polip debelog crijeva. Kriterij uključenja je dob 20-70 godina.

Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije iz BIS-a (bolnički informatički sustav) te specijalističkog nalaza biopsije tkiva provedene kolonoskopijom. Prikupljanje podataka odvijalo se u endoskopskom traktu Opće bolnice Karlovac.

Prikupljeni podaci obrađeni su u programskom paketu Statistica TIBCU 14.0. Statistička obrada podataka uključuje metodu jednostavne deskriptivne statistike. Varijable u istraživanju su spol, zloćudni tumor debelog crijeva, polip debelog crijeva i biopsija, a sve četiri varijable pripadaju nominalnoj ljestvici.

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

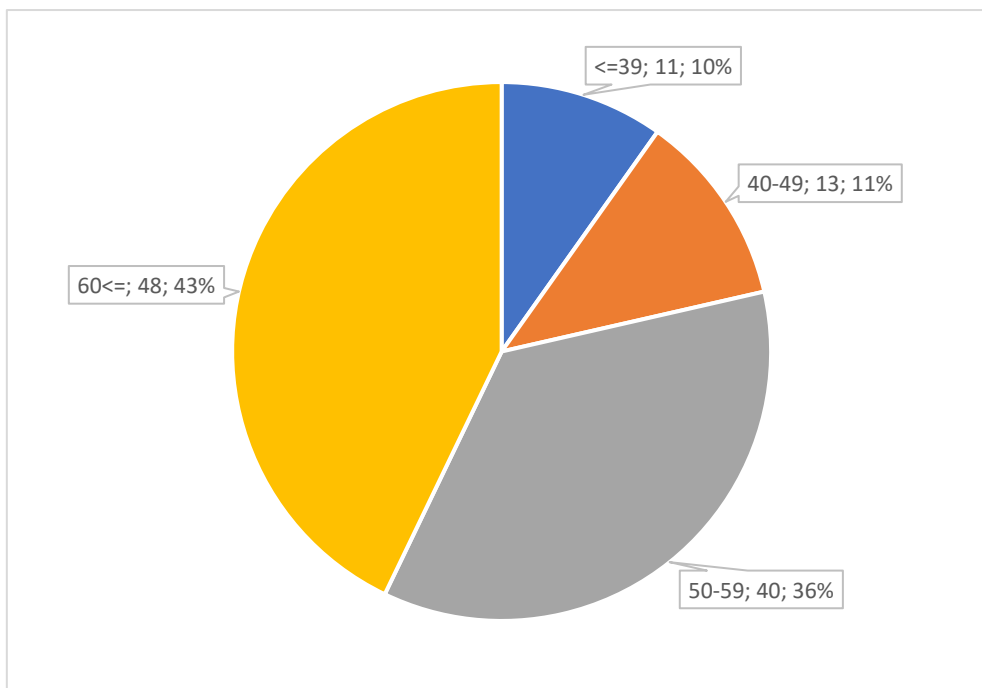
### 4.1. Obilježja uzorka

Ispitanici ovog istraživanja bili su 200 pacijenata (M=112) prosječne dobi 56,12 godina (SD=10,73) pregledanih u Općoj bolnici Karlovac u razdoblju od 01.01.2023.do 31.12.2023. godine. Svi raspoloživi podaci su prikupljeni putem Bolničkog informacijskog sustava.

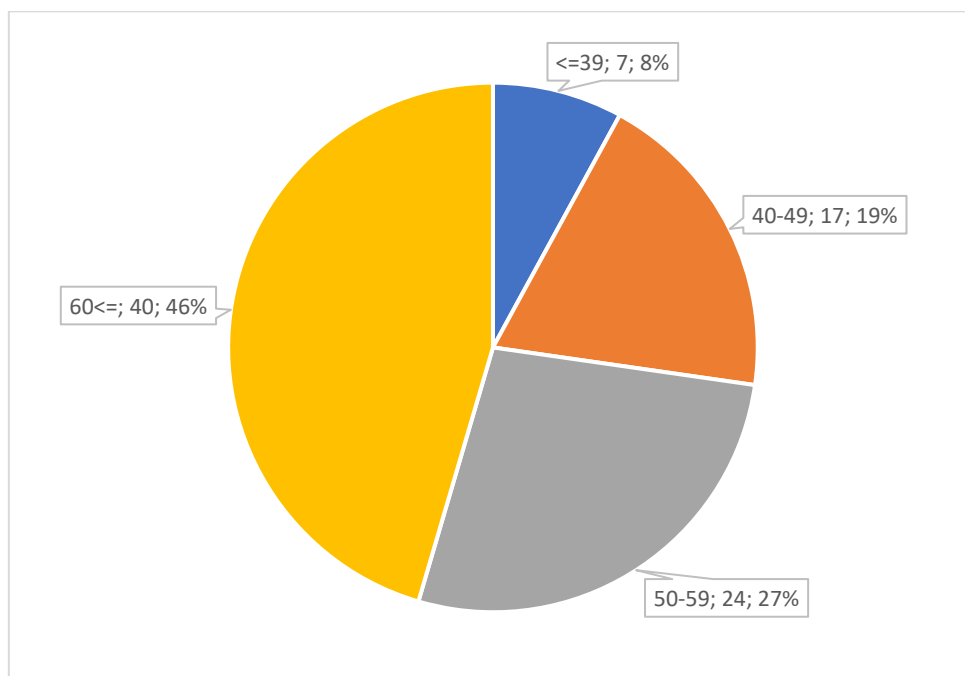
Tablica 1. Podaci o spolu i dobi ispitanika

	M		Ž		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
<b>Dob kategorije</b>						
<b>&lt;=39</b>	11	9,8	7	8,0	18	9,0
<b>40-49</b>	13	11,6	17	19,3	30	15,0
<b>50-59</b>	40	35,7	24	27,3	64	32,0
<b>60&lt;=</b>	48	42,9	40	45,5	88	44,0
<b>TOTAL</b>	112	56,0	88	44,0		

Grafikon 1. Grafički prikaz raspodjele muških ispitanika po dobnim kategorijama

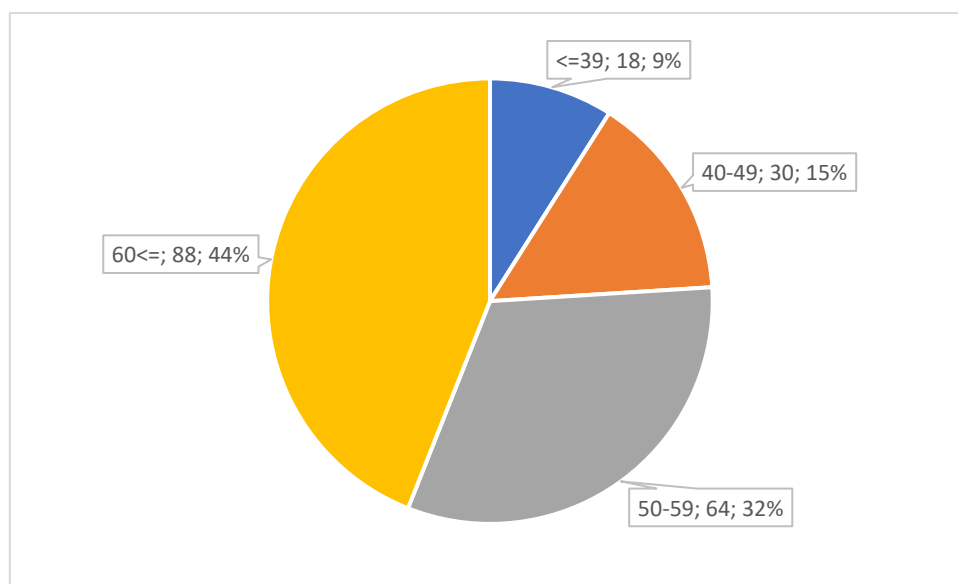


Grafikon 2. Grafički prikaz raspodjele ženskih ispitanika po dobnim kategorijama



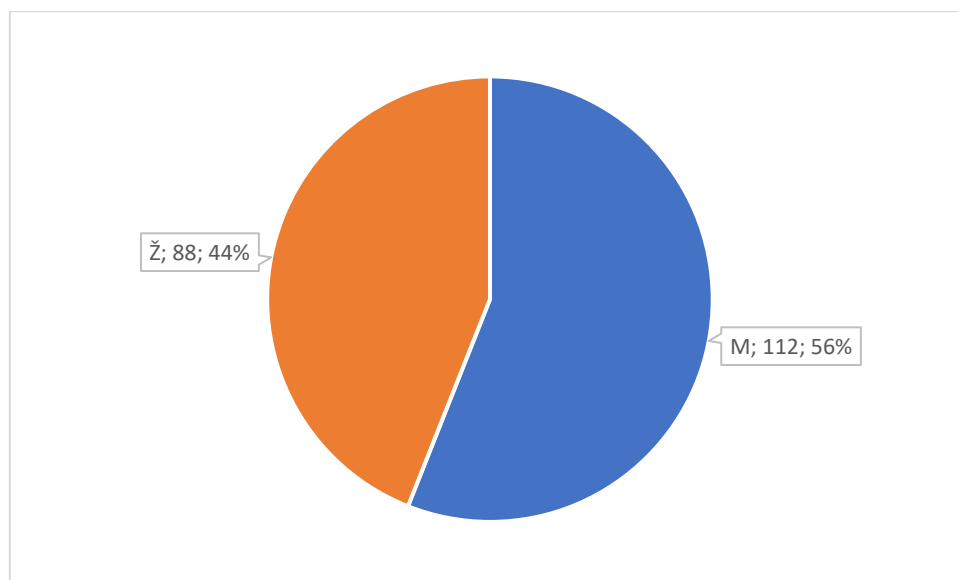


Grafikon 3. Grafički prikaz raspodjele ispitanika ukupno prema dobnim kategorijama



Na Grafikonima 1., 2. i 3. je vidljivo da u oba spola i ukupno s dobi raste i broj ispitanika tj. pacijenata oboljelih od zloćudnog tumora debelog crijeva i polipa.

Grafikon 4. Grafički prikaz raspodjele ispitanika prema spolu



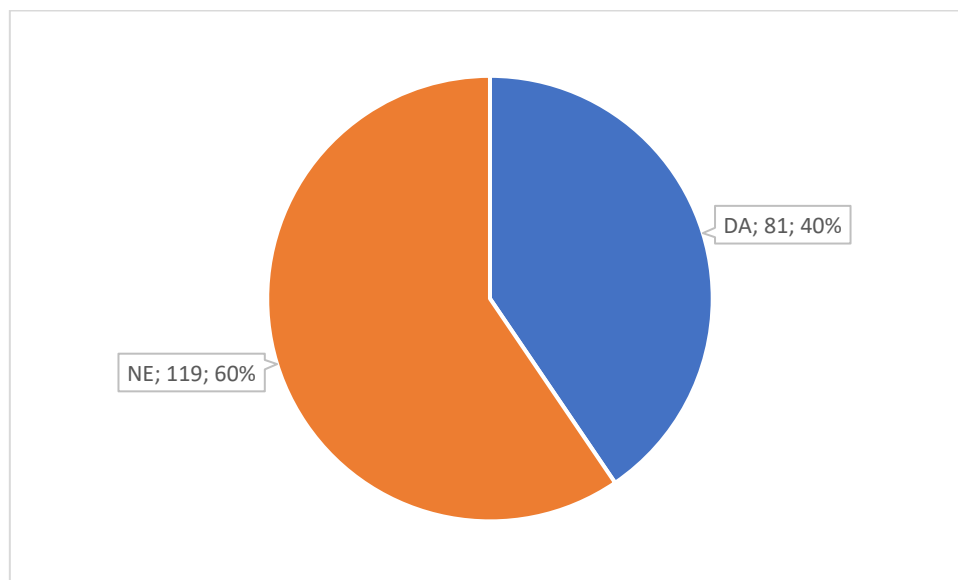
Na Grafikonu 4 je vidljivo da u uzorku ispitanika prevladavaju ispitanici muškog spola.

## 4.2. Usporedba broja zloćudnog tumora debelog crijeva s brojem polipa dokazanih biopsijom tkiva

Tablica 2. Podaci o učestalosti oboljelih od zloćudnog tumora debelog crijeva

Varijabla	N	%
<b>Zloćudni tumor debelog crijeva</b>		
DA	81	40,5
NE	119	59,5

Grafikon 5. Grafički prikaz učestalosti oboljelih od zloćudnog tumora debelog crijeva

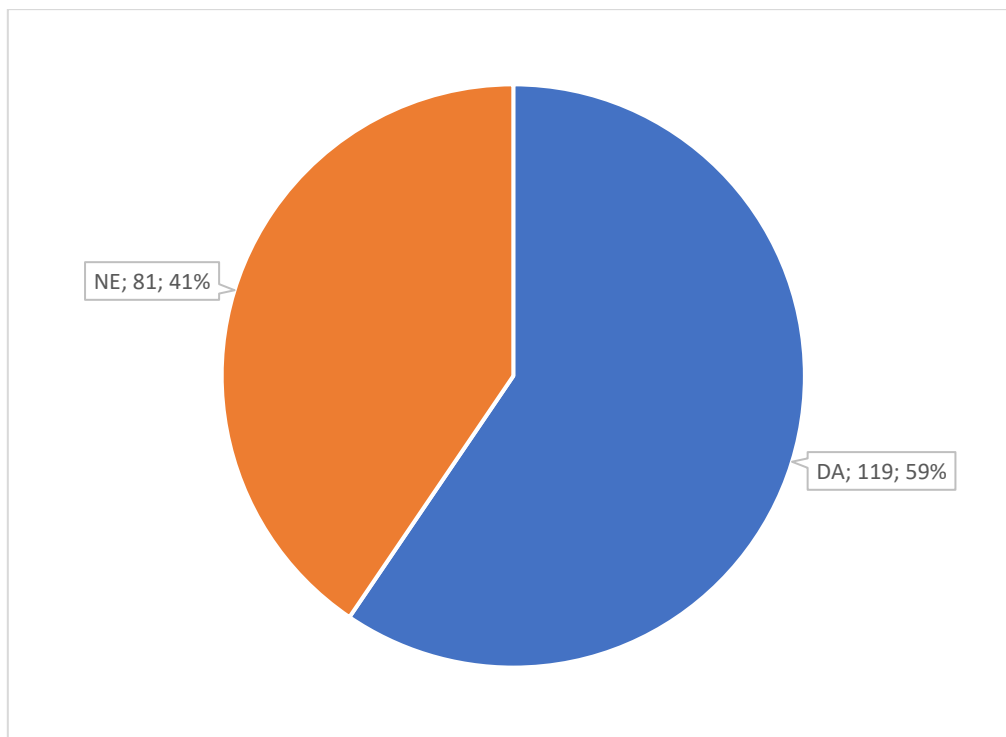


Na Grafikonu 5. vidljivo je da u uzorku prevladavaju ispitanici bez oboljenja od zloćudnog tumora debelog crijeva.

Tablica 3. Podaci o učestalosti oboljelih od polipa

Varijabla	N	%
<b>Polip</b>		
DA	119	59,5
NE	81	40,5

Grafikon 6. Grafički prikaz učestalosti oboljelih od polipa



Na Grafikonu 6. vidljivo je da u uzorku prevladavaju ispitanici oboljeli od polipa.

Kako bi se ispitalo razlikuju li se opažene frekvencije oboljenja od onih koje bi se mogle očekivati po slučaju, proveden je hi-kvadrat test sukladnosti („goodness of fit“).

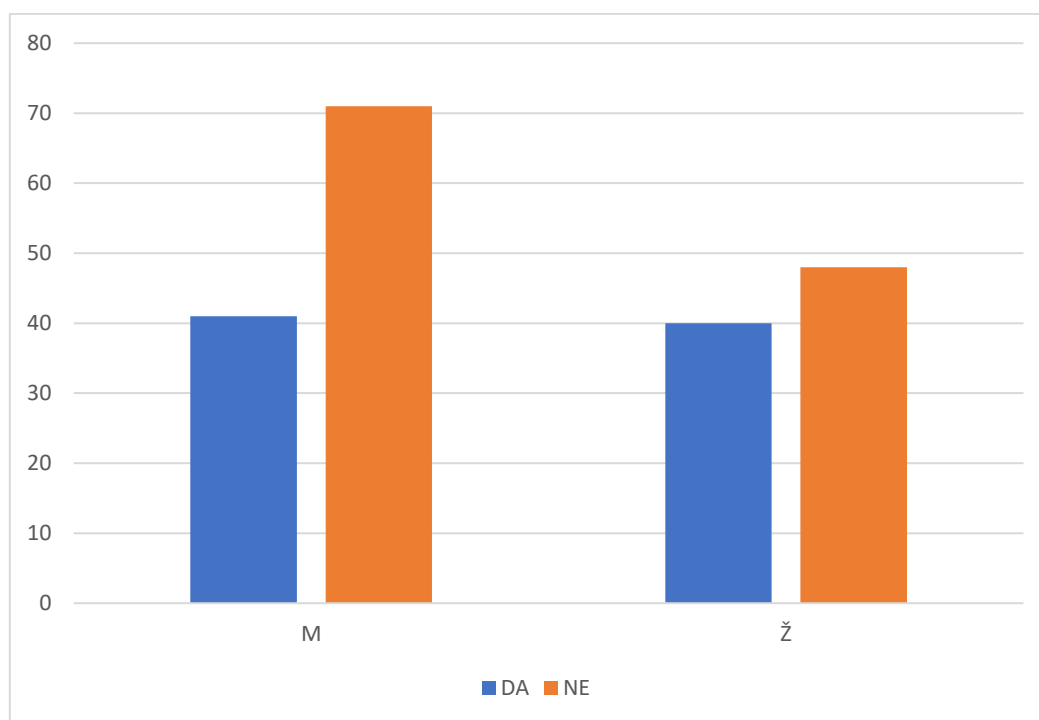
Hi kvadrat test ( $\chi^2=7,22$ ,  $p<0,01$ ) upućuje da je razlika u učestalosti oboljenja između zloćudnog tumora debelog crijeva i polipa statistički značajna tj. da je u uzorku statistički značajno više ispitanika oboljelih od polipa debelog crijeva.

### 4.3. Povezanost spola i učestalosti oboljenja od zloćudnog tumora debelog crijeva

Tablica 4. Podaci o učestalosti oboljelih od zloćudnog tumora debelog crijeva i polipa prema spolu

	<b>M</b>		<b>Ž</b>	
	N	%	N	%
<b>Zloćudni tumor debelog crijeva</b>				
<b>DA</b>	41	36,6	40	45,5
<b>NE</b>	71	63,4	48	54,5
<b>TOTAL</b>	112	56,0	88	44,0

Grafikon 7. Grafički prikaz učestalosti oboljelih od zloćudnog tumora debelog crijeva i polipa prema spolu



Na Grafikonu 7. je vidljivo da je u uzorku žena podjednak broj oboljelih ispitanica i onih bez oboljenja, dok u uzorku muškaraca prevladavaju ispitanici bez oboljenja.

Kako bi se ispitalo postoji li povezanost spola i učestalosti oboljenja od zloćudnog tumora debelog crijeva proveden je hi-kvadrat test neovisnosti.

Hi kvadrat test ( $\chi^2=0,21$ ,  $p>0,05$ ) nije otkrio statistički značajnu povezanost spola i učestalosti oboljenja od zloćudnog tumora debelog crijeva, tj. i muškarci i žene su podjednako oboljevali od ove bolesti.

Analizom raspoloživih podataka prikupljenih iz bolničkog informacijskog sustava Opće bolnice Karlovac utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti oboljenja između zloćudnih tumora debelog crijeva i polipa odnosno u analiziranom uzorku ispitanika znatno je više onih kod kojih je dijagnosticiran polip debelog crijeva. U tom slučaju hipoteza H1 koja glasi: Nema razlike u broju zloćudnih tumora debelog crijeva u usporedbi s brojem polipa dokazanih biopsijom tkiva odbacuje se kao neistinita. S druge strane, analiza podataka pokazala je kako ne postoji statistički

značajna povezanost između varijabli spola i učestalosti oboljenja od zloćudnih tumora debelog crijeva odnosno ističe se kako muškarci i žene podjednako obolijevaju od ovog oblika bolesti. Stoga, hipoteza H2 koja glasi: Učestalost zloćudnog tumora debelog crijeva dokazanih biopsijom tkiva veća je kod muškaraca nego žena također se odbacuje kao neistinita.

## 5. RASPRAVA

Debelo crijevo odnosno kolon predstavlja jedan od završnih dijelova u ljudskom probavnom traktu (1). Bolesti debelog crijeva značajno utječu na kvalitetu života pacijenata jer uzrokuju bol ili nelagodu u trbuhu, promjene u radu crijeva, krv u stolici i opću slabost te umor (2). Među najčešćim oboljenjima su sindrom iritabilnog crijeva, upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest) i ulceroznogkolitisa, divertikuloza, kao i različite vrste infekcija (5). Međutim, posebnu pozornost zaslužuju maligni polipi i tumori debelog crijeva. Polipi su abnormalni izrasline na unutarnjoj stijenci debelog crijeva koje mogu biti benigni, ali neki od njih, poput adenoma, imaju potencijal da postanu maligni. Maligni polipi mogu se razviti u kolorektalni tumor, jedan od najčešćih i najopasnijih oblika karcinoma u svijetu (11).

Liljegren i suradnici (22) proveli su retrospektivno istraživanje koje je uključivalo ukupno 299 osoba koje su sudjelovale u programu nadzora u razdoblju od 1990. do 2000. godine. Ispitanici su klasificirani u tri skupine: nasljedni nepolipozni sindrom (HNPCC) (n=108), nasljedni kolorektalni tumor (HCRC) (n=127) i osobe s empirijskim procjenama rizika – dva bliska srodnika (TCR) (n=64). Procijenjeni su nalazi 780 kolonoskopija s obzirom na prevalenciju i incidenciju hiperplastičnih polipa i adenoma. Korelacije između hiperplastičnih polipa i adenoma izračunate su Pearsonovom korelacijom. Ukupno su opažena 292 hiperplastična polipa i 186 adenoma u 98 odnosno 90 osoba. Pronađena je pozitivna korelacija između broja hiperplastičnih polipa i adenoma ( $r=0,40$ ;  $p<0,001$ ). Korelacije između adenoma i hiperplastičnih polipa bile su slične u sve tri skupine. Rizik od otkrivanja novih hiperplastičnih polipa (omjer vjerojatnosti 5,41) ili adenoma (OR 2,56) značajno se povećao kada je postojao pozitivan nalaz prve kolonoskopije.

Brosens i suradnici (23) u svom su istraživanju stope incidencije kolorektalnog tumora u bolesnika s juvenilnom polipozom uspoređivali su s onom u općoj populaciji. U bolesnika s juvenilnom polipozom, stopa rizika (interval pouzdanosti 95%) kolorektalnog tumora bila je 34,0 (14,4 do 65,7). Slični rizici primijećeni su i kod muškaraca (30,0, 9,6 do 68,6) i kod žena (43,7, 8,8 do 125). Kumulativni životni rizik

za razvoj kolorektalnog tumora bio je 38,7%. Prosječna dob dijagnoze kolorektalnog tumora bila je 43,9 godina (uz prosječno odstupanje 10,4 godine).

Waldmann i suradnici (24) proveli su retrospektivno istraživanje koje je uključivalo 323.139 osoba u vremenskom razdoblju od 2007 do 2020. godine. Medijan dobi pacijenata bio je 60 godina (interkvartilni raspon 54-67), a spolna distribucija u svim dobnim skupinama bila je gotovo identična. Muškarci su imali značajno veće izgleda da im se kolonoskopijom otkrije adenom ili nazubljeni polip, polip niskog rizika, polip visokog rizika ili kolorektalni tumor nego žene (95% interval pouzdanosti (CI)). Iznenadujuće, muški spol, u usporedbi sa ženskim spolom, bio je povezan s gotovo dva puta (omjer rizika, 1,67; 95% CI) većim rizikom od smrti od kolorektalnog tumor kada je adenom ili nazubljeni polip pronađen kroz probir kolonoskopijom i četiri puta (omjer rizika, 4,14; 95% CI) veći rizik kada je polip visokog rizika pronađen kroz probir kolonoskopijom. Kumulativna učestalost smrti od raka debelog crijeva za 60-godišnje i starije osobe bila je osam i pol puta veća u muškaraca u usporedbi sa ženama. Primjetno se taj spolni jaz smanjivao s dobi, dok je razlika u smrtima od drugih uzroka ostala slična u svim dobnim skupinama.

Istraživanje koje su proveli Lee i Kim (25) ima za cilj analizirati prevalenciju kolorektalnih polipa povezanih sa zdravstvenim ponašanjem. Prikupljeni su podaci od 1180 korejskih muškaraca (mlađe odrasle osobe (YA), 40-49 godina; osobe srednje dobi (MA) 50-59; starije osobe (OA), 60-79 godina). Zdravstveno ponašanje uključivalo je konzumaciju alkohola, status pušača i pretilost. Pretilost je određena pomoću indeksa tjelesne mase (ITM) i opsega struka (WC). Omjer izgleda (OR) izračunat je logističkom regresijom. Prevalencija polipa porasla je za sadašnje pušače za 2,642 puta u skupini YA, 3,468 puta u skupini MA i 3,104 puta u skupini OA u usporedbi s osobama koje nikad nisu pušile. OR u odnosu na WC povećao se u ispitanika s pretilošću za 1,514 u MA i 1,451 u OA skupini u usporedbi s normalnim WC. Prevalencija tri ili više polipa povećala se s pretilošću za 2,3 puta u YA, 2,2 puta u MA i 1,9 puta u OA u usporedbi s normalnim WC-om. Stoga prestanak pušenja i liječenje pretilosti mogu smanjiti rizik od pojave kolorektalnih polipa.



Oden, Nelson i Williams (26) u svom su istraživanju istaknuli kako se probirna kolonoskopija preporučuje za otkrivanje polipa i prevenciju tumora debelog crijeva za osobe u dobi od 50 do 75 godina. Cilj ove studije bio je utvrditi stope incidencije polipa debelog crijeva otkrivenih probirnim kolonoskopijama u jugoistočnom dijelu Sjedinjenih Američkih Država. Proveden je retrospektivni pregled podataka kako bi se odredile stope polipa. Karte s dijagnostičkim kodom kolonoskopije pregledane su za dob, spol, broj polipa i vrstu polipa. Broj pregledanih kartona bio je 534, a za ukupno 239 pronađeni su polipi. Tip polipa definiran je kao hiperplastičan i adenomatozan, pri čemu su svi adenomatozni tipovi grupirani zajedno. Za analizu podataka korištena je deskriptivna statistika. Prosječna dob sudionika bila je 62 godine, a 58% su bili muškarci. Kombinirana stopa otkrivanja polipa debelog crijeva bila je 44,6%. U sedamdeset posto ukupnog uzorka pronađeno je najmanje jedan polip. Od 16% do 20% ispitivane populacije imalo je mješovite (adenomatozne i hiperplastične) polipe. Kroz analizu podataka, ova studija podupire potrebu za kontinuiranim probirom kolonoskopija za otkrivanje i uklanjanje polipa. Obrazovanje je, pritom, ključno, a medicinske sestre često imaju najveće mogućnosti edukacije i obrazovanja. Ova studija ukazuje i na potrebu za daljnjim istraživanjima koja bi mogla poduprijeti probir kolorektalnog karcinoma s početkom u ranijoj dobi.

Ribbing Wilen, Saraste i Blom (27) u svom su istraživanju istaknuli kako se u švedskom populacijskom regionalnom programu probira kolorektalnog tumora (CRC) Stockholm–Gotland uz korištenje fekalnog imunokemijskog testa (FIT), primjenjuju granične razine fekalnog hemoglobina specifične za spol, budući da su prethodne studije pokazale manju osjetljivost FIT-a za CRC kod žena. Cilj je bio procijeniti dijagnostički učinak i ukupne troškove probira te po otkrivenom CRC-u definirati potrebne strategije. U ovo istraživanje uključene su sve osobe u dobi od 60 do 69 godina koje su pozvane na probir u razdoblju od 2015. do 2017. godine, a pozvano je oko 230.000 osoba. Granična razina za pozitivan FIT bila je 40 µg/g u žena i 80 µg/g u muškaraca. Oni s pozitivnim FIT-om upućeni su na kolonoskopiju. Prinos CRC-a i trošak probira za razdoblje studije procijenjeni su i uspoređeni s graničnim razinama od 80 µg/g u oba spola. Ukupne stope sudjelovanja bile su 72% u žena i 65% u muškaraca ( $p < 0,05$ ). FIT je bio pozitivan kod 4256 osoba (2,7% u oba spola). U provedenih 3758 kolonoskopija

otkriveno je 258 (6,9%) CRC. Pozitivna prediktivna vrijednost za CRC bila je značajno viša u muškaraca (8,3% naspram 5,8%). Od 120 žena s CRC, 28 (23%) imalo je FIT < 80 µg/g. Negativne kolonoskopije bile su češće u žena (24% prema 17%,  $p < 0,05$ ). Ukupni troškovi za razdoblje studije iznosili su 52 000 000 SEK ( $\approx 5\,200\,000$  €).

## 6. ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bio je proučiti zloćudne tumore debelog crijeva i polipe, njihove faktore rizika, simptome, dijagnostiku, liječenje i prevenciju. Polipi su dobroćudne izrasline koje se mogu razviti u debelom crijevu, a neki od njih imaju potencijal tijekom vremena postati maligni, odnosno pretkancerozni. S obzirom na visoku incidenciju raka debelog crijeva i njegov utjecaj na zdravlje populacije, edukacija o prevenciji i ranoj dijagnostici izuzetno je važna kako bi se smanjio teret ove bolesti.

Zlatni standard za rano otkrivanje i uklanjanje polipa debelog crijeva je kolonoskopija, endoskopski pregled koji omogućuje liječniku da izravno pregleda unutrašnjost debelog crijeva i ukloni polipe ako su prisutni. Preporuča se da osobe koje su u dobi za „screening“ (obično od 50. godine života) redovito prolaze ovaj pregled. Promicanje zdravih životnih navika (zdrava prehrana bogata vlaknima, voćem i povrćem, ograničen unos crvenog mesa i prerađenih namirnica, redovita tjelesna aktivnost te izbjegavanje pušenja i prekomjerne konzumacije alkohola) značajno smanjuje rizik od raka debelog crijeva.

## LITERATURA

1. Roth, A. i Roth, A. (2001). Rak debelog crijeva. *Medicus*, 10 (2\_Maligni tumori), 191-199. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/19349>
2. Štimac, D., Katičić, M., Kujundžić, M., Ljubičić, N., Poropat, G. i Bokun, T. (2008). Značaj ranog otkrivanja raka debelog crijeva. *Medicina Fluminensis*, 44 (1), 7-15. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/25943b>
3. Franjić, D. (2019). Karcinom debelog crijeva i rezilijencija. *Zdravstveni glasnik*, 5 (2), 66-74. <https://doi.org/10.47960/2303-89616.2019.10.66>
4. Sullivan BA, Noujaim M, Roper J. Cause, Epidemiology, and Histology of Polyps and Pathways to Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022 Apr;32(2):177-194.
5. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016 Jul 19;11:967-76.
6. Huber AR, Shikle JF. Benign fibroblastic polyp of the colon. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Nov;133(11):1872-6.
7. Oyama Y, Nishida H, Kusaba T, Kadowaki H, Arakane M, Okamoto K, Wada J, Urabe S, Daa T. Colon adenoma and adenocarcinoma with clear cell components - two case reports. *Diagn Pathol*. 2019 May 10;14(1):37.
8. Sano W, Hirata D, Teramoto A, Iwatate M, Hattori S, Fujita M, Sano Y. Serrated polyp of the colon and rectum: Remove or not? *World J Gastroenterol*. 2020 May 21;26(19):2276-2285.
9. Monreal-Robles R, Jáquez-Quintana JO, Benavides-Salgado DE, González-González JA. Serrated polyp of the colon and rectum: a concise review. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2021 Jul-Sep;86(3):276-286.
10. Šekerija, M. i Marković, T. (2015). Epidemiologija kolorektalnog raka u Hrvatskoj i svijetu. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti*, (522=41), 95-95. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/139030>
11. Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci*. 2015 Mar;60(3):762-72.

12. Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalpour S, DePinho RA. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev.* 2021 Jun;35(11-12):787-820
13. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017 Jan 19;18(1):197.
14. Fan A, Wang B, Wang X, Nie Y, Fan D, Zhao X, Lu Y. Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective. *Int J Biol Sci.* 2021 Sep 3;17(14):3837-3849.
15. Leowattana W, Leowattana P, Leowattana T. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2023 Mar 14;29(10):1569-1588.
16. Lech G, Słotwiński R, Słodkowski M, Krasnodębski IW. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World J Gastroenterol.* 2016;22(5):1745-55.
17. Bergman Marković B. Prevencija i rano otkrivanje karcinoma debelog crijeva, *Acta Medica Croatica* 2015;69:36-75
18. Brkić T. Programi prevencije kolorektalnog karcinoma, *Medicus* 2012;21:2-21
19. Franjić D. Karcinom debelog crijeva i rezilijencija. *Zdravstveni glasnik,* 2019;5(2):66-74.
20. Marušić M, Grubić Rotković P, Luetić K, Coincidence of colorectal cancer and diverticular disease of the colon, *Medica Jadertina* 2019;49:11-61
21. Antoljak N, Nacionalni program rane dijagnostike raka debelog crijeva u Republici Hrvatskoj 2008-2009., *Hrvatski časopis za javno zdravstvo.* 2011;7:1-29
22. Liljegren A, Lindblom A, Rotstein S, Nilsson B, Rubio C, Jaramillo E. Prevalence and incidence of hyperplastic polyps and adenomas in familial colorectal cancer: correlation between the two types of colon polyps. *Gut,* 2003;52(8):1140-1147.
23. Brosens, LA, Van Hattem, A., Hylind LM, Iacobuzio-Donahue C, Romans KE, Axilbund J, Giardiello FM. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut,* 2007;56(7):965-967.

24. Waldmann E, Jiricka L, Zessner-Spitzenberg J, Majcher B, Rockenbauer LM, Penz, D, Ferlitsch, M. Differences between men and women with respect to colorectal cancer mortality despite screening colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2024;99(6):998-1005.
25. Lee K, Kim YH. Colorectal polyp prevalence according to alcohol consumption, smoking and obesity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020;17(7):23-87.
26. Oden K, Nelson M, Williams L. Colonoscopy screening and polyp detection in the Southeastern United States. *Gastroenterology Nursing*, 2022; 45(1):59-62.
27. Ribbing Wilen H, Saraste D, Blom J. Gender-specific cut-off levels in colorectal cancer screening with fecal immunochemical test: a population-based study of colonoscopy findings and costs. *Journal of Medical Screening*, 2021;28(4):439-447.

## **POPIS SLIKA, TABLICA I GRAFIKONA**

### ***Popis slika***

Slika 1. Anatomija debelog crijeva.....	3
Slika 2. Hiperplastični polip debelog crijeva.....	5
Slika 3. Veličine polipa debelog crijeva.....	7
Slika 4. Simptomi koji mogu upućivati na pojavu kolorektalnog tumora.....	10
Slika 5. Višestruki genetski putevi u patogenezi tumora debelog crijeva.....	11
Slika 6. TNM klasifikacija stadija kolorektalnog tumora.....	15
Slika 7. Klasifikacija stadija kolorektalnog tumora prema Dukesu .....	16
Slika 8. Osnovni oblici kirurških zahvata kod kolorektalnog tumora .....	17

### ***Popis tablica***

Tablica 1. Podaci o spolu i dobi ispitanika.....	25
Tablica 2. Podaci o učestalosti oboljelih od zloćudnog tumora debelog crijeva.....	28
Tablica 3. Podaci o učestalosti oboljelih od polipa .....	29
Tablica 4. Podaci o učestalosti oboljelih od zloćudnog tumora debelog crijeva i polipa prema spolu .....	30

### ***Popis grafikona***

Grafikon 1. Grafički prikaz raspodjele muških ispitanika po dobnim kategorijama.....	26
Grafikon 2. Grafički prikaz raspodjele ženskih ispitanika po dobnim kategorijama .....	26
Grafikon 3. Grafički prikaz raspodjele ispitanika ukupno prema dobnim kategorijama	27
Grafikon 4. Grafički prikaz raspodjele ispitanika prema spolu.....	27
Grafikon 5. Grafički prikaz učestalosti oboljelih od zloćudnih tumora debelog crijeva	28
Grafikon 6. Grafički prikaz učestalosti oboljelih od polipa .....	29
Grafikon 7. Grafički prikaz učestalosti oboljelih od zloćudnih tumora debelog crijeva i polipa prema spolu .....	31