

Obiteljski rizik kolorektalnog karcinoma

Ćorić, Carla

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:650840>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-04**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Carla Ćorić

Obiteljski rizik kolorektalnog karcinoma

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

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 2019./2020.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

CRC (engl. *colorectal cancer*) - kolorektalni karcinom

FAP (engl. *familial adenomatous polyposis*) - familijarna adenomatozna polipoza

AFAP (engl. *attenuated familial adenomatous polyposis*) - atenuirana familijarna adenomatozna polipoza

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

IHC (engl. *immunohistochemistry*) - imunohistokemijska analiza

JPS - juvenilni polipozni sindrom

PJS - Peutz-Jeghersov sindrom

MAP (engl. *MUTYH associated polyposis*) - MUTYH povezana polipoza

MMR (engl. *mismatch repair genes*) - geni za popravak krivo sparenih baza

MSI (engl. *microsatellite instability*) - mikrosatelitna nestabilnost

PPAP (engl. *polzmerase proofreading associated polyposis*)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija	1
1.2. Etiologija	1
1.3. Klinička slika.....	3
1.4. Screening.....	3
1.5. Dijagnostika	4
2. LYNCH SINDROM	5
2.1. Dijagnoza.....	7
2.2. Praćenje i prevencija	10
3. ADENOMATOZNI POLIPOZNI SINDROMI.....	12
3.1. Obiteljska adenomatozna polipoza (FAP).....	12
3.1.1. Praćenje i prevencija	13
3.2. MUTYH povezana polipoza (MAP).....	14
3.3. PPAP (<i>Polimerase proofreading associated polyposis</i>).....	14
4. NEADENOMATOZNE POLIPOZE.....	16
4.1. Juvenilni polipozni sindrom (JPS)	16
4.2. Peutz-Jeghers sindrom (PJS)	16
4.3. Cowden sindrom	17
5. FAMILIJARNI CRC.....	18
6. ODREĐIVANJE STADIJA BOLESTI.....	20
7. LIJEČENJE.....	21
7.1. Kirurško liječenje.....	21
7.2. Kemoterapija i terapija zračenjem.....	22
8. ZAKLJUČAK.....	23
9. ZAHVALE	24
10. LITERATURA	25
11. ŽIVOTOPIS.....	31

SAŽETAK

Naslov rada: Obiteljski rizik kolorektalnog karcinoma

Autor: Carla Ćorić

Kolorektalni karcinom (CRC) treći je po učestalosti, dok je drugi po smrtnosti u svijetu. Učestaliji je u razvijenim zemljama. Najčešće se pojavljuje sporadično, no studije pokazuju da postoji obiteljska sklonost u 30% slučajeva. U samo 3-6% slučajeva nađen je točan uzrok identifikacijom mutacija APC gena, MUTYH gena i *mismatch repair* gena (engl. *mismatch repair genes*, MMR). Najučestaliji, prema redoslijedu zastupljenosti, su Lynch sindrom i obiteljska adenomatozna polipoza (FAP) te rjeđi oblici kao što su MUTYH povezana polipoza, juvenilna polipoza, Peutz-Jeghersov sindrom itd. Najčešće povezane mutacije gena, u Lynch sindromu, su MLH1, MSH2, MSH6 te PMS2. Lynch sindrom je uzrok 2-4% karcinoma, zbog čega je najučestaliji oblik nasljednih kolorektalnih karcinoma.

Karcinom se razvija u ranijoj životnoj dobi, negoli je to slučaj sa sporadičnim oblicima, a medijan dobi iznosi 45 godina. FAP je drugi najčešći CRC sindrom i čini oko 1% slučajeva CRC-a, a prepoznatljiv je zbog multiplih polipoznih promjena kolona. FAP je povezan s mutacijom APC gena. Iako je FAP povezan s autosomno dominantnim nasljeđivanjem, prosječno 30% oboljelih nema pozitivnu obiteljsku anamnezu te se bolest stoga povezuje s *de novo* mutacijama.

Svi nasljedni oblici povezani su s ranijom pojavom CRC-a te je važno obiteljske srodnike oboljelih pratiti kako bi se bolest pravovremeno otkrila i uspješno liječila. U nasljednih oblika moguće je učiniti profilaktičku kolektomiju. Terapija aspirinom pokazala se uspješnom u prevenciji razvoja CRC-a u oboljelih od Lynch sindroma.

KLJUČNE RIJEČI: kolorektalni karcinom, Lynch sindrom, FAP

SUMMARY

Title: Family risk of colorectal cancer

Author: Carla Ćorić

Colorectal cancer is the third most common cancer and the second most common cause of death. The incidence is higher in developed countries. Most common cases of CRC are sporadic, while 30% has family history. Only 3-6% of all cases are associated with genetic syndromes attributable to mutations of APC gene, MUTYH gene and mismatch repair genes (MMR). The most common are Lynch syndrome and Familial adenomatous polyposis (FAP), while MUTYH associated polyposis, juvenile polyposis and Peutz-Jeghers syndrome are uncommon cases.

Mutations, in Lynch syndrome, include MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2. Lynch syndrome causes 2-4% of all CRC cases and is the most common of all family associated CRC. Carcinoma develops in younger age, than it is the case in sporadic forms and the median age at diagnosis is 45 years. FAP is the second most common CRC syndrome and makes approximately 1% of cases. It usually presents with development of multiple adenomas and is associated with the APC gene mutation. FAP is autosomal dominantly inherited disease, but 30% of cases do not have a positive family history and are associated with *de novo* mutations.

Inherited forms are connected with earlier disease development and it is important to screen for other family members in order to achieve better treatment outcome. It is possible to do prophylactic colectomy in inherited individuals. Treatment with aspirine is efficient in preventing the development of CRC in individuals with Lynch syndrome.

KEY WORDS: Colorectal carcinoma, Lynch syndrome, FAP

1. UVOD

1.1. Epidemiologija

Procjenjuje se da je incidencija kolorektalnog karcinoma u 2018. godini iznosila 1.8 milijuna, dok je smrtnost iznosila 811 000. Kolorektalni karcinom (engl. *colorectal cancer*, CRC) treći je po učestalosti, dok je drugi po smrtnosti u svijetu. CRC je učestaliji u razvijenim zemljama. Najveće stope incidencije nađene su u nekim dijelovima Europe, Australije, Sjeverne Amerike i Istočne Azije, dok su Mađarska i Norveška zemlje s najvećom pojavnosti u oba spola (1).

Prema podacima iz 2016. godine, u Hrvatskoj je bilo zabilježeno ukupno 23 650 novootkrivenih slučajeva zloćudnih bolesti. Te godine, rak debelog crijeva i rektuma prema incidenciji nalazio se na 3. mjestu u muškaraca i na 2. mjestu u žena. Ukupan broj novooboljelih iznosio je 2 040 u muškaraca te 1 535 žena (sveukupno 3 575 osoba). Udio kolorektalnog karcinoma u ukupnom broju novotvorina te godine iznosio je 15,1% (2).

Rizik razvoja kolorektalnog karcinoma raste s dobi te se smatra da se povećana incidencija zapaža radi produljenja životnog vijeka populacije. Prehrambene navike, adipozitet i način života smatraju se čimbenicima odgovornim za porast incidencije u razvijenim zemljama. Međutim, učestalost smrtnosti u razvijenim zemljama je znatno smanjena zbog pravovremenog otkrivanja karcinoma debelog crijeva i naprednijih tehnika liječenja (3,4).

1.2. Etiologija

Iako se većina kolorektalnih karcinoma pojavljuje sporadično, studije na blizancima pokazuju da 30% oboljelih od karcinoma ima i obiteljsku sklonost.

Međutim, u samo 3-6% slučajeva je nađen točan uzrok identifikacijom mutacija APC gena, MUTYH gena i *mismatch repair* gena (MMR) (5).

Rizični faktori uključuju dob, muški spol, ranije polipe kolona ili raniji karcinom kolona kao i okolišne čimbenike: crveno meso, prehrana bogata mastima, pretilost, šećerna bolest, pušenje, konzumacija alkohola (6,7). Upalne bolesti crijeva, ulcerozni kolitis i Chronova bolest, čine oko dvije trećine incidencije, a rizik se povećava s duljinom trajanja bolesti i razmjerima upalnih promjena (6). Studije pokazuju da kolorektalni karcinom nastaje kao posljedica složenih interakcija između genetskih i okolišnih čimbenika te se stoga razlikuju nasljedni i sporadični oblici (6,8). Nasljedni oblici, prema učestalosti, uključuju Lynch sindrom, poznat i kao nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (engl. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC), koji se javlja u 1 na 300 osoba oboljelih od karcinoma. Zatim, obiteljska adenomatozna polipoza (engl. *familial adenomatous polyposis*, FAP) koja se javlja u 1 na 7000 osoba. Drugi, rjeđi, polipoidni oblici uključuju juvenilni polipozni sindrom, Cowdenov sindrom te Peutz-Jeghersov sindrom. Svi obiteljski povezani slučajevi kolorektalnog karcinoma čine 6% svih slučajeva, 3% su oboljeli od Lynch sindroma, 2% oboljelih od FAP i 1% čine svi ostali sindromi (6).

Rizici za obiteljski kolorektalni karcinom usko su povezani s godinama i značajno su veći u osoba s opterećenom obiteljskom anamnezom. Epidemiološke studije pokazuju da postojanje CRC-a u rođaka u prvom koljenu povećava životni rizik oboljenja za 1.6 do 8 puta. Postoje i dokazi da je obiteljski rizik veći u srodnika s karcinomom kolona nego s karcinomom rektuma, što podupire ideju da ove dvije bolesti imaju različitu etiologiju (8).

Postoje dvije vrste nasljednih kolorektalnih karcinoma prema predominantnoj lokalizaciji karcinoma: proksimalno i distalno. Karcinomi u proksimalnom kolonu češće imaju diploidnu DNA, posjeduju mikrosatelitnu nestabilnost, nose mutacije MMR gena i ponašaju se manje agresivno. Kolorektalni karcinomi koji se razvijaju u distalnom kolonu imaju aneuploidnu DNA, nose mutacije APC, p53 i K-ras gena te su agresivniji. FAP i većina slučajeva sporadičnih karcinoma pripadaju vrsti distalnih, dok HNPCC predstavlja drugu, odnosno proksimalnu vrstu (9,10).

1.3. Klinička slika

Simptomi se u većine javljaju kod lokalno uznapredovale bolesti, a očituju se promjenama u pražnjenju crijeva, boli, krvi, sluzi u stolici, kao i promjenama apetita i gubitkom tjelesne težine. Tumori proksimalnih dijelova su češće asimptomatski i za razliku od distalnijih karcinoma rijetko daju simptome promjena u frekvenciji i konzistenciji stolice, a češće su praćeni simptomima opstrukcije crijeva (ileus) ili anemijom. Uznapredovala bolest dovodi do kaheksije, slabosti i umora. Krv u stolici može biti vidljiva ili u tragovima. Svaku osobu sa krvi u stolici treba slati na daljnju gastroenterološku obradu (11,12).

1.4. Screening

Otkriće predisponirajućih gena za razvoj nasljednih oblika kolorektalnog karcinoma dovela je do revolucije u ranoj dijagnostici kolorektalnog karcinoma, što je posljedično dovelo do porasta incidencije, ali i smanjenja smrtnosti jer se karcinom otkriva u ranijim stadijima bolesti. Otkriveno je nekoliko gena koji predisponiraju nastanak kolorektalnog karcinoma. Rizik za razvoj karcinoma u muškarca s jednom takvom mutacijom je prosječno 80%, dok je kod žena taj rizik manji. U Lynch sindromu razvoj endometrijskog karcinoma i karcinoma jajnika je veći nego u ostalih.

Dakle, testiranje unutar obitelji oboljelih od karcinoma kolona može značajno reducirati smrtnost (13,14).

1.5. Dijagnostika

Ukoliko se detaljnom gastroenterološkom anamnezom i fizikalnim pregledom, uz digitorektalni pregled, utvrdi sumnja na postojanje kolorektalnog karcinoma, potrebno je kolonoskopijom i biopsijom lezije dobiti potvrdu dijagnoze. Metode izbora za karcinom smješten u rektumu su rektoskopija i sigmoidoskopija. Ove metode omogućuju određivanje veličine i proširenosti lezije, kao i direktnu biopsiju ciljanog tkiva. Irigografija s dvostrukim kontrastom i kolonoskopija se primjenjuju u dijagnostici karcinoma kolona. Pri procjeni prodora tumora u crijevnu stijenku i regionalne limfne čvorove koriste se transrektalni UZV, CT u slučaju anorektalnih karcinoma, odnosno MR u slučaju karcinoma kolona (11,14,15).

Za određivanje stadija bolesti nužno je učiniti CT abdomena te RTG ili CT toraksa. Ovisno o stadiju bolesti odlučuje se o daljnjem liječenju bolesnika. U metastatskoj bolesti ordinira se i PET/CT u cilju utvrđivanja proširenosti i resektabilnosti bolesti. Prije liječenja treba odrediti tumorske biljege CEA i CA19-9 u krvi jer se preko njihove koncentracije može pratiti ishod liječenja (11,15).

2. LYNCH SINDROM

Nasljedni nepolipozni karcinom kolona (HNPCC), odnosno Lynch sindrom, je nasljedni autosomno dominantni poremećaj. Uzrok je 2-4% karcinoma, zbog čega je najučestaliji oblik nasljednih kolorektalnih karcinoma (9,10). Osnova ovog sindroma su mutacije popravljivačkih enzima DNA (MMR). Ovakve mutacije dovode se u svezu s povećanom incidencijom raka debelog crijeva, ali i nekih drugih karcinoma od kojih su najučestaliji karcinom endometrija i jajnika. Uz to se javljaju karcinom želuca, gušterače, hepatobilijarnog sustava, mozga te gornjeg mokraćnog sustava. Pronađen je statistički značajno smanjen rizik pojave karcinoma pluća, međutim, nisu pronađeni uzroci takve pojave (9,16,17).

Karcinom se razvija u ranijoj životnoj dobi, negoli je to slučaj sa sporadičnim oblicima, a medijan dobi iznosi 45 godina. Predilekcijsko mjesto razvoja karcinoma je desni kolon, a 70% se javlja proksimalno od flexure lienalis (9). Obilježje ovog sindroma je brža progresija u sekvenci adenom-karcinom te se karcinom od adenoma razvije za približno 2 do 3 godine u usporedbi s općom populacijom gdje proces karcinogeneze traje 8 do 10 godina (5,18). Povećana je pojavnost sinkronih kolorektalnih karcinoma (multipli CRC koji se javljaju unutar 6 mjeseci nakon kirurške resekcije) i metakronih kolorektalnih karcinoma (CRC koji se javlja nakon 6 mjeseci od kirurškog liječenja) (9).

Tumori u Lynchovom sindromu su histološki češće slabije diferencirani, imaju više mukoidnih stanica i stanica tipa prstena pečatnjaka, slične reakcije Chronovoj bolesti (limfoidni noduli s germinalnim centrima locirani na periferiji infiltrirajućeg karcinoma) i prisutnost infiltrativnih limfocita unutar tumora u usporedbi sa sporadičnim karcinomom (9).

Rizik za razvoj CRC-a tijekom života, prema prediktivnim podacima, iznosi 50% do 80%. Ipak, karcinom se javlja u mnogo manjem broju slučajeva u visokorizičnim obiteljima što pokazuju brojne studije kao i registri za sindromske karcinome. Kao što je ranije spomenuto, HNPCC se povezuje sa mutacijama gena enzima odgovornih za popravak krivo sparenih baza DNA. Najčešće povezane mutacije gena su MLH1, MSH2, MSH6 te PMS2. Prema registrima, osobe s mutacijama gena MLH1 i MSH2 imaju najveći rizik za razvoj karcinoma povezanog sa Lynch sindromom (19–21).

Mutacije u genima MLH1 i MSH2 odgovorne su za otprilike 70% slučajeva karcinoma povezanog s Lynch sindromom, mutacije MSH6 za 14%, a mutacije PMS2 za 15% slučajeva (19). Prema nekim studijama mutacije gene MLH1 i MSH2 čine 90% (9). Nedavno je opisan još jedan gen koji se dovodi u svezu s nastankom Lynch sindroma. Nasljedna mutacija (engl. *germline*) EPCAM gena, gdje dolazi do delecije u adhezijskoj molekuli epitelnih stanica, dovodi do fuzijske transkripcije EPCAM-MSH2 i posljedično smanjene ekspresije MSH2. Procjenjuje se da je ovakva mutacija odgovorna za samo 1 do 3% slučajeva Lynch sindroma (16,22,23). Obilježje tumora u HNPCC je mikrosatelitna nestabilnost. Mikrosateliti su genomske regije u kojim se kratke sekvence DNA ili nukleotidi ponavljaju. U ljudskom genomu postoje na stotine, tisuće mikrosatelita. Tijekom replikacije DNA, mutacije mikrosatelita se događaju zbog pogrešnog poretka ponavljajućih sekvenci što rezultira kontrakcijom ili elongacijom, odnosno nestabilnosti. Ove abnormalnosti se najčešće popravljaju djelovanjem MMR proteina, međutim, popravak DNA je nedjelotvoran u tumora s nedostatkom tih proteina. Stoga, mikrosatelitna nestabilnost služi kao odličan marker u deficijencijama MMR-a (10,20,24,25).

2.1. Dijagnoza

Rano prepoznavanje i dijagnoza Lynch sindroma važni su u prevenciji karcinoma, kao i uspješnijem liječenju. Iako veliki broj bolesnika dijagnosticiranih s karcinomom kolona ima pozitivnu obiteljsku anamnezu, ipak većina nema nijedan poznati sindrom kolorektalnog karcinoma. Važno je učiniti detaljnu procjenu obiteljskog stabla te dobiti informacije i o drugim povezanim tumorima, ne samo o polipima i kolorektalnim karcinomima (26).

U svrhu lakšeg sortiranja podataka osmišljeni su modeli prediktivnosti bolesti. Najvažniji, među tim modelima, su: PREMM, MMRpro i MMRpredict. Analizom osobne i obiteljske anamneze ovi modeli govore o mogućoj vjerojatnosti da je određena osoba nositelj mutacija MLH1, MSH2 i MSH6 gena. Osim za karcinom kolona ovi modeli primjenjivi su i u karcinomu endometrija (19).

Sumnja na Lynch sindrom postavlja se ako u obiteljskoj anamnezi koja uključuje rođake u prvom, drugom i trećem koljenu ne postoje podaci o osobama koji su u anamnezi imali više od pet polipa, ako postoje drugi tumori povezani sa ovim sindromom ili je utvrđeno autosomno dominantno nasljeđivanje. Klinička dijagnoza Lynch sindroma se postavlja na temelju Amsterdamskih kriterija. Ovi kriteriji su razvijeni u svrhu identifikacije svih obitelji sa Lynch sindromom i korišteni su u znanstvene svrhe za identifikaciju gena koji uzrokuju Lynch sindrom, dok geni još uvijek nisu bili poznati. Ako obitelj ne ispunjava ove kriterije, još uvijek može postojati mutacija MMR gena. Stoga, predloženi su i revidirani Bethesda kriteriji u svrhu identifikacije obitelji u kojih je indicirana daljnja analiza Lynch sindroma. Ako osoba ne ispunjava Bethesda kriterije, ne znači da nije nužno genetsko testiranje jer još uvijek mogu postojati drugi nasljedni uzroci karcinoma u obitelji. U

međuvremenu je ICG (International Collaborative Group) predložio modifikaciju Amsterdamskih kriterija i nazvani su Amsterdamski kriteriji II (27–29).

Obitelji koja ispunjava Bethesda kriterije indicirana je pretraga tumorskog tkiva. Analizom mikrosatelitne nestabilnosti (engl. *microsatellite instability*, MSI) i imunohistokemijskim (engl. *immunohistochemistry*, IHC) analizama, kao prescreening testova tumorskog tkiva, selekcioniramo osobe podobne za DNA analizu mutacija u krvi. IHC koristi 4 protutijela, specifična za MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 proteine, za evauaciju tumora s deficijencijom MMR gena. Osjetljivost IHC-a je usporediva s osjetljivošću MSI testova, međutim, IHC ima prednost u detekciji specifičnih nasljednih gena (26,30). MSI testovi detektiraju poremećaj u MMR sustavu preko seta markera: D2S123, D5S346, D17S250, BAT25 i BAT26. Preporučuje se testiranje i BAT40 markera jer povećava osjetljivost testa. Tumori izražavaju visok MSI ako najmanje 30% markera pokazuje nestabilnost, nizak MSI ako je manje od 30% i MS stabilni ako nijedan od markera ne pokazuje nestabilnost. MSI-H fenotip se nalazi u 85% do 92% CRC-a povezanih s HNPCC-om. MSI testiranje ima osjetljivost od 93% u detekciji MMR deficijencije u nositelja patogenih MMR mutacija (26,31,32).

U onih koji ispunjavaju Amsterdamske kriterije vjerojatnost otkrivanja mutacija MMR gena, MSH2, MLH1, MSH6, je 50% do 92%. Stoga je IHC testiranje prvi korak u dijagnostici jer direktno pokazuje koji je gen potrebno prvo testirati. Važno je pravilno donijeti odluku o tome kojeg pacijenta treba testirati o čemu je ranije bilo govora. Uspješnost DNA testiranja je tri puta veća kad se testira osoba koja je razvila, s Lynchom povezan, karcinom prije 50. godine nego u starijih. Ako IHC testiranje pokaže sva četiri gena pozitivna, sljedeći korak u dijagnostici je MSI testiranje. U

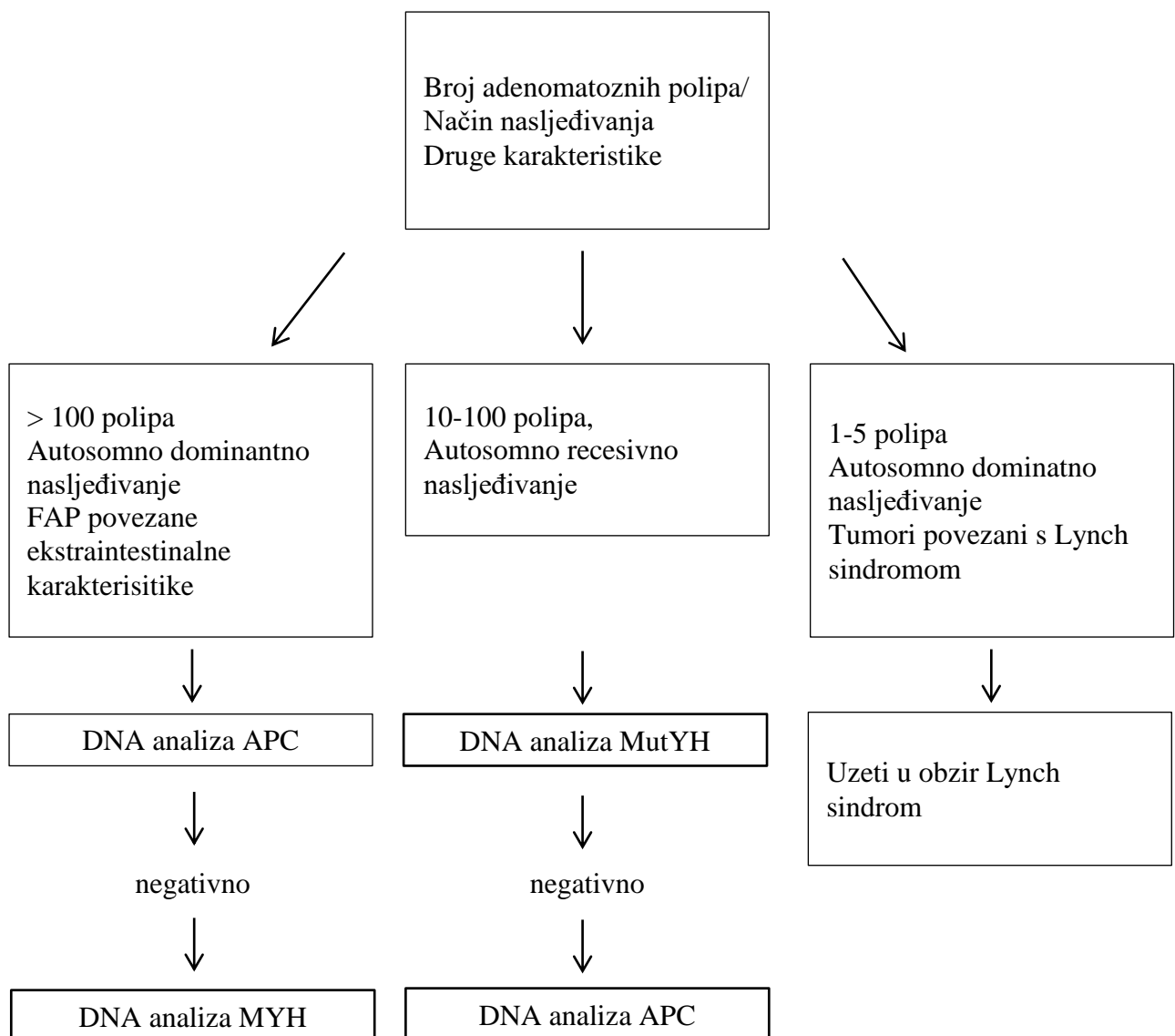
obitelji s multiplim karcinomima, koji ne ispunjavaju Amsterdamske kriterije, pronalaze se mutacije u 30% njih, većinom mutacije MSH6 gena. MSI testiranje daje općenite podatke o gubitku MMR funkcije uključujući promjene drugih MMR gena izuzev već poznatih. Ovakvi podaci upućuju na to da postoje brojni dosad ne istraženi geni uključeni u proces nastanka nasljednog kolorektalnog karcinoma (24,31,32).

Tablica 1. Procjena rizika CRCa i raka endometrija prema Hendriks et al (26).

MMR geni	Kumulativni rizik od CRC (70 godina)	Medijan dobi u vrijeme postavljanja dijagnoze	Kumulativni rizik od raka endometrija (70 godina)	Medijan dobi u vrijeme postavljanja dijagnoze
MLH 1, muško	65%	43 godine		
MLH1, žensko	53%	43 godine	27%	48 godina
MSH2, muško	63%	44 godine		
MSH2, žensko	68%	44 godine	40%	49 godina
MSH6, muško	69%	55 godina		
MSH6, žensko	30%	57 godina	71%	54 godine

2.2. Praćenje i prevencija

Budući da se adenomi smatraju prekursorima CRC-a, smjernice preporučuju kolonoskopsko praćenje u obitelji s Lynch sindromom. Prema studiji iz Finske praćenje pacijenata dovelo je do pada incidencije za 63% i pada mortaliteta za 65,6% (18,19). Druge studije također pokazuju konzistentno opadanje mortaliteta povezanog s CRC, dok neke pokazuju i potpunu prevenciju CRC-a tijekom praćenja. Preporučeno je prvu kolonoskopiju napraviti u razdoblju između 20. i 25. godine jer istraživanja pokazuju da je rizik od CRC-a prije 25. godine jako nizak. Trenutne smjernice preporučuju raditi kontrolne kolonoskopije u razmaku od jedne do dvije godine. Ekstraintestinalni screening, poglavito endometrija i ovarija je indiciran u pacijenata oboljelih od Lynch sindroma. Projekt prevencije raka 2 (CAPP2) pokazuje da dugotrajna upotreba aspirina 600mg na dan može smanjiti incidenciju CRC-a za 63% u oboljelih od Lynch sindroma (18,19,26,33).



Slika 1. Prikazan je algoritam diferencijalne dijagnoze nasljednog kolorektalnog karcinoma prema Hendriks et al (26).

3. ADENOMATOZNI POLIPOZNI SINDROMI

3.1. Obiteljska adenomatozna polipoza (FAP)

FAP je drugi najčešći CRC sindrom i čini oko 1% slučajeva CRC-a. Najlakše je prepoznatljiv unutar skupine sindroma što je utemeljeno na klasičnom polipoznom fenotipu od 100 do 1000 kolorektalnih adenoma. Multipli adenomi kolona javljaju se u ranoj prepubertetskoj dobi s proliferacijom duž kolona i malignom alteracijom do 40., odnosno 50. godine (18,19,26,33). Prouzrokovan je nasljednom mutacijom APC gena, tumor supresorskog gena uključenog u WNT signalni put. Somatske mutacije u APC genima nađene su u 80% sporadičnih ne-hipermutiranih CRC-a i predstavljaju prvi korak u razvoju kolorektalnih neoplazmi koje progrediraju na osnovi kromosomske nestabilnosti. Osobe s nasljednom mutacijom APC gena najčešće razvijaju oko 100 polipa do 2. ili 3. desetljeća života (9,19,34). Međutim, postoje i značajne razlike u fenotipima povezanim s APC mutacijama pa neki pojedinci razviju atenuirani oblik s manje polipa (engl. *attenuated familial adenomatous polyposis*, AFAP), a polipi (10 do 100) se većinom pojavljuju u proksimalnom kolonu. AFAP se razvija u starijoj životnoj dobi (prosječno 55 godina) u usporedbi s klasičnim FAP-om (39 godina). Prema tome genetsko testiranje za polipozne sindrome se preporučuje u osoba s više od 20 kolorektalnih polipa (9,34).

Iako je FAP povezan s autosomno dominantnim nasljeđivanjem, prosječno 30% oboljelih nema pozitivnu obiteljsku anamnezu te se bolest stoga povezuje s de novo mutacijama. Rizik za razvoj CRC-a je veći od 90% za osobe s klasičnom polipozom. U onih sa velikim polipima, koji nisu podobni za endoskopsko uklanjanje najbolje je pristupiti kirurškoj kolektomiji. Osim povećanog rizika za CRC, nositelji mutacije APC gena imaju povećan rizik za razvoj karcinoma gornjeg intestinalnog trakta te

adenokarcinoma duodenuma i ampule koji predstavljaju drugi vodeći uzrok smrtnosti. Nositelji APC mutacija također imaju povećanu učestalost ekstraintestinalnih manifestacija što uključuje dezmoidne tumore, papilarne tumore štitnjače i difuzne želučane polipoze. Dezmoidi su najčešće inducirani operativnim zahvatom stoga bi profilaktička kolektomija trebala biti odgođena dok ne postoji dovoljno siguran način za njihovo uklanjanje (9,35).

3.1.1. Praćenje i prevencija

Osobe s mutacijom APC gena ili oni koji imaju prve rođake s FAP-om spadaju u visokorizičnu skupinu i u njih je potrebno fleksibilnu sigmoidoskopiju učiniti do 10. odnosno najkasnije 12. godine (33). Pacijentima s polipima kolona ili verificiranom APC mutacijom ili oboje, potrebno je endoskopsko praćenje jednom godišnje. Međutim, kako bolest progredira, što je najčešće u kasnoj tinejdžerskoj dobi i ranoj adolescentskoj dobi, endoskopska polipektomija više nije dovoljna zbog prevelikog broja polipa te je stoga potrebno učiniti profilaktičku subtotalnu kolektomiju. Nakon operacije preporučuje se endoskopija ostatnog rektuma jednom godišnje (9,19,33). Endoskopija gornjeg inestinalnog trakta zbog povećanog rizika razvoja želučanog karcinoma je također nužna. Želučani karcinomi su rijetki u bijele rase, ali se češće javljaju u Koreji i Japanu. U osoba s adenomatoznim promjenama duodenuma, zbog povećanog rizika od razvoja periampularnih karcinoma, može se koristiti kemoprevencija. Kirurška resekcija, Whippleova duodenektomija, može biti nužna u osoba s visokogradusnim displazijama ili karcinomom (9,18,35).

Kod pacijenata s FAP-om koji su liječeni s celekoksibom (400mg x 2 dnevno, 6 mjeseci), selektivni inhibitor ciklooksigenaze 2, nađena je redukcija broja polipa od 28%. Međutim, uočen je povrat bolesti nakon što bi pacijent uzimao nesteroidne

protuupalne lijekove (NSAID). Rađene su studije na još nekim lijekovima, ali nijedan način kemoprevencije nije polučio adekvatne dugotrajne terapijske rezultate (36).

3.2. MUTYH povezana polipoza (MAP)

MUTYH povezana polipoza (engl. *MUTYH associated polyposis*, MAP) je karakteriziran autosomno recesivno nasljeđenom polipozom. Najčešće se dijagnosticira između 40. i 60. godine, a medijan dobi je 45 godina. Karakteriziran je povećanom učestalosti razvoja CRC-a, polipa-adenoma u gornjem i donjem gastrointestinalnom sustavu (33,37). Ovaj sindrom se može manifestirati šarolikim fenotipima od klasične polipozne adenomatoze do CRC-a u odsutnosti dodatnih polipa. MAP je uzrokovan bialelnim nasljednim promjenama MUTYH-a, gena uključenog u ekscizijski popravak baza DNA. Procijenjen rizik za nastanak CRC-a u osoba s bialelnim mutacijama je 80%. Pojedinci s monoalelnim mutacijama ne razvijaju kolorektalnu polipozu iako heterozigoti imaju 2 puta veći rizik nastanka CRC-a u usporedbi s općom populacijom (33).

3.3. PPAP (*Polimerase proofreading associated polyposis*)

PPAP (engl. *polzmerase proofreading associated polyposis*, PPAP) je povezana s nasljednim mutacijama POLE i POLD1 koji su nedavno identificirani u osoba s visoko penetrantnim autosomno dominantno nasljeđenim CRC-om. Somatske mutacije ovih gena opisane su u hipermutiranih CRC-a s više od 700 somatskih mutacija. Osobe s ovim mutacijama imaju različitu kliničku sliku što uključuje raspon od klasične do atenuirane adenomatozne polipoze. CRC povezani s PPAP-om su hipermutirani, ali imaju MMR *proficient* fenotip, a istraživanja pokazuju povećan rizik drugih tipova karcinoma uključujući endometrijski karcinom. S obzirom na to da

su genetska testiranja za ove gene postala dostupna tek nedavno prevalencija ovih nasljednih mutacija unutar svih nasljednih oblika još uvijek nije poznata (18,38,39).

4. NEADENOMATOZNE POLIPOZE

U usporedbi s kolorektalnim adenomima, hamartomatozni gastrointestinalni polipi su rijetki i čine manje od 0.5% svih slučajeva CRC-a. Zbog varijabilnosti kliničkih fenotipa, osobama s više od 3 do 5 gastrointestinalnih hamartoma je indicirano genetsko testiranje. Diferencijalna dijagnoza uključuje: Cowdenovu bolest, Peutz-Jeghersov sindrom, juvenilni polipozni sindrom i Bannayan-Ruvalcaba-Riley sindrom. Često postoje male kliničke razlike među njima, stoga novija molekularna otkrića omogućuju bolju distinkciju između ovih sindroma (9,18).

4.1. Juvenilni polipozni sindrom (JPS)

JPS je okarakteriziran multiplim (više od 3 do 5) želučanim i/ili crijevnim hamartomima (upalni hamartomatozni polipi u djetinjstvu). Povezan je s nasljednim mutacijama BMPR1A i SMAD4 gena koji su uključeni u TGF-beta signalnom putu. JPS se nasljeđuje autosomno dominantno (33,40,41). Ove mutacije odgovorne su za povećanu incidenciju želučanih i kolorektalnih adenokarcinoma. Rizik pojave CRC-a je 17% do 22% do 30. godine i 68% do 60. godine. Medijan dobi pojave CRC-a je 42 godine (33). Nasljedna hemoragična teleangiektazija je također čest nalaz u osoba s nasljednim mutacijama SMAD4 (41).

4.2. Peutz-Jeghers sindrom (PJS)

PJS je rijetki autosomno dominantni poremećaj koji karakteriziraju multipli hamartomatozni polipi koji se mogu javiti duž cijelog GI trakta, mukokutanim pigmentacijama i povećanim rizikom multiplih tipova karcinoma. Hamartomatozni polipi se najčešće nalaze u tankom crijevu. Kolorektalni karcinom je najčešća maligna bolest povezana s ovim sindromom, a najčešće se javlja u dobi od 42 godine (33). Mutacija tumor supresorskog gena serin treonin kinaze 11 (STK11, odnosno LKB1)

je povezana s PJS-om, ali genetsko testiranje pokazuje mutaciju u samo 50% do 70% onih koji ispunjavaju kliničke dijagnostičke kriterije. Osobe s PJS-om se često prezentiraju s anemijom i/ili opstrukcijom tankog crijeva zbog invaginacije polipa. Ove osobe imaju i povećan rizik za razvoj GI tumora (želučani, kolorektalni, pankreasni), tumora dojke, tumora pluća i stromalnih tumora. Životni rizik za razvoj karcinoma je od 37% do 93% (18,42).

4.3. Cowden sindrom

Cowden sindrom, također poznat kao PTEN-hamartom tumor sindrom (PHTS), povezan je s nasljednom mutacijom PTEN gena. Ova mutacija dovodi i do povećanog rizika za razvoj karcinoma dojke, štitnjače, endometrija te bubrega. Gastrointestinalni fenotip ovog sindroma može biti značajno varijabilan te se može klinički prezentirati želučanim i kolorektalnim adenomima, pilastim polipima, hiperplastičnim polipima, lipomima ili ganglioneuromima. Rizik pojavnosti CRC-a je povećan, međutim, ne postoje točni podaci o incidenciji (18,43).

5. FAMILIJARNI CRC

Otpriblike 35% CRC-a se pripisuje nasljednim genetičkim čimbenicima od čega je manje od 10% pridruženih dobro definiranim nasljednim sindromima. Preostalih 25% je okarakterizirano kao familijarni CRC u kojem osobe iz ovih obitelji imaju povećan rizik za razvoj CRC-a, ali ne tako visok kao u nasljednim sindromima (7). Ako osoba ima rođaka u prvom koljenu s CRC-om prije 45. godine života ili 2 rođaka iz prvog koljena s dijagnosticiranim CRC-om, ima 3 do 6 puta veći rizik od razvoja karcinoma. Ovaj rizik nije ograničen samo na rođake s ranim razvojem bolesti. Neke studije pokazuju čak 2 puta povećan obiteljski rizik, čak i kad je CRC dijagnosticiran iznad 50 ili 60 godina (7,44).

Genetičke osnove familijarnog CRC-a još uvijek nisu dobro objašnjene, ali studije pokazuju uključenost određenog broja gena slabije penetrantnosti. Potencijalni lokusi su 9q22, 8q23, 8q24, 9p24, 11q23 i 18q21. Većina je povezana s relativno malim učinkom na rizike. Relativni rizik varira od 1.1 do 1.26 (45). Smatra se da familijarni CRC nastaje interakcijom između spomenutih alela i okolišnih faktora. U većine, genetičko testiranje ne daje značajne informacije, ali je nužno provesti agresivnije praćenje i prevenciju nego u općoj populaciji (19). Preporuke za screening takvih osoba utemeljene su na obiteljskoj anamnezi:

- a) pacijentima s jednim rođakom u prvom koljenu, starijim od 60 godina, s CRC-om, treba početi sa *screening* metodama s 50 godina i ponavljati kolonoskopiju svakih 5 godina
- b) pacijenti koji imaju rođaka u prvom koljenu s CRC-om dijagnosticiranim prije 60 godine, ili dva rođaka u prvom koljenu s CRC-om dijagnosticiranim u

bilo kojoj dobi trebaju započeti endoskopsko praćenje s 40 godina ili 10 godina ranije od najranijeg slučaja u obitelji

c) pacijenti s rođakom u drugom ili trećem koljenu s CRC-om trebaju početi endoskopski screening ili testove na okultno krvarenje s 50 godina i ponavljati pretrage svakih 10 godina (18,19,26).

6. ODREĐIVANJE STADIJA BOLESTI

Određivanje stadija bolesti je jako važno za liječenje i prognozu svih zloćudnih bolesti pa tako i kolorektalnog karcinoma. Postoje različite klasifikacije CRC-a: Dukesova, Astler-Collerova te TNM klasifikacija. Dukesova klasifikacija objavljena 1932.godine, namijenjena za stupnjevanje (engl. *staging*) rektalnih karcinoma, utemeljena je na stupnju infiltracije tumora i prisutnosti limfnih čvorova. S obzirom na manjkavosti ove klasifikacije, određene modifikacije dovele su do razvoja drugih klasifikacija (46–48).

U 90% slučajeva se histološkom obradom nalazi adenokarcinom, a rjeđi oblici su karcinoid, leiomiosarkom ili limfom. Biopsija lezije i patohistološka dijagnoza (PHD) su zlatni standard dijagnostike CRC-a. Patološki opis uključuje procjenu stupnja zloćudnosti, debljinu perirektalnog masnog tkiva, dubinu prodora kroz stijenku te širenje tumora na okolne organe (T), zahvaćenost limfnih čvorova (N) i širenje tumora u udaljene organe (M). Stadij bolesti se dijeli na 4 stadija ovisno o TNM klasifikaciji. Niži stadiji bolesti zahtjevaju manje invazivno liječenje i imaju bolju prognozu. Za bolesnike stadija I, kirurškim liječenjem postiže se dobra kontrola bolesti, dok viši stadiji bolesti zahtjevaju i adjuvantno liječenje (46–49).

7. LIJEČENJE

7.1. Kirurško liječenje

Za karcinome kolona preporučena je totalna resekcija tumora s adekvatnim rubovima i limfadenektomija. Distalni rubovi bi trebali biti 5 cm ili veći. Potrebno je uzeti najmanje 12 limfnih čvorova u svrhu što preciznijeg određivanja stadija bolesti. En-block resekcija zahvaćenih susjednih organa može biti potrebna za T4 stadije tumora u svrhu postizanja R0 resekcije (nema dokaza o mikroskopskom karcinomu na rubovima). Kirurška resekcija u invazivnom karcinomu rektuma treba uključivati totalnu eksciziju mezorektuma (TME) s adekvatnim cirkumferencijskim i distalnim rubovima te inferiornom mezenteričkom limfadenektomijom. Operativni zahvat uz očuvanje sfinktera je moguć u pacijenata s karcinomom rektuma u srednjom i distalnom dijelu ako su distalni rubovi tumora udaljeni 1 cm ili više. Kontinuitet crijeva može biti uspostavljen kolorektalnom ili koloanalnom anastomozom. Rizik inkontinencije stolice je povećan u pacijenata s jako niskim koloanalnim anastomozama, posebice nakon preoperativnog zračenja. U pacijenata s ranim karcinomom rektuma terapija izbora je lokalna ekscizija ili TME i ovisi o zahvaćenosti limfnih čvorova te dubini invazije tumora. Laparoskopna kolektomija ima prednosti poput kraćeg postoperativnog oporavka, smanjene boli, trajanja ileusa u usporedbi s laparotomijom (6,15,18,50).

Najčešći recidivi nakon operacije nalaze se u jetri dok su pluća također učestalo mjesto relapsa. Resekcija jetrenih i plućnih metastaza je terapija izbora u oligometastatskoj bolesti.

Kemoterapija, bazirana na oksaliplatinu, ordinirana prije i nakon kirurškog liječenja smanjuje rizik recidiva karcinoma. U neresektabilnih metastaza terapija izbora je

kemoterapija. Radiofrekvencijska ablacija se primjenjuje u neresektabilnih jetrenih metastaza (6,7,18,51).

7.2. Kemoterapija i terapija zračenjem

S obzirom na značajno manju incidenciju lokalnih recidiva i veću stopu očuvanja sfinktera kod korištenja preoperativne kemoradijacije, konvencionalno liječenje se preporučuje za klinički stadij T3. Općenito ako je bolest lokalno uznapredovala, prema kliničkoj procjeni stadija, pacijenti primaju preoperativnu radijaciju (5Gy x 5) ili kemoradijaciju. Preoperativno liječenje je preporučeno jer čak i nakon preoperativne kemoradijacije, 22% pacijenata ima pozitivne limfne čvorove. Pacijenti s pozitivnim limfnim čvorovima nakon operativnog zahvata trebaju i adjuvantno liječenje (6,51).

Konvencionalna kemoradijacija uključuje kontinuirano davanje fluorouracila ili kapecitabina. Zapažene su značajno veće stope akutne toksičnosti dodavanjem oksaliplatine kontinuiranoj infuziji fluorouracila, ali je snižena stopa pojavnosti udaljenih metastaza. S obzirom na otkrića molekularnih osnova karcinoma, moguća je usmjerena terapija te se dodavanjem imunoterapije produljuje preživljenje i kontrola bolesti. Također, koriste se bevacizumab, monoklonalno protutijelo protiv VEGF-a i edrecolumab, monoklonalno protutijelo protiv adhezijskih molekula epitelnih stanica se koriste u liječenju kolorektalnog karcinoma (6,7,52).

8. ZAKLJUČAK

Kolorektalni karcinom jedan je od najučestalijih karcinoma u svijetu s visokom stopom mortaliteta. U većini slučajeva CRC se pojavljuje sporadično, međutim u 25-30% oboljelih pronađena je obiteljska sklonost. Za samo 3-6% slučajeva nađen je točan uzrok nastanka nasljednog oblika CRC-a. Pronalaženje nasljedne osnove je značajno kako bi se na vrijeme prevenirao razvoj karcinoma, kao i uspješnije liječila već nastala bolest. U budućnosti bi trebalo provoditi istraživanje na većem uzorku svjetske populacije u osoba koje imaju već dokazane mutacije gena kako bi se utvrdili drugi etiološki čimbenici koji doprinose razvoju bolesti u ovih osoba. Nadalje, smatram da bi se modificiranim načinom testiranja ovih mutacija u općoj populaciji otkrio veći broj osoba koji nose nasljedne gene te bi se time uvelike smanjio pobol od ove maligne bolesti. S obzirom na razvoj molekularne genetike i farmakogenetike posljednjih godina, otkrićem nasljednih oblika bolesti mogao bi se uvelike promijeniti način liječenja ovih bolesnika. Dakle, pravovremenim otkrićem bolesti i usmjerenom terapijom moguće je u budućnosti poboljšati kvalitetu života oboljelih.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svojem mentoru, doc.dr.sc. Hrvoju Silovskom na stručnom vodstvu, usmjeravanju i savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima i sestri na neizmjerne podršci tijekom cijelog školovanja.

Veliko hvala svim prijateljima i kolegama, osobito Ani, na beskrajnom razumijevanju i strpljenju tijekom ovih šest godina studija.

10. LITERATURA

1. 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;
2. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Čukelj P, Lončar J, Štruc K, et al. Registar za rak Republike Hrvatske. 2019;(41). Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-maligne-bolesti/>
3. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. In: *The Lancet.* 2014.
4. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017;
5. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and Familial Colon Cancer. *Gastroenterology.* 2010;
6. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. Colorectal cancer. *The Lancet.* 2010.
7. Naeem A, Tun AM, Guevara E. Molecular Genetics and the Role of Molecularly Targeted Agents in Metastatic Colorectal Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Cancer.* 2020.
8. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 2001;
9. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *New England Journal of Medicine.* 2003.
10. Lynch HT, De la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal

- cancer. *Journal of Medical Genetics*. 1999.
11. Shimm DS. *Harrison's Manual of Oncology*. Int J Radiat Oncol. 2008;
 12. John SKP, George S, Primrose JN, Fozard JBJ. Symptoms and signs in patients with colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2011.
 13. Choi Y, Sateia HF, Peairs KS, Stewart RW. Screening for colorectal cancer. *Seminars in Oncology*. 2017.
 14. Polyps CC, Be C, Early F, Cancer C, Tests S, Signs CC, et al. Colorectal Cancer Early Detection , Diagnosis , and Staging. *Am Cancer Soc*. 2018;
 15. NICE. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. *Natl Inst Heal Care Excell*. 2011;
 16. Sehgal R, Sheahan K, O'Connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC. Lynch Syndrome: An updated review. *Genes (Basel)*. 2014;
 17. Barrow E, Hill J, Gareth Evans D. Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer*. 2013;
 18. Stoffel EM, Yurgelun MB. Genetic predisposition to colorectal cancer: Implications for treatment and prevention. *Seminars in Oncology*. 2016.
 19. Samadder NJ, Jasperson K, Burt RW. Hereditary and Common Familial Colorectal Cancer: Evidence for Colorectal Screening. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015.
 20. Peltomäki P, Vasen H. Mutations associated with HNPCC predisposition - Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. In: *Disease Markers*. 2004.
 21. De La Chapelle A, Palomaki G, Hampel H. Identifying Lynch syndrome. *International Journal of Cancer*. 2009.

22. Tutlewska K, Lubinski J, Kurzawski G. Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome - literature review. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2013.
23. Kuiper RP, Vissers LELM, Venkatachalam R, Bodmer D, Hoenselaar E, Goossens M, et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat*. 2011;
24. Söreide K, Janssen EAM, Söiland H, Körner H, Baak JPA. Microsatellite instability in colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2006.
25. De'angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De'angelis N, Leandro G, Di Mario F, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomedica*. 2018.
26. Hendriks YMC, de Jong AE, Morreau H, Tops CMJ, Vasen HF, Wijnen JT, et al. Diagnostic Approach and Management of Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma): A Guide for Clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2006;
27. Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber JE. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. *J Med Genet*. 2000;
28. Rédei GP. Amsterdam Criteria. In: *Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Informatics*. 2008.
29. Bellacosa A, Genuardi M, Anti M, Viel A, Ponz De Leon M. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Review of clinical, molecular genetics, and counseling aspects. *American Journal of Medical Genetics*. 1996.
30. Ingvarsson S, Finnsdottir V, Sigurdsson A, Geirsson G. Population Studies and Validation of Paternity Determinations by Six Microsatellite Loci. *J Forensic*

- Sci. 2000;
31. De Jong AE, Van Puijenbroek M, Hendriks Y, Tops C, Wijnen J, Ausems MGEM, et al. Microsatellite Instability, Immunohistochemistry, and Additional PMS2 Staining in Suspected Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;
 32. Rigau V, Sebbagh N, Olschwang S, Paraf F, Mourra N, Parc Y, et al. Microsatellite instability in colorectal carcinoma: The comparison of immunohistochemistry and molecular biology suggests a role for hMLH6 immunostaining. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;
 33. Connell LC, Mota JM, Braghiroli MI, Hoff PM. The Rising Incidence of Younger Patients With Colorectal Cancer: Questions About Screening, Biology, and Treatment. *Current Treatment Options in Oncology.* 2017.
 34. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes and Development.* 2007.
 35. Björk J, Åkerbrant H, Iselius L, Bergman A, Engwall Y, Wahlström J, et al. Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: Cumulative risks and APC gene Mutations. *Gastroenterology.* 2001;
 36. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 2000;
 37. Nielsen M, Morreau H, Vasen HFA, Hes FJ. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2011.
 38. Bellido F, Pineda M, Aiza G, Valdés-Mas R, Navarro M, Puente DA, et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer

- and/or polyposis: Review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med.* 2016;
39. Valle L, Hernández-Illán E, Bellido F, Aiza G, Castillejo A, Castillejo MI, et al. New insights into POLE and POLD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. *Hum Mol Genet.* 2014;
 40. Howe JR, Roth S, Ringold JC, Summers RW, Järvinen HJ, Sistonen P, et al. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science* (80-). 1998;
 41. Brosens LAA, Langeveld D, van Hattem WA, Giardiello FM, Offerhaus GJA. Juvenile polyposis syndrome. *World Journal of Gastroenterology.* 2011.
 42. Riegert-Johnson D. Peutz-jeghers syndrome. In: *Intestinal Polyposis Syndromes: Diagnosis and Management.* 2016.
 43. Eng C. Cowden syndrome. In: *Genetic Predisposition to Cancer, Second Edition.* 2003.
 44. Bogaert J, Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annals of Gastroenterology.* 2014.
 45. Gray-McGuire C, Guda K, Adrianto I, Lin CP, Natale L, Potter JD, et al. Confirmation of linkage to and localization of familial colon cancer risk haplotype on chromosome 9q22. *Cancer Res.* 2010;
 46. Puppa G, Sonzogni A, Colombari R, Pelosi G. TNM staging system of colorectal carcinoma: A critical appraisal of challenging issues. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;
 47. Akkoca AN, Yanık S, Özdemir ZT, Cihan FG, Sayar S, Cincin TG, et al. TNM and modified Dukes staging along with the demographic characteristics of

- patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2014;
48. Compton CC. Colorectal carcinoma: Diagnostic, prognostic, and molecular features. *Modern Pathology*. 2003.
 49. Tamas K, Walenkamp AME, de Vries EGE, van Vugt MATM, Beets-Tan RG, van Etten B, et al. Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site. *Cancer Treatment Reviews*. 2015.
 50. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2019.
 51. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;
 52. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;

11. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: Carla Ćorić

Datum i mjesto rođenja: 01.03.1996., Pula, Hrvatska

e-mail: carla.coric3@gmail.com

Obrazovanje:

Rođena sam 01.03.1996. godine u Puli gdje sam odrasla i završila Osnovnu školu Vidikovac i Osnovnu glazbenu školu Ivana Matetića Ronjgova (smjer klavir), sa odličnim uspjehom. Školovanje sam nastavila u Općoj gimnaziji Pula od 2010. do 2014. godine te sam istu, također, završila odličnim uspjehom. Od 2014. do 2017. godine, studirala sam medicinu na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Mostaru, koju sam 2017. godine nastavila i završila 2020. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom cijelog obrazovanja usavršila sam znanje stranih jezika - engleskog, talijanskog i njemačkog.