

# Slab odziv na nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva - gdje griješimo?

---

**Bošnjak, Belinda**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University North / Sveučilište Sjever**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:442977>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-24**



*Repository / Repozitorij:*

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



**Sveučilište  
Sjever**

Diplomski rad br. 231/SSD/2023

**SLAB ODAZIV NA NACIONALNI  
PROGRAM RANOG OTKRIVANJA RAKA  
DEBELOG CRIJEVA - GDJE GRIJEŠIMO?**

Belinda Bošnjak

Varaždin, listopad 2023.



**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**  
**Diplomski studij menadžmenta u sestrinstvu**



Diplomski rad br. 231/SSD/2023

**SLAB ODAZIV NA NACIONALNI  
PROGRAM RANOG OTKRIVANJA RAKA  
DEBELOG CRIJEVA - GDJE GRIJEŠIMO?**

Student:

Belinda Bošnjak

Mentor:

Doc. dr. sc. Ivan Milas

Varaždin, listopad 2023.

## Prijava diplomskog rada

### Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za sestrinstvo		
STUDIJ	diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu		
PRISTUPNIK	Belinda Bošnjak	MATIČNI BROJ	0336019718
DATUM	26.02.2023.	KOLEGIJ	Dijagnostika i rana prevencija malignih oboljenja
NASLOV RADA	Slab odziv na nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva - gdje griješimo?		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Poor response to the national colon cancer early detection program - where are we going wrong?		
MENTOR	Ivan Milas	ZVANJE	doc.dr.sc.
ČLANOVI POVJERENSTVA	<ol style="list-style-type: none"><li>1. izv.prof.dr.sc. Marijana Neuberg, predsjednica</li><li>2. doc.dr.sc. Ivan Milas, mentor</li><li>3. izv.prof.dr.sc. Tomislav Meštrović, član</li><li>4. doc.dr.sc. Ivana Živoder, zamjenski član</li><li>5. _____</li></ol>		

### Zadatak diplomskog rada

BROJ	231/SSD/2023
OPIS	Ako gledamo ukupni broj novonastalih malignih tumora kod žena i muškaraca, rak debelog crijeva se nalazi na prvom mjestu s ukupno 3395 novih slučajeva zabilježenih u 2020. godini. Od tog broja je kod muškaraca u 2020. godini dijagnosticirano 2007 novih slučajeva, a kod žena 1387 novih slučajeva raka debelog crijeva. U odnosu na prethodne godine to čini gotovo 10% smanjenje novodijagnosticiranih slučajeva raka debelog crijeva. Iako je slab odziv za ranu dijagnostiku raka debelog crijeva u svim godinama od početka provođenja nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva, za 2020. godinu se pandemija Covid 19 smatra dodatnim razlogom za ionako već slab odziv. Cilj ovog rada je ispitati koji su to razlozi slabog odziva na nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva u populaciji starijoj od 50 godina u nekoliko ambulati obiteljske medicine na području grada Zagreba. Dobiveni podaci će se obraditi metodama deksriptive statistike i usporediti s rezultatima sličnih istraživanja koja su promatrala navedenu problematiku.

ZADATAK URUČEN

06.03.2023.



## **Predgovor**

*Beskrajno hvala mojoj Lili za sve trenutke u kojima je odlučila biti jaka - a malena, kako bih ja ostvarila svoje snove.*

## Sažetak

Rak debelog crijeva treća je najčešća dijagnoza i druga najsmrtonosnija zloćudna bolest za oba spola zajedno. Maligne bolesti jedan su od najvažnijih javnozdravstvenih problema u Republici Hrvatskoj. Prevencija i rano otkrivanje bolesti najuspješniji su načini borbe protiv zloćudnih bolesti te pridonose smanjenju broja oboljelih od raka i smrtnosti. Dobro organiziran i proveden program probira raka na populacijskoj razini treba biti znanstveno utemeljen, dugoročno isplativ i osmišljen na primjerima dobre prakse. Cilj istraživanja je ispitati razloge slabog odaziva na Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva u populaciji starijoj od 50 godina u ambulantama obiteljske medicine na području grada Zagreba. Za istraživanje je korišten anonimni upitnik koji je dostupan u članku „*Reasons for participation and non-participation in colorectal cancer screening*“. Statistička obrada podataka je učinjena programskim paketom STATISTICA 11.0. U istraživanje je uključeno 83 ispitanika od čega 71% žena i 29% muškaraca. Dob ispitanika se kretala od 50 do >70 godina pri čemu je najzastupljenija skupina dobi između 50 i 60 godina (59%), a zatim skupina od 61 do 70 godina (24%). Svi ispitanici se uglavnom ili u potpunosti slažu s tvrdnjama da bi se svaka osoba koja dobije poziv za probir trebala odazvati istom ( $4,8 \pm 0,4$ ) kao i s tvrdnjom da što se ranije započne s liječenjem, to su veće šanse za izlječenje ( $4,9 \pm 0,3$ ). Čak 61% ispitanika se ili u potpunosti ne slaže ili se ne slaže s tvrdnjom da ne misle da će probir pomoći u sprječavanju raka debelog crijeva ( $2,4 \pm 1,3$ ), a njih 58% s tvrdnjom da misle da su zdravi i da im nisu potrebne kontrole ( $2,2 \pm 1,0$ ), dok čak 82% njih se ili u potpunosti ne slaže ili se ne slaže s tvrdnjom da probir na rak debelog crijeva nije značajan i nema neke prednosti ( $1,9 \pm 1,1$ ). Cilj probira i ranog otkrivanja raka je izliječiti rak otkrivanjem zloćudne bolesti ili njezinih prekursora u ranoj fazi prije pojave simptoma, kada je liječenje raka najučinkovitije.

**Ključne riječi:** rak debelog crijeva, probir, rano otkrivanje, Nacionalni program

## Abstract

Colon cancer is the third most common diagnosis and the second deadliest malignancy for both sexes combined. Malignant diseases are one of the most important public health problems in the Republic of Croatia. Prevention and early detection of diseases are the most successful ways to fight against malignant diseases and contribute to reducing the number of cancer patients and mortality. A well-organized and implemented cancer screening program at the population level should be scientifically based, long term profitable and based on examples of good practice. The aim of this research is to examine the reasons for the low response to the national program for the early detection of colon cancer in the population over 50 years old in family medicine clinics in the city of Zagreb. An anonymous questionnaire was used for the research, which is available in the article "Reasons for participation and non-participation in colorectal cancer screening". Statistical data processing was done with the STATISTICA 11.0 software package. A total of 83 respondents were included in the research, of which 71% were women and 29% were men. The age of the respondents ranged from 50 to >70 years, with the most represented age group being between 50 and 60 years old (59%), followed by the age group from 61 to 70 years old (24%). All respondents largely or completely agree with the statement that every person who receives an invitation for screening should respond the same ( $4.8 \pm 0.4$ ) as well as with the statement that the earlier treatment is started, the greater the chances of recovery ( $4.9 \pm 0.3$ ). As many as 61% of respondents either completely disagree or disagree with the statement that they do not think screening will help prevent colon cancer ( $2.4 \pm 1.3$ ), and 58% of them with the statement that they think they are healthy and that they do not need check-ups ( $2.2 \pm 1.0$ ), while as many as 82% of them either completely disagree or disagree with the statement that screening for colon cancer is not significant and has no advantages" ( $1.9 \pm 1, 1$ ). The goal of cancer screening and early detection is to cure cancer by detecting malignancy or its precursors at an early stage - before symptoms appear, when cancer treatment is most effective.

**Keywords:** colon cancer, screening, early detection, National Program



## Popis korištenih kratica

<b>ACS</b>	Američko društvo za rak (eng. <i>American Cancer Society</i> )
<b>CEA</b>	karcinoembrionalni antigen (eng. <i>carcinoembryonic antigen</i> )
<b>CRC</b>	rak debelog crijeva (eng. <i>colorectal cancer</i> )
<b>CT</b>	kompjutorizirana tomografija (eng. <i>computed tomography</i> )
<b>CTC</b>	CT kolonografija (eng. <i>CT colonography</i> )
<b>DCBE</b>	Barijev klistir s dvostrukim kontrastom (eng. <i>double-contrast barium enema</i> )
<b>EGFR</b>	receptori epidermalnog faktora rasta (eng. <i>epidermal growth factor receptors</i> )
<b>ER</b>	endoskopska resekcija (eng. <i>endoscopic resection</i> )
<b>FAP</b>	obiteljska adenomatozna polipoza coli (eng. <i>familial adenomatous polyposis coli</i> )
<b>FIT</b>	fekalni imunokemijski test (eng. <i>fecal immunochemical test</i> )
<b>FOBT</b>	test na okultno krvarenje u stolici (eng. <i>fecal occult blood tests</i> )
<b>GI</b>	gastrointestinalni trakt
<b>HDI</b>	indeks ljudskog razvoja (eng. <i>human development index</i> )
<b>HNPCC</b>	nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (eng. <i>hereditary nonpolyposis colorectal cancer</i> )
<b>IBD</b>	upalna bolest crijeva (eng. <i>inflammatory bowel disease</i> )
<b>IMRT</b>	radioterapija modulirana intenzitetom (eng. <i>intensity-modulated radiotherapy</i> )
<b>NMR</b>	nuklearna magnetska rezonancija (eng. <i>nuclear magnetic resonance</i> )
<b>PET/CT</b>	pozitronska emisijska kompjutorizirana tomografija (eng. <i>positron emission computed tomography</i> )
<b>VEGF</b>	inhibitori vaskularnog endotelnog faktora rasta (eng. <i>vascular endothelial growth factor</i> )
<b>VMAT</b>	volumetrijska lučna terapija (eng. <i>volumetric arc therapy</i> )
<b>3DCRT</b>	trodimenzionalna konformacijska radioterapija (eng. <i>3-dimension conformation radiotherapy</i> )

# Sadržaj

1. Uvod .....	1
2. Rak debelog crijeva .....	3
2.1. Anatomija i fiziologija debelog crijeva.....	3
2.2. Podjela raka debelog crijeva .....	5
2.2.1. Benigni tumori.....	5
2.2.2. Maligni tumori .....	7
2.3. Epidemiologija raka debelog crijeva.....	8
2.4. Etiologija i čimbenici rizika za razvoj raka debelog crijeva .....	9
2.4.1. Dob i spol .....	10
2.4.2. Obiteljsko naslijeđe.....	10
2.4.3. Čimbenici načina života .....	11
2.4.4. Crijevna mikrobiota .....	14
2.4.5. Upalne bolesti crijeva .....	14
2.4.6. Prisutnost polipa .....	15
2.4.7. Šećerna bolest.....	16
2.5. Patofiziologija .....	16
2.6. Klasifikacija raka debelog crijeva .....	18
2.7. Klinička slika .....	19
2.8. Dijagnostički postupci.....	21
2.9. Liječenje.....	22
2.9.1. Kirurško liječenje .....	23
2.9.2. Kemoterapija .....	25
2.9.3. Radioterapija .....	25
2.9.4. Molekularno ciljana terapija .....	26
2.9.5. Imunoterapija.....	27
3. Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva .....	28
4. Važnost magistre sestrinstva u prevenciji raka debelog crijeva i edukaciji populacije .....	32
5. Istraživački dio rada.....	34
5.1. Cilj istraživanja .....	34
5.2. Hipoteze.....	34

5.3. Mjerni instrumenti.....	34
5.4. Ustroj studije .....	35
5.5. Statistička obrada podataka.....	35
5.6. Rezultati istraživanja .....	35
6. Rasprava .....	46
7. Zaključak .....	49
8. Literatura .....	50
9. Popis slika i tablica .....	57
10. Prilog .....	58

# 1. Uvod

Rak debelog crijeva (eng. *colorectal cancer* - CRC) treća je najčešća dijagnoza i druga najsmrtonosnija zloćudna bolest za oba spola zajedno. Učestalost novooboljelih i mortaliteta posljednjih je godina u stalnom padu, osim kod mlađih odraslih osoba (mlađih od 50 godina), što je vjerojatno povezano s porastom probira raka i boljim modalitetima terapije. Rak debelog crijeva je povezan s okolišem i genetskim čimbenicima rizika. U otprilike 5% oboljelih od raka debelog crijeva, bolest se pripisuje dvama nasljednim sindromima; obiteljskoj adenomatoznoj polipozi i Lynchovom sindromu. Promjena normalnog epitela debelog crijeva u prekanceroznu leziju i konačno u invazivni karcinom zahtijeva akumulaciju genetskih mutacija, bilo somatskih (stečenih) i/ili germinativnih (naslijeđenih) u razdoblju od otprilike 10 do 15 godina [1].

Kromosomska nestabilnost, popravak *mismatcha* i hipermetilacija CpG glavni su putevi do razvoja raka debelog crijeva. Najvažniji prognostički pokazatelj raka debelog crijeva je patološki stadij u trenutku pojave. U gotovo svih bolesnika potrebna je dijagnostička ili probirna kolonoskopija za patološku potvrdu karcinoma debelog crijeva biopsijom tkiva. Osnovna kompjutorizirana tomografija (eng. *computed tomography* - CT) prsnog koša, abdomena i zdjelice s kontrastom i karcinoembrionalnim antigenom (eng. *carcinoembryonic antigen* - CEA) preferirane su isplative studije stadija raka debelog crijeva koje se rade prije kirurške resekcije. Kirurška resekcija glavni je način liječenja lokaliziranog raka debelog crijeva u ranom stadiju. Adjuvantna terapija mogla bi povećati šanse za izlječenje visokorizičnih bolesnika s rakom debelog crijeva. Bolesnici s oligometastatskim karcinomom, rakom jetre i pluća te s lokalnim recidivom karcinoma debelog crijeva potencijalni su kandidati za izlječenje uz multimodalne terapije. Palijativna sustavna terapija rezervirana je za nekirurške kandidate za rak debelog crijeva s ciljem poboljšanja kvalitete života i produljenja očekivanog životnog vijeka [2].

Maligne bolesti jedan su od najvažnijih javnozdravstvenih problema u Republici Hrvatskoj. Prevencija i rano otkrivanje bolesti najuspješniji su načini borbe protiv zloćudnih bolesti te pridonose smanjenju broja oboljelih od raka i smrtnosti. U Hrvatskoj

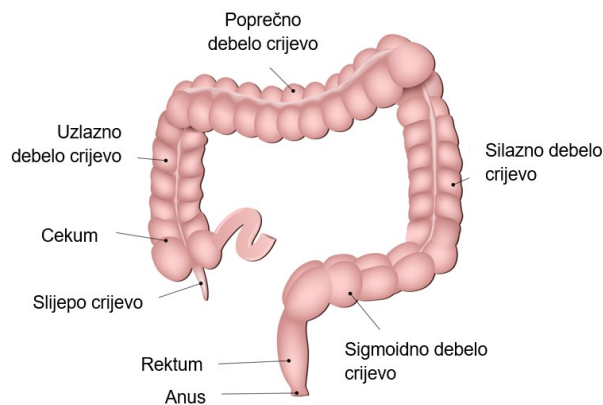
se provode različiti programi ranog otkrivanja raka vrata maternice, debelog crijeva i dojke. Glavni promotor ovih programa je Ministarstvo zdravstva. Dobro organiziran i proveden program probira raka na populacijskoj razini treba biti znanstveno utemeljen, dugoročno isplativ i osmišljen na primjerima dobre prakse. Odgovarajuća dijagnoza i liječenje trebaju biti zajamčeni visokom stopom uključenosti ciljane populacije, dok odgovarajuća dijagnoza i liječenje trebaju biti zajamčeni za one s pozitivnim nalazima [3].

## 2. Rak debelog crijeva

Rak debelog crijeva je multifaktorijalna bolest. To je treći najčešće dijagnosticirani rak i drugi najčešći uzrok smrti povezane s rakom u svijetu. Etiologija raka debelog crijeva ostaje nejasna. Iako rana dijagnoza može značajno poboljšati prognozu, oboljeli često nemaju tipične kliničke manifestacije ili pokazuju samo nespecifične znakove u ranoj fazi, što rezultira niskom stopom rane dijagnoze. Dostupno je više načina liječenja, ovisno o stadiju tumora i karakteristikama bolesnika. To uključuje kirurgiju, kemoterapiju, radioterapiju, molekularno ciljanu terapiju, imunoterapiju i druge programe [4].

### 2.1. Anatomija i fiziologija debelog crijeva

Debelo crijevo je dio probavnog trakta. Probavni trakt uključuje usta, jednjak, želudac, tanko crijevo, debelo crijevo i rektum. Debelo crijevo dugo je otprilike 150 cm, što čini jednu petinu duljine gastrointestinalnog (GI) trakta. Debelo crijevo odgovorno je za preradu neprobavljivog materijala hrane (himusa) nakon što se većina hranjivih tvari apsorbira u tankom crijevu. Debelo crijevo se sastoji od 4 dijela. Uključuje cekum i uzlazno debelo crijevo, poprečno debelo crijevo, silazno debelo crijevo i sigmoidno debelo crijevo. Debelo crijevo ima ključnu ulogu upijanjem vode, vitamina i elektrolita iz otpadnog materijala (slika 2.1.1) [5].



Slika 2.1.1 Anatomija debelog crijeva

Izvor: <https://teachmeanatomy.info/abdomen/gi-tract/colon/>

Debelo crijevo ima 3 primarne funkcije; upijanje vode i elektrolita, proizvodnja i upijanje vitamina te formiranje i potiskivanje izmeta prema rektumu radi eliminacije. Dok neprobavljivi materijali dopiju u debelo crijevo, većinu hranjivih tvari i do 90% vode apsorbira tanko crijevo. Uloga uzlaznog debelog crijeva je apsorbirati preostalu vodu i druge ključne hranjive tvari iz neprobavljivog materijala, stvrdnjavajući ga u stolicu. Silazni dio debelog crijeva pohranjuje izmet koji će se na kraju isprazniti u rektum. Sigmoidni kolon se steže kako bi se povećao pritisak unutar debelog crijeva, uzrokujući pomicanje stolice u rektum. Rektum zadržava izmet koji čeka eliminaciju defekacijom [5].

Crijevna stijenka sastoji se od više slojeva, a četiri sloja debelog crijeva od lumena prema van su sluznica, submukoza, mišićni sloj i seroza. Mišićni sloj se sastoji od 2 sloja glatkih mišića, unutarnjeg, kružnog sloja i vanjskog, uzdužnog sloja. Ovi slojevi doprinose pokretljivosti debelog crijeva. U debelom crijevu postoje 2 tipa motiliteta, haustralna kontrakcija i kretanje mase. Haustre su vrećice u debelom crijevu koje mu daju segmentirani izgled. Haustralna kontrakcija se aktivira prisutnošću himusa i služi za polagano premještanje hrane do sljedeće haustre, uz miješanje himusa kako bi se pomoglo u apsorpciji vode. Pokreti mase su jači i služe za brzo premještanje himusa u rektum. Apsorpcija vode odvija se osmozom. Voda difundira kao odgovor na osmotski gradijent uspostavljen apsorpcijom elektrolita. Natrij se aktivno apsorbira u debelom crijevu putem natrijevih kanala. Kalij se ili apsorbira ili izlučuje ovisno o koncentraciji u lumenu, a to mu omogućuje elektrokemijski gradijent stvoren aktivnom apsorpcijom natrija. Kloridni ioni se izmjenjuju za bikarbonatne ione preko elektrokemijskog gradijenta [6].

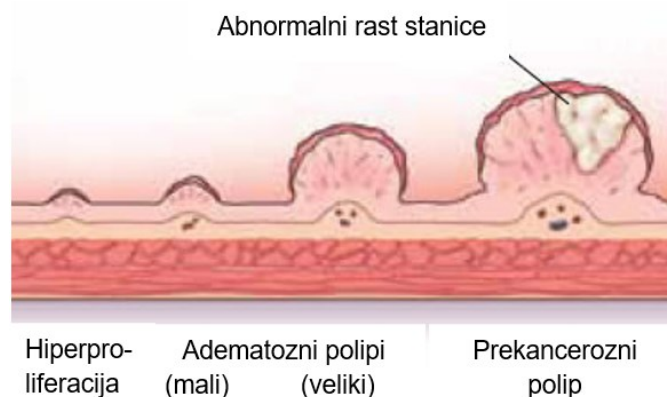
Debelo crijevo također ima ulogu u osiguravanju potrebnih vitamina kroz okolinu koja je pogodna za uzgoj bakterija. Debelo crijevo sadrži trilijune bakterija koje štite crijeva i proizvode vitamine. Bakterije u debelom crijevu fermentacijom proizvode znatne količine vitamina. Vitamin K i vitamine B, uključujući biotin, proizvode bakterije debelog crijeva. Ti se vitamini zatim apsorbiraju u krv. Kada je unos ovih vitamina hranom kod pojedinca nizak, debelo crijevo ima značajnu ulogu u smanjenju nejednakosti vitamina [7].

## 2.2. Podjela raka debelog crijeva

Rak debelog crijeva se obično razvija u starijih osoba, iako se može dogoditi u bilo kojoj dobi. Obično počinje kao male nakupine stanica koje se nazivaju polipi i formiraju se unutar debelog crijeva. Polipi općenito nisu kancerogeni, ali neki se s vremenom mogu pretvoriti u rak debelog crijeva. Polipi često ne uzrokuju simptome. Iz tog razloga liječnici preporučuju redovite testove probira kako bi se potražili polipi u debelom crijevu. Pronalaženje i uklanjanje polipa pomaže u prevenciji raka debelog crijeva. Tumori debelog crijeva se mogu podijeliti na one benigne i maligne.

### 2.2.1. Benigni tumori

Benigni tumori debelog crijeva vrlo su česti i obično asimptomatski. Većina njih su kolorektalni polipi, bilo neoplastični (adenomatozni polipi), ne-neoplastični i mezenhimalne lezije. Adenomatozni polipi imaju povećani rizik od malignosti i meta su kolorektalnog probira (slika 2.2.1.1) [8].



Slika 2.2.1.1 Benigni tumori debelog crijeva

Izvor: <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/they-found-colon-polyps-now-what>

Barijev klistir s dvostrukim kontrastom (eng. *double-contrast barium enema* - DCBE) i CT kolonografija (eng. *CT colonography* - CTC) uobičajeni su načini otkrivanja polipa



debelog crijeva. Neki polipi mogu pokazati pozitivne nalaze na 18F-fluorodeoksiglukoza pozitron emisijskoj tomografiji (18F-FDG PET). Ostali benigni tumori debelog crijeva uključuju lipom, leiomiom, hemangiom, švanom i limfangiom. Potječu iz mezenhimalnog tkiva. Osim lipoma i leiomioma, ovi tumori su iznimno rijetki. Leiomiom i švanom mogu biti podvrgnuti malignoj degeneraciji [8].

Većina crijevnih polipa pojavljuje se sporadično, a učestalost se povećava s godinama. Adenomi su najčešće promatrane neoplazme. Po definiciji adenomi su benigne lezije, ali postoji povezanost s razvojem invazivnog raka. Postoje tri oblika adenoma debelog crijeva; tubularni, vilozni i miješani. Tubularni adenomi su najčešći; oko 5–10% adenoma je tubulovilozno, a samo 1% je vilozno. Adenomi nastaju kao posljedica epitelne proliferativne displazije. Displazija može varirati od blage do teške. U sva tri oblika adenoma može se pojaviti karcinom *in situ* (premaligna lezija). Karcinom *in situ* je preinvazivni oblik neoplazije visokog stupnja bez svjetlosnog mikroskopskog dokaza invazije kroz bazalnu membranu. Većina invazivnih adenokarcinoma debelog crijeva nastaje iz ove vrste premalignih lezija. Maligni rizik kod adenomatoznih polipa korelira s veličinom polipa, histološkom složenošću i težinom epitelne displazije. Invazivni oblik karcinoma je rijedak u tubularnim adenomima manjim od 1 cm. Polipi adenoma sporo rastu; vrijeme udvostručavanja veličine je oko 10 godina. Teške displazije često se nalaze u područjima vila [9].

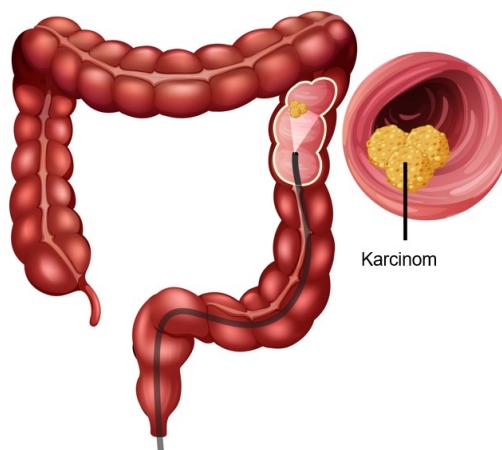
Ne-neoplastični polipi su hiperplastični polipi i obično imaju promjer manji od 5 milimetara. Nalaze se u rektumu i sigmoidu često na vrhu mukoznih nabora i zalistaka. Gotovo uvijek se javljaju na više načina, a uglavnom su asimptomatski. Kod endoskopskog pregleda pojavljuju se u istoj boji kao rektalna sluznica. Postoji pretpostavka da stanice koje tvore hiperplastične polipe rastu sporije i imaju duži životni vijek od susjednih normalnih stanica sluznice. Hiperplastični polipi praktički nemaju maligni potencijal [9].

U mezenhijalne lezije se ubrajaju lipomi, leiomiomi, neuromi i angiomi. Osim hiperplastičnih polipa, lipomi su drugi najčešći benigni tumori debelog crijeva nakon adenomatoznih polipa i najčešći intramuralni tumori. Dobro su diferencirani i nastaju iz naslaga masnog vezivnog tkiva u stijenci crijeva (90% submukozno, 10% subserozno). Većina lipoma debelog crijeva je asimptomatska, uglavnom se dijagnosticira kolonoskopijom kao mekani žućkasti tumori ili polipi koji se opisuju kao jastučasti znak

identificiran pritiskom pincete za biopsiju. Benigni tumori glatkih mišića debelog crijeva (leiomiomi) iznimno su rijetki. Tumor može biti slučajan nalaz kod asimptomatske osobe. Bolesnici se ponekad javljaju s bolovima, crijevnom opstrukcijom, krvarenjem ili otporom u abdomenu. Neurom, neurofibrom su rijetke histologije koje se nalaze u debelom crijevu i rektumu. Gastrointestinalno krvarenje ili crijevna opstrukcija glavni su simptomi. Angiomi su jedan od najrjeđih tumora pronađenih u debelom crijevu, a patogeneza je vjerojatno kongenitalna [9].

### 2.2.2. Maligni tumori

Većina svih CRC-a su karcinomi, a više od 90% njih su adenokarcinomi i drugi koji se ne viđaju često (adenoskvamozni, vretenasti, skvamozni i nediferencirani) (slika 2.2.2.1). Adenokarcinom može se dalje diferencirati u kribriformne stanice komedo tipa, medularne, mikropapilarne, nazubljene, mucinozne i prstenasto-pečatne stanice. Adenokarcinomi su kategorizirani prema postotku formiranja žlijezda u dobro (više od 95%), umjereno (više od 50%) i slabo (manje od 49%) diferencirane, ali se dalje dijele na dvije razine niskog stupnja (dobro-umjereno)/visok stupanj (loš) s prognostičkim značajem. Klasifikacija mucinoznih ili prstenastih stanica opisuje da više od polovice obojenih stanica posjeduje tu posebnu karakteristiku. Diferencijalna kliničko-patološka dijagnoza je neuroendokrini, hamartomi, mezenhimalni i limfomi [1].



Slika 2.2.2.1 Karcinom debelog crijeva

Izvor: <https://www.medanta.org/pillar/colorectal-cancer-types-symptoms-causes-preventtreatment>

### 2.3. Epidemiologija raka debelog crijeva

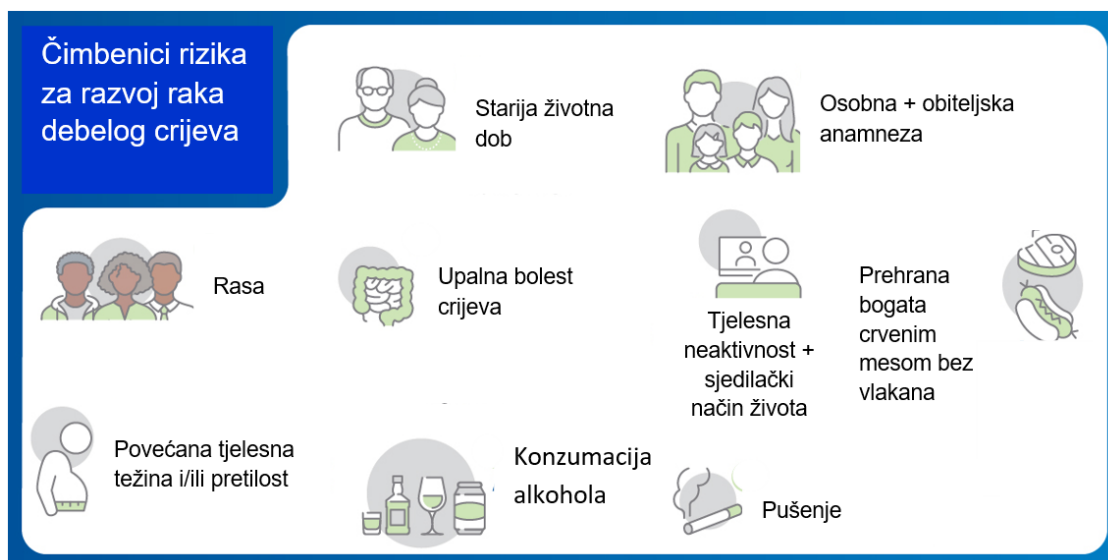
Rak debelog crijeva treći je najčešći rak kod muškaraca i drugi najčešći rak kod žena. U 2020. godini bilo je više od 1,9 milijuna novih slučajeva. Rak debelog crijeva drugi je najčešći uzrok smrti od raka, procjenjuje se da je odgovoran za gotovo 935 000 smrti od raka. U svijetu je jedan od karcinoma čija je učestalost u porastu i čini 11% svih dijagnoza raka. Prema podacima GLOBOCAN-a 2020., postoji velika geografska varijacija u incidenciji i smrtnosti od CRC-a među različitim zemljama svijeta. Prepoznato je da se najznačajniji porast incidencije i mortaliteta od CRC-a događa u zemljama sa srednjim i visokim indeksom ljudskog razvoja (eng. *human development index* - HDI) koje prihvaćaju „zapadnjački“ način života [10]. U razvijenim zemljama postoji najveći rizik od raka debelog crijeva. Pretilost, sjedilački način života, konzumacija crvenog mesa, alkohol i duhan smatraju se pokretačkim čimbenicima koji stoje iza rasta CRC-a. Stoga je kolorektalni karcinom bolest razvijenih zemalja sa zapadnjačkim stilom života. Čimbenici koji utječu na očekivani životni vijek, uključujući ponašanja povezana sa zdravljem (pušenje, pretilost i tjelovježba) i društvene čimbenike (obrazovanje, prihod i državni izdaci za zdravlje), duboko utječu na razvoj raka. Razine očekivanog životnog vijeka moraju se uzeti u obzir kada se razvijaju strategije za prevenciju i liječenje raka. Zanimljivi podaci potječu iz studija koje su provedene u razdoblju od 2007. do 2016., 2006. do 2015. ili 2005. do 2014., ovisno o dostupnosti podataka, učestalost raka debelog crijeva porasla u 10 od 36 analiziranih zemalja (sve u Aziji ili Europi). Najznačajniji porast imala je Indija, a zatim Poljska. Šest zemalja zabilježilo je smanjenje učestalosti raka debelog crijeva; te su zemlje imale najviše HDI rezultate, Sjedinjene Američke Države imale su najveće smanjenje, a zatim Izrael. Sedam zemalja (uključujući sve zemlje Sjeverne Amerike) imalo je pad incidencije kod osoba starijih od 50 godina. Osam zemalja je imalo porast incidencije raka debelog crijeva među osobama mlađim od 50 godina, uključujući Ujedinjeno Kraljevstvo i Indiju [11].

Zemlje sa smanjenom ili stabilnom incidencijom među osobama starijim od 50 godina, ali značajnim porastom osoba mlađih od 50 godina uključuju Njemačku, Australiju, Sjedinjene Države, Švedsku, Kanadu i Ujedinjeno Kraljevstvo. Pad incidencije CRC-a zabilježen je jedino u Italiji kod osoba mlađih od 50 godina. Među ženama, 12 od 36 zemalja (sve iz Azije i Europe) imalo je porast incidencije raka debelog crijeva, a sedam

zemalja je imalo pad. Najznačajniji rast imala je Indija, a zatim Slovenija. Petogodišnja stopa preživljenja je 90% za kolorektalni karcinom dijagnosticiran u ranoj fazi u usporedbi s 13% za one koji su dijagnosticirani kasnije. U dobi od 0 do 74 godine, kumulativni rizik od smrti od raka debelog crijeva je 0,65% među muškarcima i 0,45% među ženama. Dobno standardizirana (svjetska) stopa mortaliteta na 100 000 od CRC-a u oba spola je 8,9 [12].

## 2.4. Etiologija i čimbenici rizika za razvoj raka debelog crijeva

Etiologija raka debelog crijeva još je i danas nejasna, ali može biti povezana s određenim čimbenicima kao što su dob, obiteljsko naslijeđe, anamneza upalnih bolesti crijeva te prisutnosti polipa. Čimbenici načina života također imaju važnu ulogu u etiologiji CRC-a. Dokazi upućuju da prekomjerna tjelesna težina i pretilost, tjelesna neaktivnost, pušenje, konzumacija alkohola i neprikladni obrasci prehrane (prehrana s malo vlakana, voća, povrća, kalcija i dijetalnih proizvoda te s visokim udjelom crvenog i prerađenog mesa) povećavaju rizik od CRC-a (slika 2.4.1) [12].



Slika 2.4.1 Čimbenici rizika za razvoj raka debelog crijeva

Izvor: <https://halifaxhealth.org/are-you-at-risk-for-colorectal-cancer/>

### **2.4.1. Dob i spol**

Obzirom na to da se oko 90% svih novih slučajeva raka debelog crijeva javlja kod osoba starijih od 50 godina, starija dob se smatra jednim od najznačajnijih čimbenika koji utječu na rizik od razvoja raka. Procjenjuje se da osobe nakon 65. godine života imaju oko tri puta veći rizik od razvoja raka debelog crijeva u usporedbi s onima u dobi od 50 do 64 godine i oko 30 puta veći rizik od osoba u dobi od 25 do 49 godina [13]. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je 68, odnosno 72 godine za muškarce i žene. Činjenica da je rak debelog crijeva bolest povezana sa starenjem posebno dolazi do izražaja u razvijenim zemljama, gdje je stopa obolijevanja od raka debelog crijeva najveća. Broj pojavnosti raka debelog crijeva u tim zemljama povezan je, među ostalim, s duljim očekivanim životnim vijekom i, posljedično, povećanjem broja starijih osoba u populaciji. Potrebno je, međutim, naglasiti da su rezultati najnovijih studija pokazali da učestalost raka debelog crijeva raste među mladim odraslim osobama (20-49 godina) u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi. Trenutačno se preporuča započeti probir za rak debelog crijeva u odraslih osoba starijih od 50 godina [14].

Prema Američkom društvu za rak (eng. American Cancer Society - ACS), muškarci imaju oko 30% veći rizik od razvoja raka debelog crijeva u usporedbi sa ženama. Osim toga, muškarci kojima je dijagnosticiran rak debelog crijeva imaju lošiju prognozu i približno 40% veću smrtnost u usporedbi sa ženama. S druge strane, žene su sklonije razvoju raka desnog debelog crijeva, koji se često dijagnosticira u uznapredovalom stadiju i čini se agresivnijim od tumora lijeve strane. Razlozi spolne nejednakosti nisu u potpunosti razjašnjeni, smatra se da mogu biti povezani s razlikama u izloženosti čimbenicima rizika (npr. alkohol i duhan), prehrambenim obrascima i spolnim hormonima [15].

### **2.4.2. Obiteljsko naslijeđe**

Obiteljska anamneza raka debelog crijeva značajno povećava rizik od razvoja raka debelog crijeva. Ovaj fenomen dijeli i naslijeđenu genetsku predispoziciju i

čimbenike načina života. Informacije relevantne za buduću pojavu raka debelog crijeva, između ostalog, uključuju:

1. Generacijsku udaljenost rođaka od rizičnih pojedinaca
2. Dob u kojoj su rođaci u prvom koljenu razvili kolorektalni rak
3. Broj članova obitelji s dijagnosticiranim kolorektalnim karcinomom
4. Obiteljsku istovremenu pojavu drugih neoplazmi (npr. endometrija, jajnika i urinarnog trakta, gušterače)
5. Osobnu anamnezu raka [16].

Prethodne studije pokazale su da ljudi s jednim oboljelim srodnikom u prvom koljenu (roditelji, braća, sestre i djeca) imaju u prosjeku dva puta veći rizik od raka debelog crijeva u usporedbi s onima bez obiteljske anamneze. Rizik od razvoja raka debelog crijeva znatno je veći, ako je dijagnoza srodnika prije 60. godine života. Štoviše, veći broj oboljelih srodnika (ne samo u prvom koljenu nego i u drugom i trećem koljenu) također povećava rizik od bolesti [16].

Procjenjuje se da 2-8% slučajeva raka debelog crijeva nastaje kao posljedica nasljednih sindroma. Dva najčešća nasljedna sindroma koji predisponiraju za razvoj kolorektalnog karcinoma su nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (eng. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer* - HNPCC), poznat i kao Lynchov sindrom, i obiteljska adenomatozna polipoza coli (eng. *familial adenomatous polyposis coli* - FAP). Lynchov sindrom je autosomno dominantna bolest uzrokovana mutacijama u genima poznatim kao pogreške popravka *mismatcha*. Proteini kodirani ovim genima odgovorni su za *reaper* pogreške u DNA koje se javljaju tijekom diobe stanica. Bolesnici oboljeli od Lynchova sindroma imaju oko 20% rizika od razvoja raka debelog crijeva do dobi od 50 godina i oko 80% rizika do dobi od 85 godina [13].

### **2.4.3. Čimbenici načina života**

Prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka (eng. *International Agency for Research on Cancer Group*), crveno meso i prerađeno meso klasificirani su kao vjerojatno kancerogeni za ljude. Crveno meso se definira kao meso dobiveno od mišića domaćih životinja (npr. govedina, janjetina, divljač i svinjetina). Prerađeno meso odnosi

se na meso koje je konzervirano sušenjem, soljenjem, dimljenjem ili dodavanjem kemijskih konzervansa u svrhu poboljšanja kvalitete ili produljenja roka trajanja. Istraživanja su pokazala da je redovita konzumacija crvenog i prerađenog mesa važan čimbenik rizika za razvoj raka debelog crijeva [13].

Pokazalo se da visoka konzumacija dijetalnih vlakana može smanjiti rizik od razvoja raka debelog crijeva do 50%. Potencijalni mehanizam zaštitnog učinka konzumacije vlakana na razvoj raka debelog crijeva uključuje smanjenje vremena prolaska stolice kroz debelo crijevo i, posljedično, smanjenje kontakta između potencijalno kancerogenih tvari i epitela debelog crijeva. Konzumacija vlakana povećava količinu vode u fekalnom sadržaju i time razrjeđuje karcinogene i prokarcinogene prisutne u fekalijama. Vežanje sterola i metabolita žučnih kiselina, koji mogu biti uključeni u karcinogenezu, i stimulacija rasta korisne crijevne mikrobiote, koja, zauzvrat, fermentiraju vlakna i proizvode kratkolančane masne kiseline, tvari su za koje se pretpostavlja da imaju učinak supresije tumora. Stoga prehrambene smjernice preporučuju da ljudi konzumiraju najmanje 20-30 g vlakana dnevno [16].

Povećana konzumacija mliječnih proizvoda (osobito mlijeka) vjerojatno je obrnuto povezana s rizikom od razvoja raka debelog crijeva. Predloženi zaštitni učinak mliječnih proizvoda uvelike se pripisuje njihovom sadržaju kalcija. Dokazano je da kalcij veže sekundarne žučne kiseline i masne kiseline smanjujući njihovu sposobnost modificiranja crijevne sluznice i posljedično ograničavajući njihov kancerogeni potencijal. Štoviše, utvrđeno je da kalcij inhibira proliferaciju i inducira apoptozu tumorskih stanica te smanjuje različite obrasce mutacije u protoonkogenu KRAS [17]. Osim kalcija, za drugu komponentu mlijeka, tj. vitamin D, također se smatra da ima korisnu ulogu u borbi protiv razvoja raka debelog crijeva. Uloge vitamina D i kalcija usko su povezane budući da je primarna funkcija vitamina D održavanje homeostaze kalcija povećanjem njegove crijevne apsorpcije. Pretpostavlja se da antikancerogeni učinak vitamina D može biti rezultat povećane razine koncentracije kalcija u serumu. Međutim, treba naglasiti da vitamin D ima mnoge druge fiziološke funkcije koje mogu imati važnu ulogu u kontroli raka [18].

Stanje abnormalnog ili prekomjernog nakupljanja masti (prekomjerna tjelesna težina i pretilost) je uvjerljiv čimbenik rizika za razvoj raka debelog crijeva. Muškarci i žene s prekomjernom tjelesnom težinom/pretili imaju oko 50% odnosno 20% veći rizik od

razvoja raka debelog crijeva u usporedbi s osobama normalne težine. Procjenjuje se da se ukupni rizik od raka debelog crijeva povećava 3% za svakih pet kilograma povećanja tjelesne težine [13]. Mehanizmi koji leže u osnovi indukcije karcinogeneze kod prekomjerne tjelesne težine/pretilih ljudi nisu u potpunosti shvaćeni i još uvijek se intenzivno proučavaju. Masno tkivo je endokrini organ koji ima ključnu ulogu u regulaciji unosa energije i upalnog odgovora. Utvrđeno je da abnormalno ili prekomjerno nakupljanje masti uzrokuje promjene u lučenju hormona masnog tkiva i citokina. Masno tkivo osoba s prekomjernom tjelesnom težinom/pretilih osoba oslobađa više čimbenika (npr. leptin, rezistin, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-7 i IL-8), za koje je poznato da pokazuju mitogene učinke na epitelne stanice, inhibiraju apoptozu stanica, potiču oksidativni stres, potiskuju imunološki odgovor i smanjuju aktivnost osi IGF-1 te su povezani s razvojem i napredovanjem raka [19].

Epidemiološki podaci ukazuju da sve veća pojavnost raka debelog crijeva u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju može biti posljedica sjedilačkog načina života. Procjenjuje se da tjelesno neaktivne osobe imaju do 50% veći rizik od razvoja raka debelog crijeva u usporedbi s tjelesno najaktivnijima. Pokazalo se da redovite tjelesne vježbe poboljšavaju funkciju imunološkog sustava, smanjuju upalu, smanjuju stres, optimiziraju brzinu metabolizma, pomažu regulirati razinu hormona i sprječavaju pretilost te, kao rezultat toga, mogu pomoći u zaštiti od razvoja raka [15].

Duhanski dim utvrđen je čimbenik rizika za razvoj mnogih vrsta raka, uključujući rak debelog crijeva. Rezultati istraživanja pokazuju da ljudi koji puše cigarete imaju 2-3 puta veći rizik za razvoj raka debelog crijeva u usporedbi s nepušačima, a rizik raste s dozom i trajanjem izloženosti. Osim toga, smatra se da se pušenju cigareta pripisuje do 12% smrti od raka debelog crijeva. Duhanski dim sadrži mješavinu tisuća kemikalija, od kojih je preko 60 dobro dokazanih karcinogena (npr. N-nitrozamini, policiklički aromatski ugljikovodici, aromatski amini, aldehidi i metali) za koje je poznato da oštećuju DNA. Mutacije u kolorektalnim epitelnim stanicama mogu dovesti do razvoja polipoze, koja zauzvrat može prijeći u invazivni adenokarcinom [20].

Konsumacija alkohola jedan je od glavnih čimbenika razvoja raka debelog crijeva. Procjenjuje se da konzumacija 2-3 pića dnevno povećava rizik za razvoj raka debelog crijeva za oko 20%, dok konzumiranje više od tri alkoholna pića povećava taj rizik za oko 40%. Osobe koje su navikle konzumirati četiri i više pića svaki dan povećavaju



šanse za razvoj raka debelog crijeva do 52% [13]. Do danas su predloženi različiti mehanizmi kojima alkohol može inducirati karcinogenezu. Oni uključuju proizvodnju reaktivnih kisikovih vrsta i dušikovih vrsta (tijekom oksidativnog metabolizma etanola), proizvodnju mutagenog acetaldehida (prvi metabolit etanola), smanjenje S-adenozilmetionina (epigenetske izmjene), inaktivaciju tumorskih supresorskih gena, hormonalne neravnoteža, smanjenje koncentracije folata i oštećenje metabolizma retinoične kiseline [15].

#### **2.4.4. Crijevna mikrobiota**

Nedavno je sve veći broj studija pokazao da crijevna mikrobiota može biti ključni čimbenik koji je pridonio razvoju mnogih patoloških procesa, uključujući rak. Crijevna mikrobiota (mikrobiom) sastoji se od velike populacije različitih mikroorganizama (bakterija, virusa, gljivica i protozoa) koji nastanjuju gastrointestinalni trakt ljudi. Kod zdravih ljudi mikrobiom je uključen u metabolizam i apsorpciju hranjivih tvari, metabolizam lijekova i eliminaciju ksenobiotika. Osim toga, normalna crijevna mikrobiota sudjeluje u održavanju integriteta crijevne barijere, štiti od patogena i ima važnu ulogu u imunomodulaciji. Promjena u sastavu i funkcionalnosti normalne crijevne mikrobiote može dovesti do inicijacije, promicanja i napredovanja raka debelog crijeva. Dokazano je da toksični metaboliti bakterija uzrokuju oštećenje DNA, utječu na stanične cikluse, potiču imunološki odgovor i dovode do poremećaja funkcije crijevne barijere. Kao rezultat toga, narušena homeostaza crijevne mikrobiote pridonosi razvoju mikrokruženja pogodnog za razvoj raka debelog crijeva [21].

#### **2.4.5. Upalne bolesti crijeva**

Upalna bolest crijeva (eng. *inflammatory bowel disease* - IBD) rangirana je kao treće stanje najvećeg rizika za razvoj raka debelog crijeva, iza HNPCC-a i FAP-a. To je skupina kroničnih i neizlječivih bolesti koje utječu na imunološki sustav probavnog trakta i posljedično dovode do razvoja nekontrolirane upale. Dva glavna oblika IBD-a su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis. Etiologija IBD-a je nepoznata, smatra se da je

razvoj IBD-a rezultat interakcije između genetskih, imunoloških i okolišnih čimbenika [13]. Zbog činjenice da kronična upala potiče rast i progresiju tumora, osobe s IBD-om imaju oko 2-6 puta veći rizik od razvoja raka debelog crijeva u usporedbi sa zdravim osobama. Rizik raste s trajanjem IBD-a te anatomskim opsegom i težinom bolesti [16].

Višestruki međusobno povezani putovi, uključujući imunološki odgovor putem mukoznih upalnih medijatora, oksidativni stres i crijevnu mikrobiotu, također su uključeni u patogenezu raka debelog crijeva povezanog s IBD-om. Vjeruje se da je kontinuirana upala debelog crijeva čimbenik u razvoju raka debelog crijeva stoga se protuupalna sredstva kao što su 5-aminosalicilatni spojevi i imunomodulatori smatraju potencijalnim kemopreventivnim sredstvima [22]. Rezultati velike nacionalne japanske studije pokazali su lošije preživljenje bolesnika s rakom debelog crijeva povezanog s ulceroznim kolitisom (UC) nego sa sporadičnim rakom debelog crijeva u uznapredovalom stadiju. Ovi su rezultati slični rezultatima objavljenim u velikoj nacionalnoj populacijskoj studiji u Danskoj, gdje je ukupni omjer stope smrtnosti za bolesnike s ulceroznim kolitisom u usporedbi s bolesnicima sa sporadičnim rakom debelog crijeva bio 1,24 u prvoj godini i 1,17 nakon 5 godina praćenja [24].

#### **2.4.6. Prisutnost polipa**

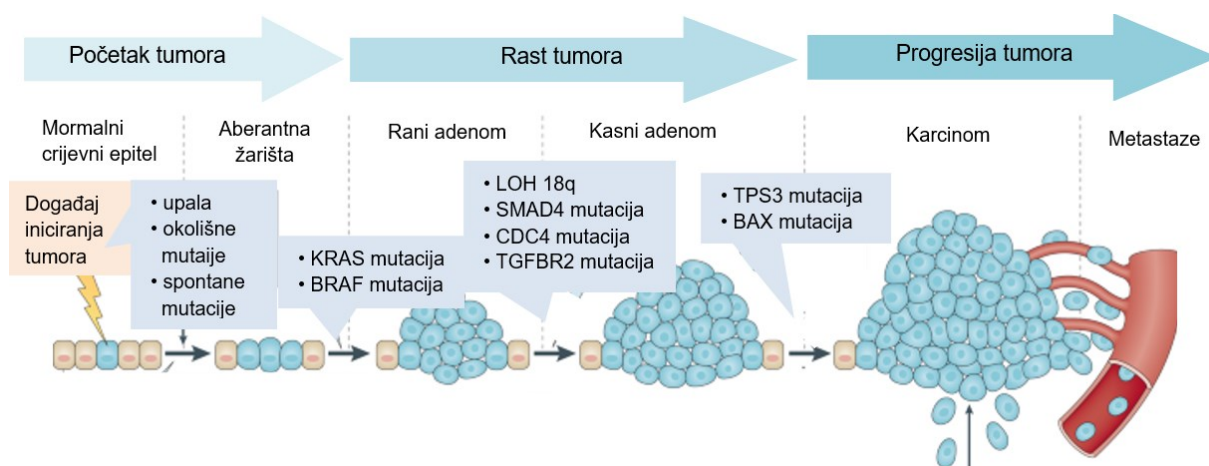
Polipi debelog crijeva (prekancerozne neoplastične lezije) definiraju se kao abnormalni rast tkiva koji „strše“ iz sloja sluznice debelog crijeva. Histološki su klasificirani u dvije glavne kategorije: ne-neoplastični (hamartomatozni, hiperplastični i upalni polipi) i neoplastični (adenomatozni). Adenomatozni polipi su od velike važnosti jer skrivaju potencijal da postanu maligni. Procjenjuje se da se oko 95% raka debelog crijeva razvija iz adenomatoznih polipa. Unatoč činjenici da gotovo svi karcinomi nastaju iz adenoma, procjenjuje se da samo oko 5% polipa napreduje do raka debelog crijeva [23]. Razdoblje prijelaza adenomatoznih polipa u invazivni adenokarcinom je 5-15 godina, a rizik od maligne transformacije raste s veličinom polipa, stupnjem displazije i dobi pojedinca. Polipi veći od 1-2 cm u promjeru, visok stupanj displazije i starenje su nepovoljni prognostički čimbenici. Zbog činjenice da približno 40% ljudi u dobi od 50 ili više godina ima jedan ili više adenomatoznih polipa, od velike je važnosti identificirati te polipe i ukloniti ih prije prijelaza u rak [16].

#### 2.4.7. Šećerna bolest

Diabetes mellitus (šećerna bolest) je metabolički poremećaj karakteriziran kroničnom hiperglikemijom, koja je posljedica poremećaja u lučenju i/ili djelovanju inzulina. Epidemiološki podaci pokazuju da je dijabetes neovisni čimbenik rizika za nekoliko gastrointestinalnih karcinoma, uključujući i rak debelog crijeva. Osobe s dijabetesom tipa 2 imaju oko dva do tri puta veći rizik od razvoja raka debelog crijeva u usporedbi s populacijom bez dijabetesa [25]. Smatra se da je razvoj raka debelog crijeva povezan s povećanjem koncentracije inzulina i upalnim stanjem povezanim s bolešću. Hiperinzulinemija može pridonijeti kolorektalnoj kancerogenezi izravno poticanjem proliferacije stanica debelog crijeva i neizravno povećanjem razine faktora rasta 1 (IGF-1) sličnog inzulinu. Faktor rasta 1 je mitogeni faktor koji pospješuje rast stanica i smanjuje smrt stanica. Štoviše, kronična upala povezana s dijabetesom pogoduje karcinogenezi, malignoj transformaciji, rastu tumora, invaziji i metastazama kroz djelovanje proupalnih citokina, kao što su faktor nekroze tumora-alfa (TNF- $\alpha$ ) i interleukin-6 (Il-6) [26].

#### 2.5. Patofiziologija

Transformacija normalnog epitela debelog crijeva u prekanceroznu leziju (adenom) i konačno u invazivni karcinom zahtijeva nakupljanje genetskih mutacija bilo somatskih (stečenih) i/ili germinativnih (naslijeđenih) (slika 2.5.1). Teorija karcinogeneze debelog crijeva prikazuje evoluciju klonske mutacije koja daje prednost staničnom preživljavanju-besmrtnosti i omogućuje razvoj više mutacija koje daju druga obilježja raka kao što su proliferacija, invazija, metastaze i drugi [27]. Klinički dokazi pokazuju da rak debelog crijeva često nastaje iz adenomatoznih polipa koji obično poprimaju displastične promjene u razdoblju od 10 do 15 godina prije razvoja invazivnog karcinoma, a rano otkrivanje-uklanjanje polipa smanjiti će njegovu učestalost. Novi dokazi su otkrili da hamartomatozni i nazubljeni polipi mogu dovesti do raka debelog crijeva. Tri su glavna molekularna puta povezana s rakom debelog crijeva, a to su kromosomska nestabilnost, popravak *mismatcha* i hipermetilacija [28].



Slika 2.5.1 Patofiziologija raka debelog crijeva

Izvor: <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00534-x>

Put kromosomske nestabilnosti je dobitak mutacija koje narušavaju ravnotežu onkogeni i tumorskih supresora kao što se vidi kod mutacija u adenomatoznoj polipozi coli, obilježju FAP-a. Stanice s nedostatkom DNA *mismatch repair* (dMMR), obično MLH1 ili MSH2, akumuliraju pogreške unutar genoma koje će se dalje ponavljati uzrokujući visoke razine mikrosatelitske nestabilnosti (MSI-H), obilježje Lynchovog sindroma. CpG hipermetilacija DNA mogla bi aktivirati ili utišati ekspresiju određenih gena, BRAF odnosno MLH1. Sporadične somatske mutacije onkogeni (RAS, SRC, MYC) uključene su u razvoj raka debelog crijeva, budući da je RAS klinički najrelevantniji. Varijante RAS mutacija nalaze se u 50% sporadičnih slučajeva raka debelog crijeva, trenutno se iskorištavaju u probiru testiranjem DNA stolice, odsutnošću ciljanog terapijskog odgovora na receptore epidermalnog faktora rasta (eng. *epidermal growth factor receptors* - EGFR) i potencijalnim izravno ciljanim agensima [28].

U ranim stadijima rak debelog crijeva je ograničen na crijevnu sluznicu i submukozu. Kada tumor probije submukozu, limfna metastaza se javlja u oko 10% bolesnika. Grubi tipovi raka debelog crijeva uglavnom uključuju uzdizanje, ulceraciju i infiltraciju. Patološki histološki tipovi uglavnom uključuju papilarni adenokarcinom, tubularni adenokarcinom, mucinozni adenokarcinom, karcinom prstenastih stanica, nediferencirani karcinom, adenoskvamozni karcinom, planocelularni karcinom i

karcinoidni karcinom. Rak debelog crijeva se širi i metastazira uglavnom na sljedeća četiri načina:

1. Lokalna invazija - tumor se infiltrira u lokalno područje primarne lezije i susjednih struktura
2. Limfne metastaze - neoplastične stanice koriste intramukozni limfni sustav da dođu do regionalnih limfnih čvorova, na kraju uzrokujući metastaze u udaljenim limfnim čvorovima (oko 60% metastaza raka debelog crijeva događa se ovim putem)
3. Hematogene metastaze - stanice raka šire se krvnim žilama; najčešći ciljni organi raka debelog crijeva kroz hematogene metastaze su jetra i pluća (oko 30% prenosi se ovim putem)
4. Implantacija i metastaze - nakon što su stanice raka otpale, implantiraju se u trbušnu šupljinu i peritoneum zdjelice kako bi formirale metastatska žarišta [29].

## 2.6. Klasifikacija raka debelog crijeva

Dostupno je nekoliko smjernica za klasifikaciju kolorektalnih bolesti, kao i dijagnostički kriteriji za relevantne lezije u populacijskim programima probira za rak debelog crijeva. Sustav stadija koji se koristi za rak debelog crijeva je klasifikacija tumor–čvor–metastaza (eng. *tumour–node–metastasis* - TNM), koja se temelji na izvornoj publikaciji Dukesa. Oznaka T se odnosi na opseg dubine invazije tumora u različitim slojevima stijenke crijeva (T1 – submukoza, T2 - *muscularis propria*, T3 - mezokolična ili mezorektalna mast i T4 - perforacija seroze ili urastanje u druge organe). Oznaka N se odnosi na broj uključenih limfnih čvorova (N0 - bez zahvaćenih limfnih čvorova, N1 - 1-3 uključena čvora i N2 - 4 ili više uključenih čvorova). Nedavno je stvorena posebna nodalna kategorija, N1c, za označavanje prisutnosti tumorskih naslaga u odsutnosti metastaza u limfnim čvorovima, što je predmet mnogih rasprava u literaturi. Oznaka M se odnosi na prisutnost udaljenih metastaza (M0 - nema udaljenih metastaza, M1 - metastaza izvan regionalnih limfnih čvorova) [30].

Stadiji T, N i M kombinirani su u klasifikaciju stadija. Stadiji za raka debelog crijeva su sljedeći:

1. Stadij I - rani stadij raka koji je ograničen na stijenku crijeva (T1, T2) i bez metastaza u limfnim čvorovima
2. Stadij II - rak bez metastaza u limfnim čvorovima i tumora T3–T4
3. Stadij III - rak bez udaljenih metastaza, ali s metastazama u limfnim čvorovima
4. Stadij IV - rak s udaljenim metastazama (M1) u trenutku dijagnoze [31].

Stadiji T, N i M nisu neovisni. S porastom T stadija povećava se rizik od metastaza u limfne čvorove i udaljenih metastaza, a s porastom N stadija raste i rizik od udaljenih metastaza. Tis, koji se odnosi na karcinom *in situ*, ne smatra se rakom, već ga treba smatrati neoplazijom visokog stupnja [31].

Stadij u kojem se postavlja dijagnoza pod utjecajem je više čimbenika i uvelike varira. Budući da svi registri raka ne objavljuju rutinski ove podatke, malo je dostupnih studija velikih razmjera. Također, nekoliko je studija izvijestilo o korištenju troslojnog sustava, koji se sastoji od lokalizirane bolesti (TNM stadij I i II), regionalnog širenja (TNM stadija III) i udaljenog širenja (TNM stadija IV). Teško je usporediti studije iz različitih razdoblja i lokacija jer mnogi čimbenici mogu biti odgovorni za navedene razlike, uključujući strategije liječenja, dobnu distribuciju stanovništva, pristup zdravstvenoj skrbi, dijagnostičke mogućnosti i kvalitetu registracije i dijagnostike. Poboljšane dijagnostičke mogućnosti mogu povećati broj karcinoma stadija IV, jer kako se povećava razlučivost slikovnih tehnika, može se otkriti veći broj i manje udaljenih metastaza [32].

## 2.7. Klinička slika

Na postojanje raka debelog crijeva se može posumnjati kada su prisutni neki od simptoma donjeg probavnog sustava. Nacionalni institut za zdravlje i profesionalnu izvrsnost (eng. *National Institute for Health and Professional Excellence*) objavio je smjernice na temelju kojih zdravstveni djelatnici mogu identificirati pojedince s visokom vjerojatnošću za razvoj raka debelog crijeva. Prepoznavanje sumnje na rak debelog crijeva i upućivanje na buduću dijagnozu povezani su s pojavom rektalnog krvarenja, prisutnosti abdominalne mase, abdominalne boli, promjene u navici pražnjenja crijeva, neobjašnjivog gubitka težine i anemije uzrokovane nedostatkom željeza (slika 2.7.1). Međutim, treba spomenuti neke simptome koji nisu specifični za mjesto, poput

neobjašnjivog gubitka apetita i duboke venske tromboze. Za ove simptome, procjena dodatnih simptoma, znakova ili nalaza može pomoći razjasniti koji će se rak najvjerojatnije provesti i ponuditi hitnu pretragu ili upućivanje na sumnju na put raka [33].



Slika 2.7.1 Opći simptomi raka debelog crijeva

Izvor: <https://cih.com.vn/en/internal-medicine-general-surgery/1911-the-colorectal-cancer-symptoms-you-need-to-know-even-if-you-re-young.html>

Rak debelog crijeva u ranom stadiju često je asimptomatski. S napredovanjem bolesti općenito će se pojaviti sljedeći simptomi:

1. Hematohezija - u manjoj količini hematohezije, stolica nema vidljivih promjena, ali test na okultno krvarenje u stolici može biti pozitivan; krvava stolica, sluzava krvava stolica ili stolica poput pekmeza mogu se pojaviti kada u stolici ima puno krvi
2. Intestinalna opstrukcija - često je karakteristika uznapredovalog raka debelog crijeva; bolovi u trbuhu, nadutost u trbuhu, mučnina, povraćanje, iscrpljenost i defekacija javiti će se kod crijevne opstrukcije uzrokovane povećanjem mase
3. Abdominalna masa - obično se javlja kod raka desnog debelog crijeva; ovaj simptom je povećanje mase do određene mjere, opipljiva abdominalna masa

4. Sistemski simptomi - rak debelog crijeva općenito nema očite simptome u ranoj fazi, tako da je tijek bolesti relativno dug, što dovodi do proliferacije tumora, kaheksije, anemije, mršavosti i drugih simptoma [29].

## 2.8. Dijagnostički postupci

Kao što je već navedeno, Većina bolesnika s rakom debelog crijeva nema očite kliničke simptome u ranoj fazi, što rezultira niskom stopom rane dijagnoze. U velikom broja bolesnika, rak debelog crijeva se dijagnosticira u uznapredovalom stadiju, gubeći priliku za radikalno liječenje. Općenito, klinički se preporučuje da osobe starije od 20 godina sa sljedećim simptomima zahtijevaju daljnje ispitivanje:

1. Nedavna trajna nelagoda u trbuhu, kao što je bol u trbuhu, plinovi itd.
2. Promjene u navikama defekacije, kao što su proljev, zatvor ili oboje, i promjene u obliku stolice
3. Krv u stolici ili sluzava stolica s krvlju
4. Neobjašnjiva anemija ili progresivni gubitak težine
5. Abdominalna masa [34].

Daljnji pregled uključuje rutinske fizičke i druge preglede. Digito-rektalni pregled preporučuje se pojedincima kod kojih se sumnja na rak rektuma. Ostale pretrage uključuju:

1. Test stolice na okultnu krv (eng. *fecal occult blood test* - FOBT) - pozitivan rezultat može se dobiti s oko 5 ml krvarenja u probavnom traktu pa ima određenu kliničku vrijednost za probir i dijagnozu raka debelog crijeva
2. Tumorski markeri - nema specifičnih tumorskih markera za rak debelog crijeva, ali trenutno se obično koriste CEA (karcinoembrionalni antigen) i CA19–9 (ugljikohidratni antigen 19–9), a osjetljivost kombiniranog otkrivanja CEA i CA19–9 veća je od svake zasebno, što ima važno kliničko značenje za procjenu terapijskog učinka i praćenje recidiva bolesti
3. Endoskopija - kolorektalnom endoskopijom izravno se promatra položaj, veličina i oblik lezije, a najvažnije je izvediva biopsija patološkog tkiva



4. Radiološka dijagnostika - RTG pregledom nakon barijevog klistiranja mogu se pronaći znakovi defekta punjenja i destrukcije sluznice na mjestu tumora; plin-barijev dvostruki kontrast djeluje na otkrivanje raka debelog crijeva s malom lezijom, ali nije prikladan za bolesnike s intestinalnom opstrukcijom
5. Ultrazvuk - ultrasonografija ima određeni učinak na otkrivanje crijevnih masa i abdominalnih limfnih čvorova
6. Kompjutorizirana tomografija (CT) - CT ima veliku dijagnostičku vrijednost za prikaz veličine lezija, odnosa sa susjednim tkivima i organima, abdominalnim limfnim čvorovima i drugim stanjima, što može pomoći u kliničkom određivanju stadija
7. Nuklearna magnetska rezonancija (eng. *nuclear magnetic resonance* - NMR) - slično CT-u, ali veća rezolucija tkiva nego CT pregled, posebno za lezije zdjelice, kao što je rak rektuma, prijeoperacijska procjena velike kliničke vrijednosti
8. Pozitronska emisijska kompjutorizirana tomografija (eng. *positron emission computed tomography* - PET/CT) - omogućava informacije o anatomskom mjestu i metaboličkim karakteristikama tumora, te ima izvrsne smjernice za dijagnozu, prijeoperacijsko određivanje stadija i procjenu recidiva raka debelog crijeva [34].

Važno je i procijeniti obiteljsku anamnezu raka u prvom, drugom i trećem koljenu srodnika za dobivanje detaljnih informacija u procesu dijagnoze. Podaci trebaju uključivati relativno krvno srodstvo, dob u trenutku dijagnoze raka, trenutnu dob ili dob i uzrok smrti, vrstu raka, anamnezu bolesti i etničku pripadnost. Dodatno, broj i stupanj srodstva određuju put probira za dijagnozu raka debelog crijeva [12].

## 2.9. Liječenje

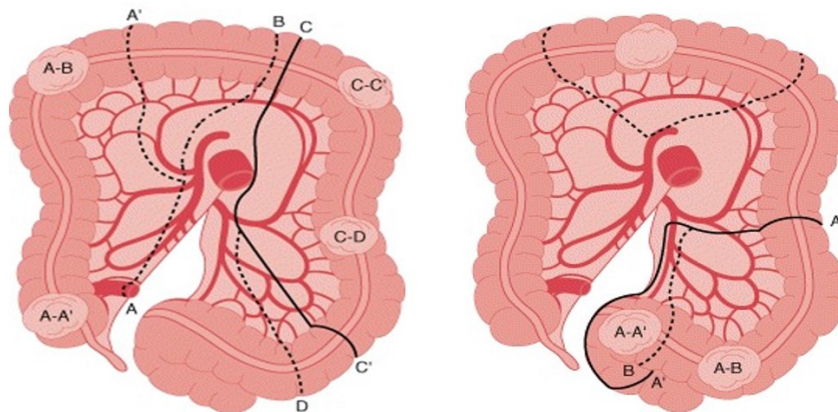
Odluka o načinu liječenja ovisi o stadiju bolesti. Hoće li se primijeniti neoadjuvantno liječenje temelji se na stadiju utvrđenom slikovnim dijagnostičkim metodama. Konkretno, uznapredovali stadij T kod raka je indikacija za neoadjuvantnu radio(kemo)terapiju. Ostale odluke o liječenju temelje se na patološkom stadiju. Za rane pT1 karcinome, rizik od metastaza u limfnim čvorovima je nizak i lokalno liječenje stoga može biti dovoljno. Kada se uzme u obzir samo stadij tumora, adjuvantna kemoterapija se obično savjetuje za bolesnike sa stadijem III bolesti, kao i za visokorizične bolesnike sa stadijem II bolesti. Za bolesnike sa stadijem IV bolesti

odabire se personalizirani pristup koji varira između resekcije ograničene metastatske bolesti i palijativne sustavne terapije i njihovih kombinacija. Općenito, odluke o liječenju donose se na sastancima multidisciplinarnog tima [35]. Princip liječenja raka debelog crijeva je individualizirano sveobuhvatno liječenje temeljeno na kirurškom zahvatu, dopunjeno kemoterapijom, radioterapijom, molekularno ciljanom terapijom i imunoterapijom. Kirurška resekcija je glavna opcija liječenja za lokalizirani nemetastatski stadij raka debelog crijeva u bilo kojoj dobi s prihvatljivim i optimiziranim komorbiditetima. Endoskopska resekcija (eng. *endoscopic resection* - ER) opcija je za odabrane karcinome debelog crijeva s povoljnim rizikom i polipa (cT0-1). Neoadjuvantna terapija nije standardna skrb za rak debelog crijeva i rezervirana je za uznapredovalu bolest s namjerom kirurške konverzije. Adjuvantna terapija preporučuje se za sve stadije III (pozitivni čvorovi) i individualizirana za stadij II sa značajkama visokog rizika. Kirurgija u kombinaciji s peri-kemoterapijom može omogućiti opciju liječenja oligo-metastatskih bolesti pluća i jetre [36].

### **2.9.1. Kirurško liječenje**

Radikalna kirurgija s kurativnom namjerom liječenje je izbora kod većine karcinoma debelog crijeva. Osnovni kirurški principi su uklanjanje glavne vaskularne peteljke koja hrani tumor zajedno s njegovim limfnim žilama, dobivanje ruba bez tumora i *en bloc* resekcija svih organa ili struktura vezanih za tumor. Pravi recidivi na sluznici debelog crijeva su rijetki. Češći su paraanastomotski recidivi koji odražavaju moguću neadekvatnu limfadenektomiju. Stoga se preporučuje da se dobije rub normalnog crijeva od najmanje 5 cm s obje strane tumora kako bi se smanjila mogućnost recidiva anastomoze [37]. Za tumore desne strane, duljina ileuma očito ne utječe na lokalnu stopa recidiva. Važno je napomenuti da se za tumore u cekumu, uzlaznom kolonu, jetrenoj fleksuri i proksimalnom transverzalnom kolonu desna grana srednje količne arterije dijeli zajedno s desnom kolikom i ileokoličnim arterijama. Ako je srednja arterija kolike podvezana na svom ishodištu, potrebno je razmotriti proširenje resekcije crijeva samo na distalnu trećinu poprečnog kolona kako bi se osiguralo održivo crijevo za anastomozu. Tumori u transverzalnom debelom crijevu mogu zahtijevati transverzalnu kolektomiju ili, ponekad, proširenu desnu kolektomiju

gdje se resekiraju cekum, uzlazni kolon, jetrena fleksura, poprečni kolon, slezenska fleksura i gornji silazni kolon zajedno s njegovom limfnom drenažom. Karcinomi silaznog i gornjeg sigmoidnog crijeva mogu se liječiti lijevom hemikolektomijom s podvezivanjem mezenterične arterije na njezinom polazištu iz aorte ili segmentalnim resekcijama sve dok se slijede gore navedena načela [38]. Slika 2.9.1.1 prikazuje segmente crijeva i limfnog čvora koji sadrže mezenterij koje treba ukloniti radi karcinoma cekuma (A-A'), jetrene fleksure (A-B), slezenske fleksure (C-C') i silaznog kolona (C-D) te segmente crijeva i limfnog čvora koji sadrže mezenterij koji se uklanjaju radi karcinoma poprečnog debelog crijeva, vrha sigme (A-B) i donje sigme ili rektosigme (A-A') [37].



Slika 2.9.1.1 Kirurška resekcija raka debelog crijeva

Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13270/>

Svi ovi zahvati mogu se izvoditi s ručno šivanom ili spojenom anastomozom. Od iznimne je važnosti da na anastomozi nema napetosti jer će u suprotnom doći do istjecanja sadržaja crijeva i sepse. Budući da postoje bolesnici s rakom debelog crijeva u stadiju III koji se izliječe samo kirurškim zahvatom, ne može se prenaslanjati izvođenje odgovarajuće limfadenektomije. Adekvatna resekcija limfnih čvorova je imperativ za odgovarajuće stadije i odabir bolesnika za adjuvantno liječenje. Je li potrebna široka resekcija ili proširena resekcija još uvijek je kontroverzno. Ako je moguće, bolest izvan polja resekcije treba dokumentirati, jer će imati utjecaja na prognozu, kao i na podobnost za bilo kakva klinička ispitivanja. Treba pregledati najmanje 12 negativnih limfnih čvorova kako bi se točno definirala bolest negativnih čvorova [37].

### **2.9.2. Kemoterapija**

Kemoterapijom se zaustavlja rast stanica raka, bilo ubijanjem stanica ili zaustavljanjem njihove diobe. Kada se kemoterapija primjenjuje oralno, intravenski ili intramuskularno, lijekovi ulaze u krvotok i mogu doći do stanica raka u cijelom tijelu (sistemska kemoterapija). Kada se kemoterapija primjenjuje izravno u cerebrospinalnu tekućinu, organ ili tjelesnu šupljinu kao što je abdomen, lijekovi uglavnom utječu na stanice raka u tim područjima (regionalna kemoterapija). Kemoterapija raka debelog crijeva uglavnom uključuje neoadjuvantnu kemoterapiju, adjuvantnu kemoterapiju nakon radikalne operacije i palijativnu kemoterapiju. Neoadjuvantna kemoterapija često se koristi u kombinaciji s radioterapijom, što može smanjiti klinički stadij tumora, težiti mogućnosti kirurškog zahvata, poboljšati kvalitetu života bolesnika i smanjiti poslijeoperacijski recidiv. Adjuvantna kemoterapija može eliminirati preostale tumorske stanice nakon radikalne operacije i dodatno konsolidirati učinak radikalne operacije. Svrha palijativne kemoterapije je poboljšati kvalitetu života i produžiti vrijeme preživljenja bolesnika s uznapredovalim rakom debelog crijeva. Često korišteni lijekovi za kemoterapiju uključuju fluorouracil, irinotekan, oksaliplatin i raltitrexed, a često se koriste u kombinaciji [39].

### **2.9.3. Radioterapija**

Terapija zračenjem koristi rendgenske zrake visoke energije ili druge vrste zračenja za ubijanje stanica raka ili sprječavanje njihova rasta. Trenutni standard liječenja radioterapijom je trodimenzionalna konformacijska radioterapija (eng. *3-dimension conformation radiotherapy* - 3DCRT) koja omogućuje lokalizaciju cilja i analizu doze ciljnog volumena i organa pod rizikom putem 3D planiranja i histograma volumena doze. Napredak u opremi za radioterapiju i sustavu planiranja liječenja omogućuje prilagođavanje doze zračenja ciljnim strukturama i ograničavanje doze zračenja na okolna normalna tkiva, što dovodi do poboljšane kontrole tumora povećanjem doze uz istovremeno smanjenje učestalosti akutne i kasne toksičnosti zračenja za crijeva [40]. Koristi se kod srednjeg rizika, lokalno uznapredovalih i neoperabilnih karcinoma u kurativne ili palijativne svrhe. Radioterapija modulirana

intenzitetom (eng. *intensity-modulated radiotherapy* - IMRT), volumetrijska lučna terapija (eng. *volumetric arc therapy* - VMAT), spiralna tomoterapija i protonska terapija za rak debelog crijeva su u razvoju s ciljem boljeg indeksa konformalnosti i poštude organa pod rizikom od 3DCRT. Ograničenja ovih tehnika uključujući kretanje organa, varijabilnost volumena i nehomogenost doze dovode do potencijalne zabrinutosti prema nedoziranju zbog brzog pada doze iznad ciljnih volumena, stoga je potrebno više formalnih prospektivnih ispitivanja kako bi se utvrdile njihove kliničke prednosti u odnosu na 3DCRT [41].

#### **2.9.4. Molekularno ciljana terapija**

Molekularno ciljana terapija je vrsta liječenja kod koje se koriste lijekovi ili drugi tvari za prepoznavanje i napad na specifične stanice raka. Ciljane terapije obično uzrokuju manje štete normalnim stanicama nego kemoterapija ili terapija zračenjem. Vrste ciljanih terapija koje se koriste u liječenju raka debelog crijeva uključuju sljedeće:

1. Monoklonska antitijela - Proteini imunološkog sustava napravljeni u laboratoriju za liječenje mnogih bolesti, uključujući rak. Kao lijek protiv raka, ova se protutijela mogu vezati za specifičnu metu na stanicama raka ili drugim stanicama koje mogu pomoći u rastu stanica raka. Antitijela su tada u stanju ubiti stanice raka, blokirati njihov rast ili spriječiti njihovo širenje. Monoklonska protutijela primjenjuju se putem infuzije. Mogu se koristiti sami ili za prijenos lijekova, toksina ili radioaktivnog materijala izravno do stanica raka.
2. Inhibitori angiogeneze - Zaustavljaju rast novih krvnih žila koje tumori trebaju za rast.
3. Terapija inhibitorima protein kinaze - Ova terapija blokira protein potreban za diobu stanica raka, a uključuju BRAF inhibitore koji blokiraju aktivnost proteina koje stvaraju mutirani BRAF geni (enkorafenib) [42].

Postoje različite vrste terapije monoklonskim antitijelima, a to su terapija inhibitorom vaskularnog endotelnog faktora rasta (eng. *vascular endothelial growth factor* - VEGF) i terapija inhibitorima receptora epidermalnog faktora rasta (eng. *epidermal growth factor receptor* - EGFR). Stanice raka stvaraju tvar koja se zove VEGF, koja uzrokuje

stvaranje novih krvnih žila (angiogeneza) i pomaže rastu raka. Inhibitori VEGF blokiraju VEGF i zaustavljaju stvaranje novih krvnih žila. To može ubiti stanice raka jer su im za rast potrebne nove krvne žile. Bevacizumab i ramucirumab su inhibitori VEGF-a i inhibitori angiogeneze. Inhibitorimi receptora epidermalnog faktora rasta su proteini koji se nalaze na površini određenih stanica, uključujući stanice raka. Epidermalni faktor rasta veže se za EGFR na površini stanice i uzrokuje rast i diobu stanica. Inhibitori EGFR blokiraju receptor i sprječavaju vezivanje epidermalnog faktora rasta za stanicu raka. To zaustavlja rast i diobu stanice raka. Cetuksimab i panitumumab su inhibitori EGFR-a [42].

### **2.9.5. Imunoterapija**

Imunoterapija je obećavajuća strategija koja ima za cilj selektivnije ubijanje stanica raka u usporedbi s tradicionalnim opcijama liječenja. Imunoterapija uključuje veliki izbor različitih terapija koje aktiviraju ili treniraju imunološki sustav da ubija stanice raka. Tvari koje proizvodi tijelo ili koje proizvode u laboratoriju koriste se za jačanje, usmjeravanje ili obnavljanje prirodne obrane tijela protiv raka. Ovo liječenje raka je vrsta biološke terapije. Različite vrste uključuju blokadu imunološke kontrolne točke, adaptivne stanične terapije, monoklonska antitijela, onkolitičke viruse, cjepiva protiv raka i modulare imunološkog sustava. Brojne pretkliničke studije pokazale su obećavajuće rezultate i pretočene su u klinička ispitivanja. Iako su mnoga od ovih ispitivanja u tijeku, neke vrste imunoterapije su trenutno odobrene za liječenje raka debelog crijeva uključujući mAb koji ciljaju antigene povezane s rakom; panitumumab (anti-EGFR), cetuksimab (anti-EGFR) i bevacizumab (anti-VEGF) [43].

Inhibitori imunoloških kontrolnih točaka blokiraju proteine koji se nazivaju kontrolnim točkama koje proizvode neke vrste stanica imunološkog sustava, kao što su T stanice i neke stanice raka. Ove kontrolne točke pomažu spriječiti da imunološki odgovor bude prejak i ponekad može spriječiti T stanice da ubiju stanice raka. Kada su te kontrolne točke blokirane, T stanice mogu bolje ubijati stanice raka. Koriste se za liječenje nekih bolesnika s metastatskim rakom debelog crijeva [42].

### 3. Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva

Odlukom Vlade Republike Hrvatske krajem 2007. godine usvojen je Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva. Prvi pozivni ciklus počeo je 2008. godine i do sada su provedena 4 ciklusa pozivanja, a u tijeku je peti. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo odaziv na poziv prethodnog ciklusa je 36% (25-52% ovisno o županiji i godištu), a veći je u starijoj dobnoj skupini [44]. Odaziv na probir za rano otkrivanje raka debelog crijeva i dalje je nizak u većini razvijenih zemalja, u rasponu od 19% u Češkoj do 69% u Španjolskoj. Postoji više dostupnih modaliteta probira raka debelog crijeva, uključujući testove temeljene na stolici, krvne testove i testove temeljene na slikovnoj dijagnostici. Smjernice za probir raka debelog crijeva razlikuju se diljem svijeta ovisno o populacijskom riziku, resursima te vrijednostima bolesnika i društva [45].

Obzirom na svrhu programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva za smanjenje smrtnosti od iznimne je važnosti da su ti programi u skladu s međunarodnim standardima, dobro organizirani i zadovoljavaju sve kriterije kvalitete. Svaki korak kvalitativnog, dobro organiziranog programa mora se pomno pratiti i ocjenjivati. Jasan i dobro utvrđen ishod za sve uključene osobe mora biti jedna od vodećih svrha. Kako bi se identificirale osobe s rizikom od razvoja raka debelog crijeva, savjetuje se populacijski poziv ili program ponovnog poziva jer se smatra visokokvalitetnim i standardiziranim pristupom [46]. Što se tiče metoda probira, općenito govoreći, testovi probira moraju ispunjavati nekoliko važnih karakteristika, a to su visoka specifičnost i osjetljivost, primjenjivost na veliku populaciju te niska cijena. Specifičnost i osjetljivost karakteristike su vrlo preciznih testova. Točni testovi su važni kako bi se izbjegli lažno pozitivni ili lažno negativni rezultati. Također, testovi moraju biti lako prihvaćeni od opće populacije i moraju se ponavljati kad god je to potrebno jer su namijenjeni zdravim osobama. Nijedan test probira za rak debelog crijeva nije 100% precizan, a niti jedna metoda se dosad nije pokazala za smanjenje smrtnosti od svih uzroka u skupinama probira [47].

Učinkovitost testova na okultno krvarenje u stolici (eng. *fecal occult blood tests* - FOBT) utvrđena je u opservacijskim studijama, uz korištenje kolonoskopije kao referentne metode za otkrivanje polipa i raka debelog crijeva. Rezultati ovih studija u vezi s

osjetljivošću i specifičnošću FOBT-a i fekalnog imunokemijskog testa (eng. *fecal immunochemical test* - FIT) prikazani su u Tablici 3.1 [48].

Tablica 3.1 Osjetljivost i specifičnost FOBT-a i FIT-a

Test	Osjetljivost u otkrivanju polipa	Osjetljivost u otkrivanju raka debelog crijeva	Specifičnost u otkrivanju raka debelog crijeva
FOBT	11 – 25%	33 – 75%	98 – 99%
FIT	27 – 29%	71 – 75%	94 – 95%

Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8485384/>

Test na okultno krvarenje u stolici je dijagnostički test za procjenu skrivene (okultne) krvi u stolici. Ovaj se test obično koristi za probir raka debelog crijeva, osobito u razvijenim zemljama. Kada krv uđe u gornji dio probavnog trakta, globinski dio molekule hemoglobina potpuno se probavlja proteolitičkim enzimima; hem se djelovanjem bakterija pretvara u porfirine. Hemoglobin koji ulazi u donji dio debelog crijeva uglavnom je neprobavljen. U normalnih osoba, volumen izgubljene krvi iz gastrointestinalnog trakta iznosi 0,5 do 1,5 ml dnevno. Test na okultno krvarenje u stolici obično ne otkriva ovu količinu krvi. Standardne metode za otkrivanje okultne krvi temelje se na otkrivanju hemoglobina ili njegovih produkata razgradnje. Fekalna krv također se može otkriti makroskopskim pregledom fecesa na krvne stanice ili kristale hematina ili spektroskopskom identifikacijom hemoglobina i njegovih derivata [48].

Test se može provesti u bolničkom ili izvanbolničkom okruženju. U bolničkom okruženju stolica se može uzeti ručno tijekom digitalnog rektalnog pregleda i staviti na kartice za okultno ispitivanje hema. U izvanbolničkom okruženju pojedinac obično uzima uzorak stolice kod kuće i zatim ga šalje u laboratorij. U idealnom slučaju, feces bi trebalo uzorkovati prije nego što dođe u dodir s vodom iz zahodske školjke jer će hemoglobin iscuriti iz uzorka, a sredstva za dezinfekciju zahodske školjke mogu utjecati na rezultate. Budući da krv možda nije ravnomjerno raspoređena u stolici, a krvarenje može biti povremeno, važno je prikupiti uzorke iz više od jednog područja; prikupljanje treba ponoviti tri različita dana [49]. Najbolje je ne izlagati uzorak ekstremnoj toplini ili vlazi; osušeni uzorci mogu se čuvati na sobnoj temperaturi 14



dana. Ako postoji kašnjenje između prikupljanja uzorka i analize, mogu se vidjeti lažno negativni rezultati zbog degradacije aktivnosti pseudoperoksidaze hema u vlažnom fecesu. Ako se uzorci sakupe izravno na filter papir u priboru za testiranje i ostave da se osuše, ovaj se problem može spriječiti. U nekim imunološkim metodama koriste se uređaji za prikupljanje s tekućim konzervansima, a uzorci od bolesnika mogu se prikupiti razmazivanjem stolice na priloženu karticu. Za većinu metoda potrebna je određena priprema bolesnika kako bi se postigli optimalni rezultati. Uzorci se ne smiju prikupljati ako je krv vidljiva u stolici ili mokraći (npr. menstruacija, aktivni hemoroidi ili infekcija mokraćnog sustava) [50].

Prije prikupljanja stolice i testiranja, neophodno je osigurati da FOBT kartici i razvijaču nije istekao rok trajanja. Testovi koji se obično koriste u kliničkim laboratorijima temelje se na otkrivanju hemoglobina, hema ili porfirina izvedenih iz hema. Hemoglobin se detektira imunološkim metodama, hem metodama temeljenim na guaiac-u koristeći aktivnost pseudoperoksidaze hema, a porfirini fluorimetrijom. Najčešća metoda za otkrivanje okultne krvi u stolici temelji se na detekciji hema [51]. U ovim metodama, aktivnost pseudoperoksidaze hema oslobađa nastali kisik iz vodikovog peroksida. Oslobođeni kisik oksidira kromogen. Drugi kromogeni korišteni u ovoj vrsti testa su imipramin hidroklorid i desipramin hidroklorid. Najčešći kromogen koji se danas koristi je guaiac, prirodna smola ekstrahirana iz *Guaiacum officinale*. Osjetljivost gvajakove metode manja je od one koja se temelji na o-toluidinu. Upotrebom stabilizatora poboljšana je osjetljivost metode [52].

Kartica FOBT koja ne postane plava smatra se negativnim testom. Ako kartica postane plava, to je pozitivno i zahtijeva daljnju gastroenterološku obradu. Normalni fekalni gubitak krvi može se približiti 1,5 ml krvi dnevno na temelju metoda radiokroma. U bolesnika s benignim adenomima ili karcinomom debelog crijeva, krvarenje je često mikroskopsko, ali čak i takvo može biti veće od 1,5 ml dnevno. Međutim, krvarenje može biti povremeno. Stoga nije uvijek moguće razlikovati normalno od patološkog krvarenja mjerenjem fekalnog gubitka krvi [53]. Isto tako, količina gubitka krvi iz tumora može varirati dnevno, a postoji i nejednolika raspodjela hemoglobina i njegovih produkata u izmetu. Peptički ulkusi, hemoroidi i divertikuli također su uzroci fekalnog okultnog gubitka krvi. Od svih dostupnih metoda, vjerojatnije je da će hem-porfirinsko testiranje otkriti male količine gubitka krvi iz gornjeg gastrointestinalnog trakta, kao što je onaj koji se vidi zbog aspirina. Budući da krvarenje iz bilo kojeg dijela

gastrointestinalnog trakta može uzrokovati nedostatak željeza, važno je odabrati odgovarajući test [54].

Kolonoskopija i sigmoidoskopija mogu otkriti i ukloniti polipe, potencijalno sprječavajući malignu transformaciju i smanjujući incidenciju i smrtnost od raka debelog crijeva. Oba također mogu omogućiti rano otkrivanje asimptomatskih karcinoma, što bi moglo dodatno smanjiti smrtnost. Randomizirana kontrolirana ispitivanja pokazala su smanjenje ukupne incidencije raka debelog crijeva i mortaliteta uz sigmoidoskopiju. U populacijskom programu probira, kolonoskopija ima kratkoročne nedostatke u usporedbi s fleksibilnom sigmoidoskopijom, uključujući veći rizik od komplikacija, veću potrebu za sedativima, višu razinu vještine operatera i višu ukupnu cijenu [55].

Budući da se kolonoskopijom može pregledati cijelo debelo crijevo, pretpostavlja se da je njezina učinkovitost u smanjenju smrtnosti bolja od one fleksibilne sigmoidoskopije, koja izravno ispituje samo distalni dio debelog crijeva. Dok su randomizirana ispitivanja pokazala da je fleksibilna sigmoidoskopija manje učinkovita za smanjenje smrtnosti od proksimalnog nego distalnog raka debelog crijeva, opservacijske kolonoskopske studije također sugeriraju razlike u učinkovitosti prema lokaciji [55].

Hrvatsko gastroenterološko društvo i Hrvatsko onkološko društvo za rano otkrivanje raka debelog crijeva preporučuju kao metodu probira test na okultno fekalno krvarenje za osobe u dobi iznad 50 godina, rukovodeći se preporukama Europskog i Svjetskog društva za gastrointestinalnu endoskopiju. Kao metodu ranog otkrivanja raka za osobe pod prosječnim rizikom u dobi iznad 50 godina predlažu popunjavanje anketnog putnika i testiranje okultnog fekalnog krvarenja najmanje jedanput svake druge godine [56]. Cilj probira i ranog otkrivanja raka je izliječiti rak otkrivanjem zloćudne bolesti ili njezine prekursora u ranoj fazi prije pojave simptoma, kada je liječenje raka najučinkovitije.

## **4. Važnost magistre sestrinstva u prevenciji raka debelog crijeva i edukaciji populacije**

Kao što je već navedno, rak je i dalje glavni uzrok smrti diljem svijeta, a ono što rak čini zdravstvenim problemom je sve veći broj ljudi s ovom bolešću. Poznavanje i pristup preventivnim mjerama kao što je edukacija o probiru doveli su do povećanja stope raka i dugoročnih hospitalizacija te financijskog tereta za zdravstveni sustav. Magistre sestrinstva, kao članovi tima za zdravstvenu njegu, imaju ključnu ulogu u promicanju zdravlja i prevenciji bolesti, ali u primarnoj skrbi za rak u različitim dijelovima svijeta, sestrinske pozicije, uloge i izazovi u prevenciji općenito nisu dobro definirani i ne postoji standardni plan za provođenje istih [57].

Magistre sestrinstva među najvažnijim su članovima zdravstvenog sustava te su educirane da skrbe o bolesnicima i održavaju i razvijaju javno zdravlje. Drugi glavni zadatak magistri sestrinstva je zdravstveni odgoj za promicanje zdravlja i razvijanje zdravog ponašanja. Stoga su magistre sestrinstva ključne u edukaciji populacije o raku, metodama probira i ranoj dijagnozi. Svjetska zdravstvena organizacija također naglašava važnu ulogu promicanja rada magistri sestrinstva u prevenciji i kontroli nezaraznih bolesti, uključujući rak. Višestruka uloga magistri sestrinstva i intervencije koje provode osiguravaju rano otkrivanje raka. Sestrinske intervencije mogu potencijalno pomoći u ranom otkrivanju raka kroz različite postupke [58]. Prvenstveno, magistre sestrinstva promiču svijest o raku i razumijevanje, percepciju prijetnje i ranu dijagnozu putem savjetovanja, edukacije i pružanja informacija o simptomima raka, rizicima i metodama probira. Drugo, sestrinske intervencije mogu povećati priliku za rano otkrivanje raka kroz poboljšanje dostupnosti usluga. Prema preporukama SZO-a 2017. godine, svijest o simptomima i pristup skrbi primarni su koraci u ranom otkrivanju raka. Razne studije pokazale su pozitivne, ali i kontradiktorne učinke sestrinskih intervencija na rano otkrivanje raka. Različiti pristupi (npr. telefonski poziv, sastanak licem u lice i tekstualna poruka), sadržaj i veličina uzorka mogu utjecati na dobivene rezultate u različitim intervencijama [59].

Magistra sestrinstva može provoditi intervencije koje mogu varirati od podsjetnika i upozorenja na probire do korištenja laičkih zdravstvenih radnika ili zdravstvenih

stručnjaka za povećanje zdravstvene pismenosti i rješavanje prepreka putem individualnog ili grupnog savjetovanja, do pružanja kulturološki prilagođenih tiskanih ili video materijala, Neke intervencije također koriste interaktivne, individualno prilagođene digitalne tehnologije. Uspjeh ispitivanja u smislu povećanja prihvaćanja probira je različit. Važno je uključiti pacijente, javnost, građane, skupine za zagovaranje i osnaživanje, istraživače i zdravstvene radnike te druge relevantne osobe da surađuju u osmišljavanju i procjeni učinka i uspjeha intervencija [60].

Strah od dugoročnih posljedica bolesti i zabrinutost oko nošenja s takvim događajem logistički, financijski i emocionalno mogu spriječiti pojedince da se odazovu probiru na rak debelog crijeva. Rješavanje ovog izbjegavanja i straha od dijagnoze raka može se učiniti samo razmatranjem onoga što ti dugoročni strahovi podrazumijevaju, odnosno magistra sestrinstva će svojim holističkim pristupom, razumijevanjem i razumljivim načinom komunikacije educirati populaciju koja se ne želi odazvati na probir, o važnosti istoga, važnosti rane dijagnoze i o većim šansama za izlječenje te kraćeg vremena liječenja [61]

## 5. Istraživački dio rada

### 5.1. Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je ispitati razloge slabog odaziva na nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva u populaciji starijoj od 50 godina u ambulantama obiteljske medicine na području grada Zagreba.

### 5.2. Hipoteze

H1 – Većina ispitanika smatra da nacionalni probir ranog otkrivanja raka debelog crijeva ne sprječava nastanak istoga.

H2 – većina ispitanika smatra da su zdravi i da im nije potreban probir.

H3 – Postoji značajna razlika u osjećaju straha odlaska u zdravstvenu ustanovu obzirom na spol.

H4 – Većina ispitanika smatra da bi se svatko tko dobije poziv na probir za rano otkrivanje raka debelog crijeva trebao odazvati na isti.

### 5.3. Mjerni instrumenti

Za istraživanje je korišten anonimni upitnik koji je dostupan u članku „*Reasons for participation and non-participation in colorectal cancer screening*“ na internetskoj stranici: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033350622000117>. Varijable istraživanja bile su dob, spol i stupanj obrazovanja.

Upitnik se sastoji od četiri pitanja vezana za socio-demografske podatke te devetnaest tvrdnji za koje su ispitanici označavali broj od 1 (uopće se ne slažem) do 5 (u potpunosti se slažem) ovisno koliko se slažu ili ne slažu s navedenom tvrdnjom.

## **5.4. Ustroj studije**

Istraživanje je provedeno kao presječna studija s prigodnim uzorkom.

## **5.5. Statistička obrada podataka**

Za statističku obradu podataka korišten je programski paket STATISTICA 11.0. Za svaku kategorijsku varijablu izračunate su tablice frekvencije izražene kao cijeli brojevi i postoci. Za kategorijske varijable izračunate su srednje vrijednosti i standardne devijacije. Rezultati su prikazani tablično. Za potvrđivanje potencijalne razlike između dviju skupina kontinuiranih varijabli korišten je Mann-Whitney U test a tri ili više skupina Kruskal-Wallis Anova test i test višestruke usporedbe. Statistička značajnost je određena na  $p < 0,05$ .

## **5.6. Rezultati istraživanja**

Ispitano je mišljenje ispitanika o ranom otkrivanju raka debelog crijeva, a u istraživanje je uključeno 83 ispitanika od čega 71% žena i 29% muškaraca. Dob ispitanika se kretala od 50 do >70 godina pri čemu je najzastupljenija skupina dobi između 50 i 60 godina (59%), a zatim skupina dobi od 61 do 70 godina (24%). Obzirom na bračno stanje, najveći postotak ispitanika živi u bračnoj zajednici (78%). Što se tiče stručne spreme najzastupljeniji su ispitanici sa srednjim stručnom spremom (47%) dok su najmanje zastupljeni ispitanici s osnovnom (13%) i visokom stručnom spremom (14%), a završenu višu školu ima njih 25%. Distribucija ispitanika obzorom na socio-demografske varijable je prikazana u Tablici 4.6.1.

*Tablica 4.6.1 Distribucija ispitanika obzirom na socio-demografske varijable*

<b>Varijabla</b>	<b>Skupina</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Spol	Žene	59	71
	Muškarci	24	29
Životna dob	50 do 60 godina	49	59
	61 do 70 godina	20	24
	više od 70 godina	14	17
Bračno stanje	Udana/oženjen	65	78
	Udovac/udovica	8	9
	Samac	5	6
	Razveden	5	6
Stručna sprema	OŠ	11	13
	SSS	39	47
	VŠS	21	25
	VSS	12	14

Izvor: autor

Distribucija ispitanika te srednje vrijednosti i standardne devijacije ocjene za svaki odgovor na pojedinu tvrdnju o ranom otkrivanju raka debelog crijeva za ukupnu populaciju je prikazana u Tablici 3.6.2. Odgovori su kategorizirani od 1 (uopće se ne slažem) do 5 (u potpunosti se slažem). Podaci su izraženi kao cijeli brojevi i postoci te kao srednja vrijednost i standardna devijacija ocijene za svaki odgovor.

Tablica 4.6.2 Distribucija ispitanika obzirom na odgovore na pojedinu tvrdnju

Varijabla	Skupina	n	%	$\bar{X} \pm SD$
Svaka osoba koja dobije poziv za probir trebala bi se odazvati.	4	15	18	4,8±0,4
	5	68	82	
Što se ranije započne s liječenjem, to su veće šanse za izlječenje.	4	9	11	4,9±0,3
	5	74	89	
Želim biti siguran/na da nisam u rizičnoj skupini za razvoj raka debelog crijeva.	2	1	1	4,6±0,7
	3	5	6	
	4	20	24	
	5	57	69	
	5	57	69	
Vjerujem da je kod mene visok rizik za razvoj raka debelog crijeva.	1	11	13	3,0±1,3
	2	18	22	
	3	38	46	
	4	9	11	
	5	7	8	
Mislim da je rizik od lažne uzbune i brige koju ona donosi prevelik.	1	10	12	3,0±1,3
	2	24	29	
	3	19	23	
	4	14	17	
	5	16	19	
U mojoj najbližoj obitelji nema nikoga s dijagnozom raka debelog crijeva.	1	9	11	3,9±1,5
	2	8	10	
	3	11	13	
	4	6	7	
	5	49	59	
Želim živjeti danas i ne razmišljati o tome što budućnost može donijeti.	1	13	16	3,0±1,4
	2	25	30	
	3	14	17	
	4	14	17	
	5	17	20	



Varijabla	Skupina	n	%	$\bar{X} \pm SD$
Vjerujem da je moj rizik za razvoj raka debelog crijeva mali.	1	8	10	3,2±1,0
	2	8	10	
	3	35	42	
	4	26	31	
	5	6	7	
Ne sviđa mi se pomisao na potencijalnu kolonoskopiju.	1	6	7	3,4±1,2
	2	17	20	
	3	19	23	
	4	22	27	
	5	19	23	
Ne mislim da su prednosti veće od štete u ovoj ponudi pregleda	1	19	23	2,9±1,4
	2	13	16	
	3	20	24	
	4	18	22	
	5	13	16	
Pomisao na pozitivan nalaz me čini nervoznim/nom.	1	6	7	3,8±1,3
	2	10	12	
	3	8	10	
	4	29	35	
	5	30	36	
Ne mislim da će probir pomoći u sprječavanju raka debelog crijeva	1	25	30	2,4±1,3
	2	26	31	
	3	13	16	
	4	10	12	
	5	9	11	
<b>Mislim da sam zdrav/a i nisu mi potrebne kontrole.</b>	<b>1</b>	<b>19</b>	<b>23</b>	2,2±1,0
	<b>2</b>	<b>37</b>	<b>45</b>	
	<b>3</b>	<b>18</b>	<b>22</b>	
	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	
	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	

<b>Varijabla</b>	<b>Skupina</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>
Smatram da probir na rak debelog crijeva nije značajan i nema neke prednosti.	1	36	43	1,9±1,1
	2	32	39	
	3	8	10	
	4	1	1	
	5	6	7	
Nema potrebe za probirom jer nemam simptoma raka.	1	36	43	1,9±1,0
	2	31	37	
	3	10	12	
	4	3	4	
	5	3	4	
Osjećam strah oko odlaska u zdravstvene ustanove.	1	17	20	2,7±1,3
	2	24	29	
	3	17	20	
	4	18	22	
	5	7	8	
Ne sviđa mi se ideja testiranja.	1	26	31	2,3±1,2
	2	28	34	
	3	14	17	
	4	9	11	
	5	6	7	
Radije bih da ne znam da postoji rizik za razvoj raka debelog crijeva.	1	27	33	2,2±1,2
	2	32	39	
	3	12	14	
	4	4	5	
	5	8	10	
Mislim da probir na rak debelog crijeva nema smisla.	1	49	59	1,6±0,8
	2	27	33	
	3	3	4	
	4	3	4	
	5	1	1	

Izvor: autor

Ako se promatra razlika u odgovorima obzirom na spol (Tablica 3.6.3) ista je bila statistički značajna samo za tvrdnje da ispitanici vjeruju da kod njih postoji visok rizik za razvoj raka debelog crijeva ( $p=0,0448$ ) gdje žene smatraju da su u manjem riziku u odnosu na muškarce, da vjeruju da je njihov rizik za razvoj raka debelog crijeva mali ( $p=0,0177$ ), gdje se s tvrdnjom manje slažu muškarci u odnosu na žene te da osjećaju strah oko odlaska u zdravstvene ustanove ( $p=0,0263$ ), gdje strah više osjećaju žene u odnosu na muškarce.

*Tablica 4.6.3 Srednje vrijednosti i standardne devijacije ocjene slaganja/neslaganja s odabranim tvrdnjama grupirane obzirom na spol*

<b>Spol</b>	<b>Žensko</b>	<b>Muško</b>	<b>p</b>
Svaka osoba koja dobije poziv za probir trebala bi se odazvati.	4,8±0,4	4,8±0,4	0,6812
Što se ranije započne s liječenjem, to su veće šanse za izlječenje.	4,9±0,3	5,0±0,2	0,2170
Želim biti siguran/na da nisam u rizičnoj skupini za razvoj raka debelog crijeva.	4,6±0,6	4,6±0,7	0,8681
Vjerujem da je kod mene visok rizik za razvoj raka debelog crijeva.	2,6±0,9	3,2±1,3	<b>0,0448*</b>
Mislim da je rizik od lažne uzbune i brige koju ona donosi prevelik.	3,1±1,4	2,9±1,2	0,5136
U mojoj najbližoj obitelji nema nikoga s dijagnozom raka debelog crijeva.	3,9±1,5	4,0±1,4	0,6859
Želim živjeti danas i ne razmišljati o tome što budućnost može donijeti.	3,0±1,4	2,9±1,3	0,8452
Vjerujem da je moj rizik za razvoj raka debelog crijeva mali.	3,3±0,9	2,8±1,3	<b>0,0177*</b>
Ne sviđa mi se pomisao na potencijalnu kolonoskopiju.	3,5±1,2	3,1±1,4	0,1778
Ne mislim da su prednosti veće od štete u ovoj ponudi pregleda.	2,9±1,5	3,0±1,2	0,7267
Pomisao na pozitivan nalaz me čini nervoznim/nom.	3,9±1,2	3,6±1,3	0,4017

<b>Spol</b>	<b>Žensko</b>	<b>Muško</b>	<b>p</b>
Ne mislim da će probir pomoći u sprječavanju raka debelog crijeva	2,5±1,3	2,2±1,3	0,2665
Mislim da sam zdrav/a i nisu mi potrebne kontrole.	2,3±0,9	2,2±1,2	0,6709
Smatram da probir na rak debelog crijeva nije značajan i nema neke prednosti.	1,9±1,1	2,0±1,1	0,6172
Nema potrebe za probirom jer nemam simptoma raka.	1,8±0,9	2,1±1,2	0,1392
Osjećam strah oko odlaska u zdravstvene ustanove.	2,9±1,2	2,2±1,2	<b>0,0263*</b>
Ne sviđa mi se ideja testiranja.	2,2±1,2	2,5±1,4	0,4257
Radije bih da ne znam da postoji rizik za razvoj raka debelog crijeva.	2,2±1,3	2,2±1,0	0,8579
Mislim da probir na rak debelog crijeva nema smisla.	1,5±0,8	1,6±0,9	0,6232

Mann-Whitney U test;\*-statistički značajno ( $p < 0,05$ )

Izvor: autor

Obzirom na životnu dob (Tablica 3.6.4) razlika u odgovorim je potvrđena za samo dvije tvrdnje i to da ispitanici vjeruju da kod njih postoji visok rizik za razvoj raka debelog crijeva ( $p=0,0106$ ), a razlika je nađena između najstarije skupine koja smatra da je u većem riziku u odnosu na ostale dvije dobne skupine te za tvrdnju da ispitanici smatraju da probir na rak debelog crijeva nije značajan i nema neke prednosti ( $p=0,0348$ ) s kojom se najmanje slažu ispitanici dobi od 61 do 70 godina, a razlika između te dobne skupine u odnosu na ostale dvije je bila statistički značajna.

Tablica 4.6.4 Srednje vrijednosti i standardne devijacije ocjene slaganja/neslaganja s odabranim tvrdnjama grupirane obzirom na životnu dob ispitanika

<b>Životna dob (godine)</b>	<b>50 - 60</b>	<b>61 - 70</b>	<b>&gt;70</b>	<b>p</b>
Svaka osoba koja dobije poziv za probir trebala bi se odazvati.	4,8±0,4	4,9±0,3	4,8±0,4	0,5675
Što se ranije započne s liječenjem, to su veće šanse za izlječenje.	4,8±0,4	5,0±0,2	5,0±0,0	0,1435
Želim biti siguran/na da nisam u rizičnoj skupini za razvoj raka debelog crijeva.	4,6±0,7	4,5±0,7	4,8±0,6	0,3459
Vjerujem da je kod mene visok rizik za razvoj raka debelog crijeva.	2,6±1,0 <sup>c</sup>	2,7±1,0 <sup>c</sup>	3,6±1,3 <sup>a,b</sup>	<b>0,0106*</b>
Mislim da je rizik od lažne uzbune i brige koju ona donosi prevelik.	2,8±1,3	3,0±1,1	3,8±1,5	0,0546
U mojoj najbližoj obitelji nema nikoga s dijagnozom raka debelog crijeva.	3,9±1,5	4,2±1,2	3,8±1,6	0,6460
Želim živjeti danas i ne razmišljati o tome što budućnost može donijeti.	3,0±1,4	2,9±1,3	2,9±1,6	0,9444
Vjerujem da je moj rizik za razvoj raka debelog crijeva mali.	3,4±0,8	2,9±1,1	2,9±1,4	0,1065
Ne sviđa mi se pomisao na potencijalnu kolonoskopiju.	3,4±1,1	3,2±1,5	3,6±1,3	0,6935
Ne mislim da su prednosti veće od štete u ovoj ponudi pregleda.	2,9±1,4	3,1±1,4	2,6±1,4	0,5781
Pomisao na pozitivan nalaz me čini nervoznim/nom.	3,7±1,3	4,1±1,1	3,9±1,3	0,3795
Ne mislim da će probir pomoći u sprječavanju raka debelog crijeva	2,6±1,3	2,0±1,1	2,4±1,7	0,3377
Mislim da sam zdrav/a i nisu mi potrebne kontrole.	2,4±1,0	1,8±0,9	2,1±1,2	0,0622

<b>Životna dob (godine)</b>	<b>50 - 60</b>	<b>61 - 70</b>	<b>&gt;70</b>	<b>p</b>
Smatram da probir na rak debelog crijeva nije značajan i nema neke prednosti.	2,1±1,2 <sup>b</sup>	1,4±0,5 <sup>a,c</sup>	2,1±1,3 <sup>b</sup>	0,0348*
Nema potrebe za probirom jer nemam simptoma raka.	1,9±1,0	1,8±0,9	1,9±1,2	0,8236
Osjećam strah oko odlaska u zdravstvene ustanove.	2,9±1,2	2,3±1,2	2,4±1,4	0,1317
Ne sviđa mi se ideja testiranja.	2,3±1,2	2,4±1,4	1,9±1,1	0,4812
Radije bih da ne znam da postoji rizik za razvoj raka debelog crijeva.	2,4±1,4	1,8±1,0	2,1±1,0	0,1588
Mislim da probir na rak debelog crijeva nema smisla.	1,7±1,0	1,3±0,5	1,5±0,5	0,2313

Kruskal-Wallis Anova test; \*-statistički značajno ( $p < 0,05$ )

Izvor: autor

Što se tiče stupnja obrazovanja (Tablica 3.6.5) statistički značajna razlika u odgovorima je nađena jedino za tvrdnju da ispitanici vjeruju da kod njih postoji visok rizik za razvoj raka debelog crijeva ( $p=0,0263$ ) s kojom se najviše slažu ispitanici srednje stručne spreme i statistički se značajno razlikuju u odnosu na ispitanike koji imaju osnovnu školu i visoku stručnu spremu.

Tablica 4.6.5 Srednje vrijednosti i standardne devijacije ocjene slaganja/neslaganja s odabranim tvrdnjama grupirane obzirom na stupanj obrazovanja ispitanika

Stupanj obrazovanja	OŠ	SSS	VŠS	VSS	p
Svaka osoba koja dobije poziv za probir trebala bi se odazvati.	4,7±0,5	4,8±0,4	4,9±0,4	5,0±0,0	0,2544
Što se ranije započne s liječenjem, to su veće šanse za izlječenje.	4,9±0,3	4,8±0,4	5,0±0,0	4,9±0,3	0,2003
Želim biti siguran/na da nisam u rizičnoj skupini za razvoj raka debelog crijeva.	4,2±0,9	4,7±0,5	4,7±0,6	4,6±0,9	0,1454
Vjerujem da je kod mene visok rizik za razvoj raka debelog crijeva.	2,4±0,9 <sup>b</sup>	3,1±0,9 <sup>a,d</sup>	2,8±1,3	2,2±1,0 <sup>b</sup>	0,0263*
Mislim da je rizik od lažne uzbune i brige koju ona donosi prevelik.	2,7±1,4	3,1±1,0	3,2±1,6	2,8±1,5	0,6772
U mojoj najbližoj obitelji nema nikoga s dijagnozom raka debelog crijeva.	3,9±1,4	3,9±1,5	4,0±1,4	4,0±1,7	0,9742
Želim živjeti danas i ne razmišljati o tome što budućnost može donijeti.	2,6±0,8	3,0±1,5	3,3±1,6	2,6±1,2	0,4547
Vjerujem da je moj rizik za razvoj raka debelog crijeva mali.	2,9±1,1	3,0±1,1	3,3±1,0	3,7±0,8	0,2140
Ne sviđa mi se pomisao na potencijalnu kolonoskopiju.	3,2±1,4	3,4±1,1	3,3±1,5	3,4±1,3	0,9438
Ne mislim da su prednosti veće od štete u ovoj ponudi pregleda.	3,0±1,5	3,3±1,3	2,7±1,4	2,1±1,3	0,0649
Pomisao na pozitivan nalaz me čini nervoznim/nom.	4,2±1,0	3,8±1,3	3,9±1,3	3,2±0,9	0,2347
Ne mislim da će probir pomoći u sprječavanju raka debelog crijeva	2,2±1,0	2,6±1,3	2,3±1,6	2,1±1,3	0,5198
Mislim da sam zdrav/a i nisu mi potrebne kontrole.	1,9±0,9	2,3±1,0	2,2±1,0	2,5±1,0	0,5584

<b>Stupanj obrazovanja</b>	<b>OŠ</b>	<b>SSS</b>	<b>VŠS</b>	<b>VSS</b>	<b>p</b>
Smatram da probir na rak debelog crijeva nije značajan i nema neke prednosti.	1,6±0,7	2,0±1,2	2,0±1,4	1,5±0,5	0,3907
Nema potrebe za probirom jer nemam simptoma raka.	2,1±0,9	1,9±1,1	1,7±1,0	1,7±0,8	0,6335
Osjećam strah oko odlaska u zdravstvene ustanove.	2,7±1,1	2,6±1,3	2,6±1,4	3,2±1,1	0,5419
Ne sviđa mi se ideja testiranja.	2,4±1,3	2,5±1,2	2,0±1,3	2,0±0,9	0,2741
Radije bih da ne znam da postoji rizik za razvoj raka debelog crijeva.	1,8±1,0	2,5±1,3	2,0±1,4	1,9±0,9	0,2467
Mislim da probir na rak debelog crijeva nema smisla.	1,6±0,9	1,7±1,0	1,3±0,5	1,4±0,5	0,3969

Kruskal-Wallis Anova test; \*-statistički značajno ( $p < 0,05$ )

Izvor: autor



## 6. Rasprava

U istraživanje o odazivu na nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva su uključeni ispitanici ambulantama obiteljske medicine na području grada Zagreba. Svi ispitanici se uglavnom ili u potpunosti slažu s tvrdnjama da bi se svaka osoba koja dobije poziv za probir trebala odazvati istom ( $4,8 \pm 0,4$ ) kao i s tvrdnjom da što se ranije započne s liječenjem, to su veće šanse za izlječenje ( $4,9 \pm 0,3$ ), dok je kod tvrdnje o saznanju da osoba nije u rizičnoj skupini za razvoj raka debelog crijeva ocjena neznatno niža ( $4,6 \pm 0,7$ ).

S tvrdnjom da ispitanik vjeruje da kod njega postoji visok rizik za razvoj raka debelog crijeva, najveći postotak ispitanika (46%) se niti slaže niti ne slaže, što je vidljivo i iz srednje ocjene odgovora ( $3,0 \pm 1,3$ ), a sličan rezultat je dobiven i za tvrdnju da ispitanik misli da je rizik od lažne uzbune i brige koju ona donosi prevelik ( $3,0 \pm 1,3$ ).

Čak 66% ispitanika se uglavnom ili u potpunosti slaže s tvrdnjom da u njihovoj najbližoj obitelji nema nikoga s dijagnozom raka debelog crijeva, što je vidljivo i iz srednje vrijednosti ocjene odgovora ( $3,9 \pm 1,5$ ). Veliki rasap odgovora karakterističan je za tvrdnje da ispitanici žele živjeti danas i ne razmišljati o tome što budućnost može donijeti ( $3,0 \pm 1,4$ ), vjeruju da je njihov rizik za razvoj raka debelog crijeva mali ( $3,2 \pm 1,0$ ), ne sviđa im se pomisao na potencijalnu kolonoskopiju ( $3,4 \pm 1,2$ ) te ne misle da su prednosti veće od štete u ovoj ponudi pregleda ( $2,9 \pm 1,4$ ). S tvrdnjom da ih pomisao na pozitivan nalaz čini nervoznim/nom, uglavnom ili u potpunosti se slaže 71% ispitanika ( $3,8 \pm 1,3$ ). Čak 61% ispitanika se ili u potpunosti ne slaže ili se ne slaže s tvrdnjom da ne misle da će probir pomoći u sprječavanju raka debelog crijeva ( $2,4 \pm 1,3$ ), a njih 58% s tvrdnjom da misle da su zdravi i da im nisu potrebne kontrole ( $2,2 \pm 1,0$ ) dok čak 82% njih se ili u potpunosti ne slaže ili se ne slaže s tvrdnjom da probir na rak debelog crijeva nije značajan i nema neke prednosti“ ( $1,9 \pm 1,1$ ), a 80% s tvrdnjom da nema potrebe za probirom jer nemaju simptome raka ( $1,9 \pm 1,0$ ).

Veliki rasap odgovora je uočen u slučaju tvrdnje da ispitanici osjećaju strah oko odlaska u zdravstvene ustanove ( $2,7 \pm 1,3$ ). Ispitanici se ili u potpunosti ne slažu ili se ne slažu u slučaju tvrdnji da im se ne sviđa ideja testiranja ( $2,3 \pm 1,2$ ), da radije ne bi

znali da postoji rizik za razvoj raka debelog crijeva ( $2,2 \pm 1,2$ ) te da misle da probir na rak debelog crijeva nema smisla ( $1,6 \pm 0,8$ ).

Douma i suradnici su proveli internetsko istraživanje na uzorku nizozemske populacije među 1679 ispitanika (stopa odgovora bila je 56%). Procijenili su percepciju javnosti o raku, preventivnom zdravstvenom pregledu, vlastitom zdravlju i vladi te ispitali njihovu moguću povezanost s javnim mnijenjem u vezi s pregledom za rak debelog crijeva. Rezultati su pokazali da je pozitivan stav javnosti prema probiru povezan s pozitivnim stavom javnosti prema preventivnom zdravstvenom pregledu općenito, njihovom percepcijom ozbiljnosti raka, njihovim uvjerenjem da je zdravlje važno i njihovim povjerenjem u vladu u pogledu nacionalnih programa probira [62].

Kívés i suradnici navode da je 2015. godine u županiji Csongrád (Mađarska) uz financijsku potporu Europske unije proveden model kolorektalnog probira liječnika opće prakse. Cilj je bio evaluirati pokazatelje programa probira te analizirati iskustva i stavove sudionika pilot programa kolorektalnog probira. Pilot-program probira raka debelog crijeva proveden je 2015. godine uključujući populaciju s prosječnim rizikom u dobi od 50 do 69 godina u okrugu Csongrád, Mađarska (pozvano je 22 130 osoba). Metoda probira bila je iFOBT, stopa pohađanja bila je 51,2%. Sveukupno, 5580 pacijenata od 10374 sudionika ispunilo je upitnik koji su sami sastavili o socio-demografskim podacima, trenutnim programima probira, problemima s uzorkovanjem stolice, pozivnim pismima, izvorima informacija i budućoj spremnosti na sudjelovanje. Rezultati su pokazali da je stopa odgovora bila je 53%, a 46,7% ispitanika nije čulo za kolorektalni probir prije programa probira. Sudionici s osnovnom razinom obrazovanja većinom su naveli liječnike kao primarne izvore informacija, a 67,5% ih je odlučilo samostalno o sudjelovanju u probiru, dok je 82,6% odredilo je FOBT test kao potpuno prihvaćenu metodu probira. Autori su zaključili da su ispitanici bili zadovoljni programom probira. Podizanje svijesti muškaraca, niže obrazovanih pojedinaca, onih koji žive u većim gradovima i preporuke obiteljskog liječnika mogu povećati stopu sudjelovanja u budućnosti [63].

Alshammari i suradnici su proveli istraživanje u kojem su sudjelovali ispitanici 40 i više godina u klinikama primarne zdravstvene zaštite u Sveučilišnom medicinskom gradu King Saud u Rijadu. U istraživanju je ukupno sudjelovao 231 ispitanik, a 54,5% bili su muškarci (srednja dob =  $50,7 \pm 9,8$ ). Oko 47% sudionika čulo je za probir raka, a 45%

je znalo da se kolonoskopija koristi u te svrhe. Još 24,2% bilo je svjesno da je pretraga na okultnu krv u stolici metoda ranog otkrivanja raka debelog crijeva. Oko 40% do 50% ispitanika bilo je upoznato s opasnim čimbenicima i upozoravajućim simptomima za CRC. Samo 6,5% ispitanika obavilo je rani probir na rak debelog crijeva, no 82,9% bi to učinilo da im je liječnik to savjetovao [64].

## 7. Zaključak

Rak debelog crijeva treći je najčešći rak u svijetu. Uglavnom se razvija iz adenomatoznih polipa ili adenoma, a najčešći podtip raka debelog crijeva je adenokarcinom. Cilj probira i ranog otkrivanja raka je izliječiti rak otkrivanjem zloćudne bolesti ili njezine prekursora u ranoj fazi prije pojave simptoma, kada je liječenje raka najučinkovitije.

Nakon analize rezultata moguće je zaključiti da visok udio ispitanika želi znati jesu li u rizičnoj skupini. Većina ispitanika se ili u potpunosti ne slaže ili se ne slaže s tvrdnjama da će probir pomoći u sprječavanju raka debelog crijeva, čime se potvrđuje prva hipoteza. Isto tako, većina ispitanika smatra da su zdravi i da im nisu potrebne kontrole, da probir na rak debelog crijeva nije značajan i nema neke prednosti, čime se potvrđuje druga hipoteza. Ispitanici uglavnom smatraju da nema potrebe za probirom jer nemaju simptoma raka, da im se ne sviđa ideja testiranja, da radije ne bi znali da postoji rizik za razvoj raka debelog crijeva i da probir na rak debelog crijeva nema smisla. U slučaju ostalih tvrdnji uočen je velik rasap odgovora, ali je najučestaliji niti se slažem niti se ne slažem. Statistički značajna razlika u odgovorima obzirom na spol nađena je za samo tri tvrdnje, obzirom na dob za dvije tvrdnje te obzirom na stupanj obrazovanja za jednu tvrdnju dok razlike u odgovorima obzirom na bračni status nije bilo. Ne postoji značajna razlika u osjećaju straha odlaska u zdravstvenu ustanovu obzirom na spol, čime se treća hipoteza odbacuje kao neistinita. Vrlo visok udio ispitanika se slaže da se treba odazvati pozivu na probir te da su šanse izlječenja veće ukoliko se ranije započne s liječenjem, čime se potvrđuje četvrta hipoteza.

Magistra sestrinstva ima značajnu ulogu u prevenciji raka debelog crijeva i edukaciji populacije budući da imaju mogućnost dosezanja velikog broja stanovništva kroz edukativne kampanje, podizanja svijesti o važosti preventivnih pregleda i savjetovanja o mogućnostima poboljšanja zdravlja pojedinaca i skupine.

## 8. Literatura

- [1] Xiao JB, Leng AM, Zhang YQ, Wen Z, He J, Ye GN. CUEDC2: multifunctional roles in carcinogenesis. *Front Biosci*, br. 24, ožujak 2019, str. 935-46.
- [2] Drago L. Probiotics and Colon Cancer. *Microorganisms*, br. 7, veljača 2019, str. 66.
- [3] Strnad M, Šogorić S. Rano otkrivanje raka u Hrvatskoj. *Acta Med Croatica*, br. 64, prosinac 2010, str. 461-8.
- [4] Sakorafas GH, Zouros E, Peros G. Applied vascular anatomy of the colon and rectum: clinical implications for the surgical oncologist. *Surg Oncol*, br. 15, prosinac 2006, str. 243-55.
- [5] Precup G, Vodnar DC. Gut Prevotella as a possible biomarker of diet and its eubiotic versus dysbiotic roles: a comprehensive literature review. *Br J Nutr*, br. 122, srpanj 2019, str. 131-40.
- [6] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534208/>, dostupno 15.09.2023.
- [7] Ishihara S, Kawashima K, Fukuba N, Tada Y, Kotani S, Mishima Y, i sur. Irritable Bowel Syndrome-Like Symptoms in Ulcerative Colitis Patients in Clinical Remission: Association with Residual Colonic Inflammation. *Digestion*, br 99, prosinac 2019, str. 46-51.
- [8] [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-55412-4\\_18](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-55412-4_18), dostupno 15.09.2023.
- [9] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6994/>, dostupno 19.09.2023.
- [10] Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, Vodicka L, Vodicka P, Aglago EK, i sur. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol Asp Med*, br. 62, listopad 2019, str. 2-9.
- [11] Fidler MM, Soerjomataram I, Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the Human Development Index. *Int J Cancer*, br. 139, prosinac 2016, str. 2436-46.

- [12] Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers*, br. 13, svibanj 2021, str. 1-23.
- [13] Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterol Rev*, br. 14, studeni 2019, str. 89-103.
- [14] Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*, br. 5, siječanj 2012, str. 19-27.
- [15] Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: Emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol*, br. 16, prosinac 2019, str. 713-32.
- [16] Win AK, Macinnis RJ, Hopper JL, Jenkins MA. Risk prediction models for colorectal cancer: A review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, br. 21, ožujak 2012, str. 398-410.
- [17] Nguyen TT, Ung TT, Kim NH, Jung YD. Role of bile acids in colon carcinogenesis. *World J Clin Cases*, br. 6, studeni 2018, str. 57-588.
- [18] Klampfer L. Vitamin D and colon cancer. *World J Gastrointest Oncol*, br. 6, studeni 2014, str. 430-7.
- [19] Carr PR, Alwers E, Bienert S, Weberpals J, Kloor M, Brenner H, i sur. Lifestyle factors and risk of sporadic colorectal cancer by microsatellite instability status: A systematic review and meta-analyses. *Ann Oncol*, br. 29, travanj 2018, str. 825-34.
- [20] Ahmed S, Johnson K, Ahmed O, Iqbal N. Advances in the management of colorectal cancer: From biology to treatment. *Int J Colorectal Dis*, br. 29, rujan 2014, str. 1031-42.
- [21] Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: Mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, br. 16, studeni 2019, str. 690-704.

- [22] Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol*, br. 20, kolovoz 2019, str. 9872-81.
- [23] Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterol Rep*, br 2, veljača 2014, str. 1-15.
- [24] Watanabe T, Konishi T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Sugihara K. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study. *Inflamm Bowel Dis*, br 17, ožujak 2011, str. 802-8.
- [25] Keller DS, Windsor A, Cohen R, Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Review of the evidence. *Tech Coloproctol*, br. 23, siječanj 2019, str. 3-13.
- [26] Brzacki V, Nagorni A, Kallistratos M, Manolis A, Lovic D. Diabetes Mellitus: A Clinical Condition Associated with Metabolic Syndrome and Colorectal Cancer Risk. *Curr Pharmacol Rep*, br. 5, svibanj 2019, str. 205-9.
- [27] Malekpour H, Heidari MH, Vafae R, Moravvej Farshi H, Khodadoostan M. Gene expression analysis of colon high-grade dysplasia revealed new molecular mechanism of disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, br 11, prosinac 2018, str. 111-7.
- [28] Dawson H, Kirsch R, Messenger D, Driman D. A Review of Current Challenges in Colorectal Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med*, br. 143, srpanj 2019, str. 869-82.
- [29] Houston SA, Cerovic V, Thomson C, Brewer J, Mowat AM, Milling S. The lymph nodes draining the small intestine and colon are anatomically separate and immunologically distinct. *Mucosal Immunol*, br. 9, ožujak 2016, str. 468-78.
- [30] Nagtegaal ID, Quirke P, Schmoll HJ. Has the new TNM classification for colorectal cancer improved care? *Nat Rev Clin Oncol*, br. 9, listopad 2012, str. 119-23.
- [31] Binefa G, Garcia M, Milà N, Fernández E, Rodríguez-Moranta F, Gonzalo N, i sur. Colorectal cancer screening programme in Spain: results of key performance indicators after five rounds (2000-2012). *Sci Rep*, br. 6, siječanj 2016, str. 1-15.

[32] Kubisch CH, Crispin A, Mansmann U, Göke B, Kolligs FT. Screening for colorectal cancer is associated with lower disease stage: a population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol, br. 14, studeni 2016, str. 1612-8.

[33] <https://www.nice.org.uk/search?q=suspected+cancer&gst=Published>, dostupno 23.09.2023.

[34] Ji M, Zhao X, Hu H, Jian F. Primary colorectal cancer in 1092 cases: A five-year retrospective analysis[J] Academic Journal of Guangzhou Medical University, br. 45, veljača 2017, str. 40-4.

[35] Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. Endoscopy, br. 45, listopad 2013, str. 827-34.

[36] Peters WR. What Every Colorectal Surgeon Should Know About the New American Cancer Society's Colorectal Cancer Screening Guidelines. Dis Colon Rectum, br. 62, travanj 2019, str. 397-8.

[37] Nelson H, Petrelli N, Carlin A. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst, br. 93, veljača 2011, str. 583-96.

[38] Saha S, Wiese D, Badin J. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. Ann Surg Oncol, br. 7, ožujak 2000, str. 120-4.

[39] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>, dostupno 23.09.2023.

[40] Tam SY, Wu VWC. A Review on the Special Radiotherapy Techniques of Colorectal Cancer. Front Oncol, br. 9, travanj 2019, str. 1-9.

[41] Shang J, Kong W, Wang YY, Ding Z, Yan G, Zhe H. VMAT planning study in rectal cancer patients. Radiat Oncol, br. 9, listopad 2014, str. 1-11.

[42] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65880/>, dostupno 25.09.2023.

[43] Carlsen L, Huntington KE, El-Deiry WS. Immunotherapy for Colorectal Cancer: Mechanisms and Predictive Biomarkers. Cancers, br. 14, veljača 2022, str. 1-15.



- [44] <https://www.hzjz.hr/nacionalni-programi/rano-otkrivanje-raka-debelog-crijeva/>, dostupno 01.10.2023.
- [45] Shaukat A, Levin TR. Current and future colorectal cancer screening strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, br. 19, svibanj 2022, str. 521-31.
- [46] Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*, br. 11, lipanj 2016, str. 967-76.
- [47] Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, i sur. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, br. 315. srpanj 2016, str. 2576-94.
- [48] Li JN, Yuan SY. Fecal occult blood test in colorectal cancer screening. *J Dig Dis*, br. 20, veljača 2019, str. 62-4.
- [49] Wielandt AM, Hurtado C, Moreno M, Zárate A, López-Köstner F. Fecal occult blood test for colorectal cancer screening. *Rev Med Chil*, br. 149, travanj 2021, str. 580-90.
- [50] Sokoro A, Singh H. Fecal Occult Blood Test for Evaluation of Symptoms or for Diagnostic Testing. *Am J Gastroenterol*, br. 115, svibanj 2020, str. 679-80.
- [51] Elsafi SH, Alqahtani NI, Zakary NY, Al Zahrani EM. The sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios of fecal occult blood test for the detection of colorectal cancer in hospital settings. *Clin Exp Gastroenterol*, br. 8, rujan 2015, str. 279-84.
- [52] Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, i sur. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*, br. 105, rujan 2010, str. 2017-25.
- [53] Papaconstantinou HT, Thomas JS. Bacterial colitis. *Clin Colon Rectal Surg*, br. 20, veljača 2007, str. 18-27.
- [54] Chowdhury ATMD, Longcroft-Wheaton G, Davis A, Massey D, Goggin P. Role of faecal occult bloods in the diagnosis of iron deficiency anaemia. *Frontline Gastroenterol*, br. 5, listopad 2014, str. 231-6.

[55] KO CW, Doria-Rose VP, Barrett MJ, Kamineni A, Enewold L, Weiss NS. Screening flexible sigmoidoscopy versus colonoscopy for reduction of colorectal cancer mortality. *Int J Colorectal Dis*, br. 34, srpanj 2019, str. 1273-81.

[56] <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Programi,%20projekti%20i%20strategije/Nacionalni%20program%20ranog%20otkrivanja%20raka%20debelog%20crijeva.pdf>, dostupno 05.10.2023.

[57] Larimi NA, Belash I, Abedi M, Bandari P, Mousavi G, Ekhtiari S, i sur. An investigation of efficient nursing interventions in early diagnosis of cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Family Med Prim Care* br. 10, kolovoz 2021, str. 2964-8.

[58] Li C, Liu Y, Xue D, Chan CW. Effects of nurse-led interventions on early detection of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*, br. 110, listopad 2020, str. 1-11.

[59] Visser A, Bos WC, Prins JB, Hoogerbrugge N, van Laarhoven HW. Breast self-examination education for BRCA mutation carriers by clinical nurse specialists. *Clin Nurse Spec*, br. 29, svibanj-lipanj 2015, str. 1-7.

[60] Richardson-Parry A, Baas C, Donde S, Ferraiolo B, Karmo M, Maravic Z, i sur. Interventions to reduce cancer screening inequities: the perspective and role of patients, advocacy groups, and empowerment organizations. *International Journal for Equity in Health* volume, br. 19, siječanj 2023, str. 1-9.

[61] Rollet Q, Tron L, De Mil R, Launoy G, Guillaume E. Contextual factors associated with cancer screening uptake: A systematic review of observational studies. *Prev Med*, br. 150, rujan 2021, str. 1-15.

[62] Douma LN, Uiters E, Timmermans DRM. Why are the public so positive about colorectal cancer screening? *BMC Public Health*, br. 18, listopad 2018, str. 1-11.

[63] Kívés Z, Endrei ND, Vajda R, Máté O, Németh N, Vincze A, i sur. Experience and Attitude of Colorectal Screening Pilot Program Participants Regarding Screening and Screening Programs in Hungary. *Iran J Public Health*, br. 51, prosinac 2022, str. 2733-41.

[64] Alshammari SA, Alenazi HA, Alshammari HS. Knowledge, attitude and practice towards early screening of colorectal cancer in Riyadh. J Family Med Prim Care, br. 9, svibanj 2020, str. 2273-80.

## 9. Popis slika i tablica

### Slike

Slika 2.1.1 Anatomija debelog crijeva .....	3
Slika 2.2.1.1 Benigni tumori debelog crijeva .....	5
Slika 2.2.2.1 Karcinom debelog crijeva .....	7
Slika 2.4.1 Čimbenici rizika za razvoj raka debelog crijeva .....	9
Slika 2.5.1 Patofiziologija raka debelog crijeva .....	17
Slika 2.7.1 Opći simptomi raka debelog crijeva .....	20
Slika 2.9.1.1 Kirurška resekcija raka debelog crijeva .....	24

### Tablice

Tablica 3.1 Osjetljivost i specifičnost FOBT-a i FIT-a .....	29
Tablica 5.6.1 Distribucija ispitanika obzirom na socio-demografske varijable .....	36
Tablica 5.6.2 Distribucija ispitanika obzirom na odgovore na pojedinu tvrdnju .....	37
Tablica 5.6.3 Srednje vrijednosti i standardne devijacije ocjene slaganja/neslaganja s odabranim tvrdnjama grupirane obzirom na spol .....	40
Tablica 5.6.4 Srednje vrijednosti i standardne devijacije ocjene slaganja/neslaganja s odabranim tvrdnjama grupirane obzirom na životnu dob ispitanika .....	42
Tablica 5.6.5 Srednje vrijednosti i standardne devijacije ocjene slaganja/neslaganja s odabranim tvrdnjama grupirane obzirom na stupanj obrazovanja ispitanika .....	44

## 10. Prilog

### Prilog 1 - Anketni upitnik

#### ANKETNI UPITNIK

Poštovani,

Pred Vama se nalazi anonimni anketni upitnik čiji je cilj utvrditi razloge slabog odziva na nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva. Zamolila bih Vas da ispunite upitnik za potrebe istraživanja u svrhu izrade diplomskog rada.

Molim Vas da na anketna pitanja odgovarate iskreno, točno i u slobodno vrijeme. Anketu ispunjavajte samostalno i bez navođenja podataka koji se od Vas ne traže. U upitniku nema točnih i netočnih odgovora.

#### DEMOGRAFSKI PODACI

1. Vaš spol je:

- a) Žensko
- b) Muško

2. Vaša životna dob je:

- a) 50 do 60 godina
- b) 61 do 70 godina
- c) Više od 70 godina

3. Vaše bračno stanje je:

- a) Udana/oženjen
- b) Samac
- c) Razveden/a
- d) Udovac/ica

4. Koji je Vaš stupanj obrazovanja?

- a) Osnovna škola

b) Srednja škola

c) Viša škola

d) Visoka škola

#### NACIONALNI PROGRAM RANOG OTKRIVANJA RAKA DEBELOG CRIJEVA

Molim Vas da na sljedeće tvrdnje upišete broj odgovora koji najtočnije opisuje Vaše mišljenje.

1 – Uopće se ne slažem

2 – Ne slažem se

3 – Niti se slažem niti se ne slažem

4 – Uglavnom se slažem

5 – U potpunosti se slažem

	Tvrdnja	Broj
5.	Svaka osoba koja dobije poziv za probir trebala bi se odazvati.	
6.	Što se ranije započne s liječenjem, to su veće šanse za izlječenje.	
7.	Želim biti siguran/na da nisam u rizičnoj skupini za razvoj raka debelog crijeva.	
8.	Vjerujem da je kod mene visok rizik za razvoj raka debelog crijeva.	
9.	Mislim da je rizik od lažne uzbune i brige koju ona donosi prevelik.	
10.	U mojoj najbližoj obitelji nema nikoga s dijagnozom raka debelog crijeva.	
11.	Želim živjeti danas i ne razmišljati o tome što budućnost može donijeti.	
12.	Vjerujem da je moj rizik za razvoj raka debelog crijeva mali.	
13.	Ne sviđa mi se pomisao na potencijalnu kolonoskopiju.	
14.	Ne mislim da su prednosti veće od štete u ovoj ponudi pregleda.	
15.	Pomisao na pozitivan nalaz me čini nervoznim/nom.	
16.	Ne mislim da će probir pomoći u sprječavanju raka debelog crijeva	
17.	Mislim da sam zdrav/a i nisu mi potrebne kontrole.	
18.	Smatram da probir na rak debelog crijeva nije značajan i nema neke prednosti.	
19.	Nema potrebe za probirom jer nemam simptoma raka.	

20.	Osjećam strah oko odlaska u zdravstvene ustanove.	
21.	Ne sviđa mi se ideja testiranja.	
22.	Radije bih da ne znam da postoji rizik za razvoj raka debelog crijeva.	
23.	Mislim da probir na rak debelog crijeva nema smisla.	



### IZJAVA O AUTORSTVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, Belinda Bošnjak (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom SLAB ODAZIV NA NACIONALNI PROGRAM RANOG OTKRIVANJA RAKA DEBELOG CRIJEVA - GDJE GRUJESIMO? (upisati naslov) te da u navedenom radu nisam na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

Belinda Bošnjak  
(vlastoručni potpis)

Sukladno čl. 83. Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Sukladno čl. 111. Zakona o autorskom pravu i srodnim pravima student se ne može protiviti da se njegov završni rad stvoren na bilo kojem studiju na visokom učilištu učini dostupnim javnosti na odgovarajućoj javnoj mrežnoj bazi sveučilišne knjižnice, knjižnice sastavnice sveučilišta, knjižnice veleučilišta ili visoke škole i/ili na javnoj mrežnoj bazi završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice, sukladno zakonu kojim se uređuje znanstvena i umjetnička djelatnost i visoko obrazovanje.