

Karcinom rektuma

Mudrovčić, Yannick

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:105:632426>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Yannick Mudrovčić

Karcinom rektuma

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Zavodu za onkološku kirurgiju Klinike za kirurgiju pod vodstvom doc. dr. sc. Hrvoja Silovskog u akademskoj godini 2018./2019..

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

DNK: deoksirubonukleinska kiselina

TME: totalna mezorektana ekscizija

m.-: musculus

A.-: arteria

*AA.-:*arteriae

*V.-:*vena

*VV.-:*venae

*N.-:*nervus

*NN.-:*nervi

*Nly.-:*nodi lymphoidei

DRP: digitorektalni pregled

CRC: kolorektalni karcinom

VAT: visceralno adipozno tkivo

APC: gen za adenomatozni polipozni kolon

AUC: area under curve

LR: likelyhood ratio, izglednost

DOR: diagnostic odds ration, dijagnostički omjer šansi

CT: kompjuterizirana tomografija

MR: magnetska rezonancija

TEM: transanalna endoskopska mikrokirurgija

APER: abdominoperinealna ekscizija

CRM: cirkumferencijalni fresekcijski rub

ELAPE: Ekstralevatorna abdominoperinealna ekscizija

taTME: transanalna totalna mezorektalna ekscizija

NOTES: natural orifice transluminal endoscopic surgery

CRT: kemoradijacijska terapija

5-FU: 5-fluorouracil

VEGF: vaskularni endotelni faktor rasta

EGFR: receptor za epidermalni faktor rasta

IBD: upalne bolesti crijeva

FAP: obiteljska adenomatozna polipoza

HNPCC: nasljedni nepolipozni karcinom kolona

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA REKTUMA	2
3.	PREGLED REKTUMA	5
4.	KARCINOM REKTUMA	6
4.1.	Epidemiologija	6
4.2.	Čimbenici rizika	6
4.3.	Etiologija bolesti	7
4.4.	Simptomi	8
4.5.	Dijagnostika	9
4.6.	Liječenje	10
4.6.1.	Kirurško liječenje	10
4.6.2.	Konzervativno liječenje	13
5.	RASPRAVA	14
6.	ZAHVALE	16
7.	LITERATURA	16
8.	ŽIVOTOPIS	19

SAŽETAK

Karcinom rektuma

Yannick Mudrovčić

Karcinom rektuma predstavlja veliki problem kako za pacijenta, tako i u javnozdravstvenom smislu. Usko je povezan s životnim navikama, dobi i spolu te je treći najčešće dijagnosticirani karcinom uopće. U Republici Hrvatskoj bilo je zabilježeno oko 20 000 novootkrivenih slučajeva zloćudnih bolesti. U 2014. godini se karcinom debelog crijeva prema incidenciji nalazio na 2. mjestu i u muškaraca i u žena. Uzrokovan je mutacijama koje ciljaju onkogene, tumor supresor gene ili gene odgovornima za popravak DNK. Te mutacije su posljedica sporadičnih mutacija (koje su najčešće), naslijeđenih ili obiteljski povezanih. Terapija prvog izbora karcinoma debeloga crijeva usko je povezana s njegovim stupnjem odnosno stadijem. Ona je bazirana na multimodalnom pristupu koji u obzir uzima faktore vezanima uz tumor poput veličine, lokalne invazivnosti, zahvaćenosti limfnih čvorova, udaljenih metastaza, oblika zdjelice, adipoznog statusa osobe, općeg stanja i konkomitatnih bolesti. Otvorena totalna mezorektalna ekscizija (TME) metoda je izbora i zlatni standard u kirurškome načinu liječenja ove bolesti. Minimalno invazivni postupci počeli su sve više zamijenjivati otvoreni pristup s dobrim rezultatima. Uz kirurško liječenje tu su još i radioterapija i terapija kemoterapeutcima, neoadjuvantna citoredukcijska ili adjuvanta kurativna, odnosno palijativna terapija. One ovise o lokalnim faktorima i stupnju bolesti. Također se uz kemoterapiju koriste i monoklonalna protutijela, ali i neki novi modaliteti liječenja poput NSAIDova, antibiotika i agaroznih tumorskih makroperli. Digitorektalni pregled standardni je pregled za donji segment rektuma i pomoću njega dobivamo kvalitetne informacije o stanju muskulature i sluznice. Najčešći simptomi su rektalno krvarenje, abdominalna bol, i promjena u ponašanju peristaltike. Dijagnostika karcinoma kolona postavlja se na temelju patohistološkog nalaza uzetog biopsijom tokom endoskopije ili nakon operacije. Kao dodatne pretrage služe na CT, MR odnosno ultrazvučni pregled. Osim primarne prevencije bitne su nam i metode sekundarne prevencije poput testa na okulto krvarenje (koji je uvršten u nacionalni program otkrivanja raka debelog crijeva), periodične sigmoidoskopije i kolonoskopije.

ključne riječi: karcinom rektuma, totalna mezorektalna ekscizija, test na okulto krvarenje

SUMMARY

Rectal carcinoma

Yannick Mudrovčić

Rectal cancer is considered a major problem for the patient as well as in the public eye. It is closely related to lifestyle habits, age and gender and it is the third most commonly diagnosed cancer in general. In Republic of Croatia there were about 20,000 newly discovered cases of malignant diseases. In 2014, colorectal cancer by incidence was ranked 2nd, both in men and women respectively. It is induced by mutations targeting oncogenes, tumor suppressor genes or genes responsible for DNA repair. These mutations are the result of sporadic mutations (which are most common), they can be inherited or family related. The choice of first line therapy for colon cancer is closely related to its degree or stage. It is based on a multimodal approach which includes factors related to tumors such as size, local invasiveness, lymph node involvement, distant metastases, pelvic shape, adipose status, general condition, and concomitant diseases. Open total mesorectal excision (TME) method is the choice and the gold standard in the surgical line of treating this disease. Minimally invasive procedures have increasingly begun to challenge the open approach with good results. In addition to surgical treatment, there are also radiotherapy and chemotherapy therapy, neoadjuvant cytoreductive or adjuvant curative or palliative therapy. They depend on local factors and degree of disease. Therapy with monoclonal antibodies is also used together with chemotherapy, but also some new treatment modalities such as NSAIDs, antibiotics, and agarose macrobeads. The digital rectal exam is a standard exam for the lower segment of the rectum, and through it we get good information about the condition of the musculature and mucous membranes. The most common symptoms are rectal bleeding, abdominal pain, and behavioral changes in peristalsis. Diagnosis of colon cancer is based on the histopathological findings taken by biopsy during endoscopy or after surgery. The use CT, MR or ultrasound scan is widely suggested for further diagnosis. In addition to primary prevention, secondary prevention methods such as occult bleeding test (included in the national colon cancer detection program), periodic sigmoidoscopy or colonoscopy play a major role in prevention of this disease.

key words: rectal carcinoma, total mesorectal excision, occult bleeding test

1. UVOD

Kao treći najčešći dijagnosticirani, i četvrti po uzroku smrti povezanim s karcinomima, karcinom rektuma predstavlja veliki teret zdravstvenome sustavu i njegovim djelatnicima. Većina otkrivenih karcinoma je u zemljama zapadnoga svijeta i incidencija je u porastu. S oko 700 000 novih slučajeva godišnje i oko 50 000 tisuća slučajeva smrti karcinom rektuma pri samome je vrhu mortaliteta i morbiditeta (1). Karcinom rektuma usko je povezan s dobi, životnim navikama, prehrambenim navikama, kroničnim bolestima i crijevnom mikrobiotom (2). Karcinom rektuma uzrokovan je mutacijama koje ciljaju onkogene, tumor supresor gene ili gene odgovornima za popravak DNK. S obzirom da izvor mutacije, one mogu biti sporadične (najčešće), naslijeđene ili obiteljski povezane (1).

Terapija prvog izbora karcinoma debeloga crijeva uvelike ovisi o njegovom stupnju odnosno stadiju, koja su četiri. Ona je bazirana na multimodalnome pristupu koji u obzir uzima faktore vezanima uz tumor poput veličine, lokalne invazivnosti, zahvaćenosti limfnih čvorova, udaljenih metastaza, oblika zdjelice, adipoznog statusa osobe, općeg stanja i konkomitatnih bolesti (3). Otvorena totalna mezorektalna ekscizija (TME) metoda je izbora i zlatni standard u kirurškome načinu liječenja ove bolesti. Unazad nešto više od 20 godina, minimalno invazivni postupci se primjenjuju s obećavajućim kratkoročnim rezultatima poput vremena oporavka, postoperacijske boli, veličine ožiljka, povratka peristaltike i vremena provedenom u krevetu i bolnici. Postoji nekoliko studija sa oprečnim i zanimljivim rezultatima koje su dugoročno pratile pacijente, o njima će biti riječi poslije (4–6). Uz kirurške mogućnosti, postoje još i radioterapija i terapija kemoterapeuticima, u smislu neoadjuvantne citoredukcijske ili adjuvantne kurativne, odnosno palijativne terapije. One naravno ovise o lokalnim faktorima i stupnju bolesti. Također se uz kemoterapiju koriste i monoklonalna protutijela, ali i neki novi modaliteti liječenja poput terapije nesteroidnim antireumaticima, agaroznih tumorskih makroperli i antibioticima.

2. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA REKTUMA

Rektum, ravno crijevo ili završno crijevo nastavak je *colon sigmoideum*. Prijelaz sigmoidnog kolona u rektum nalazi na kranijalnom rubu 3. sakralnog kralješka. U sagitalnoj ravnini rektum ima dva zavoja; *flexura sacralis*, više položen zavoj koji prijanja uz *facies pelvina ossis sacri*, te *flexura anorectalis* u koju prelazi kod *centrum perinei* i koja je konveksitetom usmjerena prema naprijed. U frontalnoj ravnini pojavljuju se razni nestalni zavoji, *flexurae laterales*. Na unutarnjoj površini rektuma nalaze se 3 poprečne brazde polumjesečastog oblika, *plicae transversales*, od kojih se središnja, *Kohlrauschov nabor*, redovito pojavljuje i čiji je položaj vidljiv kao utor s vanjske strane. Rektum završava s analnim kanalom i anusom. *Ampulla recti* je dio rektuma iznad analnog kanala. Granica između ampule i analnog kanala naziva se *junctio anorectalis* (7). U analnom kanalu razlikuju se brazde, *columnae anales*, i udubine, *sinus anales*. Kaudalno su udubine omeđene naborima sluznice, *valvulae anales*.

Grada stijenke rektuma ista je kao ostatka debelog crijeva. U gornjem dijelu prednja i bočne plohe prekrivene su samo potrbušnicom (*tunica serosa*). Ostatak rektuma ima zaštitni sloj od vezivnog tkiva (*tunica adventitia*). Sloj ispod *tunicae serosae/tunicae adventitiae* je *tunica muscularis*, mišićni sloj. On se sastoji od uzdužnog sloja, *stratum longitudinale*, i prstenastog sloja, *stratum circulare*. Uzdužne trake glatkog mišićja debelog crijeva na rektumu su spojene u jedinstveni sloj. Tvore *m.rectococcygeus*, *m.rectovesicalis* i *m.rectourethralis*. Sloj prstenastih mišića je prema anusu spojen u *m.sphincter ani internus*, na kojeg se s vanjske strane hvata poprečnoprugasti mišić, somatski inerviran, *m.sphincter ani externus* (7).

Vaskularizacija rektuma potječe od tri velike arterije. To su *a.rectalis superior*, ogranak *a.mesentericae superior*, *a. rectalis media*, koja je ogranak *a. ilicae internae*. Vanjski dio analnog kanala, nakon prolaska kroz dno zdjelice, vaskulariziran je od *aa.rectales inferiores* iz *a.pudendae internae* (7). *A. rectalis superior* opskrbljuje krvlju rektum do nabora sluznice u analnom kanalu. Analni kanal kaudalno od toga opskrbljen je iz *a. rectalis media*. Kod totalne mezorektalne ekscizije (TME), *a. rectalis media* arterija je na koju kirurg naiđe i jako određuje daljnji tok operacije. *A. rectalis superior* i *a. rectalis inferior* su konstatne u svojem toku, no *a. rectalis media* predmet je rasprave i donekle kontroverze (8). Još su Steward i Rankin 1933. shvatili da oštećivanje *a. rectalis mediae* pri resekciji rektuma dovodi do ishemije preostalog dijela i da *a. rectalis superior* i *a. rectalis inferior* nisu same po sebi dovoljne za vaskularnu opskrbu preostalog dijela rektuma (9). Predmet konfuzije je i pojavnost *a. rectalis mediae*, koja varira od 12 do 97% (8)(10)(11). Postoji bliska povezanost

a. rectalis mediae i *a. prostaticae*. Ovako bliski odnos dviju arterija zahtjevaju još više opreza pri resekciji, stoga je dobro anatomsko poznavanje više no bitno kako bi se moguće greške svele na minimum. U ovome slučaju govorimo o posljedicama koje nadilaze samo područje rektuma i dosežu urogenitalni sustav i mnogo utječu na kvalitetu života (8).

Venska odvodnja također se razlikuje za gornji i donji dio rektuma. Onaj dio koji otječe preko *v.rectalis superior* ulijeva se u *v.mesenterica inferior* i naposljetku u portalnu venu. Dio koji otječe preko *vv.rectales mediae* i *vv.rectales inferiores* otječe u *v.iliaca interna*, pa preko *v.iliaca communis* u donju šuplju venu. To je primjer portokavalne anastomoze, spoja portalnog sustava cirkulacije i sistemske cirkulacije, koji se u slučaju jetrenih bolesti može očitovati hemoroidima (7).

Limfa rektuma iz gornjeg dijela otječe do *nly.sacrales*, iz srednjeg dijela u *nly.iliaci interni* i od donjeg dijela do *nly.inguinales superficiales* (7).

Rektum je inerviran simpatički, parasimpatički i od *n.pudendus*. Vegetativna vlakna (parasimpatikus i simpatikus) dolaze na rektum preko *plexus rectalis superior, medius* i *inferior* koji sadržavaju eferentna i aferentna vlakna. *N. pudendus* inervira *m.sphincter ani externus* i kožu u području anusa. Pražnjenjem rektuma upravlja parasimpatička inervacija koja mora nadvladati simpatičku inervaciju *m.sphincter ani internus* i somatsku inervaciju *m.sphincter ani externus* kako bi se sfinkteri opustili i defekacija bila moguća (7)(12).

Kada masovne kretnje potisnu feces u rektum, javlja se potreba za defekacijom, uključivši refleksno stezanje rektuma i labavljenje analnih sfinktera. Kontrola stolica omogućena je toničnom kontrakcijom unutarnjeg i vanjskog analnog sfinktera. Vanjski analni sfinkter je pod voljnom i svjesnom kontrolom. Podsvjesno se drži trajno stegnutim, dok svjesni signalni ne inhibiraju kontrakciju. Defekaciju obično započinju defekacijski refleksi. Jedan od njih je vlastiti refleks, posredovan lokalnim crijevnim živčanim sustavom u stijenci rektuma. Kad feces stigne u rektum rastegne stijenkicu i to pobuđuje aferentne signale. Oni se šire mijenteričnim spletom i izazivaju stvaranje peristaltičnih valova u silaznom i sigmoidnom dijelu debelog crijeva te u rektumu, koji potiskuju feces prema anusu. Kad se peristaltični val približi anusu, iz mijenteričnog spleta prema unutarnjem analnom sfinkteru dolazi signal za inhibiciju kontrakcije. Ukoliko se svjesno olabavi i vanjski sfinkter, dolazi do defekacije. Taj vlastiti defekacijski refleks pojačan je parasimpatičkim defekacijskim refleksom. On uključuje sakralne segmente kralježnične moždine. Kada se podraže živčani završetci u rektumu, najprije se signali odašilju u kralježničnu moždinu, a onda se parasimpatičkim

živčanim vlaknima u zdjelčnim živcima refleksno vraćaju u silazni dio debelog crijeva, sigmoidno crijevo, rektum i anus. Parasimpatički signali snažno pojačavaju peristaltične valove i opuštaju unutarnji analni sfinkter, te vlastiti mijenterični defekacijski refleks pretvaraju od slabe kretnje u snažan proces defekacije. Njime se može u jednom mahu isprazniti cijelo debelo crijevo. Defekacijski signali koji ulaze u kralježničnu moždinu izazivaju i druga zbivanja, kao što je dubok udah, zatvaranje glotisa i stezanje mišića trbušne stijenke, čime se fekalni sadržaj iz debelog crijeva potiskuje na dolje. To se naziva Valsalvin manevar (12).

3. PREGLED REKTUMA

Pri pregledu rektuma treba obratiti pozornost na nekoliko stvari i bitno ih je ne preskočiti, makar se činile banalnima obzirom da raspoloživu kompleksnu dijagnostiku, a i prirodu bolesti. O tome će biti govora u durgim poglavljima. Ovdje se stavlja fokus na razgovor, inspekciju i digitorektalni pregled (DRP).

U razgovoru s pacijentom treba postavljati otvorena pitanja i istim pristupom voditi razgovor kako bi što više informacija dobili o prirodi tegoba. Zatvorena i indikativna pitanja treba svakako izbjgavati. U inspekciji rektuma gledamo prije svega anus i perianalnu regiju. Nalazi li se išta što bi nam moglo bolje opisati bolest, odnosno dati više saznanja o samoj bolesti. Rektoskopije, kolonoskopije i ostale metode vizualizacije biti će detaljnije opisane u dijelu "Dijagnostika". Digitorektalni pregled je standardni pregled za donji segment rektuma i pomoću njega dobivamo kvalitetne informacije o stanju muskulature i sluznice. Dobro napravljeni DRP biti će vrijedno pomagalo u daljnjoj dijagnostici i procjeni bolesti (13).

4. KARCINOM REKTUMA

4.1. Epidemiologija

Karcinom rektuma (kolorektalni karcinom, CRC) jedan je od najčešćih karcinoma na svijetu, s jedan do dva milijuna novootkrivenih slučajeva godišnje. Tako visoki broj svrstava ga na treći najčešći karcinom i na četvrto mjesto po broju smrti uzrokovanih karcinomom. Njih je oko 700 000 godišnje, i jedino ga karcinom pluća, jetre i želudca prestižu (14). U ženskome spolu karcinom rektuma je drugi najčešći (s 9,2%), i treći najčešći kod muškaraca (s 10%) (1,14). Pojavnost kolorektalnog karcinoma porasla je za više od 200 000 slučajeva godišnje od 1992. do 2012 (1). Prema podacima iz 2014. godine, u Hrvatskoj je bilo zabilježeno ukupno 21 434 novootkrivenih slučajeva zloćudnih bolesti. Tada se karcinom debelog crijeva prema incidenciji nalazio na 2. mjestu i u muškaraca i u žena. Ukupan broj novooboljelih iznosio je 1 884 muškaraca te 1 243 žene (sveukupno 3 127 osoba). Udio kolorektalnog karcinoma u ukupnom broju novotvorina te godine iznosio je 14,6% (15). U zapadnim zemljama i istočnoj Aziji primijećen je pad mortalite unazad 40-tak godina, vjerojatno zbog poboljšane rane detekcije i boljih modaliteta liječenja (6). Ipak, samo 33% smrti povezane s karcinomom rektuma zbiva se u zapadnim zemljama (1,6).

4.2. Čimbenici rizika

Opći rizik za obolijevanje od karcinoma rektuma je 4-5%. No, za razliku od karcinoma pluća, za kolorektalni karcinom ne postoji jedinični rizični faktor kojeg možemo smatrati odgovornim za većinu slučajeva (1,2,6). Osim dobi i muškoga spola u epidemiološkim studijama prepoznati su i slijedeći čimbenici rizika; pozitivna obiteljska anamneza, upalne bolesti debeloga crijeva, pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola, pretjerano uživanje crvenog i prerađenog mesa, prekomjerna tjelesna težina i šećerna bolest (16–21). Dob je jako česti rizični faktor, nakon 5. decenija života rizik za obolijevanje od karcinoma rektuma značajno je povišen, dok je pojava karcinoma rektuma niža za grupe ispod 50 godina (osim obiteljski naslijeđenih karcinoma) (1,2,6). Kronične upalne bolesti crijeva svojim tokom i kroničnom upalom podražuju stanice na abnormalno dijeljenje i na displaziju. Ljudi oboljeli od njih u prosjeku imaju za 3,1% veći rizik od oboljevanja karcinomom. Same po sebi displastične stanice nisu maligne, ali imaju veći rizik da postanu anaplastične i razviju se u tumor. Sjedilački način života je povezan s pretiļoću, a ona je jedan od prepoznatih

čimbenika rizika za nastanak karcinoma. Zamijećeno je kako se s pretilosti nalaze i povećane količine visceralnog adipoznog tkiva (VAT), koje je hormonski aktivna komponenta ukupnog masnoga tkiva u organizmu, a ono može promovirati razvoj karcinoma svojom sekrecijom proinflammatoryh citokina. Ti citokini doprinose upalnim situacijama u sluznici crijeva i tako promovirajuće utječu na displastični potencijal stanica. U tom kontekstu prehrabene navike, tjelovežba i stupanj adipoziteta direktno utječu kao čimbenici rizika na razvoj karcinoma rektuma sa čak 70% (22). Postoje dokazi koji povezuju infekciju s *H. pylori*, *Fusobacterium spp.* s povišenim rizikom za oboljevanje. Također, dokazana je promjena u mikrobioti u debelome crijevu kod ljudi oboljelih od karcinoma i rade se studije koje ispituju djelovanje metronidazola na veličinu tumora i broja metastaza. Provjereni protektivni čimbenici uključuju već navedenu fizičku aktivnost, nadomjesnu hormonsku terapiju kod žena, endoskopsko ukljanjanje prekanceroznih lezija (one-stage screening method), a spominje se i aspirin kao protektivan čimbenik (1,23). S protektivnim djelovanjem povezuje se prehrana bogata vlaknima, žitaricama, riba, voće i povrće i terapija statinima, no ti podaci nisu toliko jaki (6).

4.3. Etiologija bolesti

Mutacije u određenim genima dovode do pojave karcinoma rektuma. Te mutacije mogu se pojaviti na onkogenima, tumor supresor genima ili genima odgovornima za popravak DNK. S obzirom na porijeklo mutacija, one mogu biti sporadične, nasljedne i obiteljski povezane (1).

Točkaste mutacije zadobivene tokom života nisu u sprezi s nasljednim mehanizmima niti povezane sa sindromima. One utječu na pojedinačne stanice i njihove potomke. Karcinomi koji se razvijaju iz tih mutacija su sporadični karcinomi, i na njih otpada oko 70% karcinoma rektuma. Molekularna pozadina sporadičnih karcinoma jako je heterogena obzirom da oni mogu zahvatiti bilo koji gen (1,6,24). Oko 70% karcinoma rektuma ipak prati određeni redosljed mutacija koje se posljedično pretvaraju u specifičnu morfološku sekvencu, a ona započinje formiranjem adenoma (displastičnih) i završava s karcinomom. Prva od tih mutacija počinje na genu za adenomatozni polipoznomi kolon (*APC*), koji je tumor supresor gen, i tako započinje formaciju ne malignih adenoma koji se zovu polipi. U roku od 10 godina, za 15% tih adenoma se očekuje da će displastično alterirati i prijeći u karcinom. *APC* mutacija praćena je mutacijom u *KRAS*, *TP53* i *DCC* genima. (1,25,26). Ta alteracija se zove „adenom-karcinom sekvenca“ i najučestalija je premaligna prekursorksa lezija.

Karcinom rektuma ima nasljednu komponentu koju se ne smije zanemariti. 2013. Burn i suradnici su po rezultatima dvostruke studije povezali nasljednu komponentu s 35% slučajeva karcinoma (27). Osim hereditarnih forma karcinoma (obiteljska nasljedna adenomatozna polipoza i hereditarni ne polipozni karcinom kolona, Lynch sindrom) koji su određeni poznatim genetičkim putevima, i na koje otpada manje od 5% svih karcinoma, ostali i ukupni genetički faktori koji doprinose riziku su relativno neistraženi. Dvije najčešće forme nasljednih karcinoma su nasljedni nepolipozni karcinom kolona (Lynch sindrom) i obiteljska adenomatozna polipoza kolona, s učestalosti alela, 1:350-1:1700, i 1:10000 (28). Oba entiteta su autosomno dominantnog karaktera i prate molekularnu patogenezu tipičnu za kolorektalne karcinome (6).

4.4. Simptomi

Većina pacijenata s karcinomom rektuma se i dalje prezentira sa simptomima, unatoč skriningu koji je učinkovit. Najčešći simptomi su rektalno krvarenje (58%), abdominalna bol (52%), i promjena u ponašanju peristaltike (51%). Većina pacijenata je pri dolasku anemično (57%), imaju okultno krvarenje (77%). Prosječno trajanje simptoma (od nastupa do dijagnoze) je oko 14 tjedana (interkvartilni raspon 5-43) (29). U novijoj i većoj studiji Adelstein i sur. navode kako se karcinom kolona najčešće pojavljuje sa simptomima kao što su promjena u ponašanju crijeva (peristaltike), rektalno krvarenje, abdominalnu bol i gubitak na težini (30). U svoju studiju uključili su 248 radova na kompletan pregled, i pronašli njih 62 s pouzdanim podacima i ispravnom metodologijom. Radovi koji su uključivani su bili između 1960. i 2008. Najčešće zabilježeni simptomi bili su rektalno krvarenje, promjena u ponašanju crijeva, dijareja, konstipacija i abdominalna bol. U zaključku samo rektalno krvarenje i gubitak na težini pokazali su signifikatnu povezanost s karcinomom rektuma (30). Krvarenje iz rektuma je povezano s karcinomom rektuma bazirano na 40 studija s površinom ispod krivulje (AUC) s 0,66 i odgovarajućim dijagnostičkim omjerom izgleda s 2,6. Sukladno tomu, izglednost za karcinom rektuma je skoro dvostruka u ljudi koji se prezentiraju s rektalnim krvarenjem (likelihood ratio, $LR+ = 1,9$). Unatoč tomu, 5% koje je upitano za krvarenje iz rektuma kao simptomom imalo je karcinom rektuma, a samo 9% onih koji imaju krvarenje kao simptom će biti dijagnosticirano s istim. Prediktivna vrijednost za one koji ne prezentiraju s krvarenjem je $LR- = 0,7$ (30). Omanji broj radova opisuje narav i vrstu krvarenja. Od njih, samo krv pomiješana sa stolicom i tamno crvena krv imaju DOR konzistentno veće od 1. Za krv

pomiješanu sa stolicom zbrojni DOR je bio 3,1 (95% CI 2,0-4,8, $p < 0,001$), a AUC 0,68. Za tamno crvenu krv DOR je bio 3,9 (95% CI 1,7-9,2, $p < 0,01$) a AUC je bio 0,78 (30).

Gubitak na težini bio je povezan s pojavnošću karcinoma s AUC od 0,67 i odgovarajućim DOR s 2,9 (30). Iz ovoga slijedi da se samo krvarenje iz rektuma i gubitak na težini mogu signifikatno povezati s karcinomom rektuma, unatoč relativno niskim DOR-om i AUC. Manjak kliničke korisnosti simptoma potvrđuje i pozitivan omjer izglednosti. Kako bi se priložili jaki dokazi o uključivanju bolesti, omjer izglednosti trebao bi biti veći od 10 (31). Okultni test na fekalno krvarenje je pokazao pozitivan omjer izglednosti s 47,39 (32). Gubitak na težini bio je simptom s najvećim pozitivnim omjerom izglednosti s 2,5 (30).

4.5. Dijagnostika

Dijagnostika karcinoma kolona postavlja se na temelju patohistološkog nalaza uzetog biopsijom tokom endoskopije, ako je u isto aktu moguće odrediti endoskopski pregled i odstraniti leziju onda pričamo o one-stage screening metodi. Poželjna je kompletna kolonoskopija ili CT-kolonografija s obzirom da 2-4% pacijenata ima više ležišta tumora (33,34). Za karcinom rektuma veoma je bitno da se odredi lokalna agresivnost jer je ona uvjetna za neoadjuvantnu terapiju. Endoskopska ultrazvučna pretraga je poželjna u određivanju T- stadija karcinoma. Ona je također metoda izbora za lokalne tumore zbog svoje preciznosti u diferenciranju između inaktivnih i ne invazivnih lezija (1,6). MR je najpreciznija metoda pretrage naprednih stupnjeva karcinoma. S obzirom da se oko 20% pacijenata prezentira s metastazama kod novootkrivenog karcinoma, one bi trebale biti isključene ili potvrđene. Najčešća sjela su jetra i pluća. Obradu bi trebalo izvršiti po mogućnosti s magnetskom rezonancijom s obzirom da u metanalizi koja je obuhvatila 3391 pacijenta ona ima veću senzitivnost naspram kompjuterizirane tomografije (88,2% naspram 83,6%) (35). Također za lezije do 10mm, magnetska rezonancija ima signifikatno veću senzitivnost nego kompjuterizirana tomografija (6). Pri određivanju stupnja zahvaćanja, poželjno je napraviti i radiogram toraksa kako bi se vidjela situacija s plućima. Čak, obzirom na učestalost metastaza u plućima i kostima, preporuča se kompjuterizirana tomografija toraksa. Nadalje, prikupljeni podaci ne preporučuju rutinsku uporabu PET-CT pretraga bez opravdane sumnje na metastatsku bolest (36).

4.6. Liječenje

Kako bi bolje razumjeli liječenje karcinoma rektuma, prvo trebamo razjasniti njegovo stupnjevanje. Karcinom rektuma kalsificiran je po stupnju lokalne invazije (T stupanj), zahvaćenosti limfnih čvorova (N stupanj) i prisustvu distalnih metastaza (M stupanj) (37). Zbrojeni, ti stupnjevi čine osnovu za postavljane generalne zahvaćenosti bolesti. Iako klasifikacija po TNM-u, odnosno Union Internationale Contre le Cancer (UICC) dobro prikazuje zahvaćenost bolešću i terapijske smjernice, individualni odgovor pacijenta na terapiju nisu definirani. Time su najviše pogođeni pacijenti s UICC stadijem II i III (37). Zbog tih razloga se u novijim smjericama pacijenti dijele u 4 grupe (Van Cutsem i sur. (1,38)) uzevši u obzir karakteristike tumora, ali i osobitosti svakoga pacijenta. Grupa 0: pacijenti bez metastatskog proširenja bolesti i li resektabilnim metastazama u plućima i jetri bez komorbiditeta. Kod njih je preporučena kirurška resekcija tumora i metastaza. Grupa 1: Pacijenti s potencijalno resektabilnom metastatskom bolešću. Nakon neoadjuvantne kemoterapije s citoreduktivnim ciljem pristupa se kirurškoj resekciji. Grupa 2: Pacijenti s diseminiranom neresektabilnom bolešću. Kod njih se pristupa alijativnom načinu liječenja. Grupa 3: Pacijenti s neresektabilnom bolešću i nemogućnosti intenzivnog i naknadnog liječenja. Kod pacijenata bez simptoma i s niskim rizikom deterioracije cilj terapije biti će zaustaviti progresiju tumora i povećati razdoblje života bez lijeka (33,37,38).

4.6.1. Kirurško liječenje

Lokalna ekscizija

Karcinomi u ranome stadiju (T1 i T2) mogu biti lokalne riješeni ekscizijom poptune debljine (1,39). Postoje kontroverze koji su tumori pogodni za lokalnu eksciziju, no neki zajednički kriteriju su: tumori manji od 3cm, oni koji zauzimaju manje od 30% cirkumferencije crijeva, oni koji su pri pregledu mobilni, tumori koji ne zahvaćaju okolne limfne čvorove pri dijagnosticiranju i tumori koji su pri patohistološkome pregledu umjereno do dobro diferencirani, te oni koji ne pokazuju znakove perineuralnog i limfovaskularnog zahvaćanja. Danas postoje više načina lokalne ekscizije, među najviše korištenima je Transanalna Endoskopska Mikrokirurgija (TEM). Nedostatak ovog načina je taj što je nakon lokalne ekscizije veća učestalost povratka bolesti. Uzrok tome vjerojatno leži u činjenici da se ovim

pristupom ne mogu izvaditi mesorektalni limfni čvorovi kako bi se ocjenila metastatska proširenost (1,39,40).

Prednja resekcija i abdominoperinealna ekscizija rektuma:

Zlatni standard za liječenje karcinoma rektuma je kirurška resekcija s prednjim pristupom kada se može postići adekvatan i siguran distalni rub. Za niske karcinome rektuma koristi se abdominoperinealna ekscizija (APER). Totalna mezorektalna ekscizija (TME) nužna je u objema operacijama kako bi se umanjila stopa lokalnih recidiva (41,42). Heald i sur. pretpostavili su kao je resekcija mezorektuma nužna zbog odlaganja mikrometastaznih depozita u limfnom tkivu mezorektuma (43). Također visoka pažnja se treba davati i cirkumferencijalnom resekcijskom rubu (CRM). On postaje rizični faktor kod klasične operacije prednjim pristupom i TME u karcinoma koji su nisko položeni jer postoji opasnost da se ne postigne čisti rub (najmanje 10 mm čistog ruba, dokazano PHD-om) te time tumor ne ukloni do kraja. Uz nisko položene karcinome, nezgodni znaju biti još i uski oblici zdjelice, izrazito adipozni ljudi s puno masnoga tkiva oko rektuma i u mezorektumu (5,40,42,44). Upravo iz tih razloga unazad nešto više od dvadesetak godina razvijaju se i laparoskopski modaliteti operiranja, no oni imaju neke posebne rizike i o njima će biti riječi nešto više kasnije. TME zahtjeva oštru disekciju sadržaja mezorektalne fascije koja počinje na promontoriju i nastavlja se na zdjelčni pod. Zdjelčni splahnički živci i ureteri pomaknu se lateralno kako bi se zaštitili od ozljede. Za tumore smještene na stražnjem zidu rektuma disekcija počinje odmah iza Denonvilliersove fascije, čuvajući živce odgovorne za seksualnu funkciju. Za tumore smještene na prednjem polu rektuma disekcija uključuje Denonvilliersovu fasciju sve do seminalnih vezikula, odnosno stražnjeg vaginalnog zida (40–42). Iako radikalna resekcija ima dobru stopu izliječenja ipak dolazi s visokim postotkom morbiditeta, 7% pacijenata razvije curenje na mjestu anastomoze. 26% pacijenata ima trajnu stomu, 27% pacijenata ima temporarnu stomu narednih 18 mjeseci nakon operacije (45).

Ekstralevatorna abdominoperinealna ekscizija (ELAPE):

Pacijenti s niskim karcinom rektuma koji su podvrgnuti abdominoperinealnoj eksciziji rektuma (APER) imaju veći rizik od perforacije, povratka bolesti i rizik od curenja nego oni koji su operirani prednjim pristupom (1,42,44,46). To je zbog anatomske položaja

mezorektuma koji se spaja ne mjestu levatora. To je dovelo do ekstralevatornog abdominoperinealnog pristupa tj. ekscizije. Kroz abdomen se disekcija provodi do razine levatora, nakon toga se pacijenta okrene i stavi u odgovarajući položaj, i od disekcija se nastavlja perinealnim pristupom kroz ekstralevatornu ravninu, pritom odvajajući levator do one razine koja se postigla abdominalnim pristupom (44). Ovom tehnikom manja je incidencija perforacije, no treba biti oprezan, jer se s njom povezuju manje i veće komplikacije cijeljenja rane (40).

Minimalno invazivne operacije karcinoma rektuma:

Još od 90-ih nerandomizirane studije podržavaju laparoskopske operacije karcinoma rektuma. Danas su laparoskopske operacije karcinoma rektuma i mezorektuma standardne operacije u zapadnim zemljama. Prednosti laparoskopskog pristupa, odnosno minimalni invazivnih su brojne. U 2014. Cochrane je pregledao 14 sudija i 3528 pacijenata i iznio je čvrste dokaze koje govore u prilog benefitarnosti takvih operacija. Među njima su kraće vrijeme boravka u bolnici za dva dana (95% CI -3.22 do -1.10), kraće vrijeme do defekacije za jedan dan (95% CI -1.17 do -0.54), manji broj infekcija rane (OR 0.68, 95% CI 0.50-0.93). Laparoskopska resekcija uspjela je postići manju potrošnju analgetika, manje skale boli i kraću duljinu incizije (47). Međutim, one su ograničene kada je ležište tumora izrazito nisko ili se radi o očuvanju sfinterske funkcije. Rizik leži u tome što se lako može ostaviti pozitivan CRM i tako riskirati ponovnu pojavu bolesti (44). Vrijedno je još spomenuti i ostale minimalno invazivne postupke, poput transanalne totalne mezorektalne ekscizije (taTME). Ona u suštini nije ništa novo, nego razrađena ideja tj. izvedba prijašnjih pokušaja minimalno invazivnih postupaka poput već spomenute transanalne endoskopske mikrokirurgije (TEM), transabdominalne i transanalne operacije (TATA) i “natural orifice transluminal endoscopic surgery” odnosno NOTES operacija (40,44,46,48).

“Watch and wait” strategija:

Napredkom metoda liječenja, s vremenom su se javile progresivnije ideje u tretiranju karcinoma rektuma od onih kirurških. Jedna od njih je tzv. “watch and wait” strategija (49). Naime, radi se o određenom broju pacijenata koji su bili podvrgnuti neoadjuvantnoj kemoradijacijskoj terapiji (CRT) u kojih je postignuta patološki odgovor sa zadovoljavajućom dugoročnom prognozom. To je dovelo propitkivanja među liječnicima i

pitanja mogu li se nisko položeni karcinomi rektuma tretirati kao skvamozni karcinomi analnog kanala; odnosno odmah atakirati karcinom s CRT-om, a kirurško liječenje je rezervirano za one pacijente u kojih nije postignuta remisija s istom terapijom. Javila se mogućnost rješavanja problema karcinoma rektuma bez resekcije, odnosno kirurškog interveniranja, što bi potencijalno moglo bolje sačuvati kvalitetu života i smanjiti funkcionalne poremećaje (kolostoma, postoperacijska bol, cijeljenje) (49).

4.6.2. Konzervativno liječenje

Neoadjuvantna kemoradijacija (NACR, CRT) postao je standardni način liječenja karcinoma rektuma u pacijenata s drugim i trećim stupnjom, odnosno onih s lokalno napredovalom bolešću. Ona služi kao saveznik kirurškom liječenju, točnije prednjem pristupu nisko položenih tumora, odnosno abdominoperinealnoj resekciji koje uključuju TME (3,50). Napredkom kemoterapeutika, načina isporučivanja doza i skupa s pravo pogodnim vremenskim trenutkom kirurške intervencije recidivi lokalno uznapredovalih karcinoma rektuma pali su s predhodnih 25% na 5-10%, što je uvelike poboljšalo prognozu bolesnika (51). U jednoj drugoj studiji Gijn i sur. pokazali su da je pojava lokalnih recidiva neoadjuvante terapije kombinirane s TME pala u odnosu same TME s 11% na 5% ukupno, i za treći stadij s 19% na 9% (52). Postavlja se pitanje koga točno tretirati tom terapijom, a koga ne. Pacijentima koji se mogu svrstati u prvu grupu osim kirurškog liječenja nebi trebalo dodavati ovaj način liječenja jer je postotak lokalnih recidiva malen, oko 3%, i korist od neoadjuvantnog liječenja također mala (potreban broj tretiranih kako bi se jedan recidiv izbjegao je 38). Jasna je korist u onih koji se mogu svrstati u treću grupu, no pitanje pacijenata druge grupe je i dalje otvoreno (52). Postoje jasni dokazi kako je neoadjuvantna terapija za pacijente bolja nego adjuvantna, neovisno u kojoj grupi pacijenata se radi, u toliko što su lokalni recidivi bolesti i opći toksični efekti same terapije manji (53). Obično se prije operacije, neoadjuvantno, koriste kemoterapeutici kao sredstva koja će povećati radiološko osjetljivost (radiosenzibilizatori). U tu svrhu se koriste 5-fluorouracil (5-FU), odnosno njegov prolijevak kapecitabin (39,54). U palijativne svrhe najčešće u uporabi su FOLFOX i FOLFIRI protokoli.

Također, valja napomenuti kako se kombinacija monoklonskih protutijela protiv vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) s kemoterapijom pokazala boljom u ishodima liječenja negoli kemoterapija bez njih. Najčešće

korišteni su bevacizumab (koji cilja VEGF-A), aflibercept (cilja VEGF-A, VEGF-B i placentalni faktor rasta). Među najčešće korištenima anti-EGFR terapeutičima su cetuximab ili panitumumab (38). Vrijedno je i spomenuti i agarozne makroperle, protuupalne lijekove i antibiotike kao moguće lijekove čija je zajednička meta karcinom rektuma.

5. RASPRAVA

Probir (Sreening)

Ovisno o čimbenicima rizika za nastanak karcinoma rektuma populaciju možemo podijeliti na tri grupe. Prva grupa su osobe prosječnog rizika u dobi većoj od 50 godina života. Oni imaju negativnu osobnu i obiteljsku anamnezu na karcinom rektuma (ili adenome), te negativnu anamnezu upalnih bolesti crijeva (IBD). Druga grupa su osobe s povišenim rizikom za karcinom rektuma, odnosno prisutni adenomi u najbližoj obitelji u dobi mlađoj od 60 godina ili u dvoje ili više rođaka bez obzira na dob. Treća grupa su osobe s visokim rizikom, odnosno obiteljska anamneza opterećena obiteljskom adenomatoznom polipozom (FAP), nasljednim nepolipoznim karcinomom kolona (HNPCC) ili upalnim bolestima crijeva (IBD). Za osobe prosječnog i povećanog rizika osnovna metoda probira je testiranje prikrivene krvi u stolici. Ovi testovi su jednostavni i jeftini, no znaju zavaravati odlikuju se velikim postotkom lažno pozitivnih i negativnih rezultata (6,55). Osobe povišenog rizika treba testirati na isti način s tim da testiranje počinje nakon navršene 40. godine života ili u dobi 10 godina mlađoj od najmlađeg slučaja razvoja bolesti u obitelji. Osobe s visokim rizikom (FAP, HNPCC i IBD) izlučene probirom populacije, posebno se dijagnosticiraju (gensko probiranje), prate i liječe ovisno o dijagnozi.

Jednostavna i jeftina metoda probira za otkrivanje karcinoma debelog crijeva, ali i većih polipa koji polagano krvare, je test na prikriveno, nevidljivo krvarenje. Danas služi kao metoda ranog otkrivanja u Nacionalnom programu za rano otkrivanje raka debelog crijeva. Najčešće se rabi Hemoccult II. Ako se testiranje izvodi tri dana, osjetljivost testa je veća. Zbog veće točnosti, tri dana prije izvođenja testa preporučuje se uzimanje hrane s vlaknatim tvarima, a zabranjuje se meso i uzimanje vitamina C. U osoba s pozitivnim testom trebalo bi dalje učiniti enzimsko-imunokemijsko testiranje te u slučaju pozitivnih testova pristupiti

kolonoskopiji. Postoji više testova, kao što su HemeSelect, HemocultSENSA, HemoQuant. Kod HemeSelect i HemoQuant testova nije potrebno prethodno izbjegavati meso, vitamina C i druge tvari.

Prevenција:

Primarna prevencija:

U primarnu prevenciju ubrajamo identifikaciju i eradikaciju etioloških čimbenika rizika koji uključuju: dijete, kontrolirani kalorijski unos hrane, upotrebu nesteroidnih protupalnih lijekova, hormonsku terapiju u žena, alkohol, pušenje i fizičku aktivnost. Epidemiološke studije su potvrdile da hrana s većom količinom vlakana djeluje protektivno. Neke vrste vlakana su djelotvornije od drugih, što se posebno odnosi na celulozu i mekinje. No, izgleda da učinak vlakana nije neovisan o unosu mesa. Pojava karcinoma debelog crijeva u direktnom je odnosu s unosom masnoće, što se posebno odnosi na masnoće životinjskog podrijetla. Međutim riblja ulja mogu imati protektivan učinak. Pušenje i konzumiranje alkohola dodatni su rizični čimbenici. Postoje podaci da konzumiranje većih količina alkohola udvostručuje rizik od nastanka bolesti. Primjena nadomjesne hormonske terapije u postmenopauzalnih žena smanjuje rizik od obolijevanja koji je prisutan još pet godina nakon prestanka uzimanja hormona (56).

Sekundarna prevencija:

Obzirom da je u većini slučajeva potrebno dulje vrijeme za razvitak karcinoma rektuma, i bolest je većinom izlječiva u ranim stadijima, rana detekcija i probir znatno mogu doprinijeti pozitivnim ishodima u liječenju ove bolesti. Nekoliko studija proučavalo je efikasnost i isplativost probira za karcinom kolona (57). Najčešće korišteni algoritmi bili su jednom, odnosno dvaput godišnji probir s testom na okultno krvarenje, sigmoidoskopija svakih 5 godina ili kolonoskopija svakih 10 godina. Najčešće za populaciju iznad 50 godina. Za skupine s visokim rizikom (bolesnici opterećeni s FAP, HNPCC ili IBD) koriste se posebni programi, koji najčešće uključuju rigoroznije kontrole i preporučljivo je da počnu u mlađoj dobi (prije 50. godine života) (58). Cilj sekundarne prevencije je utvrditi populaciju visokog rizika kako bi se mogle provesti mjere prevencije nastanka kolorektalnog karcinoma.

6. ZAHVALE

Htio bih se zahvaliti svome mentoru docentu Hrvoju Silovskom i cijeloj katedri na strpljenju i pomoći oko izrade ovog diplomskog rada. Također hvala mojim prijateljima na savjetima, a pogotovo Andrei bez čije pomoći ne bih mogao napisati ovaj rad. Hvala mojim roditeljima na beskonačnoj podršci, pomoći i strpljenju u mom obrazovanju.

7. LITERATURA

1. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Dieste AP, Cerrada E, Yoldi MJR. Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1).
2. Lewis R, Burden S. Colorectal cancer and nutrition. *Adv Nutr Diet Gastroenterol.* 2014;255–62.
3. Chetty R, McCarthy AJ. Neoadjuvant chemoradiation and rectal cancer. *J Clin Pathol.* 2019;72(2):97–101.
4. Raab HR. Die R1-Resektion beim Rektumkarzinom. *Chirurg.* 2017;88(9):771–6.
5. Jones O, Smeulders N, et al. Lateral ligaments of the rectum: an anatomical study. *Br J Surg.* 1999;86(4):487–9.
6. Papamichael D. Colorectal cancer. *ESMO Handb Cancer Sr Patient.* 2010;109–13.
7. Waldeyer A. Waldeyer - Anatomie des Menschen. 19th total. Anderhuber F, Pera F, editors. Berlin: De Gruyter; 2012. 1176 p.
8. Kiyomatsu T, Ishihara S, Murono K, Otani K, Yasuda K, Nishikawa T, et al. Anatomy of the middle rectal artery: a review of the historical literature. *Surg Today.* 2017;47(1):14–9.
9. Steward J, Rankin F. Blood supply of the large intestine. *Arch Surg.* 1933;26:843–91.
10. Shafik A, Mostafa H. Study of the arterial pattern of the rectum and its clinical application. *Acta Anat.* 1996;157(1):80–6.
11. Ayoub S. Arterial supply to the human rectum. *Acta Anat.* 1978;100(3):317–27.
12. Takano S, Sands DR. Influence of body posture on defecation: a prospective study of “The Thinker” position. *Tech Coloproctol.* 2016;20(2):117–21.
13. Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B. *Duale Reihe - Chirurgie.* Georg Thieme Verlag; 2003. 1543 p.
14. McGuire S. *World Cancer Report 2014.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr.* 2016;7(2):418–9.

15. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Regist za rak. Bilten br(39).
16. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:639–45.
17. Liang P, Chen T, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124:2406–15.
18. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22:1958–72.
19. Chan D, Lau R, Aune D. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011;6.
20. Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(e53916).
21. Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:863–76.
22. Martinez-Useros J, Garcia-Foncillas J. Obesity and colorectal cancer: Molecular features of adipose tissue. *J Transl Med*. 2016;14, 16.
23. Vleugels JLA, Van Lanschot MCJ, Dekker E. Colorectal cancer screening by colonoscopy: Putting it into perspective. *Dig Endosc*. 2016;28(3):250–9.
24. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61:759–767.
25. Aigner F, Lorenz A, Öfner D, Pratschke J. Assessment of individualized treatment of rectal carcinoma. *Chirurg*. 2019;90(4):279–86.
26. Sopik V, Phelan C, Cybulski C, Narod SA. BRCA1 and BRCA2 mutations and the risk for colorectal cancer. *Clin Genet*. 2015;87(5):411–8.
27. Burn J, Mathers J, Bishop D. Genetics, inheritance and strategies for prevention in populations at high risk of colorectal cancer (CRC). *Recent Results Cancer Res*. 2013;191:157–83.
28. Roy H, Lynch HT. Diagnosing Lynch syndrome: is the answer in the mouth? *Gut*. 2003;52:1665–67.
29. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1999;94(10):3039–45.
30. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, Katelaris PH, Irwig L. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2011;11.
31. Deeks J, Altman D. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ*. 2004;329(7458):168–9.
32. Soares-Weiser K, Burch J, St John J, Smith S, Westwood M. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: A systematic review. *York Cent Rev Dissem*. 2007;
33. Arnaud J, Bergamaschi R, Schloegel M. Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg*. 1989;157:299–302.
34. Park S, Lee J, SS L, Al. E. CT colonography for detection and characterisation of synchronous proximal colonic lesions in patients with stenosing colorectal cancer. *Gut*. 2012;61:1716–22.
35. Puli S, Bechtold M, Reddy J, Choudhary A, Antillon M. Can endoscopic ultrasound predict early rectal cancers that can be resected endoscopically? A meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1221–9.

36. Ruers T, Wiering B, van der Sijp J, Al E. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18) F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med*. 2009;50:1036–41.
37. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 7th edn. New York Wiley-Blackwell. 2009;(7th edn).
38. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;5:1–9.
39. Grass F, Mathis K. Novelities in treatment of locally advanced rectal cancer. *F1000Research*. 2018;7(0):1868.
40. Wells KO, Peters WR. Minimally Invasive Surgery for Locally Advanced Rectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2019;28(2):297–308. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2018.11.005>
41. Hunter C, Brown G. Pre-operative staging of rectal cancer: a review of imaging techniques. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(9):1011–25.
42. MacFarlane J, RD R, RJ H. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993;341(8843):457–60.
43. Heald R, Husband E, Ryall R. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982;69(10):613–6.
44. Ma B, Gao P, Song Y, Zhang C, Zhang C, Wang L, et al. Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis of oncological and perioperative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal excision. *BMC Cancer* [Internet]. 2016;16(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2428-5>
45. Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimot H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16964–75.
46. Chen K, Cao G, Chen B, Wang M, Xu X, Cai W, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: A meta-analysis of classic randomized controlled trials and high-quality Nonrandomized Studies in the last 5 years. *Int J Surg* [Internet]. 2017;39(2017):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijso.2016.12.123>
47. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, Al E. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;58(4).
48. Wells KO, Peters WR. Minimally Invasive Surgery for Locally Advanced Rectal Cancer [Internet]. Vol. 28, *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2019 [cited 2019 Apr 30]. p. 297–308. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1055320718307063>
49. Hawkins AT, Hunt SR. Watch and Wait: Is Surgery Always Necessary for Rectal Cancer? *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(5).
50. Franke A, Parekh H, Starr J, Al E. Total neoadjuvant therapy: a shifting paradigm in locally advanced rectal cancer management. *Clin Color Cancer*. 2018;17:1–12.
51. Gollins S, Sebag-Montefiore D. Neoadjuvant treatment strategies for locally advanced rectal cancer. *Clin Oncol*. 2016;28:146–51.
52. van Gijn W, Marijnen C, Nagtegaal I, Al E. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:575–82.
53. Sauer R, Liersch T, S M, Al E. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30:1926–33.

54. Hofheinz R, Wenz F, Post S, Al. E. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):579–88.
55. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1541–49.
56. GRODSTEIN F, MARTINEZ M, PLATZ E. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Med.* 1998;128:705–12.
57. Lansdorp-Vogelaar, I Knudsen A, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev.* 2011;33:88–100.
58. Levin T, Jamieson L, Burley D, Reyes J, Oehrli M, Caldwell C. Organized colorectal cancer screening in integrated health care systems. *Epidemiol Rev.* 2011;33:101–10.

8. ŽIVOTOPIS

OBRAZOVANJE:

2001.-2009. Osnovna škola Josipa Zorića, Dugo Selo

2009.-2013. V. gimnazija, Zagreb

2013.-2019. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI:

2014.-2019. Demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju

2018.-2019. Demonstrator na Katedri za kirurgiju

2016.-2019. Vodstvo Studenstke sekcija za kirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu

NAGRADE:

Dekanova nagrada za rad Studenstke sekcije za kirurgiju u ak. god. 2017./2018.

POTVRDE:

Potvrda o znanju njemačkog jezika "B2" razine, Goethe Institut Munchen 2017.

