

Sekundarna prevencija kolorektalnog karcinoma

Vrkljan, Emil

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:074240>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-15**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Emil Vrkljan

**Sekundarna prevencija kolorektalnog
karcinoma**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Diplomski rad "Sekundarna prevencija kolorektalnog karcinoma" napravljen je na Zavodu za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa, Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, uz pomoć mentora doc. dr. sc. Hrvoja Silovskog, dr.med. te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

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

IBD (engl. *inflammatory bowel disease*) - upalna bolest crijeva

BMI (engl. *body mass index*) - indeks tjelesne mase

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

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

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

AJCC (engl. *American Joint Committee on Cancer*) - Američki udruženi odbor za rak

FIT (engl. *fecal immunochemical test*) - fekalni imunokemijski test

gFOBT (engl. *guaiac-based fecal occult blood test*) - Test na okultno krvarenje u stolici temeljen na gvajaku

NSAID (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drug*) nesteroidni protuupalni lijek

MT-sDNA (engl. *multitarget stool DNA tests with fecal immunochemical testing*)
- Multitargetni DNA testovi stolice s fekalnim imunokemijskim testiranjem

CC (engl. *capsule colonoscopy*) - kolonoskopija kapsulom

CTC (engl. *computed tomography colonography*) - Kompjuterizirana tomografska kolonografija

SEPT9 (engl. *the septin 9 gene*) - Septin 9 gen

7GBT (engl. *seven-gene biomarker test*) - Biomarkerski test sedam gena

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija	1
1.2. Etiologija	2
1.3. Klinička slika.....	3
1.4. Prevencija	3
1.5. Dijagnostika	5
2. TESTOVI NA OSNOVI STOLICE.....	7
2.1. Fekalni imunokemijski test.....	7
2.2. Test na okultno krvarenje u stolici temeljen na gvajaku	8
2.3. DNK test iz stolice	11
3. ENDOSKOPIJA	13
3.1. Kolonoskopija	13
3.2. Fleksibilna sigmoidoskopija	17
3.3. Endoskopija video kapsulom	18
4. KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFSKA KOLONOGRAFIJA (eng. <i>Computed tomography colonography</i> , CTC)	20
5. MARKERI U KRVI	23
5.1. Septin 9.....	23
5.2. Biomarkerski test sedam gena (engl. <i>Seven-gene biomarker test</i> , 7GBT)	24
6. LIJEČENJE	25
6.1. Endoskopsko liječenje	25
6.2. Kirurško liječenje	25
6.3. Kemoradioterapija.....	27
7. ZAKLJUČAK.....	29
8. ZAHVALE	30
9. LITERATURA.....	31
10. ŽIVOTOPIS.....	49

SAŽETAK

Naslov rada: Sekundarna prevencija kolorektalnog karcinoma

Autor: Emil Vrkljan

U svijetu kolorektalni karcinom (CRC) treći je najučestaliji, a drugi najsmrtonosniji karcinom. U Republici Hrvatskoj u žena CRC je drugi najčešći karcinom, a u muškaraca treći najčešći. Godišnje u Hrvatskoj novodijagnosticiranih bolesnika je oko 3400, a umrlih 2100, što CRC čini nakon karcinoma pluća najsmrtonosnijom malignom bolešću u Hrvatskoj. Učestalost je veća u razvijenim zemljama. Sekundarna prevencija CRC-a sastoji se od mjera kojima je cilj smanjiti teške posljedice ove bolesti. Dio sekundarne prevencije je probir, tj. rano i pravovremeno otkrivanje bolesti. Koristi se s ciljem otkrivanja osoba u što ranijem stadiju, a nekad i u stadiju prije početka bolesti. Otkrivanjem karcinoma u ranom stadiju može se smanjiti težina bolesti i smrtnost.

Testovi probira (screening) moraju ispunjavati određene uvjete kao što su jednostavnost i sigurnost, dovoljna osjetljivost i specifičnost, ekonomska učinkovitost, mogućnost daljnjeg djelovanja u slučaju pozitivnosti testa, postojanje precizno definirane bolesti, incidencija mora biti poznata, nastanak bolesti mora biti spor, mora biti omogućena jednakost postupanja te granične vrijednosti za zdrave i oboljele moraju biti poznate.

Danas se za probir CRC-a koriste razni testovi. Postoje testovi iz stolice, endoskopske pretrage, radiološke pretrage te testovi za markere iz krvi. Svaki test ima svoje prednosti i mane. Za probir je bitno odabrati ne samo test koji je najbolji s najvećom osjetljivošću i specifičnošću, već onaj za koji će se najveći dio populacije biti voljan odazvati uz prihvatljive ostale osobine.

KLJUČNE RIJEČI: kolorektalni karcinom, sekundarna prevencija, probir

SUMMARY

Title: Secondary prevention of colorectal carcinoma

Author: Emil Vrkljan

Colorectal carcinoma or colorectal cancer (CRC) is the third most common and the second deadliest cancer in the world. In the Republic of Croatia, CRC is the second most common cancer in women, and the third most common in men. Annually in Croatia, there are about 3,400 newly diagnosed patients and 2,100 deaths, which makes CRC the deadliest malignant disease in Croatia after lung cancer. The frequency is higher in developed countries. Secondary prevention of CRC consists of measures aimed at reducing the serious consequences of this disease. Part of secondary prevention is screening, i.e. early and timely detection of the disease. It is used with the aim of detecting people at an earlier stage, and sometimes at a stage before the onset of the disease. Detecting cancer at an early stage can reduce the severity of the disease and mortality.

Screening tests must meet certain conditions such as simplicity and safety, sufficient sensitivity and specificity, cost-effectiveness, the possibility of further action in the event of a positive test, the existence of a precisely defined disease, the incidence must be known, the onset of the disease must be slow, it must be enabled equality of treatment and cut-off for healthy and sick people must be known.

Today, various tests are used for CRC screening. There are stool tests, endoscopic procedures, radiological imaging and blood marker tests. Each test has its own number of advantages and disadvantages. For screening, it is important to choose not only the best test with the highest sensitivity and specificity, but the one for which the largest part of the population is willing to adhere to, test must have acceptable other characteristics as well.

KEY WORDS: colorectal carcinoma, colorectal cancer, secondary prevention, screening

1. UVOD

1.1. Epidemiologija

Kolorektalni karcinom (engl. *colorectal cancer*, CRC), poslije raka pluća i dojke, najčešća je zloćudna bolest u svijetu. Iako je CRC od svih malignih bolesti treći po učestalosti, drugi je po smrtnosti u svijetu. U 2020. godini procjena incidencije CRC iznosila je 1 931 590, što je 10% ukupne incidencije karcinoma. Iznos smrtnosti bio je 935 173, što je 9.4% ukupne smrtnosti od karcinoma u svijetu (1). Najniže stope incidencije su na Afričkom kontinentu i južnom i središnjem dijelu Azije, a najviše u Australiji i Novom Zelandu, Europi i Sjevernoj Americi (2).

U Hrvatskoj, 2020. godine CRC zauzeo je drugo mjesto po učestalosti u žena te treće mjesto po učestalosti karcinoma u muškaraca. Ukupan broj novooboljelih bio je oko 3 400 (muškaraca oko 2000 i žena oko 1400), što je 14,6% od ukupnog broja oboljelih od zloćudnih bolesti. Važno je istaknuti da je CRC najčešći kod starije životne dobi, ali unatoč tome oko 20% oboljelih mlađi su od 60 godina. Nakon raka pluća, CRC najčešći je uzrok smrtnosti od malignih bolesti u Hrvatskoj. Na godišnjoj razini od njega umire oko 2100 ljudi u Hrvatskoj (3).

Stopa incidencije CRC-a u porastu je u zemljama koje su u tranziciji. Od početka 80-ih godina do 2002. godine signifikantno je narasla incidencija CRC u ekonomski tranzicijskim zemljama istočne Europe, velikog dijela Azije i nekih država Južne Amerike. Porast incidencije mnogo je izraženiji za muškarce nego za žene (4).

1.2. Etiologija

Sporadično javljanje CRC-a događa se u otprilike 60-65% slučajeva. Velika je vjerojatnost da se uzrok javljanja CRC-a u osoba koje nemaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na karcinom debelog crijeva ili nisu naslijedile genetske mutacije koje povećavaju rizik od oboljenja, nalazi u promjenjivim čimbenicima rizika (5). Analizom kohorte blizanaca iz Švedske, Danske i Finske 2000. godine dokazano je da na rak prostate, rak dojke i CRC nasljedni faktori imaju statistički značajne učinke (6).

35 - 45% slučajeva CRC povezani su s nasljednom sklonošću pojedinca za razvoj raka debelog crijeva. Pozitivna obiteljska anamneza, nasljedni tumorski sindromi, genetske varijacije koje su česte, ali imaju nisku penetrantnost te druge aberacije koje nisu još otkrivene čine nasljedne komponente bitne za razvoj CRC. Neovisno o tome radi li se o sporadičnim ili nasljedno uvjetovanim pojavama CRC-a, okolišni faktori uvelike pridonose u njihovom nastanku (6,7). U meta-analizi objavljenoj 2013. godine, Johnson i suradnici, dobili su rezultate koji pokazuju da su značajni čimbenici rizika za razvoj CRC-a: upalna bolest crijeva (eng. *inflammatory bowel disease*, IBD), pozitivna obiteljska anamneza CRC-a u prvom koljenu, indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*, BMI) u odnosu na cjelokupnu populaciju, fizička aktivnost, pušenje cigareta, konzumacija crvenog mesa, voća i povrća (8).

Nasljedni tumorski sindromi kao što su nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (engl. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC), familijarna adenomatozna polipoza (engl. *familial adenomatous polyposis*, FAP), MUTYH povezana polipoza (engl. *MUTYH associated polyposis*, MAP) i druga hamartozna polipozna stanja odgovorna su za 2-5%

svih karcinoma debelog crijeva (7,5). Svaki od ovih sindroma nosi visoki rizik za razvoj CRC-a, ali većina također ima značajan rizik za razvoj karcinoma izvan debelog crijeva (5).

1.3. Klinička slika

Klinička slika CRC-a može se grubo podijeliti na tri načina: prezentacija sa sumnjivim znakovima i simptomima, asimptomatski pojedinci (otkriveni su putem screeninga) i pacijenti koji su hitno primljeni zbog opstrukcije, perforacije ili akutnog krvarenja u gastrointestinalnom sustavu (9, 10). Ovisno o smještaju karcinoma, klinička slika će se razlikovati. Potrebno je više vremena do pojave tegoba u slučaju da se karcinom nalazi u desnom kolonu u odnosu na lijevi, stoga pri pojavi simptoma tumori na desnoj strani obično su veći od onih na lijevoj (11). Znakovi i simptomi koji su tipično povezani s CRC-om su: abdominalna bol, hematokezija, melena, anemija zbog nedostatka željeza i/ili promjene u pražnjenju stolice (11,12,13). 2017. godine objavljeni su rezultati retrospektivnog istraživanja kohorte od 29 000 pacijenata koji govore da su promjene u pražnjenju stolice najčešći simptom CRC-a (74%), na drugom mjestu su krvarenja iz rektuma zajedno s promjenama u pražnjenju stolice (51%), slijede ih rektalne (24.5%) i abdominalne mase (12.5%), anemija zbog manjka željeza (9.6%) te abdominalna bol kao najrjeđi zasebni simptom (3.8%) (14). Navedeno govori u prilog važnosti obraćanja pažnje i uzimanje detaljne anamneze.

1.4. Prevencija

Prevencije bolesti mogu se podijeliti na primarne, sekundarne i tercijarne. Zadaća primarne prevencije smanjiti je rizik nastanka bolesti, smanjenje izrazito teških posljedica bolesti zadaća je sekundarne prevencije, a cilj

tercijarne prevencije je smanjiti onesposobljenost te napredak komplikacija i posljedica bolesti (15).

Uzimajući u obzir primarnu prevenciju CRC-a bitno je znati da postoje određeni rizični i zaštitni čimbenici. Generalni princip primarne prevencije trebao bi se sastojati od smanjenja rizičnih i povećanja protektivnih faktora. Neki od rizičnih faktora za pojavu CRC-a su: konzumacija crvenog mesa i mesnih preradevina, konzumacija alkohola, povišen BMI i pušenje (8,16). Zaštitni čimbenici su: konzumacija cjelovitih žitarica, konzumacija hrane bogate vlaknima, konzumacija mliječnih proizvoda, aspirin i hormonska nadomjesna terapija (16).

Posebnost CRC-a je u njegovom sporom razvoju. Za prelazak iz normalnog epitela debelog crijeva u adenom potrebno je više godina, pa i desetljeća (17). Teorija "adenom-karcinom slijed" objašnjava i ukazuje na mogućnost otkrivanja i odstranjenja polipa kolonoskopijom, što CRC čini izvrsnom metom za sekundarnu prevenciju i probir (11,16). Sekundarna prevencija obuhvaća skup intervencija koje imaju cilj dovesti do otkrića i kontrole malignih bolesti dok su lokalizirane, sastoji se od probira, ranog otkrivanja i učinkovitog zbrinjavanja (18). U Hrvatskoj od 2007. trenutno postoji Nacionalni program rane dijagnostike karcinoma debelog i završnog crijeva koji obuhvaća oba spola u dobi od 50 do 74 godine (15, 19). Detaljnije o metodama probira i sekundarnoj prevencije moguće je pročitati u nastavku teksta.

Kao moguće metode tercijarne prevencije, smanjenje pušenja i prekomjerne konzumacije alkohola, adekvatan unos vitamina D, povećanje fizičke aktivnosti i korištenje acetilsalicilne kiseline, metode su za koje

postoje dokazi da povećavaju preživljenje CRC-a (16). Vidljivo je kako rizični faktori za nastanak karcinoma debelog crijeva, također imaju ulogu u utjecaju na preživljenje.

1.5. Dijagnostika

Kako bi se došlo do dijagnoze CRC-a, prvenstveno je potrebno temeljito uzeti anamnezu, obaviti detaljan klinički pregled, koji bi između ostalog uključivao palpaciju trbuha i digitorektalni pregled. Slijedi obavljanje specifičnih dijagnostičkih pretraga, od kojih je zlatni standard kolonoskopija (11). Laboratorijskim pretragama krvi moguće je dobiti kompletnu krvnu sliku koja može pokazati da se radi o anemiji, jetrene enzime koji pokazuju jetrenu funkciju, s obzirom da jetra može biti zahvaćena metastazama te je također moguće dobiti neke od tumorskih markera (20). Najtočnija i najsvestranija dijagnostička pretraga za CRC jest kolonoskopija (10). Velika prednost kolonoskopije u odnosu na ostale metode jest mogućnost vizualizacije prekanceroznih polipa i karcinoma u realnom vremenu s istodobnom mogućnošću biopsije, polipektomije i ostalih metoda kao što su tetoviranje. Visoka joj je specifičnost i senzitivnost (11,21,22). U pacijenata kojih moguće učiniti potpunu kolonoskopiju postoje druge metode kao što su pretraga barijem, CT kolonografija, rektoskopija i sigmoidoskopija (21). Ultrazvuk se također koristi u dijagnostici CRC-a, pogotovo za procjenu dubine procesa i zahvaćenosti limfnih čvorova, kao i korištenje kompjutorizirane tomografije i magnetske rezonancije. Važno je napraviti rendgenogram pluća kako bi se isključilo postojanje metastaza te postaviti dijagnozu temeljem patohistološkog nalaza (11,20,23).

Prije početka liječenja potrebno je odrediti stadij u kojemu se bolest

nalazi. Najčešće se koristi TNM sustav Američkog udruženog odbora za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC). Koristi se kirurški staging koji je superiorniji u odnosu na klinički, uzima u obzir rezultate kliničkog pregleda, biopsija i slikovnih metoda (20, 24).

2. TESTOVI NA OSNOVI STOLICE

Testovi na osnovi stolice (engl. *stool-based tests*) opcije su probira za CRC, postoji ih nekoliko vrsta. Oni otkrivaju kolorektalne neoplazije relevantne za probir. Od ovih testova očekuje se smanjenje incidencije i mortaliteta od raka debelog crijeva na temelju otkrivanja CRC-a i visoko rizičnih polipa u ranom stadiju (25,26).

2.1. Fekalni imunokemijski test

Fekalni imunokemijski test (engl. *Fecal immunochemical test*, FIT) za krv direktno mjeri hemoglobin u stolici. Test se vrši na malom uzorku stolice, kojeg je pružio pacijent. Frekvencija testiranja varira ovisno o lokaciji, npr. u Sjedinjenim Američkim Državama vrši se na godišnjoj bazi, dok se u nekim drugim državama provodi svake dvije ili tri godine. Jedna od povoljnosti FIT-a jest u činjenici da u pacijenata koji uzimaju aspirin, nema odgovarajućih dokaza da to negativno utječe na senzitivnost i pozitivnu prediktivnu vrijednost. Pacijenti ne moraju prilagođavati prehranu i uzimanje lijekova prije testiranja (25,27,28).

Jedna meta-analiza devetnaest studija pokazala je da je senzitivnost 79%, a specifičnost 94%, što ih čini umjereno osjetljivim te visoko specifičnim testovima (29). Prednost u odnosu na test na okultno krvarenje u stolici jest veća senzitivnost FIT-a u detekciji CRC-a i adenoma, FIT zahtjeva samo jedan ili dva uzorka stolice, ne zahtjeva restrikcije prehrane i lijekova te je jednostavniji za korištenje, uz to ima potencijal za veću stopu odaziva stanovništva (29, 30, 31). Pojedini autori, stoga izričito preporučuju na temelju visoko-kvalitetnih dokaza korištenje FIT-a umjesto testa na okultno

krvarenje u stolici (32).

Postoje FIT-ovi koji daju kvalitativne ili kvantitativne rezultate. Obje metode kemijski se razlikuju, ali obje daju rezultat kao pozitivan ili negativan. Neka istraživanja pokazuju da kvantitativni FIT-ovi imaju veću učinkovitost u predviđanju uznapredovala CRC-a u odnosu na kvalitativne te ih stoga određeni autori preporučaju (25, 33).

Potencijalno pacijenti imaju mogućnost uzeti uzorak za FIT na klinici, u ljekarni ili ga poslati pošiljkom. Potrebno je savjetovati pacijente da pošalju uzorak u roku od dvadeset i četiri sata od uzimanja zbog mogućnosti dobivanja lažno negativnog nalaza (25, 34). Ne postoji strogo pravilo koje određuje da je potrebno prilagođavati sobnu temperaturu u kojoj se transportiraju ili nalaze FIT-ovi (32). FIT pozitivno utječe na očekivano trajanje života u odnosu na ne korištenje probira (35).

Kao nedostatak, Wong i suradnici u Hong Kongu uočili su da FIT detektira distalne neoplazije većom osjetljivošću nego proksimalne (36). Još jedan nedostatak ovog testa je mogućnost pozitivnog nalaza zbog krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta (25).

2.2. Test na okultno krvarenje u stolici temeljen na gvajaku

Test na okultno krvarenje u stolici temeljen na gvajaku (eng. *Guaiac-based fecal occult blood test*, gFOBT) može smanjiti smrtnost od CRC-a. Način prikupljanja uzorka za gFOBT je takav da osoba mora uzeti dva uzorka stolice iz tri uzastopna pražnjenja crijeva. Uzete uzorke potrebno je namazati na šest panela. Kriteriji za preporuku na daljnju obradu razlikuju se među programima probira, iako u većini programa je potreban jedan pozitivan panel, dok je u nekima potrebno pet od šest pozitivnih panela (37).

Pseudoperoxidazna aktivnost hema pretvara bezbojni gvajak u plavu boju u prisutnosti vodikovog peroksida (19).

Važno je napomenuti da osjetljivost i specifičnost gFOBT-a ovisi od proizvođača do proizvođača, što treba uzeti u obzir prilikom planiranja programa za probir na CRC (38). Često se pacijentima preporuča restrikcija unosa neke hrane kao što je crveno meso. U sustavnom istraživanju 2001. Pignone i suradnici došli su do rezultata u kojima je vidljivo da restrikcija prehrane ne utječe na pozitivnost rezultata te smatraju da liječnici ne bi trebali davati preporuku pacijentima da mijenjaju prehranu u susret gFOBT-u (39). Kako je pseudoperoxidazna aktivnost hema inhibirana niskim razinama askorbinske kiseline, moguće je da velike doze vitamina C uzrokuju lažno negativne nalaze gFOBT-a. Unos vitamina C, stoga ne bi trebao biti veći od 250 mg dnevno tri dana prije testiranja (40). Antikoagulantna i antiagregacijska terapija snižava pozitivnu prediktivnu vrijednost gFOBT-a za uznapredovale neoplazije debelog crijeva (41). Savjet da se prestanu koristiti ovi lijekovi moglo bi dovesti do smanjenog odaziva na probir te se u praksi ne traži pacijente da prestanu uzimati aspirin ili druge nesteroidne protuupalne lijekove (eng. *non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID*), što je u suprotnosti s preporukama proizvođača koji predlažu prestanak uzimanja NSAID-a izuzev jednog aspirina na dan, sedam dana prije testa (25, 41).

Neinvazivnost, manjak potrebe za čišćenjem crijeva ili sedacije te mogućnost obavljanja kod kuće, prednosti su koje krasi ovaj oblik probira. Neki nedostaci gFOBT-a su potreba za testiranjem svake godine, kolekcija uzoraka je dulja u usporedbi s FIT-om te je u slučaju pozitivnog nalaza potrebno napraviti kolonoskopiju (25).

Visoko kvalitetni dokazi ukazuju da gFOBT-ovi smanjuju smrtnost od CRC-a, u jednoj meta-analizi relativan rizik za mortalitet od CRC-a iznosi 0.86 u odnosu na rizik bez ikakva probira (42). Cochraneova analiza šezdeset i tri studije s gotovo četiri milijuna pojedinaca pokazala je da u teoriji ako u probiru gFOBT-om sudjeluje deset tisuća ljudi, a sto ih ima CRC, šezdeset i jedna osoba od tih sto neće biti prepoznata da ima rak. To je mnogo više nego dvadeset i četiri neprepoznatih kod probira FIT-om (37). Osjetljivost gFOBT-a značajno je niža za adenomatozne polipe nego za CRC, iako je specifičnost blago povišena (43). Također se ne preporuča uzimanje uzoraka tijekom digitorektalnog pregleda, rezultati često budu netočni, moguća je pojava mikrotrauma (25, 44).

2007. godine u Republici Hrvatskoj započeo je nacionalni program probira na kolorektalni karcinom za koji se koristi gFOBT (Biognost, Zagreb). Građani dobivaju test u pošti, namijenjen je svima od 50. - 74. godine. Od 2007. do 2011. godine 210 239 (19.9%) od 1 056 694 pozvanih je vratilo pošiljku. 12 477 nalaza bilo je pozitivno, što je 6.9% te je u 8451 pacijenata učinjena kolonoskopija. Probirom je pronađen CRC u 472 pacijenta, a polipa 3329 koji su uklonjeni. Najviše polipa pronađeno je u lijevom dijelu debelog crijeva (19). Ovaj program kao i velika većina programa probira u ostatku svijeta ciljaju populaciju s prosječnim rizikom za razvoj CRC-a. Osobe kojima je već uklonjen jedan ili više polipa, koje su već kirurški liječene zbog CRC-a, s pozitivnom obiteljskom anamnezom, s akromegalijom, s IBD-om, koje imaju nasljedne bolesti i genetske mutacije te osobe koje su imale uterosigmoidostomiju predstavljaju visokorizične skupine kojima je potreban poseban pristup u odnosu na ostalu populaciju (45).

2.3. DNK test iz stolice

Jedna od mogućih metoda probira za CRC jest DNK test iz stolice (eng. *Multitarget stool DNA tests with fecal immunochemical testing*, MT-sDNA). Test se sastoji od nekoliko komponenti, tj. nekoliko testova; kvantitativne molekularne probe za KRAS mutaciju, tehnike za testiranje metilacija (npr. aberantni NDRG4 i BMP3), β -aktin i FIT-a (46). KRAS mutacije jednostavno je dokazati u stolici te je stoga upravo taj gen meta većine DNK testova iz stolice (47). Epitelne stanice konstanto se odvajaju u lumen crijeva, kako od zdravog epitela crijeva tako i od zloćudno promijenjenih masa. Završavaju u stolici, a tehnikom polimerizirajuće lančane reakcije moguće je odvojiti ljudsku od bakterijske DNK (48).

Interval testiranja trebao bi biti svakih godinu dana do svake tri godine. Velika razlika u uzimanju uzorka u odnosu na testove navedene u tekstu prije, nalazi se u činjenici da pacijenti za MT-sDNA moraju prikupiti cijelu stolicu nakon jednog pražnjenja. U državama u kojima je odobren MT-sDNA, pojedinci mogu dobiti komplet za uzimanje uzorka na recept, a sastoji se od uputa, velike kante za stolicu, tekući konzervans i cijev u koju se stavljaju komadići stolice. Nakon uzimanja uzorka pojedinac šalje komplet s uzorkom kompaniji za testiranje unutar sedamdeset i dva sata (25, 49).

S obzirom da za testiranje nije potreban samo uzorak, već cijela stolica postupak postaje kompleksniji. U usporedbi s FIT-om troškovi testiranja MT-sDNA rastu i do dvadeset puta (50). Jedno istraživanje pokazalo je da bi cijena po jednom testu u probiru iznosila 350 američkih dolara te bi se cijena trebala sniziti za 6-7 puta da postane konkurentna s ostalim testovima

(51). Uz nabrojane nedostatke MT-sDNA, prednosti ovog oblika probira su: testiranje kod kuće, nedostatak potrebe za restrikcijom unosa hrane i lijekova, nije potrebno koristiti laksative, sedaciju ili izostajati od kuće (25).

U jednom istraživanju kod osoba prosječnog rizika za razvoj CRC-a MT-sDNA otkrio je značajno više karcinoma od FIT-a, ali je imao i puno više lažno pozitivnih rezultata. Tako je osjetljivost, koja je najvažnija karakteristika za probir, u otkrivanju CRC-a kod MT-sDNA iznosila 92.3%, a za FIT 73.8%, a za prekancerozne lezije 42.4% za MT-sDNA te 23% za FIT. Broj osoba kojih je bilo potrebno u probiru da bi se otkrio jedan rak za kolonoskopiju je iznosio 154, za MT-sDNA 166, a za FIT 208 (46).

3. ENDOSKOPIJA

3.1. Kolonoskopija

Kolonoskopija je uvelike priznata kao zlatni standard za otkrivanje CRC-a i adenomatoznih polipa. Indicirana je nakon pozitivnih manje invazivnih testova probira, ali se također može koristiti kao primarna metoda probira. Moderni kolonoskopi imaju mogućnost prikaza debelog crijeva cijelom dužinom, lokalizacije lezije, biopsije te uklanjanje potencijalne prekancerozne lezije u potpunosti (polipektomija) (44, 52).

Pacijent najprije mora biti adekvatno informiran i pripremljen za kolonoskopiju. Prije početka, pacijenta je potrebno namjestiti u odgovarajući položaj, najčešće u lijevi bočni položaj. Potrebno je provjeriti funkcije endoskopa kao što su kvaliteta vizualizacije, angulacija vrha, zrak, voda te sukucija. Nakon lubrikacije endoskopa, digitorektalnog pregleda slijedi insercija kolonoskopa. Dolazi se sve do cekuma te se obraća pozornost na ulaz u ileum. Nakon toga cijev se polako i oprezno povlači natrag. Prilikom vraćanja vrha kolonoskopa prema rektumu, često je moguće vizualizirati, ako postoje: polipe, suspektne karcinome, kolitis, vaskularne lezije te divertikule. U slučaju postojanja polipa, potrebno je opisati njihovu morfologiju (Pariška klasifikacija), veličinu i lokaciju. Kako bi se poboljšala dijagnoza potrebno je uzeti u obzir povećanje. Na kraju je potrebno ekscidirati ili bioptirati polipe. Prilikom sumnje na kancerozne lezije nužno je locirati i bioptirati leziju, tetovirati ju s indijskom tintom, osim nižeg rektuma i cekuma te nastaviti do cekuma ako je to moguće. Na kraju je bitno pregledati rektum te izvaditi cijev u potpunosti te predati kolonoskop medicinskom tehničaru zaduženom za

dezinficiranje (53).

Prednost kolonoskopije u odnosu na prethodno nabrojane metode probira jest to što je ona konačan test za otkrivanje prekanceroznih lezija poput adenoma te CRC-a, ima visoku osjetljivost i prihvatljivu specifičnost (25). Prethodno je već opisana mogućnost vizualizacije, biopsije, označavanja i odstranjenja CRC-a i polipa. Nedostatak kolonoskopije je u nužnosti restrikcije unosa hrane te procesa čišćenja crijeva za koje je potrebno koristiti laksative. Također veliki dio ljudi odlazi na kolonoskopski pregled uz pomoć sedacije, u tom slučaju potrebno je imati nekoga tko će pacijentu pomoći s prijevozom nakon zahvata (52).

Kolonoskopija je ozbiljan klinički zahvat koji sa sobom nosi rizik od komplikacija. Komplikacije se dijele na: komplikacije povezane sa sedacijom, komplikacije povezane s pripremom (čišćenjem) crijeva (elektroliti), krvarenje, perforacija, koagulacijski sindrom nakon polipektomije, infekcija i plinska eksplozija (54). Komplikacije su rijetke, jedno istraživanje pokazalo je da se ozbiljne komplikacije događaju u 2.8 na 1000 kolonoskopija, preko 85% ih se događa tijekom polipektomije (31). Određena istraživanja pokazala su da je od 284,097 pacijenata koji su pristupili kolonoskopiji, umrlo njih 19, što pokazuje da je mortalitet povezan s kolonoskopijom 0.007% (55). Starija dob, muški spol, prethodna polipektomija te kolonoskopija koju izvodi endoskopičar s malim brojem zahvata neovisni su čimbenici rizika za perforaciju ili krvarenje povezano s kolonoskopijom (56). Kao još jedan nedostatak kolonoskopije kao metode probira navodi se ograničenost dostupnosti kolonoskopije koja ovisi o specijalnoj opremi, edukaciji liječnika te cijeni (25).

Kolonoskopija se preporuča svakih 10 godina za većinu pacijenata koji imaju prosječan rizik za nastanak CRC-a, ali pacijenti moraju voljno pristati na zahvat. Probir kolonoskopijom povezan je sa smanjenom incidencijom i mortalitetom od CRC-a. Od svih testova za probir CRC-a, kolonoskopija ima najveću osjetljivost za CRC i adenomatozne polipe. Nakon uspješno obavljene kolonoskopije, prije iduće ponovne pretrage nije potrebno raditi testove bazirane na stolici. Također, ako je rezultat kolonoskopije uredan i pacijentu je preporučen probir, on je indiciran tek nakon deset godina od odrađene kolonoskopije (57). Zanimljivo je da unatoč mnogim drugim društvima, Kanadska radna skupina za preventivnu skrb (eng. Canadian Task Force on Preventive Health Care) ne preporučuje kolonoskopiju kao metodu probira (58).

Iako je preporučena kao probir u određenim državama Europe i Sjedinjenim Američkim Državama, za kolonoskopiju ne postoji randomizirana studija koja nudi odgovor na pitanje kolike su zaista njene koristi. Trenutno traje The NordICC studija koja će pokušati u narednim godinama dati konačan odgovor na to pitanje (59). Velika prospektivna kohortna studija od 88,902 sudionika otkrila je da je tijekom 22 godine praćenja, kolonoskopija smanjuje smrtnost od CRC-a za 68% u odnosu na ne korištenje kolonoskopije (60). Unatoč tome što se ostali testovi za probir CRC-a uspoređuju s kolonoskopijom, ona također može propustiti dijagnosticirati neke lezije. Jedan sustavni pregled uzastopnih studija kolonoskopija pokazuje da je stopa promašaja za adenome 26%, za uznapredovale adenome 9% te 27% za nazubljene adenome (61). 2022. godine objavljena je studija iz Poljske, Norveške i Švedske u kojoj se

pokazalo da je rizik od CRC-a bio smanjen za 18% u osoba koje su se odazvale na kolonoskopiju u odnosu na osobe bez probira u 10 godina. Također od 28,220 pozvanih, na kolonoskopiju se odazvalo njih 11,843 (42%) (61). Malen odaziv na kolonoskopiju također se može smatrati jednim od nedostataka ovakve vrste sekundarne prevencije CRC-a. Rezultat polipektomije tijekom kolonoskopskoga pregleda je 76 - 90% smanjenje incidencije CRC-a (62).

Danas postoje endoskopi koji imaju visoku rezoluciju i veliku mogućnost povećanja (eng. *magnification endoscopy*). Tako povećanje može iznositi od x 1.5 do x 150 (63). Ovo omogućava povećanje slike u realnom vremenu te vizualizaciju sluznice u detaljima koji se ne mogu vidjeti standardnom endoskopijom (64). Toliko je detaljna da ju neki autori opisuju kao da "počinje podsjećati na histološke pretrage". Iako je često moguće endoskopski pretpostaviti radi li se o zloćudnoj ili dobroćudnoj leziji, diferencijacija lezija i dijagnoza ranih malignih promjena i dalje ostaje zahtjevna (65). Kromoendoskopija je endoskopska metoda u kojoj se koriste boje kako bi se lakše analizirala sluznica (66). Ove dvije metode mogu se kombinirati u kromoendoksopiju s povećanjem (eng. *Chromoendoscopy with magnification*). Pojedini autori tvrde da je to najpouzdanija metoda za razlikovanje zloćudne i dobroćudne promjene tijekom kolonoskopije (67). S obzirom da neki autori na temelju istraživanja ne preporučuju rutinsko korištenje kolonoskopije s visokom rezolucijom u kliničkoj praksi jer ne postoji značajna razlika u odnosu s kolonoskopijom s običnim povećanjem, upitna je vrijednost ove metode u sekundarnoj prevenciji CRC-a (68).

3.2. Fleksibilna sigmoidoskopija

Fleksibilna sigmoidoskopija jedna je od metoda probira za CRC. Endoskopski je zahvat koji omogućava prikaz i obradu donje polovice lumena debelog crijeva. Osim standardnim sigmoidoskopom od šezdeset centimetara mogu se koristiti i drugi endoskopski uređaji kao što su kolonoskop i pedijatrijski kolonoskop (44). Sigmoidoskop seže od rectuma do lijenalne fleksure, kao i kolonoskop u mogućnosti je odstraniti polipe i napraviti biopsiju (25). U Sjedinjenim Američkim Državama osim gastroenterologa izvođenje sigmoidoskopije mogu vršiti kirurzi, liječnici u primarnoj zdravstvenoj skrbi te posebno obučeni tehničari (69, 70).

Čišćenje crijeva je potrebno kako bi se adekvatno učinila sigmoidoskopija. Iako se to može činiti kao nedostatak ove vrste probira u odnosu na testove iz stolice, opseg čišćenja manji je no za kolonoskopiju i neke radiološke metode probira. Vršiti se pomoću klistira s ili bez oralnog uzimanja magnezijeva citrata. Također za zahvat sigmoidoskopije nije potrebna sedacija (52, 25). Antikoagulantna terapija kao što je warfarin ne povećava rizik krvarenja u slučaju biopsije sluznice crijeva, ali povećava rizik u slučaju polipektomije (71). U slučaju da se polipektomija odgađa za susljednu kolonoskopiju, pacijenti nisu dužni prestati uzimati NSAID-e, antikoagulantnu te antiagregacijsku terapiju (70).

Sigmoidoskopija značajno smanjuje incidenciju i smrtnost uzrokovanu CRC-om u distalnom dijelu kolona, ali ne i za proksimalno smještene CRC-e (72). Kod žena, zbog moguće učestalije pojavnosti CRC-a u desnom kolonu, izgleda da sigmoidoskopija smanjuje incidenciju i moratilitet

za muškarce, a gotovo uopće ne za žene (52, 73). Najopasnija komplikacija sigmoidoskopije je perforacija crijeva, ali je rizik dvostruko manji u odnosu na kolonoskopiju (74).

U prilog korisnosti sigmoidoskopije kao metodi sekundarne prevencije govori činjenica iz studije da je u Velikoj Britaniji program probira sigmoidoskopijom smanjio morbiditet CRC-a za 41%, a incidenciju za 35%. Autori su također zaključili da jedna fleksibilna sigmoidoskopija pruža kontinuiranu zaštitu od smrti i dijagnoze CRC-a s trajanjem minimalno sedamnaest godina (75). Jedna meta-analiza pokazala je da probir baziran na fleksibilnoj sigmoidoskopiji smanjuje za 18% relativni rizik CRC incidencije, za 33% incidenciju lijevostranog CRC-a te 28 postotno smanjenje mortaliteta od CRC-a. Autori su dali pretpostavku da je u skupini pacijenata koji su se zaista držali preporuka za liječenje, incidencija smanjena za 32%, a morbiditet za 50% (76). Iako se spominje mogućnost metode probira kao kombinacija fleksibilne sigmoidoskopije i gFOBT-a, nije se pokazalo da je ta kombinacija učinkovitija od samostalne sigmoidoskopije (77). U odnosu gFOBT - fleksibilna sigmoidoskopija, ne postoji jakih dokaza da jedna ili druga vrsta probira smanjuju smrtnosti od CRC-a više ili manje jedna od druge (42). Sigmoidoskopija je u jednom istraživanju pokazala veću dijagnostičku učinkovitost u odnosu na gFOBT i FIT (78). Fleksibilna sigmoidoskopija preporuča se svakih pet godina (52).

3.3. Endoskopija video kapsulom

Kako bi se izvršila kolonoskopija kapsulom (engl. capsule colonoscopy, CC), pacijent mora progutati kapsulu koja u sebi sadrži malu kameru (57). Tijekom prolaska kapsule crijevom, kamera fotografira lumen i

stijenku crijeva. Za pretragu je potrebno temeljito pripremiti crijeva u vidu čišćenja (52). Američka agencija za hranu i lijekove (engl. United States Food And Drugs Administration, FDA) nije odobrila CC kao metodu probira u osoba s prosječnim rizikom, ali je odobrila CC u pacijenata kod kojih se kolonoskopija nije mogla učiniti u cijelosti ili za one koji se smatraju lošim kandidatima za kolonoskopiju ili sedaciju (79).

Prednost ovog testa je u neinvazivnosti same pretrage gdje se dobiva prikaz crijeva, a izbjegavaju se rizici kolonoskopije. Mane ove metode su potreba za temeljitom pripremom crijeva prije same pretrage te činjenica da osobe koje su pozitivne moraju obaviti kolonoskopiju, a uz to ponovo proći proces pripreme crijeva, tj. čišćenje (79).

U studiji od 884 bolesnika utvrđeno je da za adenome veće od 6 mm osjetljivost CC je 88%, a specifičnost 82%. Za sesilne nazubljene polipe i hiperplastične polipe, postojalo je 26% i 37% lažno negativnih nalaza. Također, u 9% pacijenata nije se uspjela izvesti pretraga zbog neadekvatnog čišćenja ili prebrzog prolaska kapsule, što je također jedan od nedostataka ovog testa (80).

4. KOMPJUTERIZIRANA TOMOGRAFSKA KOLONOGRAFIJA (eng. *Computed tomography colonography*, CTC)

CTC slikovna je pretraga cijelog kolona i rektuma, često se naziva virtualnom kolonoskopijom te je minimalno invazivna. Uz pomoć kompjuterizirane tomografije CTC omogućava dvodimenzionalne (2D) i trodimenzionalne (3D) prikaze crijeva. Integracija 2D i 3D tehnika omogućava pogodnosti kao što su detekcija polipa, otkrivanje lokacije i gustoće lezija (44). CTC ima puno veću osjetljivost za otkrivanje CRC-a te se lakše tolerira u odnosu na barijevu klizmu (81). Danas je CTC metoda izbora za slikovni prikaz crijeva za gotovo sve indikacije (79).

Prije samog zahvata potrebno je napraviti čišćenje crijeva laksativima. Nužno je upuhati zrak ili CO₂ u crijevo putem rektalnog katetera. CO₂ pacijenti lakše toleriraju. Veću distenziju crijeva i smanjenje peristaltike moguće je učiniti pomoću intravenski primijenjenih lijekova kao što su glukagon ili skopolamin. Pacijent mora držati dah trideset i dvije sekunde tijekom CT pregleda nakon čega je pretraga gotova. Također postoji mogućnost davanja kontrasta joda pacijentima za koje se zna da imaju CRC kako bi se olakšalo određivanje stadija (25, 82).

Prednost ove metode jest u kratkoći trajanja zahvata, maloj invazivnosti, nedostatkom potrebe za sedacijom te se pacijent ne mora oporavljati od pretrage i može isti dan otići na posao (44). Potreba za čišćenjem crijeva jedna je od nedostataka CTC-a, iako postoji opcija bez uzimanja laksativa gdje se uzimaju sredstva koja radiografski označavaju stolicu koju je onda moguće digitalno "ukloniti" (52). Nažalost korištenje

protokola bez laksativa značajno smanjuje senzitivnost CTC-a u usporedbi s kolonoskopijom (83). Pacijenti s abnormalnim nalazima na CTC-u treba uputiti na kolonoskopiju (57). Postoje brojne relativne kontraindikacije za CTC kao što su: aktivne upale crijeva, simptomatske hernije koje sadrže crijevo, nedavni akutni divertikulitis ili nedavna operacija kolona i/ili rektuma, nedavna biopsija, polipektomija, mukozektomija, sumnja ili saznanje o perforaciji crijeva te opstrukcija crijeva. CTC sa sobom nosi moguće komplikacije povezane s čišćenjem crijeva, rizik perforacije crijeva, izlaganje zračenju, pojavu slučajnih izvan crijevnih nalaza te druge komplikacije kao što je vazovagalna reakcija (82).

Nije poznat utjecaj CTC-a na incidenciju i mortalitet CRC-a jer za to ne postoje studije te nema adekvatnih dokaza (52, 79). Rezultati sedam studija pokazali su da CTC (s čišćenjem) ima osjetljivost 73 - 98% i specifičnost 89 - 91% za adenome veličine 6 ili više milimetara što je u rangu s kolonoskopijom (osjetljivost 75 - 93%) (50). Stopa otkrivanja sesilnih nazubljenih lezija visokog rizika pomoću CTC-a u jednoj studiji bila je značajno niža (0.8%) u odnosu na kolonoskopiju (4.3%) (84). Iako CTC ima prihvatljivu osjetljivost i specifičnost za otkrivanje velikih polipa, puno je netočnija metoda u odnosu na kolonoskopiju za otkrivanje manjih polipa, tako je osjetljivost za polipe veličine 0 do 5 mm po rezultatima jedne meta-analize 56% (85).

Tijekom CTC-a potrebno je obratiti pozornost na donji dio toraksa, abdomen i zdjelicu radi evaluacije struktura izvan kolona. S obzirom da je samo mali dio nalaza izvan kolona klinički značajan, prilikom CTC-a često dolazi do nepotrebnih i skupih dodatnih pretraga, iako je izrazito važno

naglasiti da treba obratiti pozornost i pacijenta uputiti dalje ako se radi o visoko suspektnom nalazu (86, 87).

Preporuka za obavljanje CTC-a je svakih 5 godina (52, 79). Probir CTC-om svakih 5 godina ima podjednak omjer koristi i nedostataka te dobitak na godinama života kao i kolonoskopija svakih 10 godina, FIT svake godine, sigmoidoskopija svakih 10 godina uz godišnji FIT za stanovništvo od 50 do 70 godina (88).

5. MARKERI U KRVI

5.1. Septin 9

SEPT9 (eng. *The septin 9 gene*) gen je koji je dijelom odgovoran za nastanak nekoliko karcinoma. Djeluje kao tumor supresorski gen ili kao onkogen. Za razliku od normalnih stanica kolona, u CRC-u SEPT9 je hipermetiliran i kao takav u DNA koja cirkulira u krvi predstavlja metu za probir Septin 9 testom (89).

Najveća prednost ovakvog testa je u pretpostavci da većini pacijenata više odgovara izvaditi krv u laboratoriju nego raditi postupke svih gore navedenih vrsta probira. Tako je u jednom istraživanju 172 osobe bila ponuđena kolonoskopija, 109 ih je odbilo kolonoskopiju, a 106 od njih je prihvatilo drugu metodu probira. 90 ispitanika odabralo je septin 9 test (83%), a samo njih 16 test stolice (15%) (90).

Neka istraživanja došla su do rezultata koji pokazuju da je senzitivnost ovog testa otprilike 72.94 - 74.8%, a specifičnost 81.97 - 87.4% u pacijenata s već znanim nalazima na kolonoskopiji (91, 92). Vrijednosti za osjetljivost i specifičnost ovog testa u populaciji s prosječnim rizikom za razvoj CRC-a nisu poznate (25). U usporedbi s FIT-om Septin 9 testovi imaju manju osjetljivost i nemaju sposobnost pronalaženja uznapredovalih adenoma, isto tako metode probira koje već postoje npr. u Njemačkoj isplativije su metode od Septin 9 testa (93, 94). Nedovoljno visoka osjetljivost i manjak dokaza o učinku na mortalitet ovu metodu čini nepovoljnom za probir u primarnoj strategiji, ali može pomoći u osoba koje odbijaju probir drugim senzitivnijim metodama (57).

5.2. Biomarkerski test sedam gena (engl. *Seven-gene biomarker test, 7GBT*)

U američkoj saveznoj državi New York odobren je 7GBT kako bi se pronašli pacijenti s povećanim rizikom za CRC te ih se usmjerilo na redovne preglede s ciljem adherencije na regularni probir kolonoskopijom (25).

Test radi na principu analiziranja sedam gena iz izvađene krvi pacijenta (ANXA3, CLEC4D, LMNB1, PRRG4, TNFAIP6, VNN1 i IL2RBP). Prednosti ove metode kao i kod Septin 9 testa su u činjenici da je pacijentu potrebno samo izvaditi krv. Pomoću 7GBT pacijenti koji ne žele raditi ostale metode probira mogu dobiti informaciju o CRC statusu koji ih može ponukati da naprave kolonoskopiju (95).

Specifičnost testa je oko 77%, a osjetljivost oko 61% (96). Jedno istraživanje pokazalo je da ovi testovi imaju jednaku osjetljivost za otkrivanje desnostranih i lijevostranih CRC-a (97). Uzimajući sve u obzir 7GBT čini se kao adekvatna metoda za unapređenje učinkovitosti ostalih metoda probira, ali ne kao i samostalna metoda za probir CRC-a.

6. LIJEČENJE

Cilj sekundarne prevencije smanjiti je izrazito teške posljedice bolesti (15). S toga je potrebno nešto reći i o samom liječenju CRC-a koje je potrebno započeti nakon određivanja TNM stadija.

6.1. Endoskopsko liječenje

Metode probira dovele su do povećane učestalosti otkrivanja CRC-a u ranom stadiju. Neki od tako otkrivenih karcinoma podložni su samostalnom lokalnom liječenju. Endoskopska en-bloc resekcija malignih polipa omogućava patologu određivanje dubine submukozne invazije, diferencijacije tumora, zahvaćenosti limfnog sustava te granice tumora lateralno i u dubinu. Za T1 karcinome, ovisno o veličini, prigodne su tehnike: en-bloc endoskopska mukozna resekcija, submukozna disekcija te endoskopska resekcija pune debljine (98). Za izvođenje ovih endoskopskih tehnika potrebna je visoka razina endoskopske vještine te bi se kao takve trebale vršiti u specijaliziranim ustanovama (99, 100). Veliki broj pacijenata i dalje se odmah upućuje na operaciju bez prethodnog uzimanja endoskopske metode u obzir, iako postoje studije koje govore o većoj sigurnosti i manjoj cijeni endoskopskih zahvata (101, 102).

6.2. Kirurško liječenje

Tijekom operacije potrebno je napraviti resekciju zahvaćenog dijela crijeva uz adekvatnu udaljenost resekcijskih rubova, odstraniti limfne čvorove i učiniti upostavu kontinuiteta probavne cijevi. Ovisno o lokaciji tumora postoje tipične resekcije kolona: desna hemikolektomija (caecum, ascendens), resekcija transverzuma (srednji dio transverzuma), lijeva hemikolektomija

(flexura lienalis, descendens, oralni dio sigme) i prednja resekcija rektuma (aboralni dio sigme, rektum) (11). Danas su u primjeni otvoreni pristup, laparoskopski pristup te robotske operacije (102).

Općenito bi proksimalni i distalni resekcijski rub na kolonu trebao biti udaljen od 5 do 7 cm kako bi se osiguralo odstranjenje rizičnih perikoličnih limfnih čvorova (103, 104). Kako bi se uspješno provelo određivanje stadija potrebno je uzeti barem 12 limfnih čvorova (105). Ako su zahvaćeni susjedni organi, moguća je potreba za en-block resekcijom kako bi se zbrinuli tumori T4 stadija te se postigla R0 resekcija (na mikroskopu ne postoji dokaz o karcinomu na rubovima) (106). Rutinska proširena limfaadenktomija nije preporučena. Kod žena rutinska profilaktička ooforektomija također nije preporučena, ali se ooforektomija savjetuje ako je jajnik izrazito nenormalnog izgleda ili se na njega proširio tumor. Neoadjuvantna kemoterapija ili radioterapija kod bolesnika s lokalno uznapređovalim karcinomom mogu dovesti do smanjenja tumora te olakšati dobivanje ekscizije s negativnim rubom (107).

U većini operacija nije teško postići udaljenost resekcijskog ruba od tumora barem 5 cm, ali postoje teškoće pri resekciji rektuma zbog zahtjevnosti osiguranja kvalitetnog distalnog resekcijskog ruba za anastomozu. Tada, u većine pacijenata dovoljno je učiniti resekciju od minimalno 2 cm udaljenosti od makroskopske granice tumora. U slučaju da to nije moguće treba učiniti abdominoperinealnu ekstirpaciju rektuma (11). Pri kirurškoj resekciji rektuma trebalo bi učiniti potpunu eksciziju mezorektuma te inferiornu mezenteričnu limfadenektomiju. Operacije uz očuvanje sfinktera (engl. *sphincter-saving surgery*) moguće je učiniti kod pacijenata koji imaju

karcinomom rektuma srednjeg ili distalnog dijela s distalnim rubovima udaljenim 1 ili više centimetara. Ovisno o razini tumora moguće je uspostaviti kontinuitet koloanalnom ili kolorektalnom anastomozom (106). U slučaju vrlo niskih tumora alternativna opcija je abdominoperinealna resekcija (108).

Multiport, single-port, rukom asistirana laparoskopija te robotske tehnike spadaju pod minimalno invazivne pristupe u kirurgiji CRC-a. Iako je u određenim slučajevima kao što su prevelik tumor ili invazija u okolni organ potrebno učiniti laparotomiju, u većini slučajeva je povoljnije koristiti minimalno invazivni zahvat (uz adekvatnu stručnost i iskustvo kirurga) (107). Dugoročni i kratkoročni rezultati laparoskopskih operacija slični su kao i otvoreni pristupi, a po nekim istraživanjima su čak laparoskopije učinkovitije od laparatomije u liječenju CRC-a (109, 110). Laparoskopska kolektomija tehnički je zahtjevnija te je potrebno puno vremena i iskustva za njeno svladavanje, ali sa sobom nosi prednosti kao što su smanjena bol, kraći boravak u bolnici te duljina trajanja ileusa (111).

Sinkroni karcinomi kolona javljaju se u situacijama kada postoji još jedan primarni karcinom koji se dijagnosticira u isto vrijeme ili do 12 mjeseci od dijagnosticiranja prvog CRC-a (112). Takvi karcinomi mogu se liječiti s dvije segmentalne resekcije ili subtotalnom kolektomijom (107).

6.3. Kemoradioterapija

Radioterapija se koristi u svrhu smanjenja rizika od lokalne ponovne pojave karcinoma rektuma kako preoperativno tako i postoperativno (113). Primarni učinak kemoradioterapije je uništenje lokalnih primarnih tumorskih stanica i prevencija regionalnog širenja kako bi se smanjio rizik od lokalno-regionalnog recidiva (114). Preoperativna radioterapija smanjuje apsolutni

rizik ovisno o kliničkom stadiju tumora i kvaliteti operacije (98). Umjereno do visoko rizični karcinomi temeljem stadija određenim pomoću MRI-a kandidati su za preoperativnu radioterapiju (115). Kemoradioterapija najčešće se koristi te se odrađuje u dozi od 45 do 50 Gy u dvadeset i pet do dvadeset i osam frakcija, fluoropirimidin se koristi kao senzibilizator radijacije (116). Postizanje smanjenja tumora događa se u većine pacijenata, a njih 15-20% imaju potpuni odgovor na terapiju. Danas postoji paradoksalni trend u kojem se koristi radijacija za karcinome rektuma u ranom stadiju, a koji bi inače bili liječeni samo potpunom ekscizijom mezorektuma (98). To dovodi do činjenice da određeni broj pacijenata kojemu je potrebna radikalna operacija biva prekomjerno liječen radioterapijom (117).

7. ZAKLJUČAK

CRC danas je u svijetu 3. po učestalosti te 2. po smrtnosti od svih karcinoma. Sekundarnu prevenciju ove maligne bolesti s toga je potrebno još uvijek unaprijediti. Programi probira u tome uvelike doprinose već i danas. Kolonoskopija uz sve svoje prednosti, uključujući mogućnost pristupa desnoj strani debelog crijeva naizgled ostaje i dalje zlatni standard probira. Uz sve svoje pogodnosti ima veliku manu slabog odaziva. Kao primjer Sjedinjenih Američkih Država u kojima je upravo ovo najčešća pretraga za probir CRC-a, moguće je da destigmatizacija ove pretrage može dovesti do većeg odaziva u drugim državama kao što je Republika Hrvatska. FIT danas izgleda kao najbolji kompromis između jednostavnosti, odaziva i osjetljivosti samog testa te ne čudi njegova popularnost kao metoda probira. Testovi probira iz krvi kao što je Septin 9 još uvijek nisu dovoljno dobri kako bi zamijenili testove stolice, ali u budućnosti, ako bi to postali vjerojatno bi predstavljali izvrsnu metodu probira s izrazito velikim odazivom.

8. ZAHVALE

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

Hvala mojim roditeljima Darku i Dijani, sestri Aniti i curi Antoniji na neizmjernoj podršci tijekom cijelog školovanja.

Zahvaljujem svim prijateljima i kolegama, osobito Ljubi, Kordi, Dabi, Mirku i Kikiju na razumijevanju i pomaganju tijekom ovih šest godina studija.

Bogu hvala najveća.

9. LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;
2. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017; 3(4):524-548.
3. Šekerija M, Bubanović L, Lončar J, Čukelj P, Veltruski J, Mikolaj M, et al. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020., Bilten 45, Zagreb, 2022. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-maligne-bolesti/yxfvx>
4. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(6):1688-94.
5. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2044-58.
6. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M. Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer — Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark,

- and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85
7. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(12):713-732.
 8. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control*. 2013;24(6):1207-22.
 9. Haraldsdottir S, Einarisdottir HM, Smaradottir A, Gunnlaugsson A, Halfdanarson TR. Krabbamein í ristli og endaparmi [Colorectal cancer - review]. *Laeknabladid*. 2014 ;100(2):75-82.
 10. Macrae FA, Parikh AR, Ricciardi R. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. In: UpToDate, Tanabe KK, Shah S, Grover S, ur., UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [pristupljeno 14.03.2023.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
 11. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I, Košuta D, Anić T et al. *Kirurgija: Kirurške bolesti kolona i rektuma*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007.
 12. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J*. 1991;84(5):575-8.
 13. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2005 Aug 22;93(4):399-405.
 14. Thompson MR, O'Leary DP, Flashman K, Asiimwe A, Ellis BG, Senapati A. Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer

- using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *Br J Surg.* 2017;104(10):1393-1404.
15. Kolčić I, Vorko-Jović A, ur. *Epidemiologija: Dijagnostički testovi i testovi probira.* Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
 16. Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer.* 2018;119(7):785-792.
 17. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Natural history of colorectal adenomas: birth cohort analysis among 3.6 million participants of screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(6):1043-51.
 18. Spratt JS. The primary and secondary prevention of cancer. *J Surg Oncol.* 1981;18(3):219-30.
 19. Katičić M, Antoljak N, Kujundžić M, Stamenić V, Skoko Poljak D, Kramarić D et al. Results of National Colorectal Cancer Screening Program in Croatia (2007-2011). *World J Gastroenterol.* 2012;18(32):4300-7.
 20. American Cancer Society. Cancer Statistics Center. Pristupljeno 29. 3. 2023. Dostupno na: <http://cancerstatisticscenter.cancer.org>.
 21. NICE. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. *Natl Inst Heal Care Excell.* 2011;
 22. Chen MZ, Devan Nair H, Saboo A, Lee SCL, Gu X, Auckloo SMA, et al. A single centre audit: repeat pre-operative colonoscopy. *ANZ J Surg.* 2022;92(10):2571-2576.
 23. Zhang F, Miao LY, Ge HY, Tan S, Li ZQ, Zhao B. Usefulness of

- Contrast-Enhanced Ultrasound in Differentiating Inflammatory Bowel Disease From Colon Cancer. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(1):124-133.
24. American Joint Committee on Cancer. Chapter 20 - Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
 25. Doubeni C. Tests for screening for colorectal cancer. In: UpToDate, Emhore JG, Lamont JT, Givens J ur., UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [pristupljeno 14.03.2023.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
 26. Ebner DW, Kisiel JB. Stool-Based Tests for Colorectal Cancer Screening: Performance Benchmarks Lead to High Expected Efficacy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(7):32.
 27. Brenner H, Tao S, Haug U. Low-dose aspirin use and performance of immunochemical fecal occult blood tests. *JAMA*. 2010 Dec 8;304(22):2513-20.
 28. Bujanda L, Lanas Á, Quintero E, Castells A, Sarasqueta C, Cubiella J, et al. Effect of aspirin and antiplatelet drugs on the outcome of the fecal immunochemical test. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):683-9.
 29. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(3):171.
 30. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, Messersmith H, Lewis N. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal

- cancer screening. *Can J Gastroenterol*. 2012 ;26(3):131-47.
31. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149(9):638-58.
 32. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1217-1237.
 33. Huang Y, Li Q, Ge W, Cai S, Zhang S, Zheng S. Predictive power of quantitative and qualitative fecal immunochemical tests for hemoglobin in population screening for colorectal neoplasm. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23(1):27-34.
 34. van Rossum LG, van Rijn AF, van Oijen MG, Fockens P, Laheij RJ, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E. False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer*. 2009;125(4):746-50.
 35. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EFP, Lietz AP, Seguin CL, Meester RGS et al. Colorectal Cancer Screening: An Updated Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325(19):1998-2011.
 36. Wong MC, Ching JY, Chan VC, Lam TY, Shum JP, Luk AK et al. Diagnostic Accuracy of a Qualitative Fecal Immunochemical Test Varies With Location of Neoplasia But Not Number of Specimens. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(8):1472-9.

37. Grobbee EJ, WissePHA, SchreudersEH, van RoonA, van DamL, ZauberAG et al. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2022 [pristupljeno 30.03.2023.]. Dostupno na:
https://www.cochrane.org/hr/CD009276/COLOCA_koji-je-test-za-krv-u-stolici-tocniji-u-otkrivanju-raka-crijeva-i-velikih-polipa-u-populacijskom
38. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 1996;334(3):155-9.
39. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract*. 2001;4(4):150-6.
40. Jaffe RM, Kasten B, Young DS, MacLowry JD. False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). *Ann Intern Med*. 1975;83(6):824-6.
41. Sawhney MS, McDougall H, Nelson DB, Bond JH. Fecal occult blood test in patients on low-dose aspirin, warfarin, clopidogrel, or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1637-42.
42. Holme Ø, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(9)
43. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al.

- Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(19):1462-70.
44. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1570-95
 45. Ljubičić N, Poropat G, Antoljak N, Bašić Marković N, Amerl Šakić V, Rađa M et al. OPPORTUNISTIC SCREENING FOR COLORECTAL CANCER IN HIGH-RISK PATIENTS IN FAMILY MEDICINE PRACTICES IN THE REPUBLIC OF CROATIA. *Acta Clin Croat.* 2021;60(Suppl 2):17-26.
 46. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1287-97.
 47. Calistri D, Rengucci C, Bocchini R, Saragoni L, Zoli W, Amadori D. Fecal multiple molecular tests to detect colorectal cancer in stool. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(5):377-83.
 48. Levin B. Molecular screening testing for colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(17):5014-7.
 49. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB,

- Davis EM et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021;325(19):1965-1977
50. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016;315(23):2576-94.
 51. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut J, Knudsen AB, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Cost-Effectiveness of DNA Stool Testing to Screen for Colorectal Cancer [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007 Dec 20.
 52. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. Gastroenterology. 2020;158(2):418-432.
 53. Grupo de Trabajo de “Indicadores de calidad en endoscopia” de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Quality indicators in colonoscopy. The colonoscopy procedure. Rev Esp Enferm Dig. 2018 ;110(5):316-326.
 54. Lee L, Saltzman JR Overview of colonoscopy in adults at average risk. In: UpToDate, Howell DA, Grover S ur., UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [pristupljeno 14.03.2023.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
 55. ASGE Standards of Practice Committee; Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Early DS et al. Complications of colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2011;74(4):745-52.
 56. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, Saskin R, Leddin D, Grunfeld E,

- et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1899-1906
57. Doubeni C. Screening for colorectal cancer: Strategies in patients at average risk. In: UpToDate, Emlore JG, Lamont JT, Givens J ur., UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [pristupljeno 14.03.2023.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
 58. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *CMAJ*. 2016 ;188(5):340-348.
 59. Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG, Kuipers EJ, Adami HO, van Ballegooijen M et al. The NordICC Study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy*. 2012 ;44(7):695-702.
 60. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med*. 2013 ;369(12):1095-105.
 61. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K et al. NordICC Study Group. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med*. 2022 O;387(17):1547-1556.
 62. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1977-81.

63. Nelson DB, Block KP, Bosco JJ et al. High resolution and high-magnification endoscopy, guidelines: technology status evaluation report. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 864 – 866
64. Kaplan EE. Magnification endoscopy. In: UpToDate, Saltzman JR, Robson KM ur., UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [pristupljeno 14.03.2023.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
65. Kiesslich R, Jung M. Magnification endoscopy: does it improve mucosal surface analysis for the diagnosis of gastrointestinal neoplasias? *Endoscopy*. 2002;34(10):819-22.
66. Fennerty MB. Tissue staining. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1994 (2):297-311.
67. Fu KI, Sano Y, Kato S, Fujii T, Nagashima F, Yoshino T et al. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study. *Endoscopy*. 2004 ;36(12):1089-93
68. Le Rhun M, Coron E, Parlier D, Nguyen JM, Canard JM, Alamdari A, Sautereau D, Chaussade S, Galmiche JP. High resolution colonoscopy with chromoscopy versus standard colonoscopy for the detection of colonic neoplasia: a randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(3):349-54.
69. Fletcher RH. Rationale for combining different screening strategies. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002 ;12(1):53-63.
70. Levin TR, Farraye FA, Schoen RE, Hoff G, Atkin W, Bond JH, et al. Quality in the technical performance of screening flexible

- sigmoidoscopy: recommendations of an international multi-society task group. *Gut*. 2005 ;54(6):807-13.
71. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1998 ;48(6):672-5.
 72. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter C, Webber EM, O'Connor E et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016
 73. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán MA, Aas E et al; NORCCAP Study Group†. Long-Term Effectiveness of Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Women and Men: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2018 ;168(11):775-782.
 74. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2003 ;95(3):230-6.
 75. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, Kralj-Hans I, MacRae E, Shah U et al. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 ;389(10076):1299-1311.
 76. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9(12)

77. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán MA, Aas E et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Aug 13;312(6):606-15.
78. Hol L, van LeerdaM ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 2010 ;59(1):62-8.
79. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017 ;153(1):307-323.
80. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch WC Jr, Carretero C, Chowers Y et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology*. 2015 ;148(5):948-957
81. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R et al; SIGGAR investigators. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013 ;381(9873):1185-93.
82. Anderson S. Overview of computed tomographic colonography
In: UpToDate, Tanabe KK, Kruskal JB, Grover S ur., UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [pristupljeno 14.03.2023.]
Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
83. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, van

- Ballegooijen M, Nio CY et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 ;13(1):55-64.
84. IJspeert JE, Tutein Nolthenius CJ, Kuipers EJ, van Leerdam ME, Nio CY, Thomeer MG et al. CT-Colonography vs. Colonoscopy for Detection of High-Risk Sessile Serrated Polyps. *Am J Gastroenterol.* 2016 ;111(4):516-22.
 85. Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med.* 2007 ;120(3):203-210.
 86. Zalis ME, Barish MA, Choi JR, Dachman AH, Fenlon HM, Ferrucci JT, et al; Working Group on Virtual Colonoscopy. CT colonography reporting and data system: a consensus proposal. *Radiology.* 2005 ;236(1):3-9.
 87. Hara AK, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ. Incidental extracolonic findings at CT colonography. *Radiology.* 2000 ;215(2):353-7.
 88. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, Naber SK, Doria-Rose VP, Pabiniak C et al. Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016 ;315(23):2595-609.
 89. Wasserkort R, Kalmar A, Valcz G, Spisak S, Krispin M, Toth K, et al. Aberrant septin 9 DNA methylation in colorectal cancer is restricted to a single CpG island. *BMC Cancer.* 2013 30;13:398.

90. Adler A, Geiger S, Keil A, Bias H, Schatz P, deVos T et al. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. *BMC Gastroenterol.* 2014 ;14:183.
91. Jin P, Kang Q, Wang X, Yang L, Yu Y, Li N et al. Performance of a second-generation methylated SEPT9 test in detecting colorectal neoplasm. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(5):830-3.
92. Lu P, Zhu X, Song Y, Luo Y, Lin J, Zhang J et al. Methylated Septin 9 as a Promising Biomarker in the Diagnosis and Recurrence Monitoring of Colorectal Cancer. *Dis Markers.* 2022 Jul 2;2022:7087885.
93. Parikh RB, Prasad V. Blood-Based Screening for Colon Cancer: A Disruptive Innovation or Simply a Disruption? *JAMA.* 2016 ;315(23):2519-20.
94. Ladabaum U, Alvarez-Osorio L, Rösch T, Brueggenjuergen B. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in Germany: current endoscopic and fecal testing strategies versus plasma methylated Septin 9 DNA. *Endosc Int Open.* 2014 ;2(2):E96-E104.
95. Marshall KW, Mohr S, Khettabi FE, Nossova N, Chao S, Bao W et al. A blood-based biomarker panel for stratifying current risk for colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2010 ;126(5):1177-86.
96. Yip KT, Das PK, Suria D, Lim CR, Ng GH, Liew CC. A case-controlled validation study of a blood-based seven-gene biomarker panel for colorectal cancer in Malaysia. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010 ;29(1):128.
97. Chao S, Ying J, Liew G, Marshall W, Liew CC, Burakoff R. Blood

- RNA biomarker panel detects both left- and right-sided colorectal neoplasms: a case-control study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013 ;32(1):44.
98. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019 ;394(10207):1467-1480.
 99. Bhurwal A, Bartel MJ, Heckman MG, Diehl NN, Raimondo M, Wallace MB, Woodward TA. Endoscopic mucosal resection: learning curve for large nonpolypoid colorectal neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2016 ;84(6):959-968.e7.
 100. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017 ;49(3):270-297.
 101. Ahlenstiel G, Hourigan LF, Brown G, Zanati S, Williams SJ, Singh R et al; Australian Colonic Endoscopic Mucosal Resection (ACE) Study Group. Actual endoscopic versus predicted surgical mortality for treatment of advanced mucosal neoplasia of the colon. *Gastrointest Endosc*. 2014 ;80(4):668-676.
 102. Matsuda T, Yamashita K, Hasegawa H, Oshikiri T, Hosono M, Higashino N et al. Recent updates in the surgical treatment of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2018 Feb 15;2(2):129-136.
 103. Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Yamamoto J. Optimal margins and lymphadenectomy in colonic cancer surgery. *Br J Surg*. 2011 ;98(8):1171-8.
 104. Rørvig S, Schlesinger N, Mårtensson NL, Engel S, Engel U, Holck S.

- Is the longitudinal margin of carcinoma-bearing colon resections a neglected parameter? *Clin Colorectal Cancer*. 2014 ;13(1):68-72.
105. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg*. 2002 ;235(4):458-63.
 106. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010 ;375(9719):1030-47.
 107. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, Shaffer VO et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2022 ;65(2):148-177.
 108. Cornish JA, Tilney HS, Heriot AG, Lavery IC, Fazio VW, Tekkis PP. A meta-analysis of quality of life for abdominoperineal excision of rectum versus anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 ;14(7):2056-68.
 109. Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg*. 2008 ;248(1):1-7.
 110. Guillaou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM et al; MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 ;365(9472):1718-26.

111. Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF, Frampton CM, Frizelle FA, Rieger NA et al. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial. *Ann Surg.* 2008 ;248(5):728-38.
112. Mekenkamp LJ, Koopman M, Teerenstra S, van Krieken JH, Mol L, Nagtegaal ID et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer.* 2010 ;103(2):159-64.
113. Ma B, Gao P, Wang H, Xu Q, Song Y, Huang X et al. What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. *Int J Cancer.* 2017 Sep 1;141(5):1052-1065.
114. Suit HD, Gallager HS. Intact tumor cells in irradiated tissue. *Arch Pathol* 1964;78:648–51.
115. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I et al; MERCURY study group. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg.* 2011 ;253(4):711-9.
116. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes et al; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 ;29(Suppl 4):iv263.

117. Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Ramsay RG, Phillips WA, Heriot AG. Predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2016 ;18(3):234-46.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: Emil Vrkljan

Datum i mjesto rođenja: 12.05.1998.,

Zagreb, Hrvatska

e-mail: emil.the.travian@gmail.com

Obrazovanje:

Rođen sam 12.05.1998. godine u Zagrebu, odrastao sam u Samoboru i završio Osnovnu školu Bogumila Tonija u Samoboru. Školovanje sam nastavio u Gimnaziji Antuna Gustava Matoša u Samoboru od 2012. do 2016. godine. Od 2017. do 2020. godine, studirao sam medicinu na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Mostaru, kojusam 2020. godine nastavio i završio 2023. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.