

# Klinička slika i opasnost razvoja zloćudnog tumora kod Crohnove bolesti

---

Jovanović, Željko

Source / Izvornik: **Medicina, 1995, 96, 5 - 9**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:423204>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-29**



Repository / Repozitorij:

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

## KLINIČKA SLIKA I OPASNOST RAZVOJA ZLOĆUDNOG TUMORA KOD CROHNOVE BOLESTI

### CANCER RISK IN CROHN'S DISEASE

Željko Jovanović

#### SAŽETAK

Epidemiološko retrospektivno istraživanje Crohnove bolesti na riječko-istarskom području, koje je obuhvatilo period od 1. siječnja 1973. do 31. prosinca 1994., imalo je za cilj odrediti incidenciju malignih procesa probavnog kanala u bolesnika s Morbus Crohn. U promatranom razdoblju dijagnosticirano je 197 bolesnika s Crohnovom bolešću. Spolna zastupljenost bila je jednaka. Najčešće sijelo bolesti bilo je terminalni ileum (49,7%), ileum i kolon zahvaćeni su u 25,9% bolesnika, a samo kolon u 23,4%. Opisan je po jedan slučaj bolesti jednjaka i želuca. Opaženi su svi oblici intestinalnih i ekstraintestinalnih komplikacija, ali nije nađen niti jedan slučaj razvoja tumora gastrointestinalnog trakta. U dviju bolesnica otkriven je maligni proces na maternici, odnosno vulvi. Dakle, u našem radu nije uočen porast nastanka tumora u bolesnika s Crohnovom bolešću.

**KLJUČNE RIJEČI:** Crohnova bolest, tumor, komplikacije

#### UVOD

Crohnova bolest je kronična upalna bolest crijeva nejasne etiologije koja može zahvatiti bilo koji dio probavnog kanala od usne šupljine do anusa. Upalom su zahvaćeni svi slojevi crijevnog stijenke, kao i mezenterij i regionalni limfni čvorovi, a upalni je proces obično diskontinuiran<sup>1</sup>.

Od prvih zapažanja Crohna i suradnika koji su vjerovali da se bolest javlja isključivo u završnom dijelu tankog crijeva nađena su žarišta bolesti u tankom i debelom crijevu, crvuljku, dvanaesniku, želucu, jednjaku, a postoje opisani i slučajevi oralnih lezija<sup>2,3</sup>. Najčešća je lokalizacija bolesti u distalnom ileumu, kolonu i anorektalnoj regiji<sup>4</sup>.

#### ABSTRACT

*Incidence of colon cancer in Crohn's disease was investigated retrospectively for the period 1973 - 1994. A total of 197 patients with Morbus Crohn were diagnosed. The diagnosis was based on clinical features in combination with endoscopic and radiologic findings, and in most patients it was supplemented by histologic examination. The small bowel was involved in 49,7%, the large bowel in 23,4% and both small and large bowel in 25,9%. All forms of intestinal and extraintestinal complications were observed, but no patient developed a malignancy of the gastrointestinal tract. One patient had a cancer of uterus and one a cancer of vulva. This study has shown that there is no higher risk of developing colorectal cancer in Crohn's disease population.*

**KEY WORDS:** Crohn, cancer, complication

Karakterističan je varijabilni tijek bolesti s brojnim remisijama i egzacerbacijama, vrlo različitom manifestacijom bolesti, čestim perianalnim, intestinalnim i ekstraintestinalnim komplikacijama te recidivima nakon kirurške resekcije bolesnog segmenta crijeva<sup>5</sup>

Zbog teškoća u dijagnostičkom postupku i nespecifične kliničke slike, Crohnova bolest u djece dugo je vremena bila samo teoretska mogućnost. Danas se zna da je to bolest mlađe životne dobi i da se javlja u trećine svih bolesnika prije 20-te godine života, najčešće u doba adolescencije, a rjeđe u predškolsko doba<sup>6-8</sup>.

Tijekom proteklih trideset godina istraživanja Crohnove bolesti pokušavaju objasniti brojne nepoznanice, a kao poseban problem nameće se pitanje diferencijacije od ulceroznog kolitisa što je aktualno i danas. Interes za Crohnovu bolest ne jenjava ni u najnovije doba, to prije što je prisutan trend porasta broja oboljelih. Osobitosti Crohnove bolesti čine je danas značajnim socijalno-medicinskim proble-

Ustanova: F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel,  
Representation Office Zagreb, Petrova 21, 10000 Zagreb

Prispjelo: 8. studenog 1997.

Prizvano: 18. prosinca 1997.

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Željko Jovanović,  
A. Barca 9, 51000 Rijeka, Tel./faks: 051/443-720

mom, jer se radi o bolesti mlađe životne dobi, kroničnog i često nepredvidivog tijeka i pri tom mnoga pitanja još uvijek čekaju prave odgovore. Jedno od takvih pitanja tiče se uloge Crohnove bolesti u razvoju malignih promjena oboljelog crijeva. Mišljenja o premalignoj ulozi Crohnove bolesti prošla su više faza, od potpunog negiranja malignog rizika do isticanja realne opasnosti neoplastičkog razvoja<sup>9-11</sup>.

Crohnova bolest u nas počinje se dijagnosticirati sedamdesetih godina i baza podataka o njoj prilično je siromašna, a nekih većih i sustavnih istraživanja nije ni bilo, tako da ne postoje sigurni podaci o njenoj učestalosti i drugim osobitostima. Ovim istraživanjem željelo se utvrditi u kojoj mjeri je izražena opasnost malignog razvoja u bolesnika s dijagnozom Crohnove bolesti, te na taj način doprinijeti boljem razumijevanju prirode Crohnove bolesti.

### BOLESNICI I METODE

U cilju razjašnjenja uloge Crohnove bolesti u razvoju zloćudnog tumora probavnog sustava poduzeta je epidemiološka studija koja je obuhvatila sve bolesnike u kojih je u razdoblju od 1973. do 1994. godine postavljena dijagnoza Crohnove bolesti, a liječeni su u KBC Rijeka i Medicinskom centru Pula. Prema tome raspon trajanja praćenja bolesnika iznosio je od 1 do 21 godine.

Riječko-istarsko područje proteže se na 8434 km<sup>2</sup> i na njemu živi 575000 stanovnika. Po geografskim i klimatskim obilježjima čini skladnu cjelinu povoljnu za postavljene ciljeve istraživanja. Pilot-ispitivanjem uočen je statistički značajan broj oboljelih od Crohnove bolesti. Svi oboljeli liječeni su u dvjema zdravstvenim ustanovama (KBC Rijeka i Medicinski centar Pula) što daje garanciju uniformnosti dijagnostičkog postupka i pristupa oboljelim.

Prikupljanje podataka ostvareno je analizom medicinske dokumentacije oboljelih. Za sve ispitanike otvoren je individualni protokol u skladu sa standardnim protokolom prospektivnih studija upalnih bolesti crijeva u Europi<sup>12</sup>.

Dijagnoza Crohnove bolesti temeljila se na uobičajenim dijagnostičkim kriterijima, gdje se pozitivnim smatra prisustvo barem dvaju od postavljenih četiriju kriterija:

1. klinička slika proljeva, abdominalnih bolova i gubitka tjelesne težine u trajanju dužem od tri mjeseca,
2. pozitivni nalaz tipičnih promjena na rendgenskoj snimci i u endoskopskoj pretrazi,
3. histološke promjene u materijalu dobivenom

biopsijom i/ili resekcijom,

4. pojava fistula i analnih apscesa, zajedno s intestinalnim lezijama, te ekstraintestinalnim komplikacijama<sup>12</sup>.

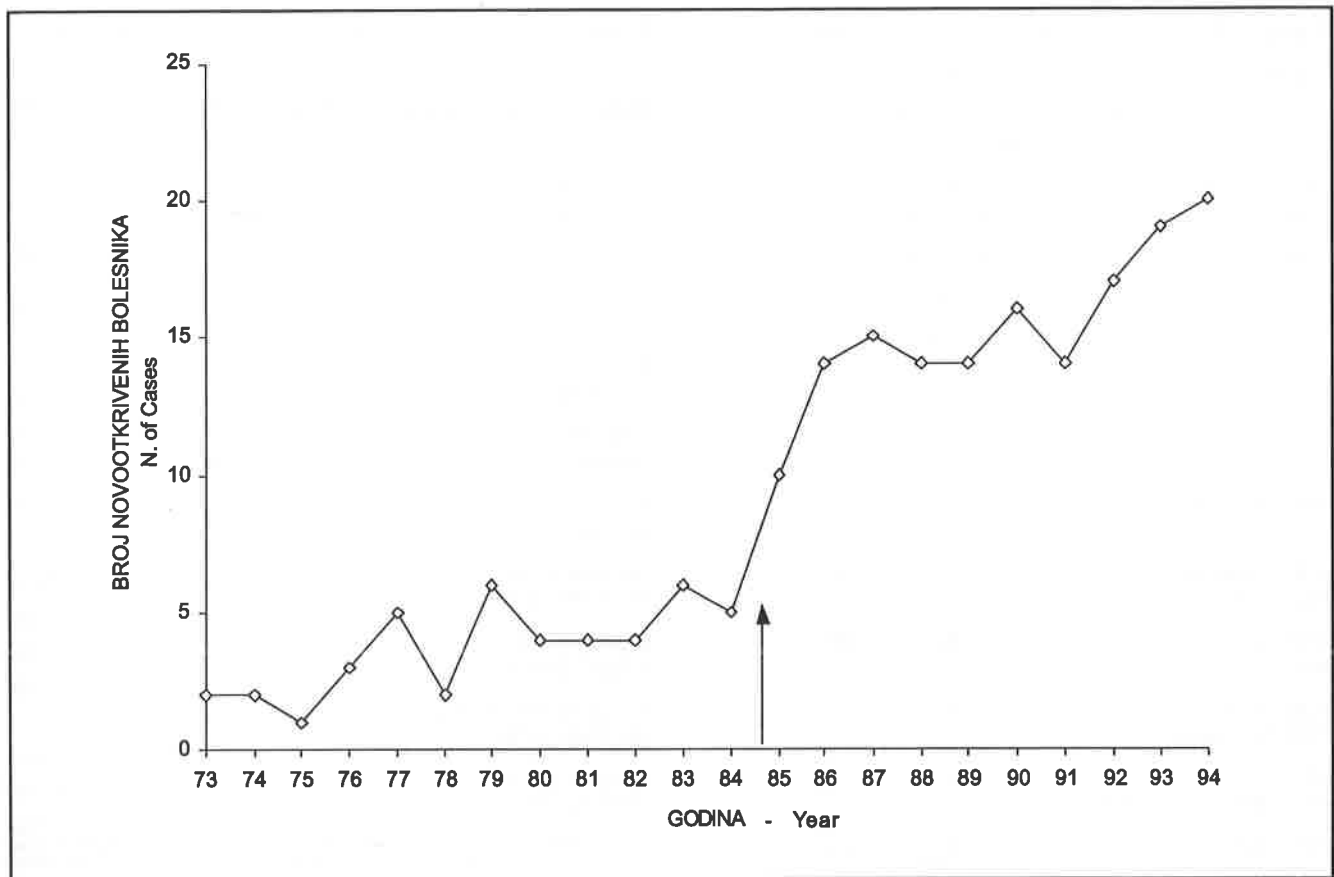
### REZULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 1973. godine do 31. prosinca 1994. godine liječeno je u Kliničkom bolničkom centru u Rijeci i Medicinskom centru u Puli 197 bolesnika s Crohnovom bolešću, od čega 100 muškaraca i 97 žena.

Tablica 1. Novootkriveni bolesnici u periodu od 1973. do 1994.

Table 1. Number of cases of Crohn's disease from 1973. through 1994

| GODINA       | BROJ NOVO-OTKRIVENIH BOLESNIKA | MUŠKARCI | ŽENE    | UKUPNO |
|--------------|--------------------------------|----------|---------|--------|
| YEAR         | N. OF CASES                    | MALES    | FEMALES | TOTAL  |
| 1973.        | 2                              | 1        | 1       | 2      |
| 1974.        | 2                              | 1        | 1       | 4      |
| 1975.        | 1                              | 0        | 1       | 5      |
| 1976.        | 3                              | 1        | 2       | 8      |
| 1977.        | 5                              | 2        | 3       | 13     |
| 1978.        | 2                              | 0        | 2       | 15     |
| 1979.        | 6                              | 3        | 3       | 21     |
| 1980.        | 4                              | 2        | 2       | 25     |
| 1981.        | 4                              | 3        | 1       | 29     |
| 1982.        | 4                              | 0        | 4       | 33     |
| 1983.        | 6                              | 2        | 4       | 39     |
| 1984.        | 5                              | 2        | 3       | 44     |
| 1985.        | 10                             | 3        | 7       | 54     |
| 1986.        | 14                             | 7        | 7       | 68     |
| 1987.        | 15                             | 9        | 6       | 83     |
| 1988.        | 14                             | 10       | 4       | 97     |
| 1989.        | 14                             | 7        | 7       | 111    |
| 1990.        | 16                             | 10       | 6       | 127    |
| 1991.        | 14                             | 8        | 6       | 141    |
| 1992.        | 17                             | 9        | 8       | 158    |
| 1993.        | 19                             | 10       | 9       | 177    |
| 1994.        | 20                             | 9        | 11      | 197    |
| UKUPNO TOTAL | 197                            | 100      | 97      | 197    |



Slika 1. Broj novootkrivenih bolesnika po godinama

Figure 1. Number of cases of Crohn's disease evaluated over 21-year period

Tijekom čitavog promatranog razdoblja prisutan je trend porasta broja bolesnika. U tom razdoblju nije postojala statistički značajna razlika u obolijevanju muškaraca i žena.

Do 1985. godine broj novootkrivenih bolesnika iznosio je najviše 6 godišnje; nakon toga došlo je do značajnog porasta učestalosti Crohnove bolesti.

Analizom distribucije upalnog procesa nađeno je da je najčešći oblik Morbus Crohn terminalni ileitis (49,7 %), ilekolitis nađen je u 25,9 % oboljelih, a izolirani kolitis u 23,4 % bolesnika.

Tablica 3. pokazuje učestalost pojedinih kliničkih znakova bolesti. Klasični trijas Crohnove bolesti - proljev, bol u trbuhu i gubitak težine u prikazanih bolesnika je najčešći. U nastavku tablice prikazane su ekstraintestinalne komplikacije koje, s obzirom na sistemski karakter bolesti možemo smatrati dijelom bazične kliničke slike.

Budući da je Crohnova bolest primarno bolest crijeva, uznapredovali i teži oblici bolesti nužno dovode do komplikacija koje bitno otežavaju terapiju. Međutim, niti u jednog bolesnika nisu nađene maligne promjene crijeva.

Tablica 2. Područje probavne cijevi zahvaćeno s Crohnovom bolešću

Table 2. Distribution of Crohn's disease

| LOKALIZACIJA<br>SITE OF<br>THE DISEASE     | MUŠKARCI<br>MALES | ŽENE<br>FEMALES | UKUPNO<br>TOTAL | %     |
|--|-------------------|-----------------|-----------------|-------|
| JEDNJAK<br>OESOPHAGUS                      | 1                 | 0               | 1               | 0,5   |
| ŽELUDAC<br>STOMACH                         | 1                 | 0               | 1               | 0,5   |
| TANKO CRIJEVO<br>ILEUM                     | 46                | 52              | 98              | 49,7  |
| TANKO I DEBELO<br>CRIJEVO<br>ILEUM - COLON | 29                | 22              | 51              | 25,9  |
| DEBELO CRIJEVO<br>COLON                    | 23                | 23              | 46              | 23,4  |
| UKUPNO<br>TOTAL                            | 100               | 97              | 197             | 100,0 |

**Tablica 3. Najčešći simptomi i znaci Crohnove bolesti**  
**Table 3. The most common symptoms and manifestations in Crohn's disease**

| SIMPTOMI<br>SYMPTOMS                                | BROJ<br>NUMBER | %    |
|---|----------------|------|
| PROLJEV<br>DIARRHOEA                                | 166            | 84,2 |
| BOL U TRBUHU<br>ABDOMINAL PAIN                      | 169            | 85,8 |
| GUBITAK TEŽINE<br>WEIGHT LOSS                       | 141            | 71,6 |
| TEMPERATURA >37,2°C<br>FEVER                        | 113            | 57,3 |
| BOL U ZGLOBU<br>ARTHRALGIA                          | 44             | 22,3 |
| ANEMIJA<br>ANEMIA                                   | 44             | 22,3 |
| KOLELITIJAZA<br>CHOLELITIASIS                       | 31             | 15,7 |
| AFTE<br>APHTHOUS STOMATITIS                         | 6              | 3,1  |
| PYODERMA<br>PYODERMA                                | 5              | 2,5  |
| IRIDOCIKLITIS<br>IRIDOCYCLITIS                      | 4              | 2,1  |
| Mb. BECHTEREW<br>ANKYLOSING SPONDYLITIS             | 3              | 1,5  |
| ERYTEMA NODOSUM<br>ERYTHEMA NODOSUM                 | 3              | 1,5  |
| SKLEROZIRAJUĆI KOLANGITIS<br>SCLEROSING CHOLANGITIS | 3              | 1,5  |

## RASPRAVA

Crohn i suradnici opisali su granulomatozne promjene tankog crijeva 1932. godine, a 1956. godine Ginsburg objavljuje prvi slučaj adenokarcinoma u bolesnika čija je bolest dobila ime Crohna. Crohnova bolest prepoznaje se kao zaseban entitet u odnosu na ulcerozni kolitis zadnjih 25 godina i za razliku od ulceroznog kolitisa Crohnova bolest debelog crijeva nije smatrana premalignom<sup>13-15</sup>.

Više autora smatra danas da je rizik neoplastičkog razvoja u Crohnove bolesti veći nego u općoj populaciji, ali je stupanj tog rizika još uvijek nejasan<sup>11-13</sup>.

Adenokarcinom tankog crijeva rijedak je u SAD i Velikoj Britaniji i incidencija se kreće od 0,1 do 0,3 na 100.000 stanovnika godišnje, pri čemu uloga Crohnove bolesti nije dokazana<sup>16</sup>.

**Tablica 4. Intestinalne komplikacije s Crohnovom bolešću**

**Table 4. Intestinal complications in Crohn's disease**

| KOMPLIKACIJE<br>COMPLICATIONS        | BROJ<br>NUMBER | %    |
|--------------------------------------|----------------|------|
| STENOZE<br>STENOSIS                  | 36             | 18,2 |
| FISTULE<br>FISTULAE                  | 21             | 10,6 |
| PERIANLNE LEZIJE<br>PERIANAL LESIONS | 42             | 21,3 |
| APSCESI<br>ABSCESS                   | 17             | 8,6  |
| PERFORACIJE<br>PERFORATION           | 6              | 3,1  |
| HEMORAGIJE<br>HAEMORRHAGE            | 5              | 2,5  |
| MALIGNE PROMJENE<br>MALIGNANCIES     | 0              | 0    |
| SMRTNI ISHOD<br>MORTALITY            | 5              | 2,5  |

Činjenica koju su pojedini istraživači isticali kao doprinos Morbus Crohna u pojavi adenokarcinoma tankog crijeva jest da se u ovom slučaju javlja u mlađoj dobi i na drugim lokalizacijama, nego što je uobičajeno. Srednja dob karcinoma u oboljelih od Crohnove bolesti je 48 godina, dok je pojava de novo adenokarcinoma tankog crijeva najčešća u 60. godini. Također, u tom slučaju najčešća je lokalizacija početni dio tankog crijeva, a izuzetno rijetko ileum, dok je u slučaju razvoja adenokarcinoma u Morbus Crohn u 70 % slučajeva njegova lokalizacija terminalni ileum<sup>16,17</sup>.

Povezanost Crohnove bolesti i raka tankog crijeva istraživana je u više studija. Istraživanje u Upsali prikazuje jedan slučaj u usporedbi s 0,3 očekivanih. U Kopenhagenu očekivana rata iznosila je 0,04, a nađena su dva slučaja karcinoma. U istraživanju iz Tel Aviva niti u jednog bolesnika nije nađen maligni proces tankog crijeva. Nešto veća učestalost nađena je u Oxfordu i New Yorku, dok je u istraživanjima u Rochesteru, Minesoti, Danskoj otkriven po jedan karcinom tankog crijeva<sup>17,18</sup>.

Također, uočena je i veća učestalost malignih procesa želuca, te mokraćnog mjehura, mada za to još uvijek ne postoji apsolutno prihvaćeni stavovi i objašnjenja. Jasno je da su i Crohnova bolest i karcinom želuca nedvojbeno vezani uz loše prehrambene navike, posebno smanjenu količinu vlakana u hrani i preveliku zastupljenost soljenog i dimljenog mesa<sup>19-21</sup>.

Interesantan rezultat dobiven je u istraživanju 1251 bolesnika sa Crohnovom bolešću otkrivenih u Stockholmu u razdoblju od 1955. do 1984. godine. Nađeno je 69 malignoma kod 67 bolesnika, a očekivani broj iznosio je 59,80. Glavni razlog tome je povećani broj malignoma tankog crijeva. Veća učestalost od očekivane nađena je u malignoma mokraćnog mjehura te malignoma pluća. Posebno je zanimljivo da nije uočena povećana pojava kolorektalnog karcinoma<sup>19</sup>.

U oboljelih od Crohnove bolesti opisani su još neoplazme dojke, larinksa, pluća, mozga, ovarija, uterusa, kože, štitnjače i vulve<sup>22</sup>. U svim navedenim slučajevima nije uočena veća učestalost nego u općoj populaciji.

Rezultati dobiveni našim istraživanjem pokazali su da raste broj bolesnika s Crohnovom bolešću te da lokalizacija bolesti, klinička slika i komplikacije ne odstupaju od rezultata sličnih istraživanja. I ovaj rad ide u prilog mišljenju da je uloga Crohnove bolesti u razvoju malignih procesa dvojbena budući da u naših bolesnika nije zamijećen niti jedan slučaj neoplazije intestinalnog trakta. U jedne bolesnice javio se maligni proces na uterusu te u jedne karcinom vulve što ne odstupaju od očekivane incidencije u općoj populaciji.

Stoga se može zaključiti da je potrebno nastaviti praćenje oboljelih te će sljedeća istraživanja još bolje razjasniti dvojbenu ulogu Crohnove bolesti u razvoju karcinoma tankog crijeva, želuca i mokraćnog mjehura.

## LITERATURA

- Vucelić B. Chronova bolest. U: Vrhovac B. Interna medicina. Zagreb: Naprijed, 1997:953-7.
- Wettregren A, Munkholm P. Granulomas of the appendix: Is it Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:961-5.
- Pignataro PF, Sartini M, Siena L. Crohn's disease of the appendix. *Chir Ital* 1993;45:229-32.
- Jayanthy V, Probert CS, Mayberry J. E. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Q J Med.* 1991;78 (285):5-12.
- Wettergren A, Christiansen J. Risk of recurrence and reoperation after resection for ileocolic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1319-22.
- Raić F, Votava-Raić A. Kronične upalne bolesti crijeva u: Zergollern LJ. Pedijatrija. Zagreb: Naprijed, 1994:1035-9.
- Peršić M. Gastrointestinalni sekretorni imuni sustav u kroničnim poremećajima probavnog trakta djeteta. Rijeka: Medicinski fakultet, 1993. Doktorska disertacija.
- Peršić M, Prica M, Rubinić M, Leković A, Cvijović K, Sabolić J. Crohnova bolest u djece - prikaz bolesnika. *Gastroenteroheparhiv* 1988;2:76-82.
- Gayde S. Cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1988;24 (170):79-81.
- Gayde S, Prior P, Thompson H, Waterhouse JAH, Allan RN. Malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1980;21:1024-9.
- Bernstein D, Rogers A. Malignancy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91:434-40.
- Mayberry JF. The Development of a Standardized Protocol for a Prospective Study of Inflammatory Bowel Disease in Europe. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:84-102.
- Chen CC, Neugut AI, Rotterdam H. Risk factors for adenocarcinomas and malignant carcinoides of the small intestine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:205-7.
- Farmer RG, Whelan G, Fazio WV. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease-Relationship between the clinical patterns and prognosis. *Gastroenterology* 1985;88:1818-26.
- Kvist N, Jacobson O, Norgaard P, Ockelmann HH. Malignancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:82-7.
- Lashner BA. Risk factors for small bowel cancer in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1179-84.
- Shorter RG, Kirsner JB. Inflammatory bowel disease. Philadelphia: Leno & Febiger, 1994.
- Sandler RS, Golden AL. Epidemiology of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:160-6.
- Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmarck E, Bromstrom O, Ahlbom A, Hellers G. Crohn's disease and cancer: a population based cohort study. *Gastroenterology* 1994;107:1675-9.
- Robbins LS. Patologijske osnove bolesti. Zagreb: Školska knjiga, 1990.
- Binder V. Incidence of colonic cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1988;24(170):78-9.
- Jovanović Ž. Epidemiologija Crohnove bolesti na Riječko-istarskom području. Rijeka: Medicinski fakultet, 1995. Magistarska radnja.