

# Kolorektalni karcinom u mlađoj populaciji

---

Čičak, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:748040>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Josip Čičak**

**Kolorektalni karcinom u mlađoj populaciji**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za onkološku kirurgiju, Klinike za kirurgiju  
Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Hrvoja Silovskog, dr.med. i  
predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

### **Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu**

AFAP- atenuirana familijarna adenomatozna polipoza

CRC- colorectal cancer (kolorektalni karcinom)

EC- endometrial carcinoma (karcinom endometrija)

EO- CRC- early onset colorectal cancer

FAP- familijarna adenomatozna polipoza

FCCTX- familijarni kolorektalni karcinom tip X

HNPCC- hereditary nonpolyposis colorectal cancer (nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom)

HPS- hiperplastični polipozni sindrom

JPS- juvenilna polipozni sindrom

LS- Lynchov sindrom

MAP- MUTYH- asocirana polipoza

PJS- Peutz-Jeghersov sindrom

## SADRŽAJ:

### SAŽETAK

### SUMMARY

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Definicija dobne skupine.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Epidemiologija .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3. Čimbenici rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma u mladoj populaciji .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4. Klinička slika i simptomi kod kolorektalnog karcinoma u mladoj populaciji ....</b>	<b>2</b>
<b>2. Sindromski kolorektalni karcinom u mladoj populaciji .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Nasljedni polipozni kolorektalni karcinom.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1.1. Familijarna adnomatozna polipoza .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1.2. MUTYH- asocirana polipoza .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1.3. Praćenje i terapijske mogućnosti kod nasljednih polipoznih kolorektalnih karcinoma .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1.4. Sindromi s hamartomatoznim polipima .....</b>	<b>7</b>
<b>2.2. Lynchov sindrom .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2.1. Dijagnostika i praćenje Lynchovog sindroma .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2.2. Liječenje Lynchovog sindroma .....</b>	<b>15</b>
<b>3. Familijarni EO-CRC .....</b>	<b>16</b>
<b>4. Sporadični EO-CRC .....</b>	<b>18</b>
<b>5. Liječenje, prognoza i preživljenje.....</b>	<b>19</b>
<b>6. Zaključak .....</b>	<b>20</b>
<b>7. Popis literature .....</b>	<b>21</b>

## SAŽETAK

Naslov rada: Kolorektalni karcinom u mlađoj populaciji

Autor: Josip Čičak

Kolorektalni karcinom nalazi se na trećem mjestu prema učestalosti u oba spola. Iako se incidencija u starijoj dobnoj skupini smanjuje zadnjih nekoliko godina zahvaljujući probirnim testovima, u mlađoj populaciji ona je u stalnom porastu. Etiologija većine kolorektalnih karcinoma nastalih u mlađih nije do kraja razjašnjenja stoga se nazivaju sporadičnima. Značajan udio u ovoj dobnoj skupini čini nasljedni kolorektalni karcinom. Najčešći uzrok sindromskog kolorektalnog karcinoma u mladim je Lynchov sindrom. Također se javlja u sklopu polipoznih sindroma koje dijelimo na adenomatozne, hamartomatozne te miješane polipozne sindrome. Najznačajniji u skupini adenomatoznih sindroma su familijarna adenomatozna polipoza, atenuirana familijarna adenomatozna polipoza te MUTYH-asocirana polipoza. U skupinu hamartomatoznih polipa ubrajaju se sindrom juvenilne polipoze, Peutz-Jeghersov sindrom, PTEN-hamartomatozni sindromi itd.. Klinička slika kolorektalnog karcinoma ne razlikuje se uvelike od one u starijoj populaciji, ali zbog manje vjerojatnosti bolesti u ovoj dobi te nedostatka probirnih testova često se kasni s postavljanjem dijagnoze te se bolest dijagnosticira u uznapredovalim stadijima. U liječenju kolorektalnog karcinoma u mladim koriste se isti modaliteti liječenja kao u starijoj dobi. Međutim, kod sindroma koji nose značajan rizik za razvoj karcinoma mogu se učiniti profilaktičke operacije, a velika korist uočena je kod kemoprofilakse Lynchovog sindroma aspirinom.

KLJUČNE RIJEČI: kolorektalni karcinom, mlađa populacija, Lynchov sindrom

## SUMMARY

Title: Colorectal cancer in young adults

Author: Josip Čičak

Colorectal cancer is the third most common cancer in both genders. Although the incidence in older population has been decreasing in the last few years, incidence in young adults is increasing. Etiology for the most colorectal cancers in young adults is yet unknown. That type of colorectal cancer is named sporadic. Significant part in this age group belongs to hereditary colorectal cancer and the most frequent hereditary cancer syndrome is Lynch syndrome. Moreover, colorectal cancer can appear in polyposis syndromes which are divided into three groups: adenomatous, hamartomatous and mixed polyposis syndromes. The most important in the group of adenomatous syndromes are familial adenomatous polyposis, attenuated familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis. The group of hamartomatous syndromes includes juvenile polyposis syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, PTEN-hamartomatous syndromes etc. Clinical presentation of colorectal cancer in young adults doesn't differ much from colorectal cancer in older people but because CRC is not common in young age and due to lack of screening in that age, colorectal cancer in young adults is often diagnosed in advanced stage. Treatment of colorectal cancer in young adults is same as in older people. However, in hereditary syndromes with increased risk of colorectal cancer, prophylactic surgery can be performed. Also, there is a great benefit from aspirin chemoprophylaxis in Lynch syndrome.

KEY WORDS: colorectal cancer, young adults, Lynch syndrome

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija dobne skupine

Na početku ovoga rada treba napomenuti da trenutno ne postoji konsenzus oko toga što točno spada u kolorektalni karcinom u mlađoj populaciji ili u engleskoj literaturi *early onset colorectal carcinoma*. Prema onkološkoj definiciji bi to bio svaki karcinom koji nastaje prije 50. godine života, odnosno u onoj dobi koja nije zahvaćena standardnim probirom za CRC. U onkologiji adolescencije i mlađe odrasle dobi u tu skupinu se ubraja CRC u dobi od 15 do 29 godina. (1) U literaturi se još mogu naći podjele na one karcinome koji se javljaju prije 40. godine života, ali za potrebe većine radova kao granica se uzima 50. godina života. (2)(3)

### 1.2. Epidemiologija

Kolorektalni karcinom, prema podacima za 2018. godinu, nalazi se na trećem mjestu prema učestalosti u oba spola, iza karcinoma pluća i dojke. Prema istom istraživanju pokazano je da se CRC nalazi na drugom mjestu prema mortalitetu. (4) Stopa incidencije je 30% veća u muškaraca iako je cjeloživotni rizik za razvoj bolesti jednak u oba spola. Međutim, razlika u incidenciji gubi se u osoba mlađih od 40 godina. (5) Gledajući pojedine dobne skupine, uočilo se da su stope incidencije za populaciju u SAD-u pale u razdoblju od 2000- 2010. godine u dobnim skupinama od 50 do 74 godine i u onih starijih od 75 godina, ali stope incidencije za mlađe bolesnike, napose one u dobnoj skupini od 20 do 34 godine, u stalnom su porastu od 1995. godine sa godišnjim rastom od 2%. Prema istom istraživanju previđen je daljnji rast stope incidencije koja bi za dobnu skupinu 20 do 34 godine u periodu do 2030. godine narasla za 90%. Rezultati su podjednaki za lokaliziranu, regionalnu kao i metastatsku bolest. (6)



### **1.3. Čimbenici rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma u mlađoj populaciji**

Prema sadašnjim spoznajama, većina kolorektalnih karcinoma u mlađoj populaciji nastaje sporadično, a o uzrocima povećanja incidencije u ovoj skupini za sada se može samo spekulirati. Postoje dobro definiranih rizičnih čimbenika koji doprinose razvoju CRC, a oni uključuju prehranu bogatu mastima, mesnim proizvodima, siromašnu vlaknima, pretilost i smanjenu fizičku aktivnost te konzumaciju alkohola. (7) Međutim, postoje karakteristični rizični čimbenici za mlađu populaciju. Upalne bolesti crijeva, ukoliko se one dijagnosticiraju u mlađoj dobi, povećavaju rizik za razvoj CRC-a za dva do tri puta. (8) Zračenja abdomena (npr. kod rabdomiosarkoma u djetinjstvu) također povećavaju rizik od razvoja CRC-a stoga se preporučuje kolonoskopski screening kod osoba koje su primile 30 ili više Gy u području zdjelice, a s njime treba početi 10 godina nakon zračenja ili s navršениh 35 godina. (9) Poznati nasljedni sindromi povezani su s određenim rizikom za razvoj kolorektalnog karcinoma u ranijoj životnoj dobi o čemu će detaljnije biti govora u nastavku ovog rada.

### **1.4. Klinička slika i simptomi kod kolorektalnog karcinoma u mlađoj populaciji**

Klinička slika CRC-a u mlađih bolesnika ne razlikuje se značajno u odnosu na stariju populaciju. Najčešći simptom prema istraživanjima je nejasna, generalizirana bol u abdomenu. Gubitak na težini javlja se u dvije trećine bolesnika. (9) Ostali simptomi uključuju mučninu, povraćanje, proljev, konstipaciju, anoreksiju, rektalno krvarenje, abdominalnu distenziju te intestinalnu opstrukciju. Simptomi u značajnoj mjeri ovise o lokalizaciji tumora. Tumor je u mlađoj populaciji najčešće lokaliziran u rektosigmoidu, a zatim u proksimalnom kolonu. Prva lokalizacija često je praćena promjenama u pražnjenju stolice i njezinom izgledu ili promjeru dok je druga lokalizacija najčešće praćena anemijom. (1) Veliki problem

predstavlja kašnjenje u dijagnosticiranju karcinoma u ovoj dobi koje u prosjeku iznosi oko 6 mjeseci. Nadalje, u vrijeme postavljanja dijagnoze kod mlađih od 40 godina se nalazi opsežnija bolest nego kod onih starijih od 40. (10)

## **2. Sindromski kolorektalni karcinom u mlađoj populaciji**

Sindromski CRC čini tek 2 do 5% svih kolorektalnih karcinoma gledajući sve dobne skupine (11), međutim, u mlađoj populaciji postotak je značajno veći te iznosi do 35% kolorektalnih karcinoma stoga kod pojave CRC u ovoj dobnoj skupini, uvijek treba pomišljati na moguću sindromsku etiologiju te dijagnostički postupati u tom smjeru. (12) U nastavku teksta bit će opisani najznačajniji sindromi i njihove karakteristike.

### **2.1. Nasljedni polipozni kolorektalni karcinom**

Ova skupina nasljednih kolorektalnih karcinoma se prema histološkom tipu polipa dijeli na tri podskupine: hamartomatozne, adenomatozne karcinome te miješani polipozni sindrom. U skupinu adenomatoznih karcinoma ubrajaju se familijarna adenomatozna polipoza (FAP), atenuirana familijarna polipoza kolona (AFAP) te MUTYH povezana polipoza (MAP). Hamartomatozni polipi se nalaze u Peutz-Jeghersovom sindromu (PJS), juvenilnom polipoznom sindromu (JPS), hiperplastičnom polipoznom sindromu (HPS) te Cowdenovom sindromu. Miješani polipozni sindrom obuhvaća slučajeve koji imaju komponentu hamartoma i adenomatoznu komponentu, ali nemaju jasnu izraženu karakteristiku nekog od nabrojanih sindroma. Većina ovih sindroma nasljeđuje se autosomno-dominantno s iznimkom MAP-a koji se nasljeđuje autosomno-recesivno te HPS-a koji se rijetko nasljeđuje. (11)

#### **2.1.1. Familijarna adenomatozna polipoza**

FAP je drugi najčešći uzrok nasljednog CRC. Njegova prevalencija je 1 na 10000. Ovaj sindrom obilježen je nastankom brojnih adenoma (stotine do tisuće ) u kolonu koji se počinju razvijati najčešće od rane adolescencije i u sve većem broju tijekom života. Maligna alteracija obično se događa od 40. do 50. godine života, a rizik za razvoj CRC-a u oboljelih iznosi 100%. Blaža forma bolesti, atenuirana familijarna adenomatozna polipoza kolona (AFAP), obilježena je manjim brojem polipa (prosječno oko 30), sklonošću razvoja neoplazmi

proksimalnog kolona, a rizik za oboljevanje od CRC iznosi 69% te se on pojavljuje u kasnijoj dobi nego kod FAP-a. (13) Oba sindroma, kao i Gardnerov sindrom koji osim FAP-a uključuje još epidermoidne ciste, osteome, dentalne anomalije i/ili dermoidne tumore, uzrokuje mutacija u APC genu, koji se svrstava u porodicu tumor-supresor gena, i nasljeđuje se autosomno dominantno. U 30 do 40% slučajeva ne postoji obiteljska anamneza FAP-a što upućuje na to da se radi o de novo mutaciji. (14) Rizici za razvoj karcinoma ostalih lokalizacija sažeti su u TABLICI 1. Dijagnoza FAP-a se postavlja ukoliko se nađe najmanje 100 adenoma iako u mlađoj dobi oboljeli od FAP-a mogu imati manji broj. Prisutnost lezija izvan kolona pomaže postavljanju dijagnoze, a sama dijagnoza se potvrđuje identifikacijom mutacije u APC genu. Sumnja na atenuiranu formu FAP-a (AFAP) se postavlja ukoliko je prisutan manji broj polipa, 10 ili više, ali manje od 100, u osoba starijih od 40 ili 50 godina. Genetičko testiranje na mutacije u APC genu također je korisno pri sumnji na AFAP, međutim, nerijetko se genetička etiologija bolesti ne može otkriti. (11)

**TABLICA 1.** Rizik za razvoj tumora izvan kolona u familijarnoj adenomatoznoj polipozi.

Modificirano prema Galiatsiatos i suradnicima (15)

Lokalizacija tumora	Cjeloživotni rizik (%)
Dezmoidni	15.0
Duodenum	<5.0
Štitnjača	2.0
Mozak	1.7
Ampula	1.7
Gušterača	1.7
Hepatoblastom	1.6

### **2.1.2. MUTYH- asocirana polipoza**

Ovaj autosomno-recesivni sindrom također je obilježen razvojem multiplih adenoma kolorektuma kao i povećanim rizikom za razvoj CRC-a. Klinička slika ovog sindroma je varijabilna te se on često prezentira kao AFAP, ali ponekad broj adenoma može podsjećati na sliku klasičnog FAP-a. Osim adenomatoznih polipa, u ovom sindromu mogu se pojaviti hiperplastični polipi što nije karakteristično za FAP/AFAP. Sindrom je uzrokovan bialelnom mutacijom u genu MUTYH (ili u literaturi opisivanog još kao MYH gen) koji kodira za proteine odgovorne za popravak oksidativnih oštećenja DNA molekule. Kriteriji za dijagnozu ove bolesti nisu definirani, te se ona potvrđuje dokazom bialelnih MUTYH mutacija. (11)

Kumulativni rizik za razvoj CRC-a do 70. godine života u nositelja bialelne mutacije MUTYH gena iznosi 80% dok kod onih koji imaju monoalelnu mutaciju taj rizik iznosi 8 %.

(16)

### **2.1.3. Praćenje i terapijske mogućnosti kod nasljednih polipoznih kolorektalnih karcinoma**

Gotovo svi oboljeli od FAP-a će oboljeti od CRC-a u dobi od 40-50 godina. Stoga je praćenje takvih bolesnika od neizmjerne važnosti kako bi se karcinom na vrijeme dijagnosticirao i adekvatno liječio. Početak praćenja kolonoskopijom preporučuje se u dobi od 12 do 14 godina, a nastavlja se doživotno u intervalima od dvije godine za nosioce mutacije u APC genu. U obiteljima koje su pod rizikom, a nije utvrđena mutacija u APC genu, preporučuje se praćenje kolonoskopijom svake 2 godine do 40. godine života, zatim svakih 3-5 godina između 40. i 50. godine života, a nakon 50. praćenje se prekida ako nisu nađeni polipi. U slučaju razvoja polipa, kolonoskopski pregled treba ponavljati svake godine. Kod AFAP-a se s praćenjem počinje u dobi od 18-20 godina i nastavlja doživotno u intervalima od 2 godine. Također, preporučuje se nadzor drugih lokalizacija pod rizikom za razvoj karcinoma u ovome

sindromu. To uključuje gastroskopiju svakih 5 godina dok se ne dijagnosticiraju polipi te kontrastnu pretragu jejunuma i ileuma. (14)

U kirurškom liječenju ovog sindroma izvode se proktokolektomija s ilealnim pouchom ili totalna kolektomija s ileorektalnom anastomozom. Na izbor zahvata utječe nekoliko čimbenika kao što su težina polipoze i lokalizacija polipa (zahvaćenost rektuma), rizik od razvoja dezmoidnih tumora, težina displazije, dob bolesnika kao i mjesto mutacije. (14)

Primarna kemoprevencija FAP-a nije pokazala značajnu odgodu razvoja polipoze. Međutim, sekundarna prevencija nesteroidnim antireumaticima je pokazala smanjenje broja i veličine kolorektalnim adenoma. Za sekundarnu prevenciju mogu se koristiti suldinac i celecoxib pri čemu treba biti na oprezu zbog kardiovaskularnih nuspojava selektivnih COX-2 inhibitora. (17)

#### **2.1.4. Sindromi s hamartomatoznim polipima**

Opisano je sedam sindroma koji se ubrajaju u ovu skupinu, među najznačajnijima su Peutz-Jeghersov sindrom, sindrom juvenilne polipoze, Cowdenov sindrom, Bannayan-Ruvalcaba-Riley sindrom (BRRS), bazocelularni nevus sindrom, neurofibromatoza tip 1 te sindrom multiple endokrine neoplazije tip 2B. (18) U ovome radu bit će opisani samo najučestaliji od nabrojenih.

Sindrom juvenilne polipoze (JPS) obilježen je pojavom brojnih polipa koji zahvaćaju prije svega kolon, ali se mogu pojaviti i u želucu, duodenumu te tankom crijevu. Na ovu dijagnozu treba pomisliti u svih koji imaju 3-5 juvenilnih polipa smještenih u kolonu, multiple juvenilne polipe koji se nalaze u ostalim dijelovima GI trakta te u bilo koje osobe s juvenilnim polipima te pozitivnom obiteljskom anamnezom na JPS. S ovim sindrom povezuju se mutacije u dva gena: SMAD4 te BMPR1. (19) Rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma u ovome sindromu iznosi 38%. (20)

Peutz-Jeghersov sindrom je autosomno dominantno nasljedna bolest obilježena postojanjem mukokutanih hiperpigmentacija, posebno uz rub usana, i razvojem hamartomatoznih polipa gastrointestinalnog sustava. Ukoliko se u bolesnika histološki potvrdi postojanje hamartomatoznog polipa, definitivna dijagnoza PJS-a se postavlja ukoliko su zadovoljena 2 od sljedeća 3 kriterija: 1. obiteljska anamneza PJS-a, 2. mukokutane hiperpigmentacije, 3. postojanje polipa u tankom crijevu. Dijagnoza je vjerojatna ukoliko su 2 od 3 navedena kriterija pozitivna, ali nemaju potvrđenu histološku dijagnozu polipa. (21) Gastrointestinalni polipi mogu dovesti do krvarenja, anemije, intususcepcije itd., a takvi simptomi prisutni su u 50% oboljelih do dvadesete godine života. (22) Rizik za razvoj CRC-a u PJS-u iznosi 3%, 5%, 15% i 39% za dobi od 40, 50, 60 i 70 godina. (23)

PTEN-hamartomatozni tumor sindrom obuhvaća heterogenu skupinu poremećaja uzrokovanih mutacijama u PTEN tumor supresor genu. U ovu grupu se svrstavaju poremećaji poput Cowdenovog sindroma, BRRS i Proteus sindroma. Cowdenov sindrom ili sindrom multiplih hamartoma je autosomno dominantna bolest. Osim postojanja hamartomatoznih polipa u GI traktu, ovaj sindrom je obilježen brojnim ekstraintestinalnim manifestacijama kao što su mukokutane lezije (trihilemomi, akralna keratoza, subkutani lipomi, palmoplantarna keratoza, oralni papilomi), progresivna makrocefalija, visoko nepce, hipoplazija mandibule i maksile, mikrostomija, prekobrojne bradavice te pectus excavatum. Sindrom nosi povećan rizik od razvoja karcinoma dojke, štitnjače i endometrija. (19) BRRS je obilježen multiplim lipomima, gastrointestinalnim hamartomatoznim polipima, makrocefalijom, hemangiomima, zastojem u rastu te pigmentiranim makulama na glansu penisa u muškog spola.

## **2.2. Lynchov sindrom**

Ovaj sindrom se u literaturi još naziva nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC), međutim, taj naziv napušten je iz razloga što umanjuje značaj ostalih lokalizacija

tumora koji se povezuju sa ovim sindromom. Uzrok je 2- 4% svih CRC-a što ga čini najčešćim uzrokom nasljednog CRC-a. (24) Kumulativni rizik za razvoj CRC-a kod oboljelih od LS-a iznosi do 80%, za karcinom endometrija do 60%, a oboljeli imaju povećan rizik za razvoj karcinoma drugih sijela kao što su želudac, jajnik, ureter i bubrežna nakapnica, tanko crijevo, žučni vodovi, mozak te određeni tumori kože kao što su sebacealni adenom, sebacealni karcinom, keratoakantom. Kolorektalni karcinom pojavljuje se u prosijeku u 45. godini života i pokazuje sklonost javljanja na desnoj strani kolona ; približno 70% karcinoma javlja se prokismalno od flexurae lienalis. Povećana je učestalost sinkronih CRC-a (CRC koji se javlja sa ili unutar 6 mjeseci od kirurške resekcije karcinoma) i metakronih CRC-a (CRC koji se javlja nakon 6 mjeseci od kirurške resekcije kolona). Obilježje LS-a je ubrzana karcinogeneza koja rezultira razvojem od adenoma do karcinoma unutar 2 do 3 godine, za razliku od razvoja CRC-a u općoj populaciji kojem treba u prosijeku 8 do 10 godina. (25) LS povezuje se s mutacijama u genima odgovornima za popravak krivo sparenih baza (eng. *mismatch repair*) u DNA molekuli (MMR geni). Najznačajniji geni te skupine odgovorni za nastanak Lynchovog sindroma su MLH1, MSH2, MSH6 te PMS2. U približno 90% slučajeva radi se o mutacijama koje zahvaćaju MLH1 i MSH2 stoga ih se često u literaturi naziva velikim MMR genima (25). Osim MMR mutacija, opisane su i mutacije koje zahvaćaju druge gene kao što je mutacija u TACSDTD1 genu (prema eng. *tumor associated calcium signal transducer 1*) također poznatom i kao epitelna stanična adhezijska molekula (EpCAM), koja dovodi do epigenetskog utišavanja MSH2. (26) U kliničkom radu koristi se nekoliko kriterija kako bi se olakšalo prepoznavanje i dijagnostika ovog sindroma. Vrlo korisnima pokazali su se Amsterdamski kriteriji I i II te Bethesda smjernice kojima se identificiraju pojedinci pod visokim rizikom za Lynchov sindrom te koji zahtijevaju daljnju obradu. (TABLICA 2 i 3)

(25) Istraživanja su pokazala veliku povezanost mikrosatelitske instabilnosti (MSI) i LS-a; više od 90% CRC kod Lynchovog sindroma pokazuje mikrosatelitsku instabilnost. (27)



Mikrosateliti su nekodirajuća područja DNA najosjetljivija na disfunkciju popravka krivo sparenih baza. Ta područja se mogu produživati ili skraćivati što ukazuje na disfunkciju MMR gena. Međutim, treba napomenuti da 10-15% slučajeva sporadičnog CRC-a također pokazuje MSI zbog MLH1 hipermetilacije tako da pozitivan MSI ne znači dijagnozu LS-a, ali može upućivati na njega. (28)

## **Tablica 2. Amsterdamski kriteriji I i II**

### **Amsterdamski kriteriji I:**

Najmanje 3 srodnika moraju imati histološki potvrđen CRC:

- Jedan mora biti srodnik u prvom koljenu ostaloj dvojici
- Najmanje 2 uzastopne generacije moraju biti zahvaćene
- Najmanje jednom srodniku dijagnoza CRC mora biti postavljena prije 50. godine života
- Familijarna adenomatozna polipoza mora biti isključena

### **Amsterdamski kriteriji II:**

Najmanje 3 srodnika moraju imati rak povezan s LS-om (kolorektalni, endometrijalni, želučani, ovarijski, ureterski ili pelvični, moždani, tanko-crijevni, hepatobilijarni ili kožni (sebacealni tumori)):

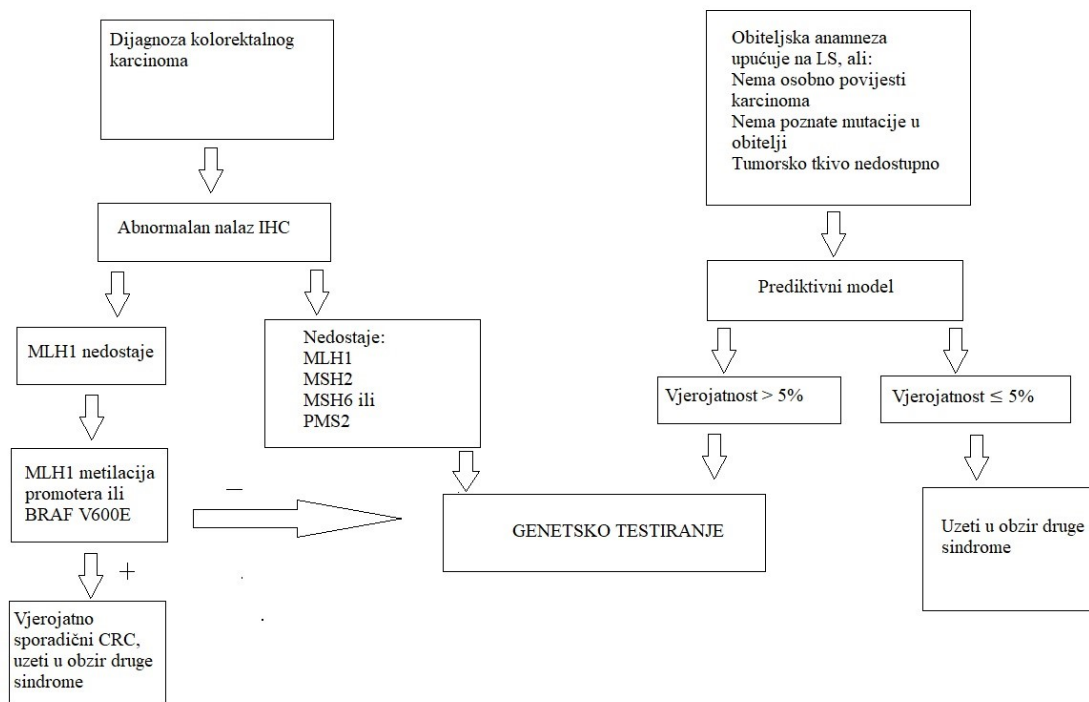
- Jedan mora biti srodnik u prvom koljenu ostaloj dvojici
- Najmanje 2 uzastopne generacije moraju biti zahvaćene
- Najmanje jednom srodniku dijagnoza raka povezanog s LS-om mora biti postavljena prije 50. godine života
- Familijarna adenomatozna polipoza mora biti isključena u bilo kojeg srodnika s CRC-om
- Tumori moraju biti verificirani kada god je to moguće

**Tablica 3.** Revidirani Bethesda kriteriji prema Laghi i suduradnicima (29)

- CRC u dobi < 50 godina **ILI**
- Pacijent s 2 tumora povezana s LS-om **ILI**
- Pacijent s CRC u dobi <60 godina sa histologijom MSI-H **ILI**
- Pacijent s CRC-om i srodnikom u prvom koljenu koji boluje od tumora povezanog s LS-om; jedan od tumora se javio s <50 godina **ILI**
- Pacijent s CRC-om i 2 ili više srodnika koji boluju od tumora povezanih s LS-om bez obzira na dob u kojoj su se javili

### 2.2.1. Dijagnostika i praćenje Lynchovog sindroma

Preporuka grupe europskih eksperata (Mallorca grupe) koja se zasnivaju na novijim studijama je da se svi kolorektalni karcinomi ili CRC kod mlađih od 70 godina i svi endometrijski karcinomi ili EC kod mlađih od 70 godinaž testiraju imunohistokemisjki na 4 MMR proteina ili na mikrosatelitsku instabilnost što pomaže u identifikaciji LS. (30) Takav stav zasniva se na činjenici da do 28 % CRC-a ne zadovoljava revidirane Bethesda kriterije. (24) Štoviše, postoji studija koja pokazuje da je takav pristup financijski isplativ (eng. *cost effective*). (31). Za praćenje mogućeg razvoja karcinoma kolona, preporučuje se početi s kolonoskopijom u dobi između 20 i 25 godina te pretragu ponavljati u intervalima od jedne do dvije godine. Za praćenje ostalih tumora povezanih s LS nema studija koje pokazuju benefit.



**Slika 1.** Prikazan je hodogram u dijagnosticiranju Lynchovog sindroma prema Rubenstein JH, et al. (32)

**Tablica 4.** Preporuke za probirne testove u oboljelih od Lynchovog sindroma prema preporukama Mallorca grupe (30)

<b>Tumori prema lokalizaciji</b>	<b>Donja granica dobi kod koje se preporučuje pretraga (godine)</b>	<b>Pretraga</b>	<b>Intervali (godine)</b>
Kolokrektum	20-25	Kolonoskopija	1-2
Uterus/jajnici	35-40	Ponuditi ginekološki pregled, transvaginalni UZV, aspiracijsku biopsiju	1-2
Želudac	30-35	Gastroskopija se preporučuje samo u obiteljima sa LS koje žive u zemljama s visokom incidencijom karcinoma želuca; testiranje na H. pylori svih starijih od 25 godina	1-2
Urinarni trakt	30-35	Može se raditi citologija urina i UZV kod nosioca MSH2 mutacije, ali preporučeno samo u istraživačkom smislu	1

### 2.2.2. Liječenje Lynchovog sindroma

Problem u kirurškom liječenju CRC-a povezanog s LS predstavljaju sinkroni i metakroni kolorektalni karcinomi. Rizik za razvoj sekundarnog CRC-a nakon parcijalne kolektomije učinjene u liječenju primarnog CRC-a iznosi 16% unutar 10 godina od operacije unatoč pažljivom praćenju. (33) Iz navedenog se nameće zaključak da bi ekstenzivniji kirurški zahvati kao što su subtotalna i totalna kolektomija bili povoljniji za pacijente s LS-om. Međutim, ekstenzivniji zahvati sa sobom nose i veće posljedice na svakodnevni život pacijenata nakon operacije što treba uzeti u obzir pri planiranju zahvata. Studija provedena u Nizozemskoj je pokazala da unatoč tome što su funkcijski rezultati lošiji nakon (sub)totalne kolektomije, kvaliteta života se ne razlikuje puno između parcijalne i (sub)totalne kolektomije kod pacijenata s LS-om. (34)

CAPP2 studija je velika studija provedena kako bi se istražio učinak aspirina na razvoj karcinoma povezanih s LS-om. Prvi rezultati studije koji su izašli nakon 29 mjeseci nisu pokazali protektivan učinak aspirina. Međutim, nakon isteka predviđenog vremena trajanja studije od 10 godina i reanalize podataka uočena je značajna redukcija u razvoju karcinoma povezanih s LS-om. (35) CAPP3 studija koja je trenutno u tijeku ima za cilj odrediti koja je optimalna doza (100, 300 i 600 mg) u kemoprevenciji CRC-a što nije određeno u CAPP2 studiji.

### 3. Familijarni EO-CRC

Iako se za određeni broj nasljednih CRC-a zna uzrok, odnosno može se odrediti mutacija u jednom od 10 gena za koje se zna da su povezani s nastankom sindromskog CRC-a, postoji značajan broj CRC-a kod kojih se specifična mutacija ne može utvrditi. Prema istraživanju Chubba i suradnika, čak 76% slučajeva familijarnog CRC-a trenutno nema poznatu visoko penetrantnu mutaciju. (36) Među pacijentima koji imaju kliničke karakteristike CRC-a i ispunjavaju Amsterdamske kriterije I postoji određeni broj karcinoma kojima se ne može odrediti mutacija u MMR genima. Stoga se svrstavaju u posebnu grupu nazvanu familijarni kolorektalni karcinom tip X (FCCTX). (37) Između Lynchovog sindroma i FCCTX-a su nakon odvajanja ta dva entiteta uočene razlike koje su sažete u TABLICI 4.

**Tablica 4.** Razlike između Lynchovog sindroma i familijarnog kolorektalnog karcinoma tip X prema Lindor NM, Familial Colorectal Cancer Type X: The Other Half of Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer Syndrome (37)

	<b>Lynchov sindrom</b>	<b>FCCTX</b>
<b>CRC:</b>		
• <b>Rizik</b>	Vrlo visok	Umjereno povećan
• <b>Dob javljanja</b>	Oko 45 godina	Između 50 i 60 godina
• <b>Najčešća lokalizacija</b>	Proksimalni kolon	Distalni kolon
• <b>Maligna alteracija</b>	Brza	Sporija
<b>Karcinom endometrija</b>	Visok rizik	Rizik nije značajno povišen
<b>Druge lokalizacije karcinoma</b>	Mnoge	Nepoznate
<b>Mutacije u MMR genima</b>	Prisutne	Nema ih
<b>MSI</b>	+	-

Brojni geni su proučavani kako bi se pokušala utvrditi povezanost između FCCTX-a s mutacijama u specifičnim genima. Za sada se prema učestalosti mutacija u pojedinim istraživanjima vjerojatna povezanost nalazi s genima KRAS, APC, NTS, BRAF, BMPR1A i RPS20. (38)



#### **4. Sporadični EO-CRC**

U ovu skupinu kolorektalnih karcinoma ubrajaju se oni karcinomi koji često nemaju pozitivnu obiteljsku anamnezu ili kakav drugi rizični čimbenik. Sporadični EO-CRC je najčešći te se u ovu skupinu svrstava više od 70% svih CRC u mladih. (36) U odnosu na sindromske, a posebno Lynchov sindrom, sporadični CRC češće zahvaća distalni kolon, posebno rektum. Također, prema patohistološkom nalazu u ovoj skupini CRC-a češće se nalazi limfocitna infiltracija te mucinozni karcinomi. (3) (12) Ova skupina karcinoma zbog velikog broja slučajeva koji nemaju razjašnjenu etiologiju je plodno tlo za buduća istraživanja i otkrivanje sve većeg broja gena koji sudjeluju u patogenezi kolorektalnog karcinoma.

## 5. Liječenje, prognoza i preživljenje

CRC u mlađoj populaciji liječi se prema istim načelima kao onaj nastao u dobi nakon 50. godine života. Nakon što se postavi dijagnoza kolorektalnog karcinoma, važno je odrediti stadij bolesti prema TNM klasifikaciji. Za većinu pacijenata bez poznate genetske predispozicije, terapija izbora je segmentalna kolektomija. Kod većine je nakon izvedenog zahvata moguće učiniti primarnu anastomozu, ali ukoliko je prisutna perforacija, peritonitis, kod nestabilnih pacijenata te kod karcinoma rektuma, potrebno je proksimalno učiniti kolostomu ili ileostomu. Istraživanja pokazuju da je pristup u liječenju CRC-a jednak u starijoj i mlađoj populaciji, s izuzetkom stadija IV gdje se kod mladih češće odlučuje na kirurško liječenje; 83,2% mlađih naprema 74,6% starijih od 50 godina sa stadijem 4 bolesti podvrgava se kirurškom liječenju. (39)

Oko petogodišnjeg preživljenja postoje nesuglasice u literaturi. Prema nekim studijama petogodišnje preživljenje je manje u mlađoj populaciji u odnosu na stariju. Tako O'Connell i suradnici u svojem istraživanju opisuju kako je ukupno petogodišnje preživljenje u 62% u mlađoj populaciji u odnosu na 65% u starijoj. (39) Druga istraživanja pokazuju da nema značajne razlike u ukupnom petogodišnjem preživljenju. (40)

## 6. Zaključak

Kolorektalni karcinom predstavlja važan javnozdravstveni problem zbog njegove velike učestalosti i smrtnosti. Uvođenjem probirnih testova u populaciji iznad 50 godina, incidencija CRC u starijoj populaciji je u padu, ali zabrinja podatak da incidencija u mlađoj populaciji raste kroz zadnjih nekoliko godina. Osim toga, postoji još nekoliko problema u ovoj populaciji koje treba adresirati. Prvo, potrebno je postići konsenzus o tome koja je dobna granica za kolorektalni karcinom u mlađoj populaciji kako bi se mogla provoditi istraživanja koja su usporediva. Nadalje, potrebno je provesti istraživanja koja će imati veći uzorak ili metaanalize te stoga veću jačinu zaključka. O uzrocima porasta incidencije kolorektalnog karcinoma u mlađoj populaciji za sada postoje uglavnom spekulacije. Činjenica je da trenutno za najveći broj CRC-a u ovoj skupini ne znamo objasniti etiologiju, ali u svakom slučaju moramo isključiti postojanje sindroma jer time možemo prevenirati pojavu bolesti u čitavim obiteljima. Preostaje nam pričekati što će istraživanja u budućnosti pokazati.

## 7. **Popis literature**

1. Bleyer A, Barr R, Lynn R, Eremy W, Ferrari A. Cancer in Adolescents and Young Adults. *A Clinical Handbook in Adolescent Medicine*. 2017. 569-577 p.
2. Chang DT, Pai RK, Rybicki LA, Dimaio MA, Limaye M, Jayachandran P, et al. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: An adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Mod Pathol*. 2012;25(8):1128–39.
3. Yantiss RK, Goodarzi M, Zhou XK, Rennert H, Pirog EC, Banner BF, et al. Clinical, pathologic, and molecular features of early-onset colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(4):572–82.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
5. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal Cancer Statistics , 2014. 2014;67(3):177–93.
6. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*. 2015;150(1):17–22.
7. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22(4):191–7.
8. Triantafillidis JK, Nasioulas G, Kosmids PA. Colorectal Cancer and Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Risk Factors, Mechanisms of Carcinogenesis and Prevention Strategies. *Anticancer Res*. 2009;29:2727–38.

9. Hill DA, Furman WL, Billups CA, Riedley SE, Cain AM, Rao BN, et al. Colorectal carcinoma in childhood and adolescence: A clinicopathologic review. *J Clin Oncol.* 2007;25(36):5808–14.
10. O’Connell JB, Maggard MA, Livingston EH, Yo CK. Colorectal cancer in the young. *Am J Surg.* 2004;187(3):343–8.
11. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and Familial Colon Cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2044–58.
12. Mork ME, You YN, Ying J, Bannon SA, Lynch PM, Rodriguez-Bigas MA, et al. High prevalence of hereditary cancer syndromes in adolescents and young adults with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3544–9.
13. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirio LN, Kerber RA, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* 2004;127(2):444–51.
14. Balmaña J, Castells A, Cervantes A. Familial colorectal cancer risk: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21(SUPPL. 5):78–81.
15. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2006;(101):385–98.
16. Jenkins MA, Croitoru ME, Monga N, Cleary SP, Cotterchio M, Hopper JL, et al. Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of MYH mutations: A population-based case-family study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):312–4.
17. Giardiello FM et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 1993;328(18):1313–6.

18. Schreiberman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: A clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):476–90.
19. Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, Burt RW. Hamartomatous polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(2):219–31.
20. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol.* 1998;5(8):751–6.
21. McGarrity TJ, Amos C. Peutz-Jeghers syndrome: Clinicopathology and molecular alterations. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(18):2135–44.
22. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz - Jeghers syndrome: A systematic review and recommendations for management. *Gut.* 2010;59(7):975–86.
23. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJP, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res.* 2006;12(10):3209–15.
24. Fix D, Panescu J, de la Chapelle A, LaJeunesse J, Prior T, Comeras I, et al. Feasibility of Screening for Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5783–8.
25. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colon cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(10):919–32.
26. Kovacs ME, Papp J, Szentirmay Z, Otto S, Olah E. Deletions removing the last exon of TACSTD1 constitute a distinct class of mutations predisposing to lynch syndrome. *Hum Mutat.* 2009;30(2):197–203.
27. Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin JP, et al.

- Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* (80- ). 1993;260(5109):812–6.
28. Zbuk K, L. Sidebotham E, Bleyer A, P. La Quaglia M. Colorectal Cancer in Young Adults. *Semin Oncol.* 2009;36(5):439–50.
  29. Laghi L, Bianchi P, Roncalli M, Malesci A, Umar A. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(18):1402–4.
  30. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): Recommendations by a group of European experts. *Gut.* 2013;62(6):812–23.
  31. Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, Palomaki GE. The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genet Med.* 2010;12(2):93–104.
  32. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, Barkun A, Adams MA, Dorn SD, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology.* 2015;149(3):777–82.
  33. De Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH, et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: A long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(12):1588–94.
  34. Haanstra JF, de Vos tot Nederveen Cappel WH, Gopie JP, Vecht J, Vanhoutvin SALW, Cats A, et al. Quality of Life After Surgery for Colon Cancer in Patients With Lynch Syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(6):653–9.
  35. Burn J, Gerdes A, Macrae F, Mecklin J, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term

- effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer : an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9809):2081–7.
36. Chubb D, Broderick P, Frampton M, Kinnersley B, Sherborne A, Penegar S, et al. Genetic diagnosis of high-penetrance susceptibility for colorectal cancer (CRC) is achievable for a high proportion of familial CRC by exome sequencing. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):426–32.
  37. Lindor NM. Familial Colorectal Cancer Type X: The Other Half of Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer Syndrome. *Surg Oncol Clin N Am*. 2009;18(4):637–45.
  38. Nejadtoghi M, Jafari H, Farrokhi E, Samani KG. Familial Colorectal Cancer Type X (FCCTX) and the correlation with various genes—A systematic review. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(6):388–97.
  39. O’Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Do young colon cancer patients have worse outcomes? *World J Surg*. 2004;28(6):558–62.
  40. Quah HM, Joseph R, Schrag D, Shia J, Guillem JG, Paty PB, et al. Young age influences treatment but not outcome of colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2759–65.



## **Zahvale**

Najveće zahvale idu mojoj obitelji koja mi je omogućila odlazak na studij i bezuvjetnu potporu kao i veliko strpljenje tijekom mog studiranja. Zahvaljujem se svim prijateljima koji su bili uz mene sve ove godine kao i svim kolegama koje sam upoznao.

Posebno se zahvaljujem doc. Hrvoju Silovskom na pomoći i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvale idu i svim nastavnicima fakulteta, a posebno specijalizantima koji su, unatoč svojim pretrpanim rasporedima i obavezama, nalazili vremena kako bi nas studente poučili i dali koji dobronamjeren savjet.

## **Životopis:**

### **Osobni podaci:**

- Josip Čičak
- j.cicak@hotmail.com
- spol: muški
- datum rođenja: 08/08/1992
- državljanstvo: hrvatsko

### **Obrazovanje:**

- Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2011.-2019.)
- Gimnazija „Matija Mesić“, Prirodoslovno-matematička gimnazija (2007.-2011.)

### **Stručno usavršavanje:**

- Kardiopulmonalna reanimacija uz uporabu automatskog vanjskog defibrilatora (European CPR/AED Certificate)
- Tečaj neposrednih mjera održavanja života (European ILS Certificate)

### **Posebna znanja i vještine:**

- Engleski jezik (C1)

### **Aktivnosti:**

- Demonstrator na Katedri za kirurgiju (2018.-2019.)
- Vodstvo Studentske sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju (2017.-2019.)