Učestalost karcinoma debelog crijeva i histološka klasifikacija po Dukesu u desetogodišnjem razdoblju (2006.-2015.) u OB "Dr. Tomislav Bardek" u Koprivnici

Ivančan, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:627627

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Filip Ivančan

UČESTALOST KARCINOMA DEBELOG CRIJEVA I HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA PO DUKESU U DESETOGODIŠNJEM PERIODU (2006. - 2015.) U OB "Dr. TOMISLAV BARDEK" U KOPRIVNICI

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Filip Ivančan

UČESTALOST KARCINOMA DEBELOG CRIJEVA I HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA PO DUKESU U DESETOGODIŠNJEM PERIODU (2006. - 2015.) U OB "Dr. TOMISLAV BARDEK" U KOPRIVNICI

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren na Odjelu za patologiju Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ u Koprivnici.

Mentorica rada: doc.prim. dr.sc. Elizabeta Horvatić, dr.med.

Rad se sastoji od 22 lista, 4 tablice i 8 slika.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA II

1. UVOD 1

1.1. Anatomija i histologija 1

1.2. Etiologija i patogeneza 2

1.3. Klinička slika 2

1.4. Dijagnostika i primarna prevencija 3

1.5. Patohistološka dijagnostika i klasifikacija po Dukesu 3

2. CILJ RADA 6

3. MATERIJALI I METODE 7

3.1. Ustroj studije 7

3.2. Ispitanici (materijal) 7

3.3. Metode 7

3.4. Histološka obrada materijala crijeva 7

3.5. Statističke metode 8

4. REZULTATI 10

5. RASPRAVA 13

6. ZAKLJUČAK 16

7. SAŽETAK 17

8. SUMMARY 18

9. LITERATURA 19

10. ŽIVOTOPIS 22

POPIS KRATICA

CEA	karcinoembrionalni antigen
CT	kompjuterizirana tomografija
FOBT	test na fekalno okultno krvarenje
MR	magnetska rezonanca
PET	pozitronska elektronska tomografija
PHD	patohistološka dijagnoza

1. UVOD

1.1. Anatomija i histologija

Probavni sustav sastoji se od probavne cijevi koju čine usna šupljina, jednjak, želudac, tanko i debelo crijevo s pripadajućim žlijezdama – slinovnicama, jetrom i gušteračom. Glavna funkcija probavnog sustava prerada je hrane za održavanje, rast i energetske potrebe organizma.

Svi dijelovi probavnog sustava imaju neke zajedničke osobine. Probavni je sustav šuplja cijev s lumenom različita promjera i stijenkom građenom od 4 glavna sloja: sluznice (lat. *mucosa*), podsluznice (lat. *submucosa*), mišićnog sloja i seroze (1).

Debelo crijevo proteže se od ileuma i nastavlja se do analnog otvora. Pruža se od desne ingvinalne regije, desnom lumbalnom regijom, umbilikalnom regijom, lijevom lumbalnom i ingvinalnom regijom te malom zdjelicom doseže do njezina dna (2). Sastoji se od nekoliko dijelova: cekuma (lat. *caecum*), zajedno s crvuljkom (lat. *appendix*) i ileocekalnim zaliskom, uzlaznog (lat. *colon ascendens*), poprečnog (lat. *colon transversum*), silaznog (lat. *colon descendens*) i sigmoidnog debelog crijeva (lat. *colon sigmoideum*) te ravnog crijeva (lat. *rectum*) u kojem se pohranjuje stolica prije evakuacije (1, 2).

Sluznica debelog crijeva isprekidana je tubularnim crijevnim žlijezdama. Uz žlijezde i crijevni lumen poredane su vrčaste i apsorpcijske stanice (kolonociti) te manji broj enteroendokrinih stanica. Kolonociti imaju nepravilne mikrovile i proširene međustanične prostore, što govori o njihovoj ulozi u aktivnoj apsorpciji tekućine. Vrčaste stanice proizvode sluz, a njihov broj povećava se duž debelog crijeva i rektuma. Epitelne matične stanice čine donju trećinu svake žlijezde.

Lamina propria sluznice bogata je limfocitima i limfnim čvorovima koji se često protežu i u podsluznicu. Velika količina imunoloških stanica povezana je s mnoštvom bakterija koje nastanjuju debelo crijevo.

Mišićni sloj debelog crijeva sastoji se od uzdužnog i kružnog sloja mišića, ali za razliku od tankog crijeva, vanjski sloj vlakana čine tri odvojene uzdužne vrpce poznate kao *teniae coli* (vrpce debelog crijeva). Dijelovi unutar peritoneja pokriveni su serozom u kojoj se nalaze nakupine masnog tkiva (1).

1.2. Etiologija i patogeneza

Većina karcinoma debelog crijeva razvija se iz polipa, tumorske mase koja se izbočuje u lumen. Najčešći i klinički najznačajniji neoplastični polipi su adenomi debelog crijeva. Neki polipi nisu neoplastični i relativno su česti u osoba starijih od 60 godina. Velik broj polipa (više od 100) može biti prisutan u sindromima obiteljske polipoze kao što su obiteljska adenomatozna polipoza i Peutz – Jeghertzov sindrom (3, 4).

Većina karcinoma (80 %) javlja se sporadično dok samo 20 % pacijenata ima pozitivnu obiteljsku anamnezu. Karcinom debelog crijeva najčešće nastaje kao rezultat mutacije u *Wnt* signalnom putu koji pojačava signalnu aktivnost. Mutacije mogu biti nasljedne ili stečene i najvjerojatnije se događaju u bazalnim stanicama crijevnih kripti (5 – 7). Najraniji je okidač mutacija APC gena, koji kodira APC protein. APC protein sprečava nakupljanja proteina β-katetina. Bez APC dolazi do nakupljanja β-katetina u visokim količinama i translokacije u jezgru. Tamo se veže na DNA i potiče transkripciju protoonkogenima (7). Mutacije u onkogenima (KRAS) i drugim tumor- supresorskim genima (p53, DPC4) vode tumor prema zloćudnoj preobrazbi i metastaziranju (8 – 12).

Rizik za razvoj karcinoma debelog crijeva povećava se s dobi i veći je u muškaraca nego u žena (13). Najviša incidencija u 2012. godini u oba spola bila je u Oceaniji i Europi dok je najmanja incidencija zabilježena u Aziji i Africi.

Procijenjeno je da je otprilike polovica svih slučajeva karcinoma debelog crijeva uzrokovana načinom života i da je četvrtina svih slučajeva mogla biti spriječena (14). Povećan nadzor, tjelovježba, prehrana bogata vlaknima, prestanak pušenja i konzumiranja alkohola, smanjuju rizik nastanka bolesti (15, 16).

1.3. Klinička slika

Većina bolesnika s kolorektalnim karcinomom dugo je asimptomatična: simptomi se razvijaju postupno i mogu postojati mjesecima, a katkad i godinama prije postavljanja dijagnoze. Desnostrani karcinomi obično ulceriraju i najčešće se klinički očituju zamorom, slabošću i sideropeničnom anemijom dok kod lijevostranih, uz sideropeničnu anemiju, mogu postojati i simptomi opstrukcije (izmjenjivanje opstipacije i proljeva uz grčevite bolove u donjem dijelu trbuha) (17, 18).

Trebalo bi biti pravilo da u starijih muškaraca, uz normalnu prehranu, sideropenična anemija znači karcinom probavnog sustava dok se ne dokaže suprotno. U žena je situacija

manje jasna jer ponavljane trudnoće, menstrualni gubitak krvi ili nepravilno maternično krvarenje mogu biti podloga za anemiju (17).

1.4. Dijagnostika i primarna prevencija

Dijagnoza karcinoma debelog crijeva često se postavlja kad se pojave simptomi, no većina pacijenata s ranim stadijem bolesti nema izražene simptome, zbog čega je izuzetno važna primarna prevencija bolesti (19).

Metode primarne prevencije uključuju testove kao što su digitorektalni pregled, pregled stolice na okultno krvarenje i fekalnu DNA, slikovne metode kao što je kompjutorizirana tomografija (CT) i endoskopski, što uključuje sigmoidoskopiju i kolonoskopiju (18).

Dijagnostika karcinoma debelog crijeva sastoji se od uzimanja uzorka s područja debelog crijeva suspektnog na maligni proces, najčešće tijekom kolonoskopije i sigmoidoskopije. Proširenost bolesti obično se utvrđuje CT - snimkom prsnog koša, abdomena i zdjelice. Ostale slikovne pretrage koje se mogu raditi u nekim slučajevima uključuju pozitronsku elektronsku tomografiju (PET) i magnetsku rezonancu (MR) (20).

Niz tumorskih biljega povezan je s karcinomom debelog crijeva: primjerice karcinoembrijski antigen (CEA), CA-19,9, CA-50 i CA-195 (21). Povišene razine krvnog CEA imaju samo prognostičku vrijednost jer dosežu značajnije razine tek nakon što je tumor dosegao znatnu veličinu te se vjerojatno proširio: „samo“ oko 25 % slučajeva ima pozitivne vrijednosti u vrijeme postavljanja dijagnoze. Pozitivne razine CEA mogu biti stvarane i iz karcinoma pluća, dojke, jajnika, mokraćnog mjehura i prostate, a isto tako i iz neneoplastičnih promjena kao što je alkoholna ciroza, pankreatitis i ulcerozni kolitis. Ovaj marker ima najveću vrijednost u upozoravanju mogućih recidiva neoplazme nakon resekcije primarnog tumora. Ako je postignuto kompletno odstranjenje, CEA nestaje. Povrat pozitivnosti indikator je recidiva (4).

1.5. Patohistološka dijagnostika i klasifikacija po Dukesu

Oko 50 % tumora nastaje u predjelu rektuma i sigmoidnog kolona, 20 % u cekumu i ascedentnom kolonu, 15 % u transverzalnom kolonu i 15 % u descedentnom kolonu.

Makroskopski, karcinomi nastali unutar cekuma i uzlaznog dijela debelog crijeva obično imaju polipozan izgled, no mogu biti i ulcerirani ili sličiti na tanjur. Takvi tumori rijetko uzrokuju opstrukciju i često se otkrivaju u uznapredovalom stadiju. Karcinomi nastali

u lijevom kolonu često su prstenasta izgleda i ranije daju simptome. Oba oblika s vremenom urastaju u crijevnu stijenku i mogu se palpirati kao čvrste mase.





Sl. 1 i 2. Makroskopski prikaz tumora debelog crijeva. Izvor fotografija: Opća bolnica "Dr Tomislav Bardek" Koprivnica, Odjel za patologiju/ histopatološki laboratorij.

Mikroskopski, kolorektalni karcinomi su adenokarcinomi, slični adenokarcinomima koji nastaju u drugim dijelovima probavnog sustava. Prema stupnju diferencijacije svrstavaju se u dobro i slabo diferencirane. Dobro diferencirani tumori građeni su od žlijezda obloženih pseudostratificiranim, visokim cilindričnim epitelom nalik na epitel prisutan u adenomima dok su slabo diferencirani tumori građeni od pojedinačnih stanica, tračaka ili solidnih nakupina atipičnih, pleomorfnih stanica. Invazivna komponenta tih tumora izaziva snažnu dezmoplastičnu reakciju strome, što je odgovorno za čvrstu konzistenciju.

Mucinozni kolorektalni adenokarcinomi izlučuju veliku količinu izvanstanične sluzi koja raslojava slojeve crijevne stijenke. Posebni su tipovi karcinoma u cijelosti građeni od stanica obilne citoplazme, ispunjene sluzi koja potiskuje jezgru na periferiju i stvara izgled prstena pečatnjaka. Takvi tumori čine posebnu podvrstu mucinoznih tumora i nazivaju se „karcinomima sa stanicama tipa prstena pečatnjaka“ i ubrajaju se u slabo diferencirane tumore s lošom prognozom.

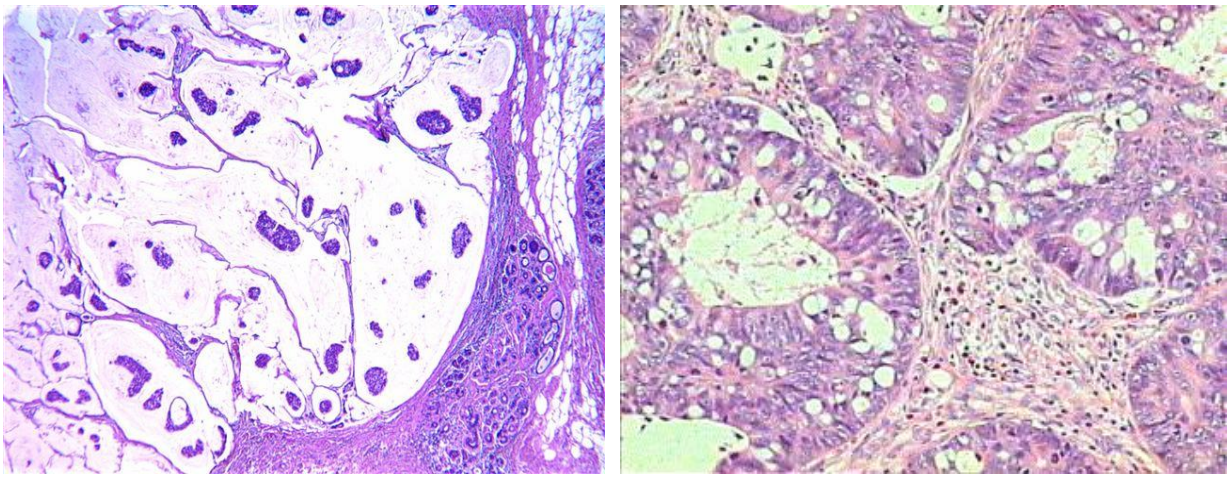
Svi se kolorektalni karcinomi šire izravno kroz crijevnu stijenku u okolne strukture i metastatski kroz limfne i krvne žile. Tumor se u početku širi u limfne čvorove, a poslije se može proširiti izravno po peritoneju, izazivajući karcinomatozu peritoneja te putem portalne vene u jetru dok se nisko smješteni rektalni karcinomi šire najprije u pluća putem donje šuplje vene. Poslije može doći do metastatskog rasapa u druge organe u tijelu (4, 17).

Najvažniji prognostički pokazatelj jest proširenost tumora u vrijeme postavljanja dijagnoze te je zbog toga potrebno odrediti točan stadij tumora prema TNM sustavu ili po uvriježenom sustavu koji je uveo Dukes.

1932. godine britanski patolog Cuthbert Dukes uveo je sustav klasifikacije karcinoma debelog crijeva u četiri stadija:

- stadij A: karcinom proširen do mišićnog sloja, limfni čvorovi nisu zahvaćeni
- stadij B: proširen na mišićni sloj, limfni čvorovi nisu zahvaćeni
- stadij C: probija mišićni sloj, limfni čvorovi zahvaćeni
- stadij D: prisutne udaljene metastaze (22).

Petogodišnje preživljenje u bolesnika u kojih je tumor ograničen na crijevnu stijenku (Dukesov stadij A) više je od 90 %; u bolesnika u kojih je tumor probio serozu i infiltrirao masno tkivo (Dukes B) pada na 70 %. Nalaz metastaza u regionalnim limfnim čvorovima bez obzira na dubinu prodora smanjuje preživljenje na 35 do 65 % ovisno o broju zahvaćenih limfnih čvorova (Dukes C), a nalaz metastaza u udaljenim organima (Dukes D) na 4 % (17).



Sl. 3. i 4. Adenocarcinoma recti. Histološki prikaz. HE x 200. Izvor fotografija: Opća bolnica "Dr Tomislav Bardek" Koprivnica, Odjel za patologiju/ histopatološki laboratorij.

2. CILJ RADA

Osnovni ciljevi ovog rada:

- dijagnosticirane karcinome histološki odrediti koristeći Dukesovu klasifikaciju
- utvrditi u kojim se stadijima bolest najčešće dijagnosticira na Odjelu za patologiju koprivničke Opće bolnice
- utvrditi u kojim se dobnim skupinama bolest najčešće dijagnosticira
- utvrditi distribuciju histoloških tipova bolesti po dobi i spolu
- utvrditi postoje li razlike u pojavnosti određenih histoloških tipova bolesti između spolova.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno (23).

3.2. Ispitanici (materijal)

Ovom studijom bili su obuhvaćeni ispitanici koji su operativno liječeni na Odjelu za abdominalnu kirurgiju koprivničke Opće bolnice i čiji su uzorci tkiva poslani na Odjel za patologiju u svrhu patohistološke dijagnoze karcinoma debelog crijeva u vremenskom razdoblju od 2006. do 2015. godine. Uveden je sustav šifriranja prema kojem nije moguće utvrditi identitet osobe čiji su anamnestički podatci i uzorci korišteni u daljnjem tijeku istraživanja, a istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 664 ispitanika.

3.3. Metode

Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su arhivski podatci o patohistološkoj dijagnozi karcinoma debelog crijeva i histološkoj klasifikaciji po Dukesu. Dob pacijenata bila je izračunata u trenutku zaprimanja uzorka i patohistološke analize. Pacijenti su bili razvrstani u skupine s obzirom na životnu dob, spol i godinu postavljanja dijagnoze.

3.4. Histološka obrada materijala crijeva

Histološki su obrađeni uzorci tumora pacijenata kojima je intraoperativno uzorkovano tkivo debelog crijeva i poslani u histopatološki laboratorij na daljnju obradu. Uzorci su bili označeni brojevima koji će identificirati svaki primjerak za pojedinog pacijenta.

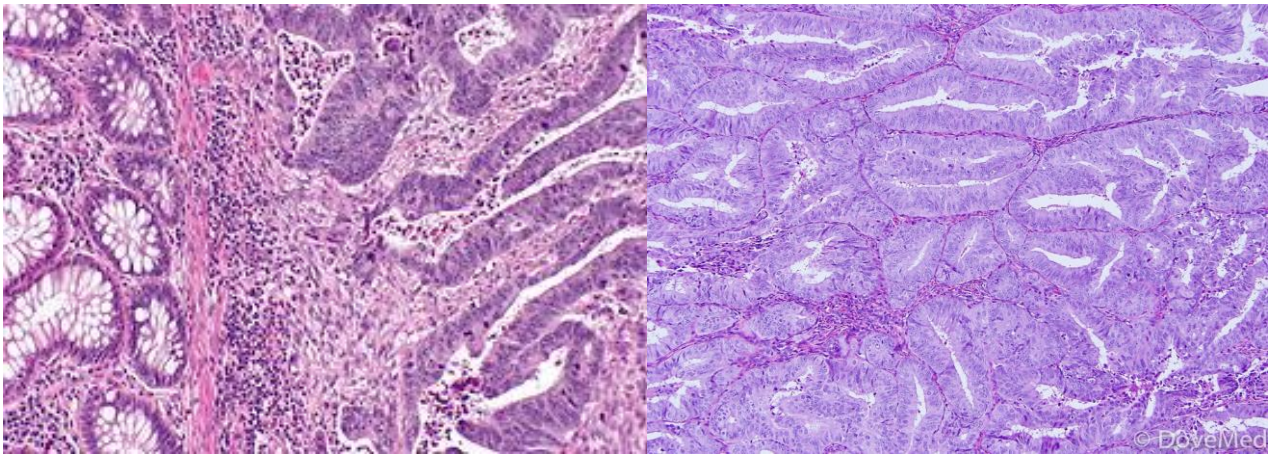
Nakon označavanja tkiva pripremaju se sredstvima za fiksaciju kako bi se zaustavili započeti biokemijski procesi razgradnje, ali i istovremeno očuvala stabilnost strukture tkiva. Postupak je moguće raditi uranjanjem tkiva u fiksativ koji stabilizira uzorak ili perfuzijom (ubrizgavanjem otopine u krvožilni sustav organa). Najbolji su fiksativi formalin i alkohol, a najsporiji glutaraldehid. Debljina i veličina uzorka kreće se od onih manjih od 1 mm, a optimalni su do 5 mm.

Zatim slijedi zamjena tekućine parafinom. Uzorci se nakon toga određeno vrijeme ispiru u tekućoj vodi i provlače kroz sve veće količine sredstava ili kroz histokinet, aparat za programiranu dehidraciju. Koncentracije dehidrirajućih sredstava su 70 - postotne, 80 - postotne, 96 - postotne mješavine etilnog alkohola i vode do 100 - postotnog, apsolutnog alkohola tijekom postupnog postupka – tzv. „uzlazni niz“ radi izbjegavanja oštećenja tkiva.

Uklapanje je sljedeća faza pripreme u kojoj se tkivo smješta, uklapa u blok mješavine voska i parafina koji ga čuva od oštećenja i olakšava manipuliranje. Rezanje uzoraka vrši se na mikrotomu ili ultramikrotomu. Debljina rezova obično je 5 do 10 mikrona.

Izrezani primjerak četkicama se prebacuje u destiliranu vodu ugrijanu na 37 °C da se ispravi, razvuče, izravna, zahvaća se na predmetnicu, osuši na zraku i na 56 °C inkubira u termostatu 12 sati. Za bojenje, koje je uglavnom u vodenim otopinama tkivo treba deparafinirati i rehidrirati. Deparafinacija se vrši ksilolom koji uklanja parafin uranjanjem preparata dva puta po pet minuta u otopinu dok se rehidracija vrši uranjanjem preparata u „silazni niz“ alkohola i destiliranu vodu (proces obrnut od dehidracije).

Nakon cijelog ovog niza postupaka konačno slijedi postupak histokemijskog bojenja. HE (hemalaun-eozin) standardna je metoda bojenja i prikazivanja građe tkiva. Proces samog bojenja traje tri do pet minuta u hemalaunu, ispiranje minutu u destiliranoj i 5 do 10 minuta u vodovodnoj vodi te zatim eozinom 3 do 5 minuta. Slijedi dehidriranje, uranjanje u ksilol, uklapanje i prekrivanje pokrovnim stakalcem. Dobiveno se suši 24 h i postaje trajni preparat za mikroskopiranje svjetlosnim mikroskopom (24).



Slika 5. i 6. Histološki prikaz karcinoma debelog crijeva. Hemalaun-eozin. HE x 200. Izvor fotografija: Opća bolnica "Dr Tomislav Bardek" Koprivnica, Odjel za patologiju/ histopatološki laboratorij.

3.5. Statističke metode

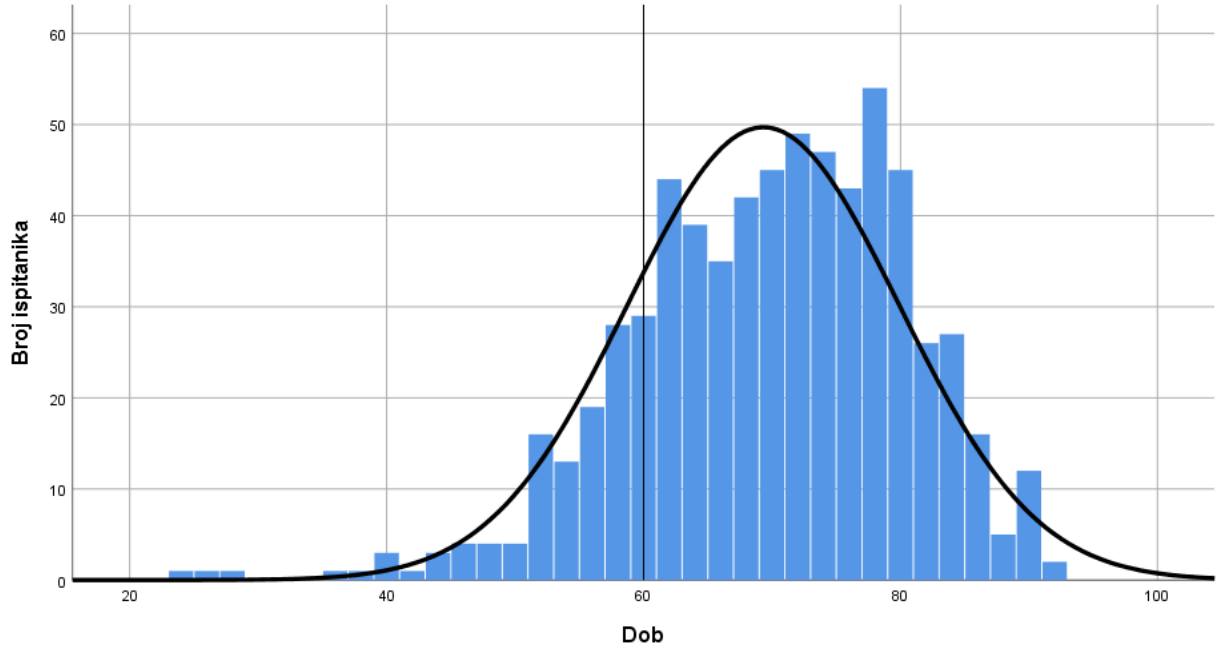
Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike numeričkih varijabli testirane su binomnim testom. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom. Sve p vrijednosti su dvostrane. Odabrana razina značajnosti je $\alpha = 0,05$. Statistička analiza obavljena je korištenjem statističkog programa SPSS for Windows (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD). (25, 26).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 664 pacijenta koji su operativno liječeni na Odjelu za abdominalnu kirurgiju koprivničke Opće bolnice u desetogodišnjem periodu: od 1. siječnja 2006. do 31. prosinca 2015. godine.

Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika je 70 (interkvartilni raspon je od 62 do 77 godina, 95 % CI: 68,51-70,13) (Slika 5.).

Slika 7. Pojavnost karcinoma debelog crijeva po dobi ispitanika



Većina ispitanika kojima je dijagnosticiran karcinom debelog crijeva bili su muškog spola (62,8 %). Pronađena je statistički značajna razlika u broju oboljelih muškaraca i žena (binomni test, p < 0,00000001) (Tablica 1.).

Tablica 1. Postotak ispitanika s obzirom na spol

Spol	Broj (%) ispitanika	P*
Muškarci	417 (62,8)	
Žene	247 (37,2)	< 0,00000001
Ukupno	664 (100,0)	

*binomni test

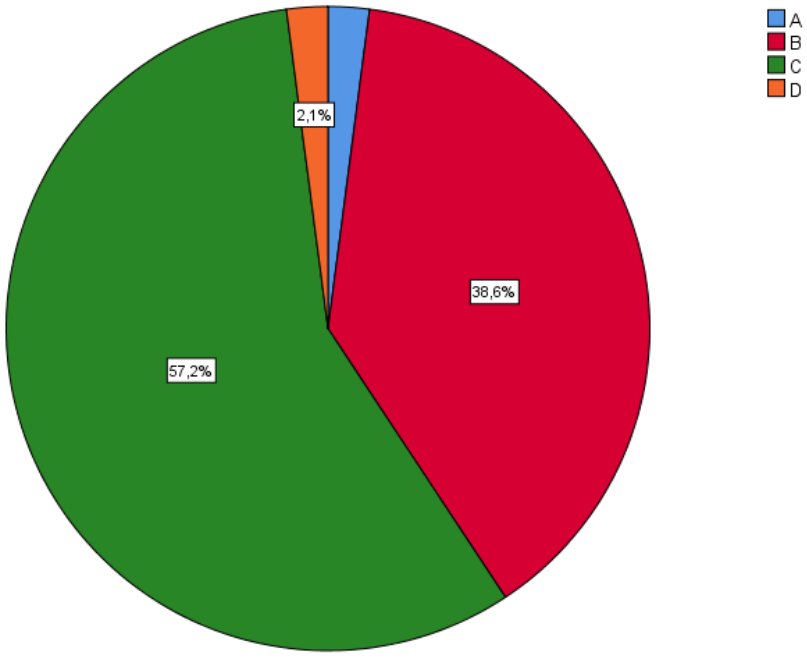
Primarno mjesto većine karcinoma bilo je u rektumu (56,2 %) (Tablica 2.).

Tablica 2. Postotak lokalizacija dijagnosticiranih karcinoma debelog crijeva

Lokalizacija	**Broj (%) ispitanika**
Proksimalni dio debelog crijeva	210 (31,6)
Rektosigmoidni spoj	81 (12,2)
Rektum	373 (56,2)
Ukupno	664 (100,0)

Stadij po Dukesu bio je poznat za 484 ispitanika. Većini ispitanika dijagnosticiran je Dukes stadij C (57,2 %) (Slika 6.).

Slika 8. Postotak ispitanika s obzirom na stadij karcinoma debelog crijeva



Nije utvrđena statistički značajna povezanost između promatranih histoloških tipova bolesti i spola ispitanika (χ^2 test, p = 0,041) (Tablica 3.).

Tablica 3. Učestalost pojavnosti određenih histoloških stadija karcinoma debelog crijeva prema spolu ispitanika

Stadij po Dukesu	Broj (%) ispitanika		P†
	Muškarci	Žene	
A	8 (2,7)	2 (1,1)	
B	102 (34,2)	85 (45,7)	
C	183 (61,4)	94 (50,5)	= 0,041
D	5 (1,7)	5 (2,7)	
U**kupno**	298 (100,0)	186 (100,0)	

†χ^2 test

Središnja vrijednost dobi ispitanika kojima je dijagnosticirana bolest bilo kojeg stadija je 70. Najveći raspon dobi zabilježen je kod ispitanika sa stadijem B (minimum 24, maksimum 90) (Tablica 4.).

Tablica 4. Dob ispitanika s obzirom na stadij karcinoma debelog crijeva

Stadij po Dukesu	Medijan*	Minimalna dob	Maksimalna dob
A	70 (66 - 80)	55	78
B	70 (64 - 77)	24	90
C	69 (61 - 76)	36	90
D	71 (63 - 75)	59	78

*granice interkvartilnog raspona

5. RASPRAVA

U provedenom istraživanju ispitani su podatci pacijenata koji su operativno liječeni na Odjelu za abdominalnu kirurgiju zbog karcinoma debelog crijeva i čiji su bioptički materijali poslani na Odjel za patologiju radi patohistološke dijagnoze karcinoma u vremenskom periodu od 1. siječnja 2006. do 31. prosinca 2015. godine.

Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo karcinom debelog crijeva čini 17 % svih novodijagnosticiranih karcinoma u muškaraca i 13 % u žena i nalazi se na drugom mjestu s udjelom u incidenciji svih karcinoma (26, 27). U Hrvatskoj svake godine pojavi se 3000 novih slučajeva karcinoma, a umre oko 1500 (21).

Incidencija i stope smrtnosti ukupno su veće 30 do 40 % u muškaraca nego u žena iako se ta razlika mijenja s dobi. Razlozi zbog kojih se to događa nisu posve jasni, ali najvjerojatnije posljedica su složene interakcije spolnih hormona i izlaganja rizičnim čimbenicima, ali i razlika u probiru u pacijenata starijih od 50 godina (29). Incidencija karcinoma veća je u muškaraca nego u žena, što je dokazano i u ovom istraživanju.

Problem karcinoma debelog crijeva globalnih je razmjera u čije se rješavanje trebaju uključiti svi segmenti zdravstvene zaštite: od primarne zdravstvene zaštite i obiteljskih liječnika i patronažne službe do javno-zdravstvenih aktivnosti za rano otkrivanje probirom i edukacijom pacijenata (21). Već više godina u svijetu primjećuje se izjednačavanje pojavnosti karcinoma debelog crijeva u oba spola. Isti trend uočen je i kod stope smrtnosti (30).

U Hrvatskoj, kao i u svijetu, posljednjih desetljeća bilježi se porast pojavnosti i smrtnosti od kolorektalnog karcinoma. Uzrok su jednim dijelom bolja dijagnostika i registriranje, ali postoje i brojni drugi uzroci čije je otkrivanje gotovo nemoguće (30). Na osnovi podataka Međunarodne agencije za istraživanje raka, Republika Hrvatska nalazi se u prvih 20 država svijeta po učestalosti bolesti u oba spola s incidencijom od 32,9 na 100.000 stanovnika (31). Porast pojavnosti ove bolesti uočen je i u ovom istraživanju.

Prevalencija kolorektalnog karcinoma u Koprivničko-križevačkoj županiji u razdoblju od 2006. do 2015. u provedenom istraživanju iznosi 57,44 na 100.000 stanovnika, što pokazuje kako je na ovom području zabilježen veći broj slučajeva s obzirom na prosjek cijele Republike Hrvatske.

Tumor lokaliziran u rektumu dijagnosticiran je u više od polovice ispitanika (56,2 %). Ovi rezultati u skladu su s podatcima u pronađenoj literaturi (4, 17).

U pronađenoj literaturi središnja dob pacijenata s karcinomom debelog crijeva je 65 do 79 godina, što se podudara sa središnjom dobi pacijenata u ovom istraživanju (29). U ovom

istraživanju zabilježeni su i slučajevi u mlađim dobnim skupinama, što se može povezati s nasljednom komponentom odgovornom za razvoj bolesti ili pozitivnom obiteljskom anamnezom.

Karcinom debelog crijeva razvija se iz preinvazivnih promjena kao što su adenomatozni polipi i zbog toga je vrlo važna rana detekcija i liječenje takvih promjena (3, 13). Istraživanja su potvrdila da uklanjanje polipa vodi smanjenju broja karcinoma i posljedično tome smanjenju mortaliteta (28). Podatci u ovom istraživanju pokazuju da je samo 2,1 % ispitanika imalo Dukesov stadij A, što ukazuje na potrebu za češćim medicinskim pregledima i primarnom prevencijom kako bi se smanjila stopa smrtnosti i karcinom otkrio u što ranijem stadiju.

Od listopada 2007. u Hrvatskoj se provodi nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma debelog crijeva. Ciljana su populacija ovog programa sve osobe između 50 i 75 godina s uobičajenim rizikom za razvoj karcinoma. Probir se sastoji u testiranja stolice na fekalno okultno krvarenje (FOBT). Svi ispitanici s pozitivnim nalazom FOBT-a trebali bi biti podvrgnuti kolonoskopiji radi utvrđivanja uzroka krvarenja te, ako je potrebno, biopsiji patoloških promjena sluznice i eventualnoj polipektomiji (20). Kolonoskopija s polipektomijom kao najučinkovitija i ekonomski najisplativija metoda prihvaćena je kao zlatni standard, s obzirom na to da u rizičnoj populaciji smanjuje smrtnost za 30 do 40 % (32).

Najčešće dijagnosticirani stadij u ovom istraživanju bio je Dukes stadij C, a nije pronađena ni statistički značajna razlika u pojavnosti promatranih histoloških stadija bolesti i spola ispitanika (χ^2 test, p = 0,041). Ovi rezultati odgovaraju rezultatima drugih autora (33).

Znanstvena javnost danas vjeruje da se 70 do 80 % slučajeva kolorektalnog karcinoma može objasniti okolišnim čimbenicima, tj. kulturološkim i socijalnim razlikama koje proizlaze iz životnog stila, navika, prehrane, itd. To u teoriji znači da bi se smrtnost uvelike mogla smanjiti promjenom životnih i prehrambenih navika. Od preventabilnih rizičnih čimbenika spominju se prehrana bogata mastima životinjskog podrijetla, povećana konzumacija mesa (naročito crvenog), heterociklički amini (u prženim jelima i jelima s ražnja i roštilja), smanjena tjelesna aktivnost, prekomjerna tjelesna težina, pušenje te konzumacija alkoholnih pića (15, 16, 30).

Dokazano je da su osobe koje su fizički aktivnije u prosjeku zdravije te rjeđe obolijevaju od kardiovaskularnih bolesti i malignoma. Namirnice s većom količinom vlakana (povrće, voće i žitarice) povećavaju volumen stolice čime se ubrzava peristaltika, a na taj način pospješuje se odstranjivanje potencijalno kancerogenih tvari i skraćuje njihov kontakt sa sluznicom probavnog trakta (20, 34).

Boljim upoznavanjem unutarstaničnih signalnih puteva karcinogeneze spoznaju se nove mogućnosti njihova selektivnog isključivanja, a samim time i sprječavanja nastanka karcinoma (32).

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti da učestalost kolorektalnog karcinoma počinje rasti u petom desetljeću života, a najčešće je dijagnosticiran u osoba između 64. i 79. godine života. Pojavnost bolesti veća je u muškaraca (62,8 %) nego u žena (27,2 %). Najčešće dijagnosticiran stadij bolesti i u muškaraca i u žena bio je Dukesov stadij C, stoga se još jednom ističe važnost prevencije, osobito u osoba koje imaju povećan rizik za nastanak bolesti. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između promatranih histoloških tipova bolesti i spola ispitanika (χ^2 test, $p = 0{,}041$) te je moguće zaključiti da stadij bolesti nije ovisan o spolu.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA. Dijagnosticirane karcinome histološki odrediti koristeći Dukesovu klasifikaciju. Utvrditi u kojim se stadijima bolest najčešće dijagnosticira na Odjelu za patologiju. Utvrditi u kojim se dobnim skupinama bolest najčešće dijagnosticira. Utvrditi distribuciju histoloških tipova bolesti po dobi i spolu. Utvrditi postoje li razlike u pojavnosti određenih histoloških tipova bolesti između spolova.

USTROJ STUDIJE. Presječna studija u koju je uključeno 664 pacijenta kojima je dijagnosticiran karcinom debelog crijeva.

ISPITANICI I METODE. Ovom studijom obuhvaćeni su svi operativno liječeni u Općoj bolnici Koprivnica i kojima je pritom patohistološki dokazan karcinom debelog crijeva u razdoblju od 2006. do 2015. Iz medicinske dokumentacije preuzeti su podatci o patohistološkoj dijagnozi karcinoma debelog crijeva i histološkoj klasifikaciji po Dukesu. Dob pacijenata bila je izračunata u trenutku zaprimanja uzorka. Pacijenti su bili razvrstani u skupine s obzirom na životnu dob, spol i godinu postavljanja dijagnoze.

REZULTATI. Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika je 70 (interkvartilni raspon je od 62 do 77 godina). Većina ispitanika kojima je dijagnosticiran karcinom debelog crijeva bili su muškog spola (62,8 %). Većini ispitanika dijagnosticiran je Dukes stadij C (57,2 %). Nije utvrđena statistički značajna povezanost između promatranih histoloških tipova bolesti i spola ispitanika (χ^2 test, $p = 0{,}041$).

ZAKLJUČAK. Učestalost kolorektalnog karcinoma počinje rasti u petom desetljeću života, a najčešće je dijagnosticiran u osoba između 64. i 79. godine života. Pojavnost bolesti veća je u muškaraca (62,8 %) nego u žena (27,2 %). Najčešće dijagnosticiran stadij bolesti u oba spola bio je Dukesov stadij C, a stadij bolesti nije ovisan o spolu.

KLJUČNE RIJEČI. histologija, klasifikacija, karcinom debelog crijeva, učestalost

8. SUMMARY

THE FREQUENCY OF BOWEL CANCER AND HISTOLOGICAL CLASSIFICATION ACCORDING TO DUKES IN TEN-YEAR PERIOD IN GENERAL HOSPITAL "TOMISLAV BARDEK" IN KOPRIVNICA

OBJECTIVES. To determine Dukes stage in diagnosed carcinomas. To determine what is the most diagnosed Dukes stage in Department of pathology. To determine the distribution of histological types by sex and age. To determine in which age groups the disease is most commonly diagnosed. To determine whether there are differences in the occurrence of certain histological types between sexes.

STUDY DESIGN. The study is structured as a cross-sectional study.

PARTICIPANTS AND METHODS. The study involved 664 patients with bowel cancer who received surgical treatment in general hospital in Koprivnica, and whose biopsy was performed to determine the type and Dukes stage. Archived data was collected on histological diagnosis from the available medical records. The age of the subjects was determined at the time when tissue samples were taken for analysis. Patients were divided into groups based on age, gender and year of diagnosis.

RESULTS. The largest number of patients were male (62.8 %). Most patients were between 64 and 79 years old. There was no statistically significant connection between Dukes stage and sex (chi-square test, $p = 0.041$). The most commonly diagnosed Dukes stage was stage C (57.2 %).

CONCLUSION. The incidence of colorectal cancer begins to increase in the fifth decade of life and is most commonly diagnosed in people between the ages of 64 and 79. The incidence of disease is higher in men (62.8 %) than in women (27.2 %). The most commonly diagnosed stage of the disease in both sexes was Dukes' stage C, and the stage of the disease was not dependent on sex.

KEYWORDS. histology, classification, bowel cancer, frequency

9. LITERATURA

1. Mescher AL. Junquiera's Basic Histology. 13. izd. Bloomington: McGraw-Hill Education; 2013.
2. Jalšovec V. Sustavna i topografska anatomija čovjeka. 1. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
3. Kierszenbaum AL. Histology And Cell Biology - An Introduction to Pathology. 4. izd. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013. 1689-1699 p.
4. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Osnove patologije. 1. izd. Zagreb: Školska knjiga; 1994.
5. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. Nature. 1993;363(6429):558–61.
6. Srikumar Chakravarthi, Baba Krishnan, Malathy Madhavan, Srikumar Chakravarthi BK. Apoptosis and expression of p53 in colorectal neoplasms. Indian J Med Res. 1999;86(7):95–102.
7. Ricci-Vitiani L, Pagliuca A, Palio E, Zeuner A, De Maria R. Colon cancer stem cells. J Mol Med. 2008;7(4):538–48.
8. Migliore L, Migheli F, Spisni R, Copped F. Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer. J Biomed Biotechnol. 2011;2011.
9. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and Familial Colon Cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2044–58.
10. Fearon ER, Vogelstein B, Alitalo K, Schwab M, Lin CC, Varmus HE, et al. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990;61(5):759–67.
11. Berg M, Søreide K. Genetic and epigenetic traits as biomarkers in colorectal cancer. Int J Mol Sci. 2011;12(12):9426–39.
12. Pritchard CC, Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. Gut. 2010;60(1):116–29.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Colorectal Cancer Risk by Age. Dostupno na adresi: https://www.cdc.gov/cancer/colorectal/statistics/age.htm.
    Datum pristupa: 15.5.2017.
14. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. Br J Cancer. 2011;105:S77–81.

15. of Michigan School of Public Health (Emeritus) Joseph F. Fraumeni National Cancer Institute DSU. Cancer Epidemiology and Prevention. Dostupno na adresi: http://www.oxfordscholarship.com/10.1093/acprof:oso/9780195149616.001.0001/acprof-9780195149616. Datum pristupa: 20.6.2017.
16. Wolin KY, Colditz GA. Cancer prevention. Uptodate. 2016. 1-25 p.
17. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
18. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
19. American Cancer Society. Tests for Colorectal Cancer. Dostupno na adresi: https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html. Datum pristupa: 15.6.2017.
20. Bokun T. Značaj ranog otkrivanja raka debelog crijeva Importance of early detection of colorectal cancer. 2008;44(1):7–15.
21. Marković Bergman B. Prevencija i rano otkrivanje karcinoma debelog crijeva. Acta Medica Croat. 2016;69:365–71.
22. Dukes CE, Ahn SB, Cheruku HR, Cantor D, Rennel E, Fredriksson S, et al. The classification of cancer of the rectum. J Pathol Bacteriol. 1932;35(3):323–32.
23. Kolčić I, Vorko Jović A. Epidemiologija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
24. Horvatić E. Povijest patologije u Koprivnici. 1 izd. Koprivnica: Opća bolnica "Dr. Tomislav Bardek"; 2014.
25. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
26. Peacock J, Peacock P. Oxford handbook of medical statistics - ISE. 3. izd. Oxford: Oxford University Press; 2011.
27. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016.
28. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2010. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2011.
29. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal Cancer Statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):104–17
30. Brkić T. Programi prevencije kolorektalnog karcinoma Colorectal Cancer Prevention Programmes. 2013;21(2):211–4.

31. World Cancer Research Fund International. Colorectal cancer statistics. Dostupno na adresi: http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/colorectal-cancer-statistics. Datum pristupa: 15.6.2017.
32. Prejac J. Unutarstanični signalni putevi u karcinohenezi kolorektalnog tumora. 2012;25–34.
33. Croat AC, Rakuljic M, County S. Colorectal Cancer in the Split-Dalmatia County. 2009;423–6.
34. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. J Clin Oncol. 2006;24(22):3527–34.

10. ŽIVOTOPIS

Filip Ivančan, student 6. godine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Cara Hadrijana 10 E

Tel. +385-31-51-28-00

Datum i mjesto rođenja:

18. 12. 1992. Koprivnica

Kućna adresa:

Grgura Karlovčana 33, 48 000 Koprivnica

Tel. +385-95-504-7604

E-mail: ivancan.filip@gmail.com

OBRAZOVANJE

1999. – 2007. Osnovna škola „Antun Nemčić Gostovinski“ Koprivnica

2001. – 2007. Osnovna glazbena škola „Fortunat Pintarić“ Koprivnica

2007. – 2011. Gimnazija „Fran Galović“ Koprivnica

2011. – 2017. Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

OSTALE AKTIVNOSTI:

2015. – 2017. Lokalni dužnosnik za medicinsku edukaciju, Međunarodna udruga studenata medicine Hrvatska (CroMSIC), podružnica Osijek