

# Postoji li pomak u ranijoj dijagnozi kolorektalnog karcinoma - usporedba 2008. i 2018. godine

---

**Madžar, Petra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:373543>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**

**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Petra Madžar**

**POSTOJI LI POMAK U RANIJOJ DIJAGNOZI KOLOREKTALNOG KARCINOMA –**

**USPOREDBA 2008. I 2018. GODINE**

**Diplomski rad**

**Rijeka, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U RIJECI**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**

**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Petra Madžar**

**POSTOJI LI POMAK U RANIJOJ DIJAGNOZI KOLOREKTALNOG KARCINOMA –**

**USPOREDBA 2008. I 2018. GODINE**

**Diplomski rad**

**Rijeka, 2020.**

**Mentor rada: Doc. dr. sc. Dora Fučkar Čupić , dr. med.**

**Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_**

**\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:**

**1. \_\_\_\_\_**

**2. \_\_\_\_\_**

**3. \_\_\_\_\_**

**Rad sadrži 50 stranica, 19 slika, 5 tablica, 51 literaturnih**

**navoda.**

## **Zahvala**

Zahvaljujem se svojoj mentorici Doc. dr. sc. Dori Fučkar Čupić na svojoj pomoći, strpljenju i savjetima koje mi je pružila pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se dr. sc. Christopheu Štembergeru na pomoći pri izradi statistike za ovaj rad.

Zahvaljujem se cijeloj obitelji i svim prijateljima koji su bili uz mene sve ove godine.

*Posvećeno noni, Blanki Kalik.*

## Sadržaj

1	UVOD.....	1
1.1	Histološka građa stijenke debelog crijeva .....	1
1.2	Karcinogeneza – progresija od adenoma do karcinoma .....	2
1.3	Invazivni kolorektalni karcinom.....	4
1.3.1	Klasifikacija histoloških podtipova .....	4
1.3.2	Makroskopski izgled .....	5
1.4	Histološki stupanj diferencijacije kolorektalnih adenokarcinoma – gradus tumora.....	7
1.5	Kliničke karakteristike kolorektalnih karcinoma .....	7
1.6	Incidencija i epidemiologija kolorektalnog karcinoma.....	8
1.6.1	Upalne bolesti crijeva i CRC.....	9
1.6.2	Nasljedne bolesti i CRC.....	9
1.7	Stadiji kolorektalnog karcinoma .....	11
1.8	Probir i dijagnostika kolorektalnih karcinoma.....	16
1.9	Liječenje .....	18
2	Svrha rada .....	19
3	Ispitanici i postupci .....	20
4	Rezultati .....	21
4.1	Kliničkopatološke karakteristike tumora.....	21

4.2	Lokalizacija primarnog sijela tumora .....	22
4.3	Učestalost kolorektalnog karcinoma prema spolu i dobi .....	23
4.4	Najčešća lokalizacija mucinoznog adenokarcinoma.....	26
4.5	Analiza lokalizacije tumora u odnosu na stadij bolesti.....	27
4.6	Odnos veličine tumora prema stadiju .....	29
4.7	Analiza pomaka u ranijoj dijagnozi kolorektalnog karcinoma u razdoblju od 10 godina (2008. godina u odnosu na 2018. godinu).....	30
5	Rasprava.....	34
6	Zaključci.....	38
7	Sažetak .....	40
8	Summary .....	41
9	Životopis.....	43
10	Literatura .....	44

## **Popis skraćenica i akronima**

ACF – aberantni kriptalni fokusi, od engl. aberrant crypt foci

APC – gen, od engl. adenomatous polyposis coli

BRAF – od engl. rapidly accelerated Fibrosarcoma

CEA – karcinoembrionalni antigen

CRC – kolorektalni karcinom, od engl. colorectal carcinoma

CT – kompjuterizirana tomografija

DCC – gen, engl. Deleted in colorectal cancer

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

FAP – familijarna adenomatozna polipoza

HNPCC – hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IBD – Upalne bolesti crijeva, od engl. inflammatory bowel disease

TNM – od engl. tumor, node, metastasis

KBC – Klinički bolnički centar

KRAS – gen, engl. Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

MMR – gen, engl. mismatch repair

MR – magnetska rezonancija



MSI – mikrosatelitna nestabilnost

MT-sDNA – genski test za probir, engl. multi-target sDNA test

NOS – klasični adenokarcinom, ne specificiran drugačije

NRAS – gen , engl. Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog

P53 – gen , engl. tumor protein p53

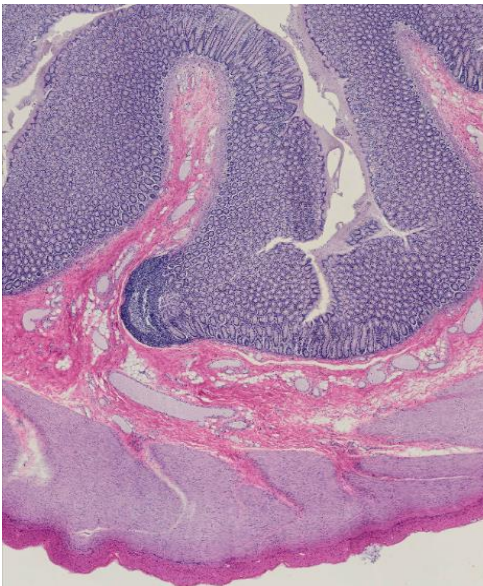
PET – pozitronska emisijska tomografija

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

# 1 UVOD

## 1.1 Histološka građa stijenke debelog crijeva

Debelo crijevo je šuplja cijev sa stijenkom građenom od četiri glavna sloja: mukoze (sluznice), submukoze (podsluznice), tunika muskularis (mišićnog sloja) i seroze (slika 1) ili adventicije. Mukoza se sastoji od pokrovnog epitela, lamine proprije i lamine muskularis mukoze. U lamini propriji nalaze se duboke jednostavne tubularne žlijezde - Lieberkühnove kripte koje se pružaju do lamine muskularis mukoze. Submukoza je građena od vezivnog tkiva, u kojemu se nalaze krvne žile, limfne žile i živčani splet. Tunika muskularis građena je od glatkih mišićnih stanica, a u vezivu između njih također su uložene krvne i limfne žile te živčani splet. Seroza je zapravo visceralni peritoneum, koji preko mezenterija prelazi u parijetalni. Adventicija je građena od vezivnog tkiva i nalazi se na sekundarno retroperitonealnim dijelovima debelog crijeva (1).



Slika 1. Građa stijenke debelog crijeva (2). Redom od gore prema dolje vidimo: mukožu, submukožu, tuniku muskularis i serozu.

## 1.2 Karcinogeneza – progresija od adenoma do karcinoma

Patogenetski, smatra se da razvoj većine kolorektalnih karcinoma (CRC) prati slijed od normalnog epitela, preko premalignih lezija (odnosno adenoma) do malignih lezija. Istovremeno, mali postotak adenoma nastavi progresiju do karcinoma.

Adenomi nastaju neoplastičnom proliferacijom epitelnih stanica crijevne sluznice te pokazuju različiti stupanj displazije epitela, koja korelira s njegovim malignim potencijalom. Makroskopski, većina adenoma je polipoidnog oblika s protruzijom u lumen crijeva, dok je manji broj ravnih ili udubljenih adenoma. Makroskopski se ravni adenomi mogu vidjeti kao crvenilo sluznice, promjene u njezinoj teksturi ili se mogu prikazati posebnim endoskopskim tehnikama.

Adenome možemo podijeliti na tubularne, vilozne te tubulovilozne, što ovisi o količini tubularne ili vilozne sastavnice. Tubularna sastavnica podrazumijeva postojanje tubularnih razgranatih žlijezda, dok vilozna sastavnica podrazumijeva postojanje resica. Kako bismo adenom klasificirali kao vilozni, barem 75% procijenjenog volumena adenoma treba biti vilozno. Tubulovilozni adenomi definirani su prisutnošću obje komponente, odnosno 25-75% ovog adenoma čini vilozna komponenta. Sukladno tome, tubularni adenom je onaj koji ima manje od 25% vilozne sastavnice (3). Svim adenomima ne pripisuje se jednak maligni potencijal. Adenomi koji se sastoje od većeg udjela vilozne sastavnice, imaju viši stupanj displazije te koji su veći od 1 cm nose veći rizik maligne alteracije (3).

Osim ovih klasičnih adenoma, razlikujemo i nazubljene (seratne) lezije (4). Nazubljene lezije heterogena su grupa sa zajedničkom karakteristikom nazubljene morfologije. U ovu skupinu pripadaju hiperplastični polipi, tradicionalni nazubljeni adenomi te sesilne nazubljene lezije

(adenomi). Hiperplastični polipi imaju iznimno nizak maligni potencijal te gotovo nikad ne napreduju do karcinoma (4).

Progresija do kolorektalnog karcinoma najčešće nastaje iz klasičnih adenoma (tubularni, tubulovilozni, vilozni), zatim iz sesilnih nazubljenih lezija te tradicionalnih nazubljenih adenoma (3-6). Ponekad se u CRC-u mogu identificirati i rezidue adenoma. Nastanak karcinoma od adenoma obično prati vremenski odmak od otprilike 15 godina. U bolesnika kojima su endoskopski uklonjeni klasični adenomi smanjuje se incidencija kolorektalnog karcinoma. Kasnije prepoznata sekvenca nazubljeni adenom-karcinom odgovorna je za otprilike 20% do 30% svih kolorektalnih karcinoma, a takvi se većinom nalaze u desnom kolonu (3-6). Sa sve većom spoznajom potencijalne progresije nazubljenih adenoma do karcinoma, uvidjela se važnost njihovog kompletnog endoskopskog uklanjanja. S obzirom na dokaze o vrlo malim (<1cm) karcinomima u kojima nema dokaza rezidualnih adenoma, vjerojatno je da neki karcinomi nastaju de novo (3-6).

Osim ovih, makroskopski uočljivih lezija, kao mogući prekursori karcinoma prepoznaju se i aberantni kriptalni fokusi (engl. aberrant crypt foci - ACF) (6,7). Ove lezije smatraju se najranijim stadijima kolorektalnih neoplazmi, a prisutni su prije razvoja makroskopski vidljivih adenomatoznih polipa. Radi se o mikroskopskim lezijama koje su sačinjene od lokaliziranih nakupina kripti koje oblaže atipični epitel (6,7). Samo manji postotak ovih lezija ostvaruje svoj maligni potencijal, zaobilazeći pritom formaciju polipa. Povećan broj ovih lezija može se povezati s neoplazijom (7).

### 1.3 Invazivni kolorektalni karcinom

Kolorektalni adenokarcinom maligni je epitelni žljezdani tumor porijeklom iz sluznice debelog crijeva.

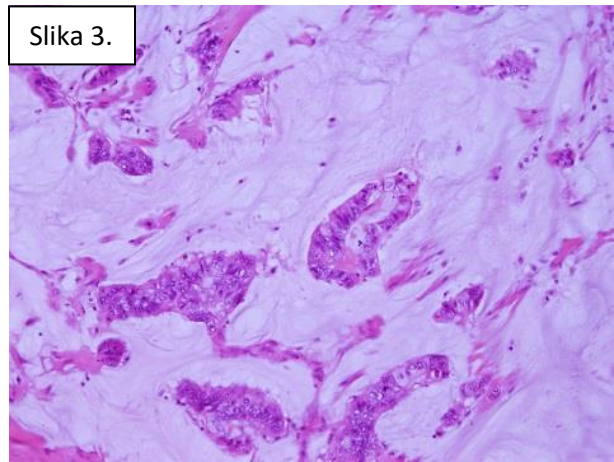
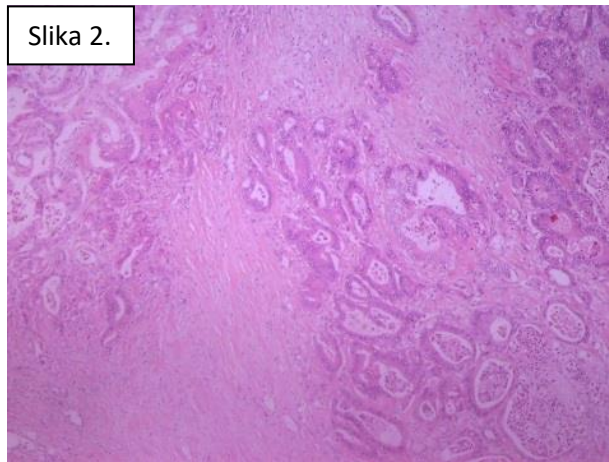
#### 1.3.1 Klasifikacija histoloških podtipova

Histološki najčešći tip, koji čini više od 90% kolorektalnih karcinoma je klasični adenokarcinom (not otherwise specified – NOS), čija je karakteristika stvaranje tumorskih žlijezda (slika 2) (8).

Radi histološke kompleksnosti adenokarcinoma debelog crijeva, odnosno prisutnosti komponenata drugih histoloških obrazaca u adenokarcinomu, određeni su kriteriji za definiranje različitih podtipova. Primjerice, mucinozni tumori definiraju se prisutnošću ekstracelularnog mucina (slika 3). Da bismo tumor nazvali mucinoznim, prema Svjetskog zdravstvenoj organizaciji (SZO), on se mora sastojati od više od 50% mucina (3). Tumori koji imaju između 10% i 50% mucina, definiraju se kao adenokarcinomi s mucinoznom diferencijacijom. Mikroskopski su to žljezdane strukture ili pojedinačne tumorske stanice uronjene u jezerca ekstracelularne sluzi (4,8-10).

Karcinomi sa stanicama izgleda prstena pečatnjaka posebni su tip karcinoma čije su stanice ispunjene sa sluzi, koja jezgru potiskuje na periferiju (4,11,12). Da bi se ovaj tumor tako definirao, treba biti sastavljen od barem 50% stanica prstena pečatnjaka (13).

Medularni karcinom solidni je tumor kojeg obilježavaju polja epiteloidnih poligonalnih stanica s vezikularnom jezgrom te prominentnim nukleolom. Tumor obično pokazuje dobro ograničenje prema okolini te se karakteristično nalaze obilni limfociti koji infiltriraju tumorsko tkivo (4,14). Ostali histološki tipovi s njihovom učestalošću navedeni su u tablici 1 (3).



Slika 2. Infiltrirajuće atipične žljezdane tvorbe klasičnog adenokarcinoma (NOS).

Slika 3. Atipične žlijezde plivaju u jezercima sluzi – mucinozni adenokarcinom.

**Tablica 1. Histološka klasifikacija kolorektalnih karcinoma (3)**

<i>Histološki tip</i>	<i>Učestalost (%)</i>
Adenokarcinom	75-80
Mucinozni adenokarcinom	8-10
Nazubljeni adenokarcinom	10
Karcinom sa stanicama izgleda prstena pečatnjaka	2
Medularni karcinom	1
Adenoskvamozni karcinom	<1
Karcinom pločastog epitela	<1
Neuroendokrini karcinom	<1
Nediferencirani karcinom	<1
Miješani adeno-neuroendokrini karcinom	<1

### 1.3.2 Makroskopski izgled

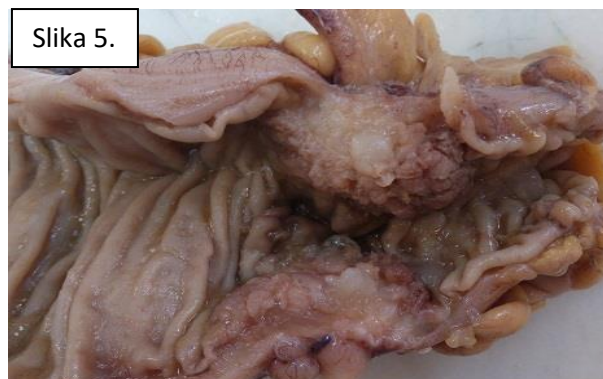
Makroskopski ovi karcinomi mogu biti različitog izgleda: egzofitični, odnosno polipoidni, koji rastu predominantno intraluminalno, endofitički odnosno ulcerozni (slika 4) s predominantno

intramuralnim rastom, anularni koji zahvaćaju kolorektalnu stijenku cirkumferentno uzrokujući stenozu lumena, te difuzno infiltrativni, koje još nazivamo i linitis plastica, a koji infiltriraju cijelu debljinu stijenke crijeva (3,4). Moguće je preklapanje ovih makroskopskih oblika.

Generalno gledajući, veća je učestalost egzofitičkih karcinoma proksimalno od splenične fleksure, dok se u silaznom debelom crijevu i rektumu učestalije pojavljuju kao endofitičke te anularne mase. Egzofitični tumori rijetko uzrokuju opstrukciju pa sukladno tome često znatno narastu prije prezentacije kliničke slike. Na prerezu, ovi karcinomi većinski imaju homogeni sivi/bijeli izgled uz moguća žarišta krvarenja i nekroze, a kod mucinoznih karcinoma može se vidjeti gelatinozna površina (slika 5). Proksimalno od mjesta tumorske opstrukcije makroskopski se može naći sekundarno nastala dilatacija segmenta crijeva, ili alterirana površina seroze ukoliko tumor dopire do nje (3,4).



Slika 4. Ulcerozni i stenozirajući oblik klasičnog kolorektalnog karcinoma.



Slika 5. Egzofitični i gelatinozni oblik mucinoznog kolorektalnog karcinoma.

#### 1.4 Histološki stupanj diferencijacije kolorektalnih adenokarcinoma – gradus tumora

Maligni se tumori mogu mikroskopski stupnjevati (gradirati) s obzirom na njihovu diferencijaciju. Gradiranje se bazira prvenstveno na proporciji tumora koji je sastavljen od žlijezda, u odnosu na područja koja su solidna ili sastavljena od gnijezda ili tračaka stanica bez lumena. Tradicionalno su postojala tri gradusa: dobro, umjereno te loše diferencirani tumori. Danas tumore dijelimo na one niskog ili visokog gradusa, iz razloga što se dobro i umjereno diferencirani tumori ponašaju gotovo jednako. S obzirom na navedeno, danas imamo tumore niskog gradusa, koji obuhvaćaju nekadašnje dobro i umjereno diferencirane tumore, te tumore visokog gradusa, koji podrazumijevaju nekadašnje loše diferencirane tumore. Tumori niskog gradusa sastoje se od više od 50% žljezdanih formacija, dok je u tumoru visokog gradusa udio žljezdanih formacija manji od 50% (4,15). Tumori koji pokazuju minimalno ili ne pokazuju formiranje žlijezda klasificiraju se kao nediferencirani (4).

#### 1.5 Kliničke karakteristike kolorektalnih karcinoma

Kolorektalni karcinom rijetko se dijagnosticira u ranom stadiju radi siromašne simptomatologije. Mogućnost rane dijagnostike leži u probiru, a povremeno se nađe i kao slučajan nalaz tijekom kolonoskopije. Većinom u kasnijim stadijima, kolorektalni karcinom može se prezentirati simptomima konstipacije, distenzije abdomena i hematokezije (3,4,5). Hematokezija i anemija česti su simptomi, koji nastupaju radi krvarenja iz tumora. Konstipacija se češće javlja kod ljevostranih tumora, radi pritiska tumorske mase i posljedične opstrukcije. Desnostrani tumori češće se prezentiraju nespecifičnim sistemnim simptomima gubitka težine, umora te anemije. Rektosigmoidne lezije mogu biti uzrok rektalnog krvarenja i tenezma. Karcinom bilo koje



lokalizacije može se prezentirati i nespecifičnim simptomima kao što su malaksalost, vrućica, gubitak na težini te bol u trbuhu (3,4,5).

## 1.6 Incidencija i epidemiologija kolorektalnog karcinoma

Kao karcinom s visokom incidencijom, nalazi se na četvrtom mjestu najučestalijih karcinoma globalno. Prema podacima SZO, ovaj karcinom nalazi se na trećem mjestu najučestalijih karcinoma u muškaraca nakon 50. godine (nakon karcinoma pluća i prostate) te čak na drugom mjestu u žena (nakon karcinoma dojke). Također, kolorektalni karcinom predstavlja treći vodeći uzrok smrti od karcinoma u svijetu, nakon karcinoma pluća te dojke (16). Incidencija ipak varira u različitim dijelovima svijeta, pa je tako viša u industrijaliziranim zemljama Europe, Australije, Novog Zelanda, Sjeverne Amerike te u istočnoj Aziji, dok se u znatno nižem postotku javlja u zemljama u razvoju, uključujući ostatak Azije te u Africi (17). Vrijedno je spomenuti da je pojava ovog karcinoma prije 40. godine života rijetka, a javlja se predominantno u osoba s genetskom predispozicijom ili predisponirajućim stanjima kao što su kronične upalne bolesti crijeva (3). Otprilike 9% slučajeva CRC-a nastupa prije 50. godine života, a samo 1% prije 35. godine, odnosno njegova incidencija raste s dobi (4).

Rizik pojave kolorektalnog karcinoma pod utjecajem je brojnih etioloških faktora, kao što su: starija životna dob, upalne bolesti crijeva, genetska predispozicija, prehrana bogata crvenim i prerađenim mesom, pretilost, sjedilački način života i manjak fizičke aktivnosti, infekcija *Schistosomom mansoni* i prethodno zračenje zdjelice. S druge strane, postoje faktori koji imaju protektivan učinak, kao što su prolongirano korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova, kalcij

te vitamin D, veći unos voća, povrća te cjelovitih žitarica, fizička aktivnost te estrogenska nadomjesna terapija u žena (3,4,5,18).

### 1.6.1 Upalne bolesti crijeva i CRC

Povećani rizik za razvoj neoplazije postoji u osoba s upalnim bolestima crijeva (inflammatory bowel disease - IBD) - Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom. Opetovano uništavanje epitela kroničnom upalom dovodi do gubitka epitelnih stanica sluznice te posljedično njihove pojačane proliferacije u svrhu reparacije. Kompenzatorna reparacija sluznice nakon određenog vremena može rezultirati nekontroliranom proliferacijom i nastankom kolorektalnog karcinoma (19,20). Vjerojatnost pojave karcinoma značajno je veća nakon 8 do 10 godina u ljudi s IBD-om, a srednja dob pojave maligne bolesti kod ovih bolesnika je 50 godina, što je znatno mlađa dob nego u ostatku populacije (3,4). Rizik postaje veći nakon pojave komplikacija upale, kao što su strikture i inflamatorni pseudopolipi te kod bolesnika koji razviju primarni sklerozirajući kolangitis (20,21). Crohnova bolest povezana je s razvojem karcinoma u tankom i debelom crijevu. Rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma je tri puta veći nego kod osoba koje nemaju IBD. Za razliku od ulceroznog kolitisa, ovdje postoji povećan rizik i za razvoj adenokarcinoma u području perianalne fistule te planocelularnog karcinoma anusa (19,20,22,23).

### 1.6.2 Nasljedne bolesti i CRC

S obzirom na postojanje genetske podložnosti ovom karcinomu, genske bolesti koje su visokog rizika podijeljene su morfološki na polipozne sindrome s velikim brojem polipa (npr. familijarna adenomatozna polipoza) te nepolipozne sindrome bez ili s malim brojem polipa (primjerice hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom)(3).

**Familijarna adenomatozna polipoza (FAP)** nasljedni je poremećaj karakteriziran pojavom stotine do tisuće polipa u debelom crijevu (24). Nasljeđuje se autosomno dominantno, a mutacija se javlja u APC (adenomatous polyposis coli) genu, čija je uloga tumor supresorska(25). Prvi simptomi obično su uzrokovani rastom polipa koji pritom uzrokuju pojavu krvi u stolici ili anemiju, a do tog trenutka većina je bolesnika asimptomatska. Mogu se javiti i nespecifični simptomi poput bolova u abdomenu, dijareje ili konstipacije, pojave palpabilne abdominalne mase ili gubitka težine, a nekad prvi znak može biti i pojava karcinoma. Smatra se da FAP čini manje od 1% svih CRC-a u svijetu. Polipi se većinom počinju razvijati već u djetinjstvu, a 95% bolesnika ima polipozu do 35. godine(24). Nastanak karcinoma nakon pojave polipa prati vremenski odmak od otprilike 10 godina. Kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom FAP-a, radi se i gensko testiranje, u svrhu probira i prepoznavanja asimptomatskih bolesnika na vrijeme (24,25,26).

**Hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom** (hereditary nonpolyposis colorectal cancer - **HNPCC**) ili **Lynch sindrom** je autosomno dominantno nasljedni klinički sindrom kojeg obilježava nastanak kolorektalnog, ali i drugih karcinoma. Najčešći ekstraintestinalni karcinom povezan sa HNPCC-om je karcinom endometrija, želudca, tankog crijeva, jetre, gušterače, bilijarnog sustava, jajnika, bubrega i uretera, kože te mozga. Sastoji se od nekoliko kliničkih entiteta, a Lynch sindrom I povezan je upravo s nastankom CRC-a (4). Smatra se da je HNPCC odgovoran za otprilike 2% - 3% svih CRC-a (4,27,28). Mutacije se javljaju u MMR (mismatch repair) genima, koji kodiraju proteine odgovorne za popravak DNA (4,25). S obzirom na nedostatak specifičnih fenotipskih karakteristika, za dijagnostiku se koristimo kliničkim kriterijima Amsterdam I i Amsterdam II, koji usmjeravaju sumnju na postojanje HNPCC-a u određenoj obitelji(4,27). Također se koriste i Bethesda smjernice, koje pomažu u identifikaciji osoba s rizikom za HNPCC. Osobe s rizikom

usmjeravaju se na analizu mikrosatelitne nestabilnosti, uzrokovane mutacijama u MMR genima, te na imunohistokemiju (28,29,30). Krajnja dijagnoza postavlja se DNA sekvencioniranjem, odnosno identifikacijom mutacija povezanih s ovim sindromom (27). Osobe koje boluju od HNPCC prate se kolonoskopski otprilike od 25. godine života, s obzirom da se kod ovih bolesnika CRC javlja prije 50. godine života (28).

**Peutz-Jeghersov sindrom** autosomno je dominantni sindrom čija je karakteristika pojava hamartomatoznih polipa te pigmentiranih makula kože i sluznica. Osobe s ovim sindromom imaju povećanu sklonost razvoju CRC, ali i ostalih tumora crijeva, zatim gušterače, ženskih spolnih organa, dojke, pluća i melanoma (27).

**Sindrom juvenilne polipoze** je autosomno dominantno nasljedni sindrom koji se prezentira multiplim juvenilnim polipima duž probavnog sustava. Tijekom djetinjstva javljaju se simptomi opstrukcije, intususcepcije i krvarenja, a kasnije postoji rizik za pojavu CRC-a i drugih tumora probavnog sustava(27).

## 1.7 Stadiji kolorektalnog karcinoma

Tumori s invazijom ograničenom na laminu propriju i laminu muskularis mukoze, odnosno ograničeni na mukožu, gotovo nikad ne metastaziraju u limfne čvorove. Razlog vjerojatno leži u činjenici da je kolorektalna mukoza relativno siromašna limfatičkim tkivom.(4) Sukladno tome, da bi ovaj tumor nazvali kolorektalnim karcinomom, potrebno je utvrditi njegovu invaziju kroz laminu muskularis mukoze u submukožu (stadij T1) (3,4). Daljnjim direktnim transmuralnim širenjem ovi karcinomi mogu zahvatiti susjedne strukture, prodirući kroz muskularis propriju u perikolično ili perirektalno meko tkivo, serozu i okolne organe. U koje će se strukture širiti ovisi o njihovoj

anatomskoj lokalizaciji. Karcinomi kolona mogu se direktno implantirati na površinu seroze te se širiti peritonealnom šupljinom, što zovemo peritonealnom karcinomatozom. Limfogeno širenje može nastupiti nakon invazije submukoze čime nastaju metastaze u limfnim čvorovima. Hematogena diseminacija odvija se putem portalne vene, pa je tako jetra najčešće sijelo njegovih metastaza. Karcinomi rektuma hematogeno diseminiraju putem šuplje vene u pluća (3).

Klasifikacija koju je predložio Cuthbert Dukes osnova je za mnoge sustave klasifikacija kolorektalnog karcinoma. Dukesova klasifikacija uzima u obzir dvije histopatološke osobine: dubinu penetracije tumora u odnosu na tuniku muskularis te prisustvo ili odsustvo metastaza u regionalnim limfnim čvorovima te udaljenim organima (3). Kao važan prognostički faktor, danas je široko korištena patološka TNM klasifikacija. TNM klasifikacija temelji se na određivanju veličine primarnog tumora, odnosno dubini invazije tumora u stijenku debelog crijeva (T), zahvaćanju regionalnih limfnih čvorova (N) te udaljenih metastaza (M). Opis patološke TNM klasifikacije prikazan je u tablici 2 (3,15).

**Tablica 2. Patološka TNM klasifikacija**

<b>Tis</b>	tumor koji se nalazi samo u mukozu
<b>T1</b>	invazija u submukozu
<b>T2</b>	invazija tumora u muskularis propriju
<b>T3</b>	invazija u subserozno masno tkivo ili neperitonealizirano perikolično / perirektalno meko tkivo
<b>T4</b>	tumor koji se proširio kroz sve slojeve stijenke crijeva te invadirao visceralni peritoneum ili okolne strukture
<b>T4a</b>	- tumor koji je penetrirao površinu visceralnog peritoneuma
<b>T4b</b>	- tumor koji invadira druge organe ili strukture
<b>Tx</b>	nemoguće je procijeniti veličinu tumora
<b>N0</b>	nema regionalnog zahvaćanja čvorova
<b>N1</b>	1-3 limfna čvora
<b>N2</b>	4-6 limfna čvora
<b>N3</b>	>7 limfnih čvorova
<b>Nx</b>	nismo u mogućnosti procijeniti zahvaćenost limfnih čvorova
<b>M0</b>	nisu utvrđene udaljene metastaze
<b>M1</b>	postoje udaljene metastaze
<b>M1a</b>	- udaljena metastaza ograničena na jedan organ
<b>M1b</b>	- zahvaćena 2 ili više organa ili površina peritoneuma

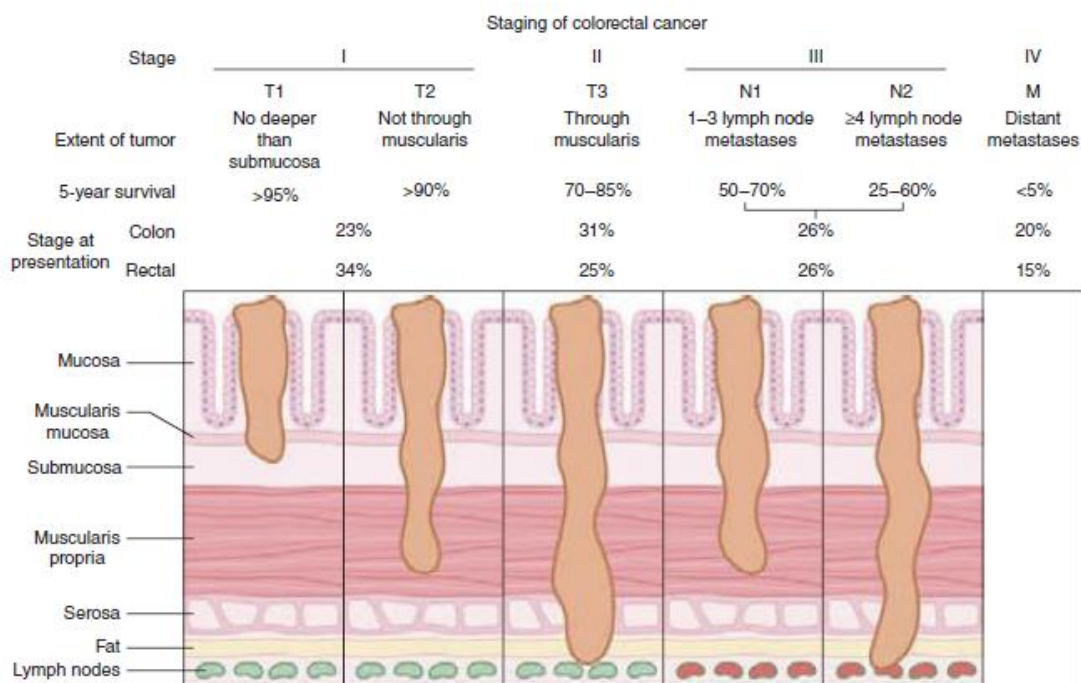
S obzirom na tumoru pripisan TNM, određuje se stadij bolesti. Postoje četiri stadija, a određuju se kako je navedeno u tablici 3 (15).

**Tablica 3. TNM klasifikacija kolorektalnih karcinoma u odnosu na Dukesovu klasifikaciju (15)**

<i>Primarni tumor</i>	<i>Regionalni limfni čvorovi</i>	<i>Udaljene metastaze</i>	<i>TNM stadij</i>	<i>Dukesova klasifikacija</i>
Tis	N0	M0	0	-
T1	N0	M0	I	A
T2	N0	M0		A
T3	N0	M0	IIA	B
T4a	N0	M0	IIB	B
T4b	N0	M0	IIC	B
T1-2	N1	M0	IIIA	C
T1	N2a	M0		C
T3-T4a	N1	M0	IIIB	C
T2-T3	N2a	M0		C
T1-T2	N2b	M0		C
T4a	N2a	M0	IIIC	C
T3-T4a	N2b	M0		C
T4b	N1-N2	M0		C
Bilo koji T	Bilo koji N	M1a	IVA	D
Bilo koji T	Bilo koji N	M1b	IVB	D

Stadij kolorektalnog karcinoma za vrijeme primarne dijagnoze ima ulogu najvažnijeg prognostičkog faktora (31). Stopa preživljenja u 5 godina daje podatak koji postotak ljudi će preživjeti 5 godina nakon što im je dijagnosticiran kolorektalni karcinom. Kod bolesnika koji imaju lokalizirani stadij karcinoma, 5-godišnje preživljenje iznosi 90%. U trenutku kada se karcinom proširio na okolna tkiva ili regionalne limfne čvorove, 5-godišnje preživljenje pada na 71%. Kod postojanja udaljenih metastaza 5-godišnje preživljenje iznosi samo 5% (31,32). Međutim, ukoliko

bolesnik ima operabilne metastaze, njihovim kirurškim uklanjanjem također se poboljšava njegovo 5-godišnje preživljenje (32) Na slici 6 možemo vidjeti prikaz odnosa TNM stadija tumora i 5-godišnjeg preživljenja (33).



Slika 6. Odnos petogodišnjeg preživljenja i TNM stadija (33)

Osim TNM stadija, koji uključuje anatomske proširenosti tumora, identificira se sve više neovisnih prognostičkih faktora koji imaju ulogu u ishodu bolesti. Tu spadaju primjerice ekstramuralna venska invazija, submukozna vaskularna invazija, perineuralna invazija, limfatička invazija, histološki tip i gradus i razine karcinoembrionalnog antigena (CEA) (31,34). Status regionalnih limfnih čvorova bitan je parametar korišten za prognozu kao i odluku o liječenju. U sedmom izdanju AJCC Cancer Staging Manual (15) istaknuta je važnost dobivanja barem 10 do 14 limfnih čvorova u resektiranom tkivu kolona ili rektuma, a koji nisu bili podloženi neoadjuvantnoj terapiji.



## 1.8 Probir i dijagnostika kolorektalnih karcinoma

S obzirom na detektabilnost prekanceroznih lezija, kao i njihovu sporu progresiju prema CRC-u , postoji značajna mogućnost ranog otkrivanja metodama probira. Zbog spomenutog dugog razvojnog perioda u sekvenci adenom-karcinom, tokom koje se akumulira niz mutacija (KRAS, APC, DCC, p53...), pogodan je za otkrivanje u ranim stadijima. Cilj provedbe probira je rana dijagnostika te posljedično smanjenje smrtnosti, radi značajno bolje prognoze u ranim stadijima.

Idealna metoda probira trebala bi biti visoko senzitivna i visoko specifična, sigurna, široko dostupna, praktična i jeftina. Trenutne metode probira na CRC dijele se na invazivne i neinvazivne testove. Neinvazivni su testovi uzoraka stolice te radiološki testovi. Uzorak stolice se može testirati na okultno krvarenje gvajak testom ili testom fekalne imunokemije, ili pak novijim genskim testovima (MT-sDNA). Ti testovi se temelje na detekciji krvi u stolici ili odljuštenog staničnog materijala polipa adenoma ili karcinoma(35,36,37). Testiranje uzorka stolice kao metoda probira namijenjeno je asimptomatskim osobama, a ova je metoda klinički kao i financijski efikasna. U slučaju pozitivnog rezultata u testu na okultno krvarenje potrebno je izvršiti kolonoskopiju te uzeti biopsiju suspektne lezije. Temelj za dijagnozu je patohistološka potvrda bolesti (38).

Radiološke pretrage uključuju irigografiju s dvostrukim kontrastom, endoskopske kamere i CT kolonografiju. Slikovnim metodama moguće je detektirati CRC, iako je njihova veća korist u određivanju kliničkog stadija. Dubinu invazije tumora te njegovu lokalnu ili udaljenu proširenost moguće je procijeniti magnetskom rezonancom (MR) , kompjuteriziranom tomografijom (CT), ali i transrektalnom ultrasonografijom. Proširenost bolesti se također procjenjuje pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) te scintigrafijom (3).

Kao invazivna metoda dominira kolonoskopija, a rjeđe se izvodi sigmoidoskopija. Prednost invazivnih pretraga je mogućnost uzimanja bioptičkog uzorka makroskopski vidljivih suspektnih lezija, kao i uklanjanje samih lezija. Uklanjanje kolorektalnih polipa smanjuje incidenciju i mortalitet od kolorektalnog karcinoma, iako ne prolaze svi adenomi kroz malignu alteraciju. Prethodno spomenute ravne lezije (ACF, ravni adenomi) čine znatan dio kolonoskopski lažno negativnih pretraga. Kako su ravne lezije slabo uočljive na klasičnoj kolonoskopiji razvijene su metode visoko rezolucijske kromoendoskopije s vitalnim bojenjima uz mogućnost uvećanja (39). Procjenjuje se da bi 90% smrti od ovog karcinoma moglo biti prevenirano kombinacijom rane dijagnostike, koja uključuje poboljšanje metoda probira te uklanjanje polipa; zatim promjenama u životnom stilu te kemoprevencijom. U Republici Hrvatskoj se prema smjernicama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) probir kod asimptomatskih osoba vrši testom na okultno krvarenje u stolici kod osoba dobi od 50 do 74 godina (40,41). Građani ove dobne skupine će za Nacionalni program probira dobiti poziv svake dvije godine. U Republici Hrvatskoj Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva usvojen je u listopadu 2007. godine, a s provedbom je započeo 2008. godine.

Kod osoba koje pripadaju različitim rizičnim skupinama za razvoj kolorektalnog karcinoma potrebno je redovito praćenje. U rizične skupine spadaju osobe: s adenomima, kojima je već dijagnosticiran kolorektalni karcinom, s nasljednom predispozicijom – Lynch sindrom i familijarna adenomatozna polipoza, s upalnim bolestima crijeva, osobe čijim je bliskim srodnicima dijagnosticiran kolorektalni karcinom (18,42).

## 1.9 Liječenje

CRC je karcinom s velikim postotkom izlječenja u ranoj fazi. Liječenje ovisi o stadiju bolesti, odnosno prije odabira modaliteta terapije potrebno je odrediti lokalizaciju primarnog tumora te njegovu proširenost. Prije kirurškog liječenja potrebno je evaluirati eventualno postojanje metastatski proširene bolesti putem kliničkog pregleda, mjerenja plazmatskog CEA, parametra jetrene funkcije te CT-a prsnog koša, abdomena i zdjelice (33). U stadiju 0 moguće je kolonoskopski ukloniti tumor koji je ograničen na mukoza. Stadiji I, II i III liječe se kirurški kolektomijom zahvaćenog segmenta uz limfadenektomiju (18,5). Prema AJCC, za ispravno stupnjevanje CRC-a potrebno je tijekom operacije izolirati te zatim patohistološki pregledati barem 12 limfnih čvorova. Kao dodatna terapijska metoda u stadiju III koristi se neoadjuvantna kemoradioterapija i adjuvantna kemoterapija (18, 38,42). Adjuvantna kemoterapija se ponekad koristi i u stadiju II uz prisutnost određenih karakteristika visokog rizika (primjerice perineuralna ili krvožilna invazija, T4 tumor, perforacija kolona) (5,18, 42). Stadij IV liječi se monoterapijom ili kombinacijom kemoterapije, biološke terapije, imunoterapije, radioterapije, radiofrekventne ablacije te palijativne kirurgije (5,18). Radi odabira adekvatne usmjerene terapije određuje se tumorski MSI, KRAS/NRAS i BRAF status mutacija. Aktivacija KRAS onkogen na kromosomu 12 javlja se u 35-45% , dok se BRAF mutacija nalazi u 10% svih CRC-a.

## 2 Svrha rada

Svrha ovog retrospektivnog istraživanja je:

1. Analizirati kliničkopatološke karakteristike kolorektalnih adenokarcinoma, kao što su veličina tumora, gradus, histotip i pojavnost tumora prema Dukesovoj klasifikaciji.
2. Utvrditi lokalizaciju primarnog sijela tumora.
3. Analizirati učestalost kolorektalnog karcinoma prema spolu i dobi.
4. Utvrditi najčešću lokalizaciju mucinoznog adenokarcinoma.
5. Analizirati lokalizaciju tumora u odnosu na stadij bolesti (niski i visoki stadij).
6. Analizirati odnos veličine tumora prema stadiju bolesti (niski u odnosu na visoki stadij).
7. Utvrditi postoji li pomak u ranijoj dijagnozi kolorektalnog karcinoma u razdoblju od 10 godina (2008. godina u odnosu na 2018. godinu).

### 3 Ispitanici i postupci

Istraživanje obuhvaća bolesnike KBC-a Rijeka kojima je kolorektalni karcinom prvi put dijagnosticiran u 2008. te 2018. godini. Patohistološki podatci prikupljeni su iz baze podataka Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju KBC-a Rijeka. Istraživanje je obuhvatilo 215 bolesnika iz 2008. godine, te 224 bolesnika iz 2018. godine. Korišteni su sljedeći podatci: spol, dob, lokalizacija te veličina tumora, broj izoliranih limfnih čvorova, histološki tip i gradus tumora, dubina invazije tumora (kategorija T prema TNM klasifikaciji– SZO), zahvaćenost limfnih čvorova (kategorija N prema TNM klasifikaciji SZO), postojanje udaljenih metastaza (kategorija M prema TNM klasifikaciji SZO). Lokalizacije su podijeljene na: desni kolon (cecum, ascendens i hepatalna fleksura), lijevi kolon (lijevalna fleksura, descendens i kolon sigmoideum – sigma), poprečni kolon - transversum i rektum. Stadiji su određeni prema TNM klasifikaciji (SZO) i prema Dukesovoj klasifikaciji. Niski stadij bolesti definiran je kao bolest bez limfogenih ili udaljenih metastaza (nemetastatska bolest, odnosno stadij 1 i 2), a kao visoki stadij – kao bolest s limfogenim i/ili udaljenim metastazama (stadij 3 i 4).

Prikupljeni podatci uneseni su u proračunsku tablicu i statistički obrađeni pomoću programa Statistica 9.0. (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, SAD) te Microsoft Excel (Microsoft Office), uz razinu statističke značajnosti od  $p < 0,05$ . U radu su korištene temeljne metode deskriptivne statistike. Analiza normalnosti raspodjele uzorka učinjena je pomoću Kolmogorov-Smirnov testa. Testiranje značajnosti razlike srednje vrijednosti učinjena je parametrijskim testovima (Studentov t-test, ANOVA), dok je za usporedbu frekvencija korišten Hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) test.

## 4 Rezultati

### 4.1 Kliničkopatološke karakteristike tumora

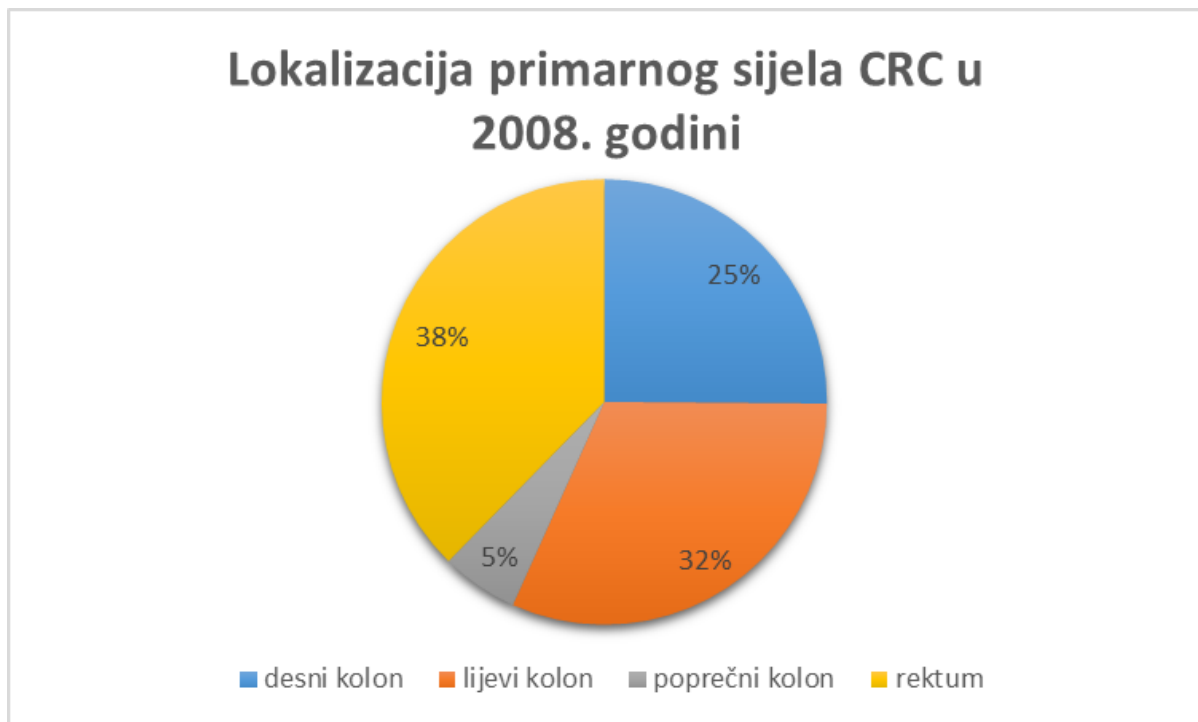
Srednja veličina CRC-a u 2008. godini bila je 4.5 cm (raspon od 1 do 14 cm), a u 2018. godini – 4.01 cm (raspon 0.8 do 12 cm). U 2008. godini izolirano je prosječno 11 limfnih čvorova (raspon od 1 do 42), a u 2018. godini – 12 limfnih čvorova (raspon 0 do 36). U obje promatrane godine većina dijagnosticiranih karcinoma bili su niskog gradusa (95% i 92%), te se u većem postotku radi o klasičnom adenokarcinomu (81.4% i 80.8%). S obzirom na Dukes-ovu klasifikaciju, u 2008. i 2018. godini CRC se najviše dijagnosticirao kao Dukes B (50% i 57%), kojeg po učestalosti slijedi Dukes C (47% i 39%). U obje promatrane godine vrlo se rijetko dijagnosticiraju Dukes A i D karcinomi, čije postotke možemo vidjeti u tablici 4.

**Tablica 4. Kliničkopatološke karakteristike tumora** (NOS = not otherwise specified, klasični adenokarcinom; MUC = mucinozni adenokarcinom).

	2008.	2018.
<b>Veličina tumora</b>	4.5 ± 1.74 cm	4.01 ± 1.68 cm
<b>Broj izoliranih limfnih čvorova</b>	11 ± 6	12 ± 7
<b>Gradus</b>	niski = 204 (94.8%) visoki = 11 (5.2%)	niski = 205 (91.5%) visoki = 19 (8.5%)
<b>Histološki tip</b>	NOS = 175 (81.4%) MUC = 40 (18.6%)	NOS = 181 (80.8%) MUC = 43 (19.2%)
<b>Dukes klasifikacija</b>	A – 4 (2%) B – 108 (50%) C – 100 (47%) D – 3 (1%)	A – 5 (2%) B – 128 (57%) C – 86 (39%) D – 5 (2%)

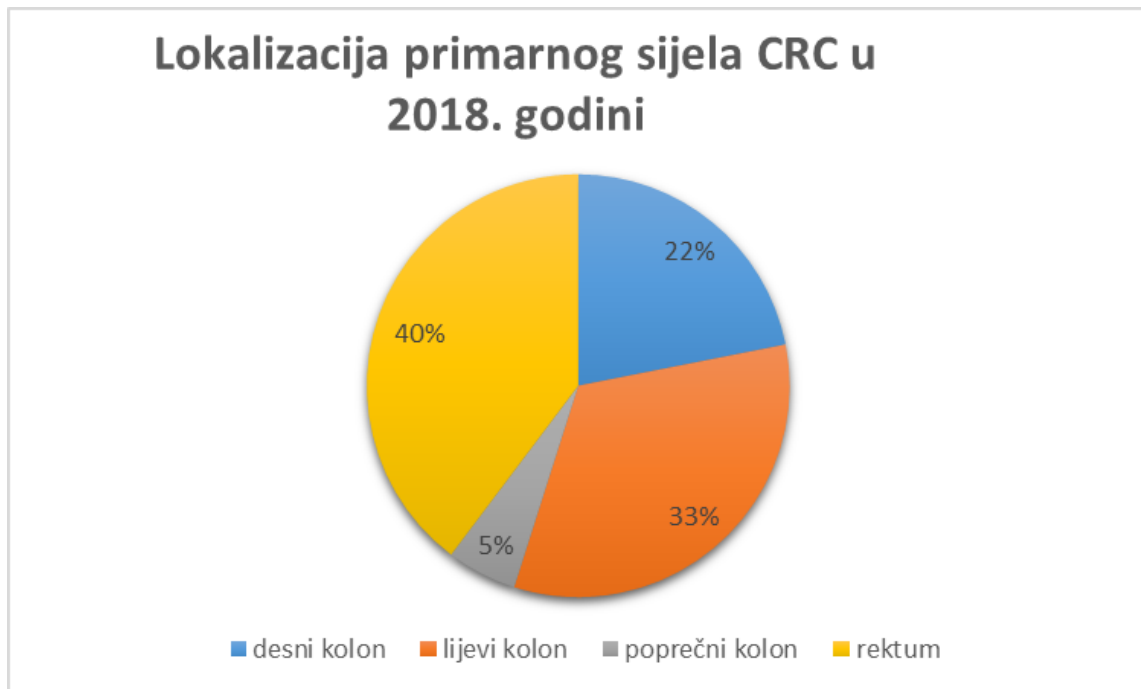
#### 4.2 Lokalizacija primarnog sijela tumora

S obzirom na lokalizaciju primarnog sijela kolorektalnog karcinoma, u 2008. godini je u području desnog kolona CRC je dijagnosticiran u 54 bolesnika, u području lijevog kolona u 68 bolesnika, poprečnog kolona kod 12 bolesnika te rektuma kod 81 bolesnika (slika 7).



Slika 7. Raspodjela CRC-a prema lokalizaciji primarnog sijela u 2008. godini.

S obzirom na lokalizaciju primarnog sijela kolorektalnog karcinoma u 2018. godini, u području desnog kolona CRC je dijagnosticiran kod 49 bolesnika, lijevog kolona u 74 bolesnika, u području poprečnog kolona u 12 bolesnika, te rektuma kod 89 bolesnika (slika 8).



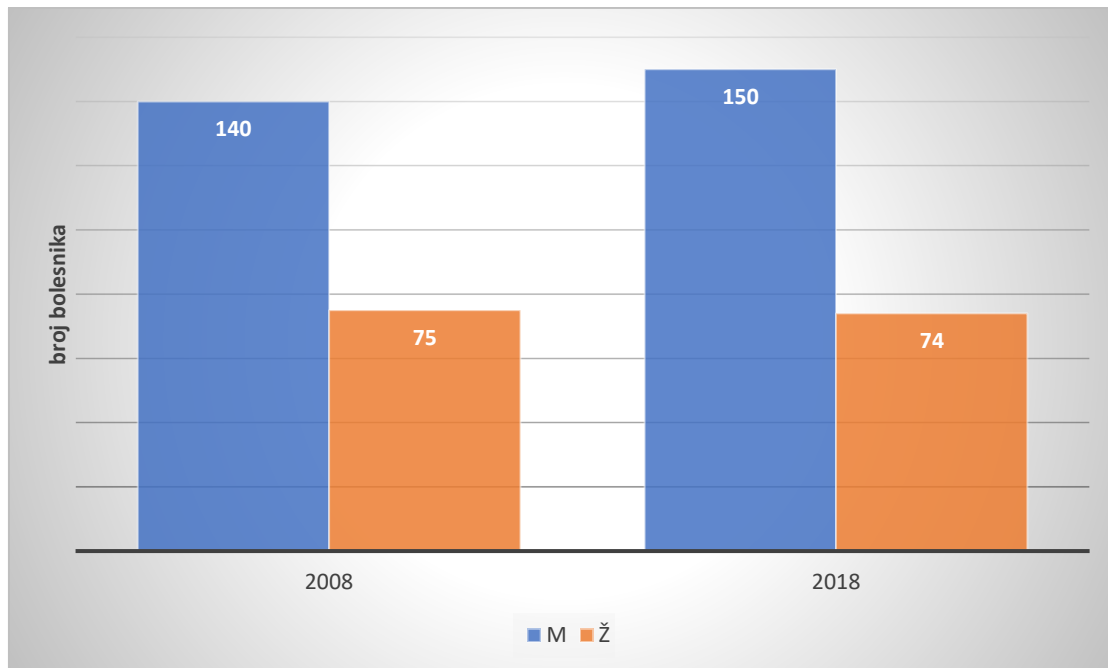
Slika 8. Raspodjela RCR-a prema lokalizaciji primarnog sijela u 2018. godini.

Iz slika 7 i 8 primjećujemo da je najčešća lokalizacija primarnog sijela CRC-a rektum, kojeg u visokom postotku slijedi lijevi kolon za obje ispitivane skupine.

#### 4.3 Učestalost kolorektalnog karcinoma prema spolu i dobi

U 2008. godini dijagnosticirano je ukupno 215 bolesnika s kolorektalnim karcinomom, i to 140 muškaraca i 75 žena. U 2018. godini dijagnosticirano je ukupno 224 bolesnika s kolorektalnim karcinomom, i to 150 muškaraca i 74 žene (slika 9).



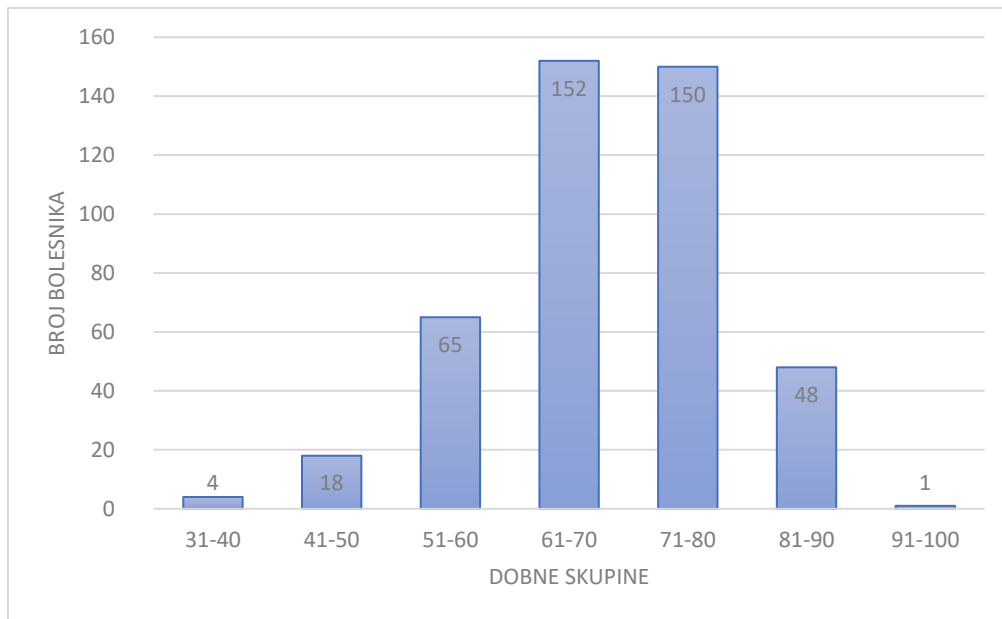


Slika 9. Usporedba raspodjele bolesnika prema spolu u 2008. i 2018. godini.

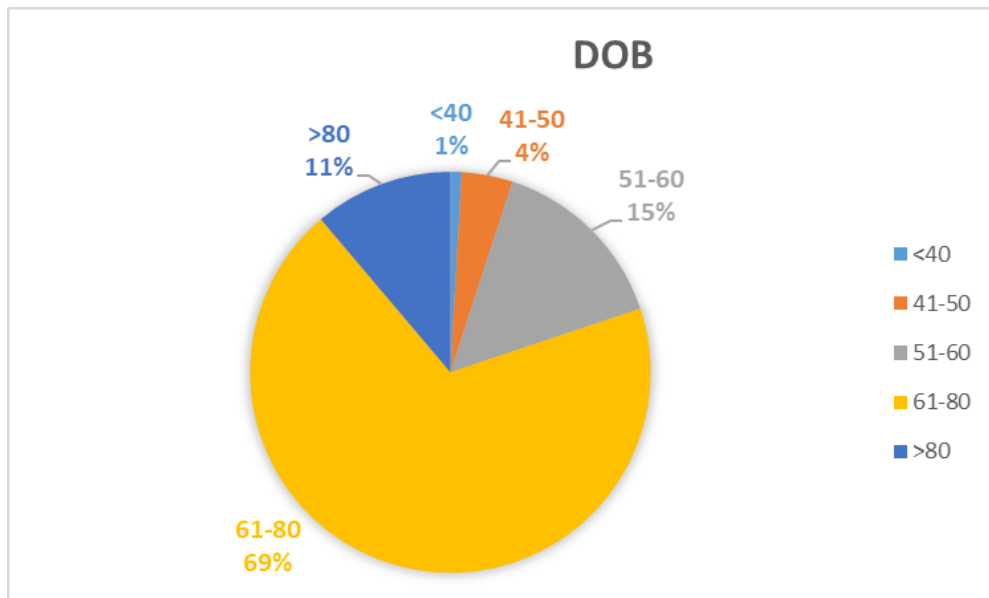
Iz slike 9 vidimo da je incidencija kolorektalnog karcinoma viša kod muškaraca, u 2008. kao i u 2018. godini, i to na statistički značajnoj razini ( $p < 0,001$ ).

Promatrajući zajedno bolesnike iz 2008. i 2018. godine, u dobnoj skupini od 31 do 40 godina nalazi se 4 bolesnika, od 41 do 50 godina - 18 bolesnika, u skupini između 51 i 60 godina - 65 bolesnika, zatim od 61 do 80 godina - 302 bolesnika, te iznad 80 godina - 49 bolesnika (slika 10).

Srednja dob bolesnika u 2008. godini bila je  $67,7 \pm 9$  godina (raspon od 37 do 89 godina). Srednja dob bolesnika u 2018. godini bila je  $69,5 \pm 10$  godina (raspon od 31 do 93 godine).



Slika 10. Distribucija broja bolesnika prema dobnim skupinama u 2008. i 2018. godini zajedno

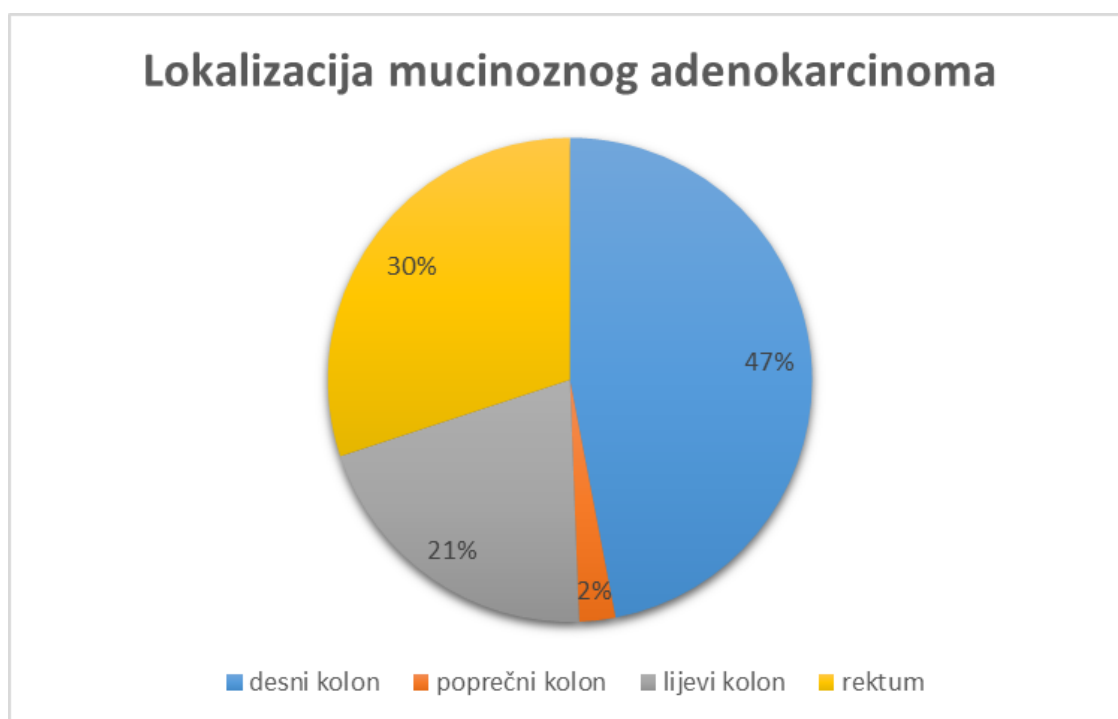


Slika 11. Distribucija bolesnika prema dobnim skupinama u postotku.

Iz slika 10 i 11 vidimo da se CRC u najvećem postotku javlja u dobnj skupini od 61 do 80 godina (69%) , čak 80% ovih karcinoma javlja se nakon 60. godine života, odnosno 95% nakon 50. godine života.

#### 4.4 Najčešća lokalizacija mucinoznog adenokarcinoma

Uzimajući u obzir sve adenokarcinome iz 2008. i 2018. godine, bilo je ukupno 439 adenokarcinoma, od toga 356 je bilo klasičnog tipa ili NOS (81.1%), i 83 mucinozna (18.9 %). S obzirom na lokalizaciju, mucinozni adenokarcinom je kod 39 bolesnika dijagnosticiran u desnom kolonu, kod 2 u poprečnom kolonu, u lijevom kolonu kod 17 bolesnika te u rektumu kod 25 bolesnika.

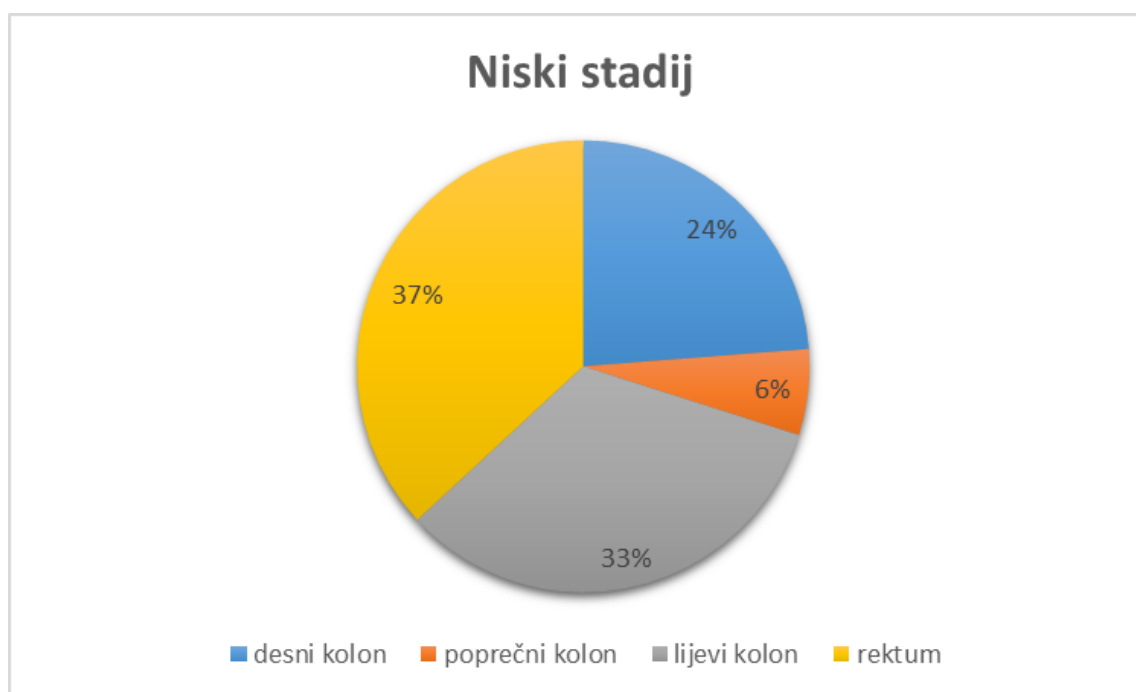


Slika 12. Lokalizacija mucinoznog adenokarcinoma

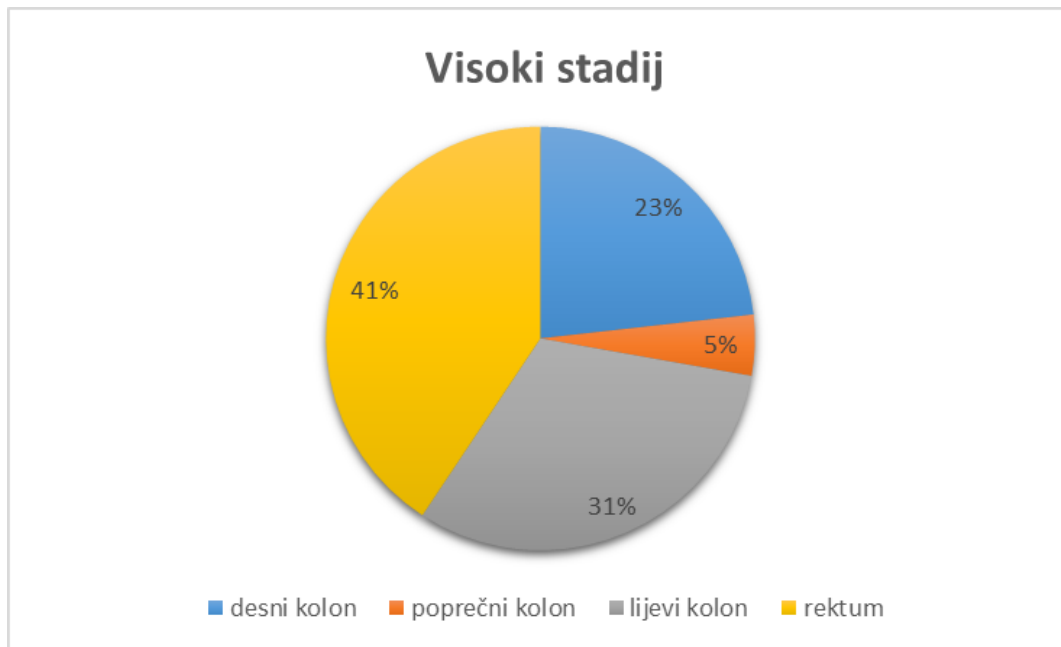
Iz slike 12 uočavamo da su mucinozni adenokarcinomi najčešće bili smješteni u desnom kolonu (47%), a možemo vidjeti i učestalost po ostalim lokalizacijama.

#### 4.5 Analiza lokalizacije tumora u odnosu na stadij bolesti

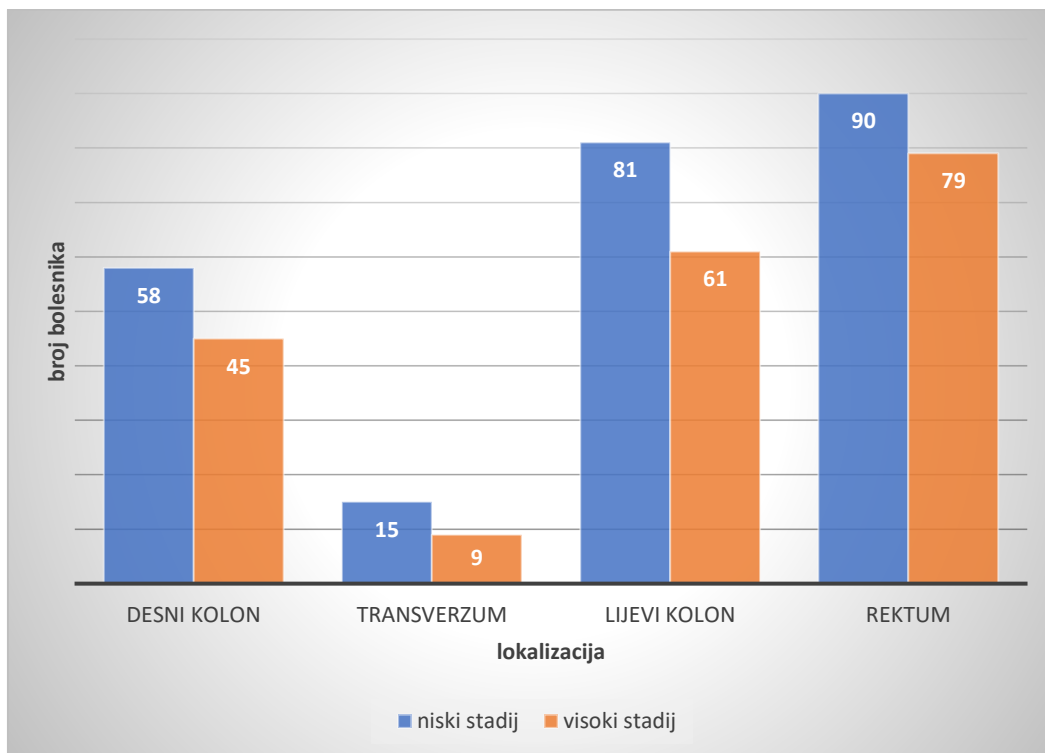
Promatrajući zajedno bolesnike iz 2008. i 2018. godine, karcinom u niskom stadiju kod 90 bolesnika je dijagnosticiran u rektumu, kod 58 u desnom kolonu, u lijevom kolonu kod 81 bolesnika te u poprečnom kolonu kod 15 bolesnika (slika 13). Nadalje, CRC u visokom stadiju je u rektumu dijagnosticiran kod 79 bolesnika, u desnom kolonu kod 45 bolesnika, kod 61 bolesnika u lijevom kolonu te kod 9 bolesnika u poprečnom kolonu (slika 14) .



Slika 13. Distribucija CRC-a u niskom stadiju (TNM stadiji 1 i 2) prema lokalizacijama.



Slika 14. Distribucija CRC-a u visokom stadiju (TNM stadiji 3 i 4) prema lokalizacijama.

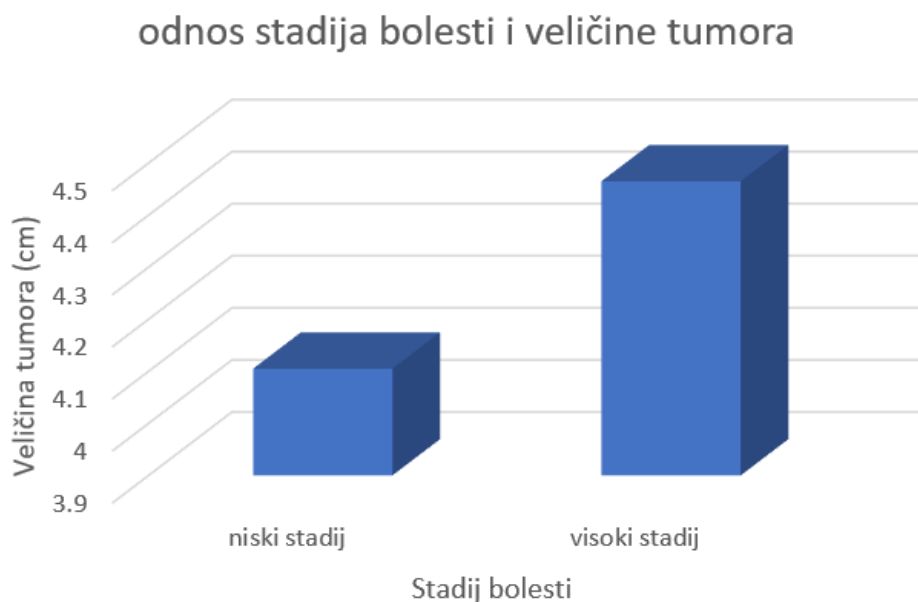


Slika 15. Usporedba distribucije CRC-a prema stadijima i lokalizacijama analizirana u obje godine (2008. i 2018. godina zajedno).

Iz slika 13, 14 i 15 uočavamo da se karcinomi niskog i visokog stadija u vrlo sličnim postotcima javljaju na istim lokalizacijama, a njihovo najčešće sjelo je rektum (u 2008. godini 37%, u 2018. godini 41%).

#### 4.6 Odnos veličine tumora prema stadiju

Ako se uzmu u obzir svi tumori iz 2008. i 2018. godine (ukupno 439 tumora), tumori niskog stadija bili su u prosjeku manji (4.1 cm) u odnosu na tumore visokog stadija – 4.5 cm, i to na statistički značajnoj razini ( $p=0,021$ ) (slika 16).



Slika 16. Odnos stadija bolesti i veličine tumora.

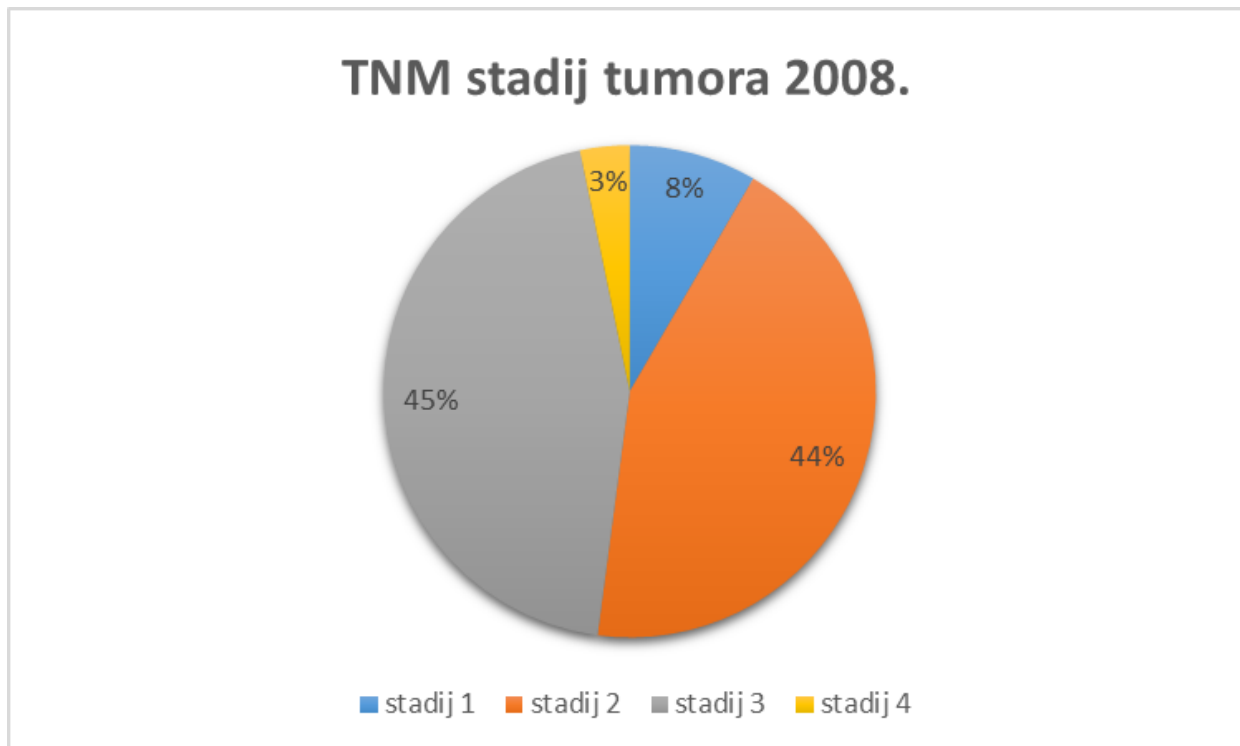
#### 4.7 Analiza pomaka u ranijoj dijagnozi kolorektalnog karcinoma u razdoblju od 10 godina (2008. godina u odnosu na 2018. godinu)

U 2008., kao i u 2018. godini, najveći broj tumora spadao je u kategoriju T3 (87% i 79%). Što se tiče N stadija, u 2008. i 2018. godini najviše je bilo N0 tumora (52% i 59%). I u 2008. i u 2018. godini, bilo je 3% bolesnika s udaljenim metastazama (M1) (tablica 5).

**Tablica 5. Broj i postotak tumora prema TNM kategorijama**

		<b>2008.</b>	<b>2018.</b>
<b>T</b>	1	3 (1%)	7 (3%)
	2	17 (8%)	18 (8%)
	3	187 (87%)	176 (79%)
	4	8 (4%)	23 (10%)
<b>N</b>	0	113 (52%)	133 (59%)
	1	47 (22%)	53 (24%)
	2	55 (26%)	38 (17%)
<b>M</b>	0	208 (97%)	217 (97%)
	1	7 (3%)	7 (3%)

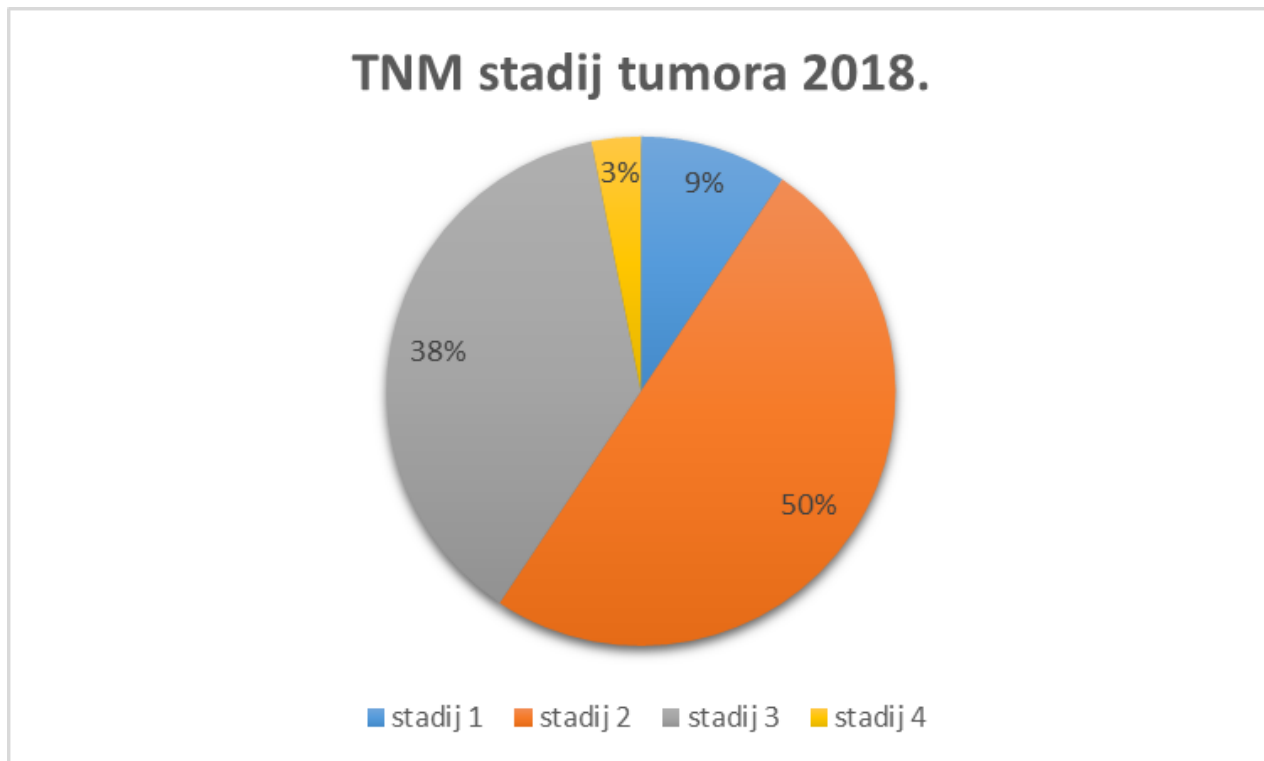
U 2008. godini, karcinom u stadiju 1 dijagnosticiran je kod 18 bolesnika, u stadiju 2 kod 94 bolesnika, u stadiju 3 kod 96 bolesnika te u stadiju 4 kod 7 bolesnika (slika 12).



Slika 17. Raspodjela bolesnika u 2008. godini prema stadiju bolesti.

Iz slike 17 vidimo da je u 2008. godini CRC najčešće dijagnosticiran u stadiju 3 (45%), a u manjem postotku u stadiju 2 (44%). Nadalje, ukoliko promatramo zajedno stadij 1 i stadij 2, odnosno kao niski stadij, primjećujemo da se CRC u 52% otkriva u niskom, a u 48% u visokom stadiju (stadij 3 i 4). U 2018. godini karcinom u stadiju 1 dijagnosticiran je kod 21 bolesnika, u stadiju 2 kod 112 bolesnika, u stadiju 3 kod 84 bolesnika te u stadiju 4 kod 7 bolesnika (slika 18).

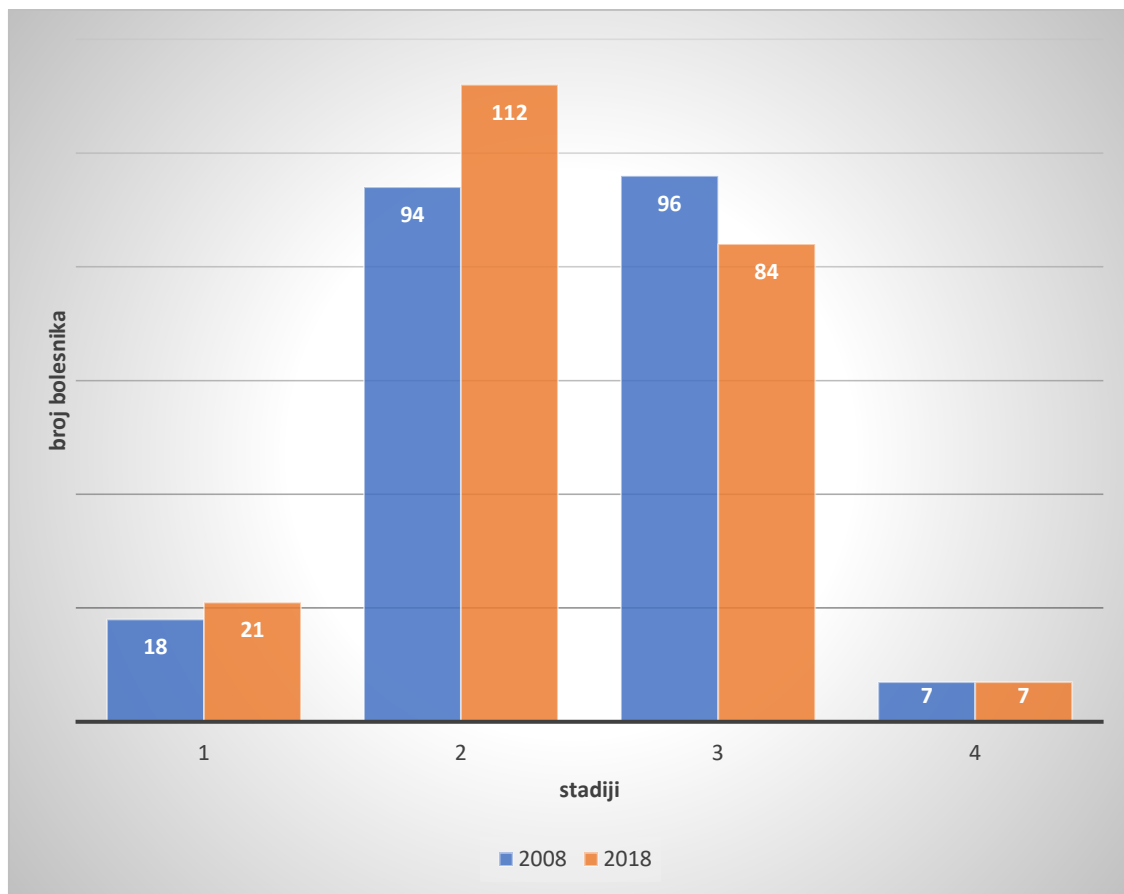




Slika 18. Raspodjela bolesnika u 2018. godini prema stadiju bolesti.

Iz slike 18 vidimo da je u 2018. godini CRC najčešće dijagnosticiran u stadiju 2 (50%), nakon čega u manjem postotku slijedi stadij 3 (38%). Ovdje primjećujemo da je CRC u niskom stadiju dijagnosticiran u 59%, dok je u visokom to 41% .

Na slici 19 vidi se da je najveći broj bolesnika dijagnosticiran u stadiju 2 i 3, i to u obje analizirane godine.



Slika 19. Usporedba frekvencija niskog i visokog stadija između 2008. i 2018. godine.

Usporedbom frekvencija dijagnosticiranih niskih i visokih stadija, između 2008. i 2018. godine, broj CRC-a dijagnosticiranih u niskom stadiju povećao se u 10 godina (za 21), a onih dijagnosticiranih u visokom smanjio (za 12) i to na statistički značajnoj razini ( $p=0,026$ ).

## 5 Rasprava

U ovom retrospektivnom istraživanju obuhvaćeno je 215 bolesnika iz 2008. godine, te 224 bolesnika iz 2018. godine s dijagnosticiranim kolorektalnim karcinomom u KBC-u Rijeka, a čiji su patohistološki podatci prikupljeni iz baze podataka Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju.

Analizom prosječne veličine tumora dobili smo podatke da je ona u 2008. godini iznosila  $4.5 \pm 1.74$  cm, a u 2018. godini  $4.01 \pm 1.68$  cm. Slične podatke navodi istraživanje Medicinskog fakulteta u Grazu, gdje je prosječna veličina tumora bila 4.5 cm (od 0.6 do 15 cm) (43).

U našem istraživanju bolesnicima je najčešće dijagnosticiran kolorektalni karcinom niskog gradusa (2008. godine - 95% i 2018. godine 92%) što odgovara podacima koje iznose Odze i Goldblum (4), kao i Fleming sa suradnicima (8).

Analizirajući sve bolesnike sa CRC-om iz 2008. i 2018. godine, primjećujemo da je najčešći histološki tip klasični adenokarcinom (NOS), koji se javlja u 81% bolesnika, a slijedi ga mucinozni adenokarcinom s 19%. Odze i Goldblum (4) navode da mucinozni adenokarcinom predstavlja otprilike 10% kolorektalnih karcinoma, a slične podatke navode i Hamilton i Bosman sa suradnicima(3), koji kažu da 90% kolorektalnih karcinoma čini NOS. Sukladno navedenom, ovi podatci blago odstupaju od naših, međutim različite svjetske studije navode da pojavnost mucinoznog karcinoma varira između 10 i 20% (10, 44,45). Hugen i suradnici (45) također navode da je mogući uzrok razlike u incidenciji mucinoznog adenokarcinoma među populacijama životni stil i prehrana, s nižom incidencijom u Aziji, a višom u zemljama zapadnog svijeta, a iste podatke objavljuju i Luo i Cen sa svojim suradnicima (10).

S obzirom na broj izoliranih limfnih čvorova, kod naših bolesnika u 2008. godini izolirano je prosječno 11 limfnih čvorova, a u 2018. godini 12 limfnih čvorova. Kao što je prethodno navedeno, za ispravno određivanje stadija CRC-a, potrebno je prilikom preuzimanja u patohistološkom laboratoriju izolirati minimalno 12 limfnih čvorova (15,33). Naši podatci o srednjem broju izoliranih limfnih čvorova govore u prilog kvalitetnom određivanju stadija CRC-a, pogotovo u 2018. godini, a također koreliraju s podacima o broju izoliranih limfnih čvorova u velikom Američkom istraživanju koje su proveli Saha i suradnici (46).

Kao najčešća lokalizacija primarnog sijela CRC-a u našoj analizi pokazao se rektum, kojeg slijedi lijevi kolon te zatim desni kolon, a na posljednjem mjestu po učestalosti nalazi se poprečni kolon. Topdagi i suradnici dobivaju slične podatke u svom istraživanju, u kojem navode da je CRC najčešće lokaliziran u rektumu (55%), nakon čega ga slijedi sigmoidni kolon (18%), a rjeđe se javljaju u cekumu (4.4%) i poprečnom kolonu (2.8%) (47). Hamilton i Bosman navode da je najčešće sijelo CRC-a sigmoidni kolon i rektum (3), a odgovarajući se podatci navode i u ostalim literaturama (43, 5, 48).

U našem istraživanju može se uočiti da se CRC češće javlja u muškaraca (u 2008. godini 65%, u 2018. godini 67%), što odgovara podacima iz svjetske literature (3,4,17). Istraživanje koje provode Topdagi i suradnici također pokazuje slične rezultate, odnosno da 56.8% dijagnosticiranih bolesnika čine muškarci, a 43.2% žene (47). U dobnoj raspodjeli analiza je pokazala da se CRC u 95% slučajeva javlja nakon 50. godine života, a najviše u dobnoj skupini od 61. do 80. godine, sa čak 69% slučajeva. Odze i Goldblum (4) navode da se otprilike 9% slučajeva javlja prije 50. godine života i samo 1% prije 35. godine, što odgovara našim podacima, prema kojima se prije 50. godine javlja 5% slučajeva te prije 40. godine samo 1% slučajeva. Prema

podacima iz studije Granados-Romera i suradnika, 90% bolesnika s dijagnosticiranim kolorektalnim karcinomom je starije od 50 godina (5).

Među našim bolesnicima mucinozni adenokarcinomi bili su najčešće lokalizirani u desnom kolonu (47%), što je u skladu s podacima iz literature (4). Hugen i suradnici (45), kao i Luo, Cen te njihovi suradnici (10) također navode veću pojavnost mucinoznih adenokarcinoma u proksimalnom kolonu.

U ovom istraživanju pokazalo se da su tumori niskog stadija bili manji u odnosu na tumore visokog stadija, sa statistički značajnom razlikom ( $p=0,021$ ). Istraživanje Kornprata i suradnika (43) pokazuje da s veličinom tumora raste i TNM stadij bolesti, a jednake su rezultate dobili i Saha i suradnici (46). Podatci iz literature također pokazuju da veličina tumora pozitivno korelira s Dukes-ovom klasifikacijom, u smislu manjih nemetastatskih (Dukes A i B) tumora te većih metastatskih (Dukes C i D) tumora (49). Naši podaci su u skladu s navedenom literaturom.

Usporedbom učestalosti dijagnosticiranih niskih i visokih stadija između 2008. i 2018. godine, utvrdili smo da postoji pomak u ranijoj dijagnozi CRC-a, na statistički značajnoj razini ( $p=0,026$ ).

Istraživanje u Australiji koje su proveli Cole i suradnici pokazuje da se CRC dijagnosticira u ranijim stadijima kod osoba koje su se odazvale na metode probira (50), a iste podatke dobili su i Ellul i suradnici u istraživanju u Engleskoj (51). S obzirom da mi nismo istraživali koji su se od naših bolesnika odazvali na metode probira, ne možemo utvrditi je li on odgovoran za pomak u ranijoj dijagnozi. Međutim, činjenica je da je istraživano 10-godišnje razdoblje počelo sa 2008. godinom, kao godinom početka provođenja probira na CRC u Hrvatskoj, te je moguće da je povezano s ranijom dijagnozom.

S obzirom na činjenicu da CRC predstavlja treći vodeći uzrok smrti od karcinoma u svijetu, a ima značajno bolju prognozu u ranim stadijima, postoji velika potreba za njegovim ranim otkrivanjem. Različiti modaliteti probira pokazuju se kao efikasan model njegove rane detekcije, te je potrebno uložiti veće napore radi poboljšanja odaziva opće populacije.

## 6 Zaključci

1. Prosječna veličina tumora u 2008. godini bila je  $4.5 \pm 1.74$  cm , a u 2018. godini  $4.01 \pm 1.68$  cm.

Većina dijagnosticiranih karcinoma u obje analizirane godine bila je niskog gradusa. Najčešći histološki tip je klasični adenokarcinom (NOS) u obje promatrane skupine. S obzirom na činjenicu da je za adekvatno stupnjevanje CRC-a potrebno izolirati minimalno 12 limfnih čvorova, naši podatci o srednjem broju izoliranih limfnih čvorova govore u prilog kvalitetnom određivanju stadija u CRC-a u 2018. godini. U obje promatrane godine u najvišem postotku se dijagnosticirao Dukes B (50% i 57%) karcinom, kojeg je slijedio Dukes C (47% i 39%), dok se Dukes A i D karcinomi dijagnosticiraju u manje od 3%.

2. Najčešća lokalizacija primarnog sijela CRC-a je rektum, kojeg slijedi lijevi kolon te zatim desni kolon, a na posljednjem mjestu po učestalosti nalazi se poprečni kolon.

3. Incidencija kolorektalnog karcinoma viša je kod muškaraca u obje analizirane godine, i to na statistički značajnoj razini ( $p < 0,001$ ). Čak 80% ovih karcinoma javlja se nakon 60. godine života, a 95% nakon 50. godine života.

4. Mucinozni adenokarcinomi najčešće su lokalizirani u desnom kolonu (47%).

5. Karcinomi niskog i visokog stadija u sličnim se postotcima javljaju na istim lokalizacijama, a njihovo najčešće sijelo je rektum (37% i 41%).

6. Tumori niskog stadija bili su na statistički značajnoj razini manji u odnosu na tumore visokog stadija ( $p = 0,021$ ).

7. Usporedbom frekvencija kolorektalnih adenokarcinoma dijagnosticiranih u niskom i visokom stadiju između 2008. i 2018. godine, njihov se broj u niskom stadiju povećao u 10 godina (za 21), a onih dijagnosticiranih u visokom smanjio (za 12) i to na statistički značajnoj razini ( $p=0,026$ ).

Iz navedenih podataka i analiza može se zaključiti da postoji pomak u ranijoj dijagnostici kolorektalnog karcinoma u 2018. godini, u odnosu na 2008. godinu u KBC-u Rijeka.



## 7 Sažetak

Uvod: Kolorektalni karcinom maligni je tumor porijekla žljezdanog epitela sluznice debelog crijeva. Nalazi se na četvrtom mjestu najučestalijih karcinoma te predstavlja treći vodeći uzrok smrti od karcinoma u svijetu. Rizik za razvoj CRC-a pod utjecajem je brojnih etioloških faktora. Incidencija je značajno viša nakon 50. godine života te u muškog spola. Stadij tumora značajno utječe na preživljenje.

Svrha rada: Cilj ovoga rada bio je ustanoviti postoji li pomak u dijagnostici CRC-a između 2008. i 2018. godine u KBC-u Rijeka. Također, analizirati kliničkopatološke karakteristike, najčešće lokalizacije kolorektalnog karcinoma te usporediti njegovu učestalost prema spolu i dobi. Nadalje, analizirati odnos lokalizacije i veličine tumora prema stadiju bolesti.

Ispitanici i postupci: Ovo retrospektivno istraživanje obuhvaća bolesnike KBC-a Rijeka s prvotnom dijagnozom CRC-a u 2008., odnosno 2018. godini. Istraživanje je obuhvatilo 215 bolesnika iz 2008. godine te 224 bolesnika iz 2018. godine.

Rezultati: Dobiveni rezultati pokazali su da je incidencija CRC-a viša u muškom spolu te da se 95% ovog karcinoma javlja nakon 50. godine života. Najčešća lokalizacija primarnog sjela CRC-a je rektum, kojeg slijedi lijevi kolon. Većina dijagnosticiranih CRC-a je niskog gradusa, a u većem postotku radi se o klasičnom adenokarcinomu (NOS). Usporedbom 2008. i 2018. godine zaključujemo da se broj niskih stadija povećao za 21, a visokih smanjio za 12, na statistički značajnoj razini.

Zaključak: Iz navedenih podataka i rezultata može se zaključiti da postoji pomak u ranijoj dijagnostici kolorektalnog karcinoma u 2018. godini, u odnosu na 2008. godinu u KBC-u Rijeka.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, TNM klasifikacija, Dukesova klasifikacija, stadij bolesti

## 8 Summary

**Introduction:** Colorectal cancer is a malignant tumor originating from the glandular epithelium of the colonic mucosa. It is the fourth most common cancer and the third leading cause of cancer death in the world. The risk of developing CRC is influenced by a number of etiological factors. The incidence is significantly higher after the age of 50 and in males. Tumor stage significantly affects survival.

**Purpose:** The aim of this study was to determine whether there is a shift in the diagnosis of CRC between 2008 and 2018 at the University Hospital Center Rijeka. Also, to analyze the clinical and pathological characteristics and the most common localizations of colorectal cancer and compare its frequency with sex and age. Furthermore, analyze the relationship of tumor localization and size to stage of the disease.

**Subjects and methods:** This retrospective study includes patients of KBC Rijeka with the initial diagnosis of CRC in years 2008 and 2018 . The study included 215 patients from 2008 and 224 patients from 2018.

**Results:** The obtained results showed that the incidence of CRC is higher in males and that 95% of this cancer occurs after the age of 50. The most common localization of the primary site of CRC is the rectum, followed by the left colon. The majority of diagnosed CRCs are of low grade and

classic adenocarcinomas (NOS). Comparing 2008 and 2018, we conclude that the number of low stages increased by 21 and high stages lowered by 12, at a statistically significant level.

Conclusion: From the above data and results, it can be concluded that there is a shift in the earlier diagnosis of colorectal cancer in 2018, compared to 2008 in KBC Rijeka.

## 9 Životopis

Petra Madžar rođena je 18.02.1995. godine u Rijeci. Svoje osnovnoškolsko obrazovanje završava u Osnovnoj školi Gornja Vežica. Nakon osnovne škole upisuje Prvu Sušačku Hrvatsku gimnaziju, opći smjer. Integrirani preddiplomski i diplomski Studij medicine upisuje 2013. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Petra je od 2015. do 2020. godine obnašala dužnost demonstratora na Zavodu za anatomiju, a također je od 2017. do 2020. godine bila demonstrator na Zavodu za opću patologiju i patološku anatomiju. Godine 2018. sudjelovala je na profesionalnoj CroMSIC razmjeni, u sklopu koje je mjesec dana provela u Belgiji na Odjelu za torakalnu i vaskularnu kirurgiju.

## 10 Literatura

1. Mescher A. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, Fourteenth Edition. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
2. Zavod za histologiju i embriologiju - Histološki atlas [Internet]. Histomed.uniri.hr. 2020 [citirano 10.06.2020]. Dostupno na: <http://histomed.uniri.hr/kolon.html>
3. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2010.
4. Odze R, Goldblum J. Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
5. Granados-Romero J, Valderrama-Treviño A, Contreras-Flores E, Barrera-Mera B, Herrera Enríquez M, Uriarte-Ruíz K et al. Colorectal cancer: a review. International Journal of Research in Medical Sciences. 2017;5(11):4667.
6. Leslie A, Carey F, Pratt N, Steele R. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. British Journal of Surgery. 2002;89(7):845-860.
7. Orlando F, Tan D, Baltodano J, Khoury T, Gibbs J, Hassid V et al. Aberrant crypt foci as precursors in colorectal cancer progression. Journal of Surgical Oncology. 2008;98(3):207-213.
8. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. Journal of Gastrointestinal Oncology 2012;3(3):153-173.

9. Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pathology*. 2012;65(5):381-388.
10. Luo C, Cen S, Ding G, Wu W. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. *Cancer Communications*. 2019;39(1):13.
11. Liang Z, Yan D, Li G, Cheng H. Clinical Analysis of Primary Colorectal Signet-Ring Cell Carcinoma. *Clinical Colorectal Cancer*. 2018;17(1):e39-e44.
12. Gopalan V, Smith R, Ho Y, Lam A. Signet-ring cell carcinoma of colorectum—current perspectives and molecular biology. *International Journal of Colorectal Disease*. 2010;26(2):127-33.
13. Clinicopathological and Corresponding Genetic Features of Colorectal Signet Ring Cell Carcinoma. *Anticancer Research*. 2017;37(7).
14. Pyo J, Sohn J, Kang G. Medullary carcinoma in the colorectum: a systematic review and meta-analysis. *Human Pathology*. 2016;53:91-96.
15. Amin M, Edge S. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2010.
16. Cancer today [Internet]. Gco.iarc.fr. 2020 Global Cancer Observatory [ažurirano 2018.; citirano 10.06. 2020]. Dostupno na: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_gro](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_gro)

up%5B%5D=0&ages\_group%5B%5D=17&nb\_items=10&group\_cancer=1&include\_nmsc=1&include\_nmsc\_other=1&type\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type\_sort=0&type\_nb\_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population\_group\_globocan\_id=

17. Gco.iarc.fr. [Internet]. 2020 [ažurirano 2018.; citirano 10.06.2020]. Dostupno na: [https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10\\_8\\_9-Colorectum-fact-sheet.pdf](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf)

18. Ahmed M. Colon Cancer: A Clinician's Perspective in 2019. *Gastroenterology Research*. 2020;13(1):1-10.

19. Rogler G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Letters*. 2014;345(2):235-241.

20. Dulai P, Sandborn W, Gupta S. Colorectal Cancer and Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Disease Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Cancer Prevention Research*. 2016;9(12):887-894.

21. Torres J, de Chambrun G, Itzkowitz S, Sachar D, Colombel J. Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011;34(5):497-508.

22. Eaden J. Colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004;20(s4):24-30.

23. Eaden J, Mayberry J. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2002;51(Supplement 5):v10-v12.
24. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009;4(1).
25. Rustgi A. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes & Development*. 2007;21(20):2525-2538.
26. Jasperson K, Tuohy T, Neklason D, Burt R. Hereditary and Familial Colon Cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2044-2058.
27. Gala M, Chung D. Hereditary Colon Cancer Syndromes. *Seminars in Oncology*. 2011;38(4):490-499.
28. Lynch H, Lynch P, Lanspa S, Snyder C, Lynch J, Boland C. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical Genetics*. 2009;76(1):1-18.
29. Umar A, Boland C, Terdiman J et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(4):261-268.
30. Murphy K, Zhang S, Geiger T et al. Comparison of the Microsatellite Instability Analysis System and the Bethesda Panel for the Determination of Microsatellite Instability in Colorectal Cancers. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2006;8(3):305-311.



31. Compton C. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2020 [ažurirano 15.06.2020.; citirano 17.06.2020]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer>
32. Colorectal Cancer - Statistics [Internet]. Cancer.Net. 2020 [ažurirano siječanj 2020; citirano 15.06.2020]. Dostupno na: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics>
33. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill Professional Publishing; 2015.
34. Langner C, Schneider N. Prognostic stratification of colorectal cancer patients: current perspectives. Cancer Management and Research. 2014;;291.
35. Carroll M, Seaman H, Halloran S. Tests and investigations for colorectal cancer screening. Clinical Biochemistry. 2014;47(10-11):921-939.
36. Issa I, Nouredine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. World Journal of Gastroenterology. 2017;23(28):5086.
37. Allison J, Tekawa I, Ransom L, Adrain A. A Comparison of Fecal Occult-Blood Tests for Colorectal-Cancer Screening. New England Journal of Medicine. 1996;334(3):155-160.
38. Hrvatsko-onkološko-drustvo.com. [Internet]. 2020 [ažurirano 9.07.2018. ;citirano 10.06.2020]. Dostupno na: <http://www.hrvatsko-onkološko-drustvo.com/wp-content/uploads/2020/01/SMJERNICE.pdf>
39. Orlando F, Tan D, Baltodano J et al. Aberrant crypt foci as precursors in colorectal cancer progression. Journal of Surgical Oncology. 2008;98(3):207-213.

40. Hzz.hr. [Internet] 2020 [ažurirano 2014.; citirano 15.06.2020]. Dostupno na: [https://www.hzz.hr/wp-content/uploads/2016/02/EU\\_Smjernice\\_dc.pdf](https://www.hzz.hr/wp-content/uploads/2016/02/EU_Smjernice_dc.pdf)
41. Zdravlje.gov.hr. [Internet] 2020 [ažurirano 2007. ; citirano 15.06. 2020]. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocImages/dokumenti/Programi,%20projekti%20i%20strategije/Nacionalni%20program%20ranog%20otkrivanja%20raka%20debelog%20crijeva.pdf>
42. Evidence-Based Medicine Guidelines - Duodecim [Internet]. Ebm-guidelines.com. 2020 [ažurirano 3.5.2019; citirano 10.06.2020]. Dostupno na: <https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home>
43. Kornprat P, Pollheimer M, Lindtner R, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of Tumor Size as a Prognostic Variable in Colorectal Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2011;34(1):43-49.
44. Glasgow S, Yu J, Carvalho L, Shannon W, Fleshman J, McLeod H. Unfavourable expression of pharmacologic markers in mucinous colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2005;92(2):259-264.
45. Huguen N, van Beek J, de Wilt J, Nagtegaal I. Insight into Mucinous Colorectal Carcinoma: Clues from Etiology. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(9):2963-2970.
46. Saha S, Shaik M, Johnston G, Saha S, Berbiglia L, Hicks M et al. Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base. *The American Journal of Surgery*. 2015;209(3):570-574.

47. Topdagi O., Timuroglu A. Eighteen Years' Retrospective Review of Colorectal Cancer Cases in Eastern Population. *The Eurasian Journal of Medicine*. 2018;50(1):19-22.
48. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz H. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *European Journal of Cancer*. 2017;84:69-80.
49. Li F, Kishida T, Kobayashi M. Serum iron and ferritin levels in patients with colorectal cancer in relation to the size, site, and disease stage of cancer. *Journal of Gastroenterology*. 1999;34(2):195-199.
50. Cole S, Tucker G, Osborne J, Byrne S, Bampton P, Fraser R et al. Shift to earlier stage at diagnosis as a consequence of the National Bowel Cancer Screening Program. *Medical Journal of Australia*. 2013;198(6):327-330.
51. Ellul P, Fogden E, Simpson C, Nickerson C, Mckaig B, Swarbrick E et al. Downstaging of colorectal cancer by the national bowel cancer screening programme in England: first round data from the first centre. *Colorectal Disease*. 2010;12(5):420-422.