

# Javnozdravstveni aspekt kolorektalnoga karcinoma s naglaskom na pojavnost u pojedinim populacijama, životnim navikama i mogućnostima prevencije

---

Hanžek, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:637385>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-31**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Martina Hanžek**

**Javnozdravstveni aspekt kolorektalnoga  
karcinoma s naglaskom na pojavnost u pojedinim  
populacijama, životnim navikama i  
mogućnostima prevencije**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj je diplomski rad prijavljen na kolegiju Biokemija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za medicinsku biokemiju i hematologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Karmele Barišić.

*Veliko hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Karmeli Barišić na podršci, stručnom vodstvu i brzim odgovorima na sve moje upite.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji na ljubavi, podršci i strpljenju.*

*Zahvaljujem svim svojim prijateljima i kolegama na lijepim trenucima života.*

*Posebno hvala Ivanu (i njegovima) na svemu što je napravio za mene kroz sve ove godine.*

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD .....   | 1  |
| 1.1. Anatomija, histologija i fiziologija debeloga crijeva.....             | 1  |
| 1.2. Polipi.....  | 3  |
| 1.2.1. Neoplastični polipi .....  | 3  |
| 1.2.2. Neneoplastični polipi .....  | 4  |
| 1.3. Kolorektalni karcinom .....  | 4  |
| 1.3.1. Etiopatogeneza .....   | 4  |
| 1.3.2. Karcinogeneza.....   | 5  |
| 1.3.3. Anatomska podjela kolorektalnih sijela unutar debeloga crijeva ..... | 6  |
| 1.3.4. Klasifikacija kolorektalnoga karcinoma .....                         | 7  |
| 1.3.5. Simptomi.....  | 9  |
| 1.3.6. Dijagnostika .....   | 9  |
| 1.3.7. Liječenje.....   | 10 |
| 1.3.8. Praćenje i prognoza.....   | 11 |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME .....  | 12 |
| 3. MATERIJALI I METODE .....  | 12 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA .....   | 13 |
| 4.1. Epidemiologija.....  | 13 |
| 4.2. Rizični čimbenici .....  | 14 |
| 4.2.1. Dob.....   | 15 |
| 4.2.2. Spol .....   | 16 |
| 4.2.3. Genetska predispozicija .....  | 17 |
| 4.2.4. Nasljedni sindromi .....   | 17 |
| 4.2.5. Upalne bolesti crijeva .....   | 20 |
| 4.2.6. Prehrambeni obrasci.....   | 23 |
| 4.2.7. Debljina i metabolički sindrom.....                                  | 25 |

|  |    |
|--|----|
| 4.2.8. Pušenje .....   | 26 |
| 4.2.9. Alkohol .....   | 27 |
| 4.3. Primarna prevencija CRC-a.....  | 29 |
| 4.3.1. Fizička aktivnost .....   | 31 |
| 4.3.2. Vlakna .....  | 32 |
| 4.3.3. Mliječni proizvodi.....   | 33 |
| 4.3.4. Kemoprevencija .....  | 35 |
| 4.4. Sekundarna prevencija.....  | 37 |
| 4.4.1. Testovi na okultno krvarenje, <i>multitarget stool DNA test</i> ..... | 38 |
| 4.4.2. Endoskopske metode.....   | 40 |
| 4.5. Primjer SAD-a .....   | 41 |
| 5. ZAKLJUČAK .....   | 44 |
| 6. POPIS KRATICA .....   | 46 |
| 7. LITERATURA.....   | 48 |
| 8. SAŽETAK / SUMMARY .....   | 54 |
| 9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD               |    |

## 1. UVOD

Kolorektalni karcinom (CRC) naziv je za heterogenu skupinu bolesti koja zahvaća debelo crijevo (kolon) i ravno crijevo (rektum), a očituje se abnormalnim rastom maligno transformiranih stanica. Iako rak crijeva i rektuma imaju drukčije etiologije i epidemiologiju, često se promatraju pod zajedničkim kišobranom zbog varijacija u klasifikaciji karcinoma u rektosigmoidnom dijelu. Zato i zajednički CRC, iako ih znanost i struka nekada obrađuje zajedno, a nekada zasebno. Obuhvaća MKB-10 šifre C-18, C-19 i C-20 (Center i sur., 2009). Više od 90 % CRC-a su adenokarcinomi. To su maligne tvorbe nastale iz žljezdanih epitelnih stanica sluznice debeloga crijeva i rektuma. Rjeđe nastaju karcinomi spužvastih stanica, adenoskvamozni karcinomi, karcinomi stanica prstena pečatnjaka i nediferencirani karcinomi. 60 - 65 % CRC-a su sporadični, što znači da ne postoji obiteljska povijest CRC-a niti poznate naslijeđene mutacije koje bi uvjetovale povećan rizik za nastanak (Keum i Giovannucci, 2019).

### 1.1. Anatomija, histologija i fiziologija debeloga crijeva

Dio probavne cijevi koji se naziva debelo crijevo (lat. *intestinum crassum, colon*) nastavlja se na tanko crijevo, a završava analnim otvorom. Dijeli se na četiri dijela: slijepo crijevo (lat. *caecum*) sa crvuljkom (lat. *appendix vermiformis*), obodno crijevo (lat. *colon*), ravno crijevo (lat. *rectum*) i analni kanal (lat. *canalis analis*). Obodno se crijevo anatomski može podijeliti na uzlazni (lat. *colon ascendens*), poprečni (lat. *colon transversum*), silazni (lat. *colon descendens*) te sigmoidni dio (lat. *colon sigmoideum*). Mjesto na kojem uzlazni kolon prelazi u poprečni kolon naziva se hepatična ili desna fleksura (lat. *flexura coli dextra*), a prijelaz iz poprečnoga u silazni kolon naziva se splenična ili lijeva fleksura (lat. *flexura coli sinistra*). Debelo je crijevo dugo oko 1,6 m. Makroskopski, debelo crijevo karakteriziraju tri zadebljale vrpce uzdužnoga glatkog mišićnog sloja (lat. *taeniae coli*), vrećasta poprečna izbočenja između tenija (lat. *haustreae coli*) te mali potrbušni zatoni ispunjeni masnim tkivom (lat. *appendices omentales*). U gornjem dijelu rektuma prisutne su dvije tenije, prednja i stražnja, a u donjem dijelu rektuma i na crvuljku uzdužni mišići su jednoliko raspoređeni. Izbočenja između tenija nastaju jer je debelo crijevo dulje od uzdužnoga mišićnog sloja (Krmpotić-Nemanić i Marušić, 2007).

Stijenka probavne cijevi građena je od 4 glavna sloja: sluznica (mukoza), podsluznica (submukoza), mišićni sloj (muskularis) i seroza. Sluznicu čine jednoslojni pokrovni epitel, lamina propria i muskularis mukoze. Limfni sustav u lamini proprii i submukozi, zajedno sa stanicama epitela koje luče sluz štite organizam od crijevnih bakterija. Kroz probavni trakt postoje određene razlike ovih slojeva i drukčije uloge pojedinih dijelova probavnoga trakta. Debelo je crijevo za razliku od tankoga crijeva kraće i većega lumena, sluznica nema nabore, osim u rektalnom dijelu. Osim apsorpcijskih stanica, prisutno je puno vrčastih i nešto enteroendokrinih stanica. Apsorpcijske stanice imaju znatno manje, reducirane resice, pa je manja ukupna apsorpcijska površina. Također, crijevni epitel luči puno manje enzima, a više sluzi (Junqueira i Carneiro, 2005).

Uloge debeloga crijeva jesu: apsorpcija vode i elektrolita iz himusa, oblikovanje fekalne mase, skladištenje i defekacija te proizvodnja sluzi. Apsorpciju obavljaju kolonociti, a sluz luče vrčaste stanice. Crijevni sadržaj se iz tekućega oblika pretvara u polukruti i kruti. Kretnje debeloga crijeva su trome, a mogu se podijeliti na kretnje miješanja (haustracije) i kretnje potiskivanja (masovne kretnje). Kretnje miješanja su slabije i odvijaju se stalno, a masovne kretnje par puta dnevno, obično nakon obroka. Za te je kretnje odgovoran koordinirani rad kružnih i uzdužnih mišića. Autonomni živčani sustav regulira motilitet i sekreciju. Sekret debeloga crijeva kojega u najvećem dijelu čini sluz, luči se živčanom stimulacijom vrčastih stanica u Lieberkühnovim kriptama ili direktnim podražajem vrčastih stanica na površini sluznice. Sluz zajedno s lužnatošću sekreta (pH 8,0) štiti crijeva od mehaničkoga oštećenja i djelovanja bakterija te oblikuje feces, a pojačano se luči u patološkim procesima i prilikom snažne parasimpatičke stimulacije (Guyton i Hall, 2017). Debelo crijevo sadrži veliku količinu raznih vrsta bakterija od kojih neke imaju za organizam važne biološke funkcije. Jedna od njih je fermentacija neapsorbiranih ugljikohidrata (neškrobni polisaharidi i rezistentni škrob) prilikom čega nastaju kratkolančane masne kiseline koje utječu na zdravlje crijevne mukoze (<https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-types/colorectal-cancer/>).

## **1.2. Polipi**

Polip je svaka makroskopski vidljiva novotvorina nastala iz sluznice crijeva. Makroskopski, polipe dijelimo na pedunkularni polip (peteljkom vezan na sluznicu), sesilni polip (širokom bazom vezan na sluznici) i ravni polip (nalazi se unutar sluznice, neznatno je izbočen i teži za uočiti).

Mikroskopski, tri su glavna oblika polipa: tubularni, vilozni i tubulovilozni. Tubularni polipi su često pedunkularni, manji od 2 cm te se češće javljaju u rektosigmoidnom dijelu crijeva. Peteljka ovog polipa uglavnom je građena od vezivno-mišićnih komponenata, a adenom od razgranatih i umnoženih žlijezda obloženih pseudostratificiranim epitelom u različitim stupnjevima displazije. Tubularni polipi, promjera manjega od 1 cm, rijetko prelaze u adenokarcinom. Vilozni su polipi najčešće sesilni, promjera do 10 cm (veći su od tubularnih) i, kao i tubularni, češće se nalaze u distalnim dijelovima debeloga crijeva (Mihić i sur., 2021). Udio vilozne sastavnice korelira s rizikom nastanka karcinoma, a u viloznom tipu to čini više od 50 %. Displazija visokoga stupnja također se češće nalazi u viloznim područjima adenoma. Tubulovilozni su po osobinama između tubularnih i viloznih, a sadrže 25 - 50 % vilozne sastavnice. Polipi mogu biti malignoga ili benignoga potencijala (Damjanov i sur., 2011).

### **1.2.1. Neoplastični polipi**

Neoplastični polipi ili adenomi dobroćudne su epitelne novotvorine žljezdanoga podrijetla. Adenomi mogu nastati sporadično ili u sklopu nasljednih sindroma. Građeni su od različitoga postotka tubularne i vilozne sastavnice. Učestalost polipa u općoj je populaciji relativno visoka, a posebice u starijoj populaciji. Veličina adenoma, histološki tip i stupanj displazije epitela uvjetuju maligni potencijal (Damjanov i sur., 2011). Visok rizik maligne transformacije imaju polipi sljedećih obilježja: veći od 1,5 cm, sesilni ili ravni polip, vilozne strukture, teškoga stupnja displazije i multipliteta. Polipi manji od 1 cm, pedunkularnoga izgleda, tubularne strukture, blagog stupnja displazije i solitarnoga tipa imaju nizak rizik (Mihić i sur., 2021).



### **1.2.2. Neneoplastični polipi**

Neneoplastični polipi nemaju maligni potencijal. Nastaju zbog poremećaja obnavljanja crijevne sluznice ili uslijed upalnih procesa sluznice. Najčešći su hiperplastični, upalni, mukozni i submukozni polipi, limfoidni i juvenilni (retencijski) polipi. Hiperplastični polipi su najzastupljeniji tip polipa koji se otkriju u kolonu. Prisutni su kod velikoga broja starijih osoba. Nastaju zbog prebrzoga sazrijevanja i nakupljanja epitelnih stanica, često se nalaze u području rektosigmoida. Unutar njih mogu se nalaziti adenomatozna žarišta (Mihić i sur., 2021). Prema Keum i Giovannucci (2019), upravo se iz nekih hiperplastičnih polipa može razviti CRC putem nazubljene neoplazije.

## **1.3. Kolorektalni karcinom**

### **1.3.1. Etiopatogeneza**

Šanse za razvoj poremećaja veće su kod tkiva koja se često regeneriraju. Crijevni epitel se jako brzo obnavlja (3 - 8 dana). Samoobnavljanje započinje u kriptama crijeva na čijem se dnu nalaze matične stanice iz kojih diobom nastaju stanice od kojih jedna zadržava ulogu matične stanice, a druga se diferencira. Kako putuju iz kripti prema lumenu crijeva, tako se diferenciraju te naposljetku bivaju uklonjene apoptozom, ekstruzijom ili fagocitozom. Proliferacija, diferencijacija i stanična smrt koordiniraju ovaj dinamični proces i osiguravaju stalan broj stanica, a određeni geni, odnosno njihovi produkti, reguliraju kontrolne točke. Kroz život, ali i nasljeđem, gomilaju se mutacije u genima. Ako su pogođeni geni koji koordiniraju prethodno navedene procese, kao rezultat događa se da epitelna stanica na luminalnoj površini ne propada već se gomilanjem takvih stanica stvara polip/tumorska masa. Daljnjim mutacijama adenom može prijeći u adenokarcinom (Mihić i sur., 2021).

Poznato je da većina CRC-a nastaje iz adenoma. Takav zaključak potkrijepljen je opažanjima da adenomi i CRC-i imaju istu ili sličnu rasprostranjenost unutar debeloga crijeva i rektuma, sličnu prevalenciju te se kod osoba kod kojih je nađen adenom par godina kasnije može naći karcinom. Osim toga, u uzorcima karcinoma često su nađeni ostaci adenoma. Nadalje, osobe koje boluju od polipoznih sindroma imaju mnogostruko veće ili čak sigurne šanse za razvitak

CRC-a. Programi probira, u sklopu kojih se odvija i uklanjanje polipa, znatno su smanjili pojavnost CRC-a u nekim zemljama (Damjanov i sur., 2011). Stoga, ako se polipi potpuno odstrane, izlječenje je također potpuno. Pacijent nakon takvog zahvata treba redovito odlaziti na kontrolne endoskopske preglede. Praćenje se može izvoditi svakih 1, 3 ili 5 godina, ovisno o broju i veličini nađenih polipa (Mihić i sur., 2021).

### 1.3.2. Karcinogeneza

Tri su glavne genetske i epigenetske aberacije u karcinogenezi CRC-a: kromosomska nestabilnost (engl. *chromosomal instability*, CIN), fenotip CpG metiliranih otoka (engl. *CpG island methylator phenotype*, CIMP) i mikrosatelitna nestabilnost (engl. *microsatellite instability*, MSI), a zahvaćaju redom 85 %, 20 % i 15 % sporadičnih CRC-a. Kromosomske nestabilnosti (npr. poliploidija, aneuploidija ili greška u strukturi kromosoma) pripisuju se greškama u mitozu, uključujući pogreške u kontrolnim točkama ili broju centrosoma. CIMP je epigenetska aberacija kod koje metilacija ponavljajućih CG sekvenci (CpG otoka) u promotorskim regijama tumorskih supresorskih gena utišava njihovu ekspresiju, uzrok je nepoznat. Primjerice, gen *MLH1* može biti ili mutiran ili utišan. MSI karakteriziraju promjene u duljini mikrosatelitske DNA (kratki ponavljajući dijelovi DNA), a uzrok je gubitak funkcije gena za popravak DNA (engl. *mismatch repair genes*, MMR geni). CIMP (utišavanje gena) i MSI (gubitak sposobnosti popravka) fenomeni su svaki za sebe, ali često dođu u kombinaciji, odnosno CIMP utiša MMR gene. 70 % MSI- *high* karcinoma je i CIMP-*high* (Keum i Giovannucci, 2019).

Prijelaz iz adenoma u karcinom (adenom-karcinom slijed/sekvenca) jest proces u kojem godinama akumulirane genetske i epigenetske mutacije uzrokuju transformaciju normalnih epitelnih stanica u adenom koji raste i prelazi u karcinom. Adenom-karcinom sekvenca često je povezana sa CIN podtipom karcinoma. Mutacija u tumorskom supresorskom genu *APC* (engl. *adenomatous polyposis coli*) dovodi do njegove inaktivacije. Kao rezultat, gubi se kontrola nad Wnt/ $\beta$ -katenin signalnim putem, dolazi do pojačane proliferacije i razvoja adenoma. *KRAS*, onkogen koji se javlja u kasnijoj fazi mutacija, promovira rast nastalog adenoma. Zatim slijedi inaktivacija *TP53* i daljnja promocija u karcinom. Smatra se da je ovaj put karcinogeneze odgovoran za 85 - 90 % sporadičnih slučajeva CRC-a. Mutacija u genu *APC*

može biti naslijeđena ili stečena. Na animalnim modelima kod kojih je tumor induciran *APC-knockout*-om uočeno je povlačenje tumora nakon što se *APC* obnovio, iako su i dalje bile prisutne mutacije u genima *KRAS* i *TP53* (Keum i Giovannucci, 2019).

Put nazubljene neoplazije nastaje uglavnom iz sesilnih nazubljenih adenoma. Pretpostavlja se da *BRAF* onkogen, koji se javlja u ranijoj fazi, konstitutivno aktivira put MAP kinaza što vodi u nekontroliranu proliferaciju te nastaje hiperplastični polip. Iz normalnih stanica nastane hiperplastični polip, zatim sesilni nazubljeni adenom koji prijeđe u karcinom, karakterističan za CIMP podtip. Pripisuje mu se 10 - 15 % slučajeva CRC-a.

Put kronične upale moguć je kod osoba koje boluju od upalnih bolesti crijeva. U takvim slučajevima opisan je prijelaz iz stanja bez displazije u stanje neodređene displazije, zatim u displaziju niskoga stupnja, potom u displaziju visokoga stupnja te na kraju u karcinom. Odnosi se tek na 2 % karcinoma. Za razliku od prethodna dva puta karcinogeneze, ovakve je lezije teže naći jer mogu biti na više mjesta (multifokalnost), pa je potrebna naprednija tehnologija kod detekcije (kromoendoskopija ili *high-definition* endoskopija). Također je i redoslijed zbivanja na molekularnoj razini drugačiji. Na primjer, kod adenomsko-karcinomskoga slijeda, u ranoj fazi javlja se mutacija u genu *APC*, a u kasnijoj fazi u genu *TP53*. Kod kronične upale, mutacija u *TP53* javlja se u ranoj fazi, a mutacija u genu *APC* nije uočena često ili se javlja kasnije.

Karcinogeneza je višestupanjski proces koji je ugrubo podijeljen na inicijaciju (ireverzibilna promjena), promociju (klonalna ekspanzija), progresiju (daljnje mutacije) i metastaziranje (širenje na druge lokacije). Teško je procijeniti koliko je dugotrajna svaka od navedenih faza (Keum i Giovannucci, 2019).

### **1.3.3. Anatomska podjela kolorektalnih sijela unutar debeloga crijeva**

Heterogenost je uočena i prema anatomskoj lokaciji. Zbog spoznaje o različitom embrionalnom podrijetlu desnoga i lijevoga debelog crijeva postoji podjela na desnostrane i lijevostrane tumore. Desnostrani tumor označuje da se tumor nalazi u cekumu, uzlaznom kolonu, jetrenoj fleksuri ili desnoj polovici poprečnoga kolona. Obično imaju lošiju prognozu i slabiji odgovor na sustavnu terapiju. Ljevostrani su tumori smješteni na lijevoj polovici poprečnoga kolona, spleničnoj fleksuri, silaznom i sigmoidnom kolonu. Tumori rektuma dijele se na tri dijela:

tumori donjega, srednjega i gornjega rektuma. Tumori donjega rektuma nalaze se u prvih 5 cm od anokutane granice. Tumori koji se nalaze unutar 5 - 10 cm od anokutane granice klasificirani su kao tumori srednjega rektuma, a između 10 - 15 cm kao tumori gornjega rektuma (Vrdoljak i sur., 2018).

#### 1.3.4. Klasifikacija kolorektalnoga karcinoma

Postoji više klasifikacija CRC-a: Dukesova, Astler-Collerova (proširena Dukesova) i TNM klasifikacija. TNM klasifikacija najčešće je u primjeni. Usporedba različitih klasifikacija sažeto je prikazana u Tablici 1. gdje svaka kombinacija slova i broja označava određeni stadij bolesti.

Tablica 1. Odnos klasifikacije CRC-a prema Dukesu i TNM prema stadijima bolesti (preuzeto i prilagođeno prema Mršić-Krmpotić i Roth, 2004)

| DUKES | TNM             | Stadij bolesti |
|-------|-----------------|----------------|
| A     | T1 N0 M0        | I.             |
|       | T2 N0 M0        |                |
| B     | T3 N0 M0        | II.            |
|       | T4 N0 M0        |                |
| C     | T1-2 N1-3 M0    | III.           |
|       | T3 N1-3 M0      |                |
|       | T4 N1-3 M0      |                |
| D     | bilo koji T,    | IV.            |
|       | bilo koji N, M1 |                |

TNM (*tumor, nodus, metastasis*): T označava primarni tumor, N označava regionalne limfne čvorove, a M udaljene metastaze.

TX - nema informacije o lokalnom tumoru

T0 - nema dokaza primarnoga tumora

Tis - tumor ograničen na mukozu

T1 - infiltracija u submukozu

T2 - tumor prodire u mišićni dio stijenke

T3 - infiltracija u subserozu ili u perikolično i perirektalno tkivo

T4a - tumor prodire kroz visceralni peritonej

T4b - tumor zahvaća okolne organe i strukture ili prijanja na njih

NX - regionalni limfni čvorovi ne mogu se opisati

N0 - bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima

N1 - metastaze u 1 - 3 regionalna limfna čvora ili tumorski depoziti bez zahvaćenosti limfnih čvorova

N1a - tumorske stanice nađene u 1 regionalnom limfnom čvoru

N1b - tumorske stanice nađene u 2 ili 3 regionalna limfna čvora

N1c - tumorski depoziti u subserozi ili perikolorektalnom masnom tkivu, bez zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova

N2a - metastaze u 4 - 6 regionalnih limfnih čvorova

N2b - metastaze u 7 ili više regionalnih limfnih čvorova

M0 - bez udaljenih metastaza

M1a - metastaze u jednom udaljenom organu ili udaljenom limfnom čvoru

M1b - metastaze u dva ili više udaljena organa ili udaljena limfna čvora

M1c - metastaze raširene po potrbušnici s metastazama ili bez njih u drugima sijelima

(Vrdoljak i sur., 2018, Brenner i sur., 2014).

### **1.3.5. Simptomi**

Bolest je dugo asimptomatska i često se otkrije slučajno. Simptomi koji se s vremenom pojave ovise o veličini tumora i smještaju u crijevima. Ako se tumorska masa stvara na desnom hemikolonu, često dolazi do sideropenične anemije koja kao posljedicu izaziva slabost, umor i gubitak na težini. Anemija nastaje zbog krvarenja koje je kronično. Nadalje, može se javiti nelagoda ili bol na desnoj strani trbuha. Zbog širine lumena desnoga dijela debeloga crijeva i kašaste konzistencije fekalne mase, opstrukcije su rijetke. S druge strane, lijeva strana kolona je užega lumena, a stolica je kruta i formirana pa je pojava opstrukcije crijeva (mehanički ileus) česta. Osim toga, tumorska masa može se širiti cirkumferentno pa dodatno zatvarati prolaz. Kao rezultat javljaju se promjene pražnjenja i grčevi. Također se može pojaviti krv u stolici, okultno (skriveno) ili vidljivo. Okultno krvarenje podrazumijeva polagano krvarenje u probavni trakt (manje od 100 ml/dan). Tumori rektosigmoidnoga dijela crijeva praćeni su prisutnošću svježe krvi u stolici, tenezmima, promjenama u promjeru stolice te jutarnjim proljevima (sukrvica i sluz bez fekalne mase). Moguća je pojava hipokalijemije zbog povećane mukozne sekrecije. Metastatska bolest ima različitu simptomatologiju ovisno o mjestu presadnice. Metastaze su po učestalosti prvo prisutne u jetri, plućima i kosti (Mihić i sur., 2021).

### **1.3.6. Dijagnostika**

Dijagnoza CRC-a postavlja se na temelju anamneze, fizikalnoga pregleda, digitorektalnoga pregleda, endoskopskih pretraga (kolonoskopija, sigmoidoskopija, rektoskopija) i patohistološke analize. Dostupne su i irigografija s dvostrukim kontrastom te CT kolonografija (virtualna kolonoskopija). Transrektalni ultrazvuk i MR/CT koriste se za procjenu dubine prodora kroz crijevnu stijenku. Prije operacije snima se CT abdomena, RDG pluća i određivanje CEA u krvi (Vrdoljak i sur, 2018).

### 1.3.7. Liječenje

Liječenje se prvenstveno izvodi kirurški. Da bi se tumor u potpunosti uklonio, potrebno je ukloniti pripadajuće limfne čvorove i dio zdravoga tkiva. Ovisno o smještaju karcinoma, izvode se desna ili lijeva hemikolektomija, resekcija poprečnoga dijela crijeva i proširena resekcija sigme uz limfadenektomiju. Nastoji se očuvati kontinuitet probavne cijevi. Ako nije moguće premoštenje neprohodnoga dijela crijeva, radi se otvor crijeva na trbušnoj stijenci (Vrdoljak i sur., 2018).

Adjuvantna kemoterapija primjenjuje se nakon kirurškoga uklanjanja tumora u slučaju visokoga rizika pojave recidiva. Pretpostavka je da postoje mikrometastatska žarišta u tijelu unatoč uspješnom liječenju lokalne bolesti. Uspjeh ovoga tipa terapije mjeri se u vremenu proteklom do pojave recidiva (Mršić-Krmpotić i Roth, 2004). Adjuvantna kemoterapija primjenjuje se oko 6 mjeseci i to kod bolesnika sa stadijem III i kod nekih bolesnika sa stadijem II kod kojih postoji rizik rekurentne bolesti. Citostatici koji se koriste u tu svrhu jesu kombinacija 5-fluorouracila (5-FU) i leukovorina (Mayo-protokol), kapecitabin kao monoterapija ili CAPOX protokol (kapecitabin i oksaliplatin) ili FOLFOX protokol (5-FU, leukovorin i oksaliplatin). Radioterapija se ne primjenjuje kod liječenja karcinoma kolona.

Karcinomi rektalne regije kirurški su kompliciraniji zbog difuznoga širenja tumorske mase i nezgodnoga anatomskog položaja tog dijela crijeva u maloj zdjelici. Nastoji se očuvati funkcija analnoga kanala i sfinktera. U slučaju karcinoma rektuma, uz kirurški zahvat, izvodi se adjuvantna ili neoadjuvantna kemoradioterapija. Kod bolesnika s lokalno uznapredovalim rektalnim karcinomom (T3-4, N1-2) primjenjuje se neoadjuvantna konkomitantna terapija (kombinacija zračenja i kemoterapije) u svrhu smanjenja lokalne proširenosti tumora. Šest do osam tjedana nakon kemoradioterapije, izvodi se kirurško odstranjenje. Kemoradioterapija može inoperabilni tumor učiniti operabilnim (Vrdoljak i sur., 2018).

Palijativni se kirurški zahvati izvode kod inoperabilnih pacijenata sa simptomima jakoga krvarenja ili opstrukcije prije sustavnoga onkološkog liječenja. Uklanjanje metastaza u jetri i plućima izvedivo je u nekim slučajevima i pokazano je da produljuje preživljenje. Kemoterapija obuhvaća 5-FU s leukovorinom, irinotekan i oksaliplatin. Od imunoterapijskih mogućnosti u primjeni su bevacizumab (anti-VEGF monoklonsko protutijelo), cetuksimab i panitumumab

(anti-EGFR protutijela) te aflibercept (inhibitor VEGF). Za rezistentne oblike bolesti dostupna je kombinacija trifluridina i tipiracila (Vrdoljak i sur., 2018).

### **1.3.8. Praćenje i prognoza**

Postupak praćenja i prognoze podrazumijeva kontrolne preglede koji se sastoje od kliničkoga pregleda, kolonoskopije, rektoskopije, UZV-a abdomena, MSCT-a abdomena i male zdjelice, RDG-a pluća, KKS, DKS, detekcije tumorskoga biljega CEA (praćenje bolesti, odgovora na tretman) i ostalih krvnih pretraga. Prve dvije godine kontrola se odvija svakih 3 - 4 mjeseca, od 3. - 5. godine svakih 6 mjeseci, a zatim jednom godišnje (Vrdoljak i sur., 2018).

Prognoza ovisi o stadiju, karcinomi rektuma imaju nešto lošiju prognozu. Osobe s prvim stadijem bolesti imaju 90 % šanse za 5-godišnje preživljenje, za drugi stadij bolesti taj postotak iznosi 70 - 80 %, za treći 40 - 60 %, a za metastatsku bolest preživljenje je 20 - 40 % te ovisi o operabilnosti. Kod inoperabilnih metastatskih CRC-a srednje preživljenje je oko 2 godine (Vrdoljak i sur., 2018).



## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Pojavnost malignih bolesti u stalnom je porastu, posebice CRC-a. S obzirom na to da su ove bolesti teške za bolesnika, njegovu okolinu i sustav u cjelini, a troškovi liječenja visoki, jasno je da je CRC od velikog javnozdravstvenog i socioekonomskog značenja.

Cilj ovoga diplomskog rada bio je prikupiti relevantne informacije i podatke o povećanim rizicima za razvoj CRC-a, različitoj pojavnosti te bolesti u pojedinim geografskim područjima te mogućnostima prevencije.

## 3. MATERIJALI I METODE

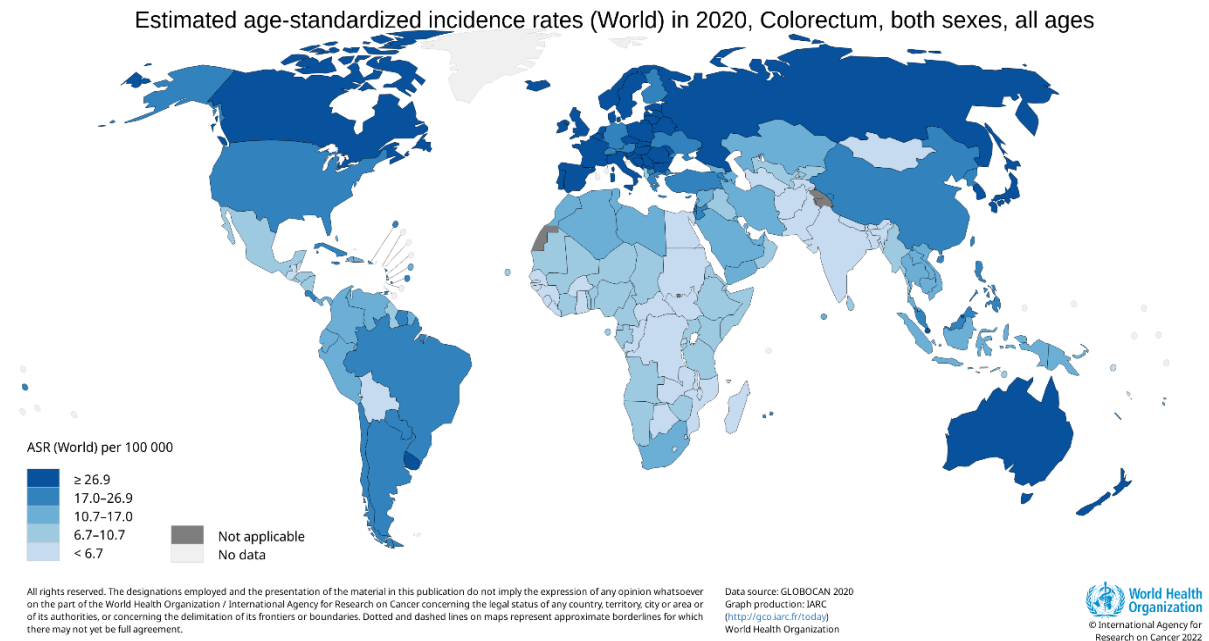
Diplomski rad je teorijskoga karaktera. Prilikom izrade korišteni su udžbenici iz područja anatomije, fiziologije, histologije, patologije i onkologije Knjižnice grada Zagreba. Pretraživana je znanstvena i stručna literatura bibliografske baze podataka PubMed te radovi s Portala hrvatskih znanstvenih i stručnih časopisa Hrčak. U istraživanju su obuhvaćeni radovi nastali u posljednjih 30-ak godina, a pretraživani su pod pojmovima i njihovim kombinacijama: colorectal cancer, colorectal carcinoma, cancer of large bowel, incidence, primary prevention, secondary prevention, screening, alcohol consumption, blacks, chemoprevention, nutrition, ulcerative colitis, genetics, elderly, physical activity, early-onset i dr. Posjećivane su i mrežne stranice Međunarodne agencije za istraživanje raka (International Agency for Research on Cancer, IARC), Global Cancer Update Programme, Cancer Research UK i American Cancer Society (ACS).

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Epidemiologija

CRC je u 2020. godini prema podacima projekta GLOBOCAN treći zloćudni tumor po pojavnosti u svijetu, a drugi po redu uzrok smrti među malignim bolestima. Geografski, CRC nije svugdje jednako zastupljen. Mogući razlozi su razlike u načinu života, standardu, kulturi, prosječnoj životnoj dobi i ostalim čimbenicima. Prema incidenciji prednjače razvijene zemlje (Australija, Novi Zeland, Sjeverna Amerika, sjeverna i zapadna Europa, Japan i Izrael), a zemlje u razvoju im se, kako preuzimaju zapadnjački način života, po brojkama približavaju. Značajan porast pojavnosti i smrtnosti bilježe zemlje Južne Amerike, istočne Europe i neke azijske zemlje (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/8-Colon-fact-sheet.pdf>). Jako visoku pojavnost CRC-a u Europi bilježe Mađarska, Češka i Slovačka. Najnižu pojavnost ove bolesti bilježe pojedine zemlje Afrike i Azije. Primjerice, za razdoblje 1998. - 2002., stopa incidencije za muškarce u Indiji iznosila je 4,1/100.000, dok je u Češkoj iznosila 59,1 /100.000 (Center i sur., 2009). Poznato je da je rak u području debeloga crijeva bolest starosti, pa je očekivano da će zemlje koje imaju veći udio starijeg stanovništva imati i veći pobol. Srednja dob dijagnoze u razvijenim zemljama je oko 70. godine života. Iako je vjerojatnost pojave CRC-a kod mladih ljudi rijetkost, javlja se trend pojave sporadičnoga CRC-a kod osoba mlađih od 50 godina. Poseban problem i budući zadatak jest detektirati takve pojedince jer se prvi probiri provode na populaciji starijoj od 50. godine života. Smatra se da je CRC rezultat jače ili slabije genetske predispozicije, akumuliranih stečenih genetskih promjena i vanjskih rizičnih čimbenika. Dosad nije u potpunosti razjašnjeno na koji način pojedini vanjski rizični čimbenici pridonose karcinogenezi, ali praćenjem statistike, uočena je snažna povezanost stila života i pojave CRC-a (Brenner i sur., 2014). Na slici 1. prikazana je pojavnost CRC-a prema procjeni GLOBOCAN baze podataka temeljene na prikupljenim podacima iz nacionalnih registara za rak. Podatci iz razvijenijih zemalja pouzdaniji su. Stope su dobno standardizirane kako bi se umanjile razlike u dobnoj strukturi stanovništva pojedinih zemalja. Prema GLOBOCAN-u, CRC se može smatrati biljegom ekonomskoga stanja neke države. Razvijene zemlje imaju visoku incidenciju, ali je stopa mortaliteta smanjena zahvaljujući kvalitetnijim programima probira i mogućnostima liječenja. Zemlje u razvoju i siromašne zemlje zadnjih godina bilježe povećane stope incidencije koju prati visok mortalitet. Probir smanjuje incidenciju, a liječenje mortalitet. (Keum i Giovannucci, 2019).

U Hrvatskoj, CRC je treći po učestalosti kod muškaraca (nakon raka pluća i prostate) te drugi kod žena (nakon raka dojke), a drugi po redu uzrok smrti kod oba spola (Šekerija i Marković, 2015).

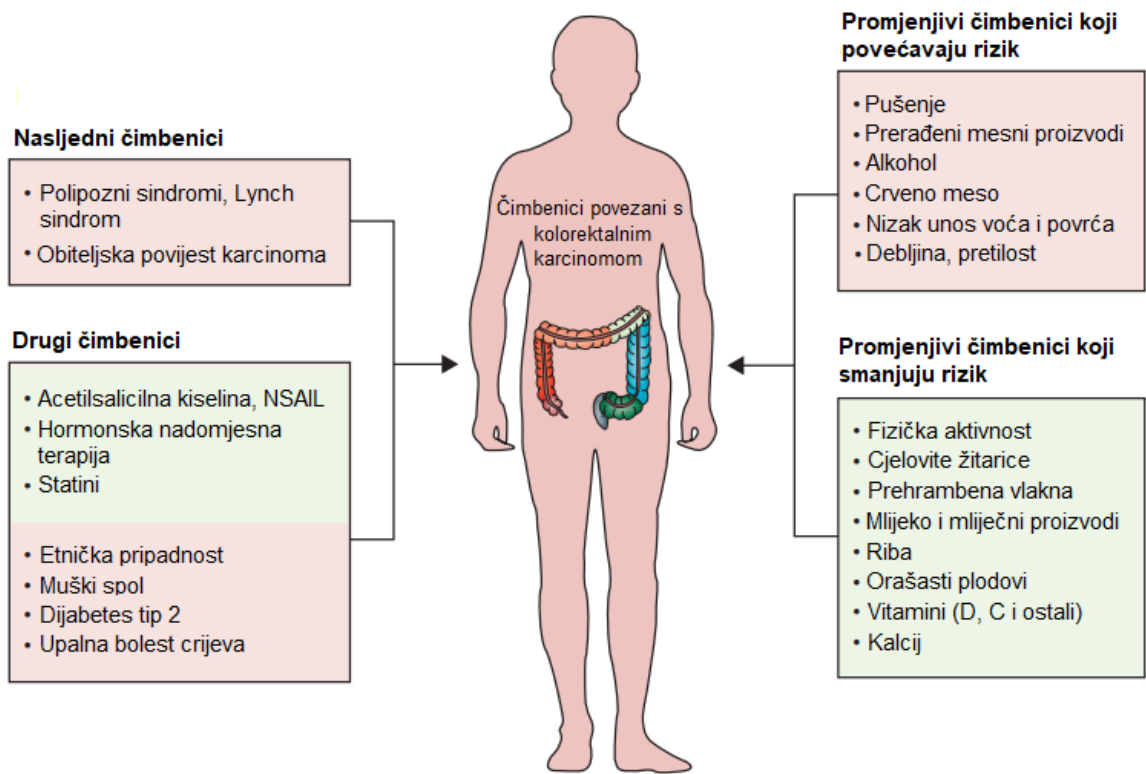


Slika 1. Procijenjena dobno-standardizirana stopa incidencije kolorektalnoga karcinoma prema državama (preuzeto od GLOBOCAN 2020)

## 4.2. Rizični čimbenici

Postoji puno čimbenika koji se dovode u uzročno-posljedičnu vezu s rizikom razvoja CRC-a (Slika 2.). Rizični čimbenici na koje se može utjecati jesu obrasci prehrane, fizička neaktivnost, pretilost, pretjerana konzumacija alkohola i duhanskih proizvoda.

Rizični čimbenici na koje se ne može utjecati jesu dob, spol, obiteljska povijest bolesti, genetska predispozicija ili upalne bolesti crijeva (Brenner i sur., 2014). Osobe podvrgavane zračenju abdominalnoga i zdjeličnoga područja, oboljele od akromegalije ili s ugrađenom ureterosigmoidostomijom također su pod povećanim rizikom (Mihčić i sur., 2021).

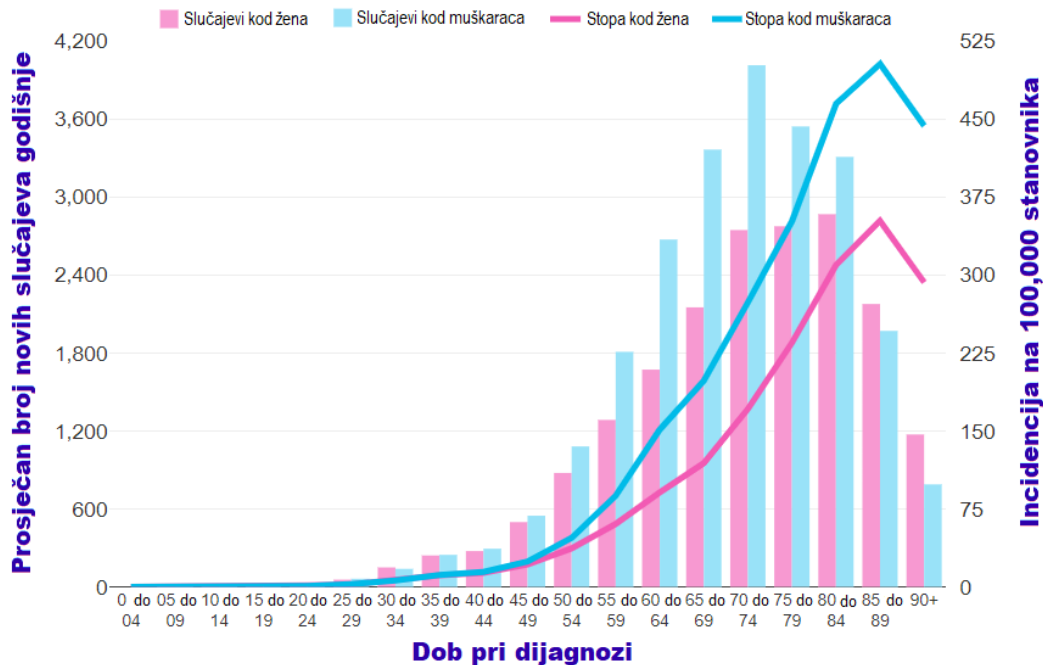


Slika 2. Prikaz promjenjivih i nepromjenjivih čimbenika rizika (preuzeto i prilagođeno prema Dekker i sur., 2019)

#### 4.2.1. Dob

Starenje obilježava akumulacija mutacija stečenih tijekom života, vremenski dug vijek izloženosti različitim mutagenima i smanjenje obrambene sposobnosti organizma. Jedna od pretpostavljenih obilježja starosti na molekularnoj razini su genomska nestabilnost i epigenetske promjene, koja su ujedno obilježja tumorske stanice. Neke zloćudne novotvorine imaju vršnu pojavnost u mlađoj dobi. S druge strane, epitelne novotvorine, kao što je CRC, javljaju se starenjem, počevši od 40. godine života (DePinho, 2000). Vjerojatnost incidencije i smrtnosti od CRC-a raste s dobi, te se nakon 50. godine višestruko povećava. Procjenjuje se da je 90 % slučajeva otkriveno u populaciji starijoj od 50 godina. Moguć razlog tome je što karcinogeneza CRC-a traje godinama, počevši od nastanka adenoma do prelaska u karcinom. Taj široki vremenski okvir ostavlja dovoljno vremena za intervenciju. Kriteriji za probir preventivnih programa definiraju se prema rizičnim skupinama ljudi, a starija je populacija

najveća rizična skupina kod probira za CRC (Keum i Giovannucci, 2019). Slika 3. prikazuje primjer dobne raspodjele ove vrste karcinoma u razvijenim zemljama ([www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org)).



Slika 3. Rak debelog crijeva (C18 – C20), prosječni broj novih slučajeva i dobno-specifičnih stopa incidencije na 100.000 stanovnika u Velikoj Britaniji u razdoblju 2016. - 2018. (preuzeto i prilagođeno prema [www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org))

#### 4.2.2. Spol

Vjerojatnost incidencije i mortaliteta od CRC-a veća je kod muškoga spola. Stope incidencije veće su kod muškaraca za 1,4 puta, a kod mortaliteta za 1,5 puta naspram žena. Takve su razlike uočljive kod slučajeva CRC-a nakon 50. godine života. Kod oboljelih od CRC-a u mlađoj životnoj dobi takve razlike nisu zamijećene. Pretpostavlja se da je utjecaj genetike kod muškaraca 28 %, a kod žena 45 %. Kod muškaraca je uočen veći utjecaj vanjskih čimbenika kao što su loše prehrambene navike, fizička neaktivnost, pretilost, konzumacija alkohola i duhana, ali su muškarci takvim utjecajima i skloniji (Keum i Giovannucci, 2019). Žene imaju veći rizik za razvitak desnostranoga (proksimalnoga) CRC-a koji je agresivnije prirode i lošije prognoze. Srednja dob dijagnoze kod žena pomaknuta je za 5 godina, moguće zbog

protektivnoga učinka estrogena. Prema nekim studijama, hormonska nadomjesna terapija reducirala je rizik od pojave CRC-a za 40 %. Smjernice za probir ne rade razliku između žena i muškaraca što se tiče preporuka (Kim i sur., 2015).

#### **4.2.3. Genetska predispozicija**

Procijenjeno je da je u općoj populaciji kumulativni rizik za razvoj CRC-a kod mlađih od 75 godina oko 5 % (zemlje visoke incidencije). Tu nisu uračunate osobe s obiteljskom povijesti CRC-a niti one s nasljednim sindromima. Osobe su pod velikim rizikom od razvoja CRC-a ako imaju nasljedni polipozni sindrom ili Lynchov sindrom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, pozitivnu osobnu anamnezu na adenome debeloga crijeva ili malignu bolest crijeva. Također, obiteljska povijest CRC-a uvelike predisponira pojedinca za oboljenje. Meta-analize opservacijskih studija pokazale su da je taj rizik kod osoba s obiteljskom poviješću CRC-a povećan 2,24 puta ako imaju bar jednoga rođaka s dijagnozom CRC-a u prvom koljenu (roditelj, brat/sestra ili dijete) i 3,97 puta s barem dva takva rođaka. Takva je povezanost još snažnija ako je rođacima dijagnosticiran CRC prije 50. godine života. Osim nasljednih sindroma, većina nasljednih mutacija koje daju predispoziciju za CRC niske je prodornosti. Nasuprot tome, spomenuti nasljedni sindromi karakterizirani su genima velike prodornosti i autosomno - dominantnoga stila nasljeđivanja. Osoba može naslijediti nasljedni sindrom bez obiteljske povijesti sindroma ili CRC-a. To je moguće u slučaju mutacije u spolnim stanicama ili netom nakon oplodnje (Keum i Giovannucci, 2019).

#### **4.2.4. Nasljedni sindromi**

Lynchov je sindrom nasljedni nepolipozni sindrom, nasljeđuje se autosomno - dominantnim načinom. Najzastupljeniji je od svih sindroma povezanih s rizikom od razvoja CRC-a i odgovoran je za 3 % CRC-a u svijetu. Mutacije jednoga od *MMR* gena *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2* u zametnoj lozi dovode do razvoja Lynchovoga sindroma, većinom se radi o prva dva gena. Nemogućnost popravka krivo sparenih baza dovodi do MSI-a i akumulacije mutacija u molekuli DNA. Ne samo da je osoba koja ima ovaj sindrom sklonija razvoju CRC-a od

prosječne osobe, već je i vremenski period tumorigeneze puno brži nego u sporadičnih slučajeva CRC-a. Evidentirani su slučajevi CRC-a kod osoba s Lynchovim sindromom koji su se pojavili u manje od 36 mjeseci od zadnje uredne kolonoskopije. Prosječna dob razvitka karcinoma kod ovoga sindroma je 45 godina (Munteanu i Mastalier, 2014). Također, visok je rizik razvitka karcinoma endometrija (30 - 60 %) kod žena, a zloćudni tumori mogu se pojaviti u urinarnom traktu (8 %), jajnicima (4 - 12 %), tankom crijevu, želucu, gušterači (4 %), žučnim kanalima, mozgu i koži. Primarni je cilj prevenirati razvoj raka kod ovih osoba pa se u skladu s time provode redoviti pregledi u vidu kolonoskopije, gastroskopije te ginekološki pregledi. Pregledi za druga sijela tumora kod ovog sindroma nisu u provedbi zbog male osjetljivosti i specifičnosti dostupnih tehnika. Preporuke su Europskog društva za medicinsku onkologiju (ESMO) da se kolonoskopija kod Lynchovoga sindroma provodi svakih 1 - 2 godine počevši od 20. do 25. godine života. Profilaktička kolektomija kod zdravih nositelja ovih mutacija nije preporučena, međutim, kod žena s Lynchovim sindromom kirurško odstranjenje maternice s jajnicima nakon 35. godine života ili iza zadnjega poroda može biti opcija (Balmana i sur., 2013). Do pojave malignoga oboljenja, sindrom nema vidljive simptome. Zbog toga su razvijeni Bethesda i Amsterdamski kriteriji koji kliničarima pomažu prepoznati pojedince koji bi mogli imati Lynchov sindrom kako bi ih uputili na genetska testiranja (Mihic i sur., 2021).

Osim Lynchovoga sindroma postoje različiti tipovi polipoza, ugrubo su podijeljene na adenomatozne i hamartomatozne polipoze. Polipoza je stanje obilježeno pojavom multiplih polipa duž probavne cijevi, najčešće u tankom i debelom crijevu. Rijetko se javljaju u populaciji, a među najznačajnijima su obiteljska adenomatozna polipoza (engl. *familial adenomatous polyposis*, FAP) i obiteljska hamartomatozna polipoza. Od stečenih (sporadičnih) polipoza najznačajniji je Cronkhite-Canada sindrom.

Učestalost FAP-a u općoj je populaciji oko 1:10.000 osoba, a uzrokuje 0,5 - 1 % svih CRC-a. U 90 % slučajeva radi se o mutaciji u genu *APC*, ostalo je mutacija u genu *MUTYH*. Mutacija gena *APC* prenosi se autosomno - dominantnim načinom nasljeđivanja. Postoje četiri klinička oblika ovoga sindroma: klasični oblik, atenuirani oblik (AFAP), Gardnerov i Turcotov sindrom. Klasični oblik FAP-a obilježava velik broj adenoma (nekoliko tisuća) duž debeloga crijeva, najviše u distalnom dijelu. Rjeđe se pojavljuju na sluznici želuca ili tankoga crijeva. Kliničke manifestacije počinju rano u životu, u dječjoj i adolescentskoj dobi, a očituju se kao bol u trbuhu, proljev i hematohezija. Adenokarcinomi se u većini slučajeva razvijaju nakon četrdesete godine života. Moguć je razvoj ekstraintestinalnih maligniteta. Atenuirani oblik karakterizira manji broj adenoma (oko 100), pretežito u proksimalnom dijelu debeloga crijeva te je nastanak

adenokarcinoma odgođen za desetak godina (Mihčić i sur., 2021). Gardnerov sindrom karakterizira pojava adenoma u području kolona, a mogu se javiti osteom mandibule, lubanje i dugih kostiju, epidermalne ciste te fibromatoza mekih tkiva. Kod Turcotovog sindroma, osim polipoze, javljaju se i tumori središnjega živčanog sustava, posebice gliomi (Damjanov i sur., 2011).

Polipoza uzrokovana mutacijom gena *MUTYH* (engl. *MUTYH associated polyposis*, MAP) karakterizirana je pojavom višestrukih adenoma debeloga crijeva i rektuma. *MUTYH* je smješten na 1. kromosomu (1p34.1), njegov produkt MYH glikozilaza važan je enzim u procesu popravka oksidacijskih oštećenja DNA. Zbog mutacije u ovom genu dolazi do nakupljanja mutacija. Prenosi se autosomno - recesivno (Mihčić i sur., 2021).

Kod sumnje na obiteljsku adenomatoznu polipozu (endoskopski nalaz više od 10 polipa), potrebno je provesti genetsko testiranje na postojanje mutacija u genima *APC* i *MUTYH*. U slučaju potvrđenih rezultata, preporučeno je genetsko testiranje rizičnih srodnika. Kod nositelja mutacije u genu *APC*, fleksibilna sigmoidoskopija prikladna je tehnika zbog jedinstvene distribucije polipa kod klasičnog oblika FAP-a. Pregledi bi se trebali odvijati svake dvije godine počevši od 12. do 14. godine i trajati kroz cijeli život. Za članove obitelji pod rizikom kod kojih nije uočena mutacija u genu *APC*, preporučeno je preglede obavljati svake dvije godine do 40. godine života, zatim svakih 3 - 5 godina do 50. godine te, ako se polipoza ne razvije, ne trebaju dalje nastavljati. Jednom kada se adenomi otkriju, kolonoskopija bi se trebala odvijati svake godine do planirane kolektomije (Balmana i sur., 2013). Profilaksa CRC-a podrazumijeva proktokolektomiju s ileoanalnom anastomozom ili totalnu kolektomiju s ileorektalnom anastomozom. Zahvate bi trebalo obaviti prije dvadesete godine života. Nakon toga, osobe se redovito prate na kontrolnim endoskopskim pregledima svake 1 - 3 godine. Novonastali se polipi odstranjuju polipektomijom, a moguća je primjena sulindaka ili celekoksiba (Mihčić i sur., 2021). U slučajevima AFAP-a, umjesto sigmoidoskopije preporučuje se kolonoskopija svake dvije godine do dijagnoze polipoze zbog tendencije pojave adenoma u desnom hemikolonu. Pregledi bi trebali početi u dobi od 18. do 20. godine i trajati kroz cijeli životni vijek. Nakon detekcije adenoma, preporuka je kolonoskopiju napraviti svake godine te početi s pretragama za druga poznata sjela tumora kod ovoga tipa sindroma. Polipoza uzrokovana mutacijom u genu *MUTYH* klinički je slična AFAP-u, pa se slično i tretira. U nekim CRC studijama, jedna trećina nositelja bialelne mutacije gena *MUTYH* razvila je CRC bez prethodne pojave adenoma (Balmana i sur., 2013).



Hamartomatozne polipoze karakteriziraju višestruki hamartomatozni polipi duž probavnoga trakta. Peutz-Jeghersov sindrom (PJS), juvenilna polipoza i Cowdenov sindrom spominju se kao najčešći oblici hamartomatoznih polipoza. Kod PJS-ovoga sindroma nađena je mutacija u genu *STK11* (engl. *serine- threonin kinase gene*) na 19. kromosomu. Osobe s ovim sindromom moguće je prepoznati po karakterističnim mukokutanim hiperpigmentacijama, a nasljeđuje se autosomno - dominantnim načinom. Hamartomatozni polipi nisu maligne lezije, ali je uočen povećan rizik za razvoj malignih bolesti probavnoga sustava (uključujući kolon i gušteraču), pluća i spolnih organa. Zbog toga je polipektomija i kasniji nadzor nad bolesnicima s ovim sindromom potreban. Kod juvenilne polipoze nađene su mutacije u genima *MADH4* (18g21.1) i *BMPRIA* (10q23.2). Bolest se nasljeđuje autosomno - dominantnim načinom. Hamartomatozni polipi duž probavne cijevi, prvenstveno u kolonu, povećavaju rizik od razvoja adenokarcinoma za 20 %. Preporuka je kolonoskopija svake 1 - 3 godine uz polipektomiju. Moguća je i totalna kolektomija. Cowdenov sindrom (engl. *PTEN hamartoma syndrome*) je autosomno - dominantni nasljedni poremećaj obilježen mutacijom u genu *PTEN* (10q23.31). Bolest nosi povećan rizik za razvoj različitih malignih oboljenja pa tako i CRC-a. Kao i kod prijašnjih sindroma, polipe treba ukloniti, a bolesnike pratiti. Za neka od ovih oboljenja, genetska testiranja nisu svugdje dostupna, a ključna su za postavljanje dijagnoze (Mihčić i sur., 2021.).

#### **4.2.5. Upalne bolesti crijeva**

Osobe s upalnim bolestima crijeva (engl. *inflammatory bowel disease*, IBD) kao što su ulcerozni kolitis (UC) i Crohnova bolest (CD) pod povećanim su rizikom za razvoj CRC-a. Rizik je veći u slučaju UC-a. Različiti izvori navode različite postotke, pa tako prema nekim autorima šanse za razvoj CRC-a iznosi 7 - 18 %, ovisno o duljini trajanja bolesti (10, 20 ili 30 godina). Rezultati pojedinih kohortnih studija govore o 0,5 - 3 % šansi za razvoj CRC-a kod oboljelih od UC-a, također za vremenske raspone od 10, 20 i 30 godina od postavljanja dijagnoze kolitisa. Razlog tome pripisuje se redovitim kontrolama, kirurškim zahvatima (kolektomije) i kemoprotektivnom djelovanju lijekova koji se koriste kod ove bolesti (Yashiro, 2014).

Osobe s UC-om koje razviju CRC češće su mlađe dobi, imaju više malignih lezija i lošiju patohistološku sliku (mucinozni tip adenokarcinoma, karcinom stanica prstena pečatnjaka). Imaju lošiju prognozu čak i kada se radi o istim stadijima bolesti naspram osoba koje ne boluju od UC-a. (Rogler 2014, Yashiro, 2014).

IBD-i se različito manifestiraju kod oboljelih. Poznavanje rizičnih faktora za CAC (engl. *colitis-associated colorectal cancer*) je važno kako bi kategorizirali pojedince oboljele od UC-a koje treba češće motriti. U rizične faktore ubraja se opseg zahvaćenosti crijevne površine, rana dob dijagnoze, primarni sklerozirajući kolangitis i obiteljska povijest CRC-a. Osobe kod kojih je zahvaćeno cijelo crijevo (pankolutis) imaju otprilike 15 puta veće izgleda za razvoj CRC-a od prosječne zdrave osobe. Rana dob dijagnoze kao još jedan neovisni rizični čimbenik nosi relativni rizik od 44 % u slučaju dijagnosticiranja bolesti u djetinjstvu (0 - 19 godina). U slučaju primarnoga sklerozirajućeg kolangitisa kod oboljelih od UC-a rizik se povećava 5 puta naspram osoba koje imaju samo kolitis (Yashiro, 2014).

1 % od svih dijagnosticiranih CRC-a pripisuje se IBD-u. Uočeno je da rizik za razvoj neoplazije počinje rasti 8 - 10 godina nakon pojave simptoma upalne bolesti. Stoga su preporuke stručnih organizacija takve da se s probirom za CRC počne 8 - 10 godina nakon pojave simptoma bolesti. Preporuke za učestalost kolonoskopskih pregleda razlikuju se od smjernica do smjernica, ali uglavnom se svode na to da su češće kontrole potrebne ako pacijent ima neke od prethodno navedenih rizičnih čimbenika ili displastični epitel. Preporuka je probir raditi u fazi remisije kako bi se bolje razlikovala upala od displazije (Yashiro, 2014).

U slučaju IBD-a, pretpostavka je da upala dovodi do maligne transformacije te da oksidacijski stres ima veliku ulogu. Uzorci tkiva pacijenata s IBD-ima pokazuju velike količine reaktivnih kisikovih vrsta (engl. *reactive oxygen species*, ROS) i dušikovih vrsta (engl. *reactive nitrogen species*, RNS) u zahvaćenom području. Oksidacijski se stres povezuje s mutacijama u genu *TP53* i gubitku njegove funkcije, hipermetilacijom gena *MLH1* i MSI-om. Uočen je slijed događaja koji počinje ranom ili neodređenom displazijom koja progredira u displaziju niskoga stupnja (LGD), zatim u displaziju visokoga stupnja (HGD) te naposljetku u karcinom (upalni put karcinogeneze). Mutacije u genu *TP53* nađene su u 6 % uzoraka biopsije bez displazije, 33 % uzoraka LGD-a, 63 % uzoraka HGD-a i 83 % uzoraka karcinoma. Imunosni odgovor također može biti pokretač displastičnih promjena. Tumorski nekrotizirajući faktor (engl. tumor necrosis factor, TNF) ključni je proupalni citokin kod upalnih bolesti crijeva, ali ima ulogu i u karcinogenezi. Jedan od mehanizama preko kojih utječe na karcinogenezu jest aktivacija

transkripcijskoga faktora NF- $\kappa$ B u mukozi i posljedičnih antiapoptotičkih signala preko netrin-1 liganda i STAT-3. Proupalni citokini također umanjuju proapoptotički i protuupalni učinak regulacijskih T limfocita (Treg). Posljedično, Th17 limfociti proizvode citokine, među ostalima, IL-6 koji aktivira STAT-3. Konačno, stanje kronične upale, hiperproliferacija i antiapoptotički odgovor te akumulacija genomskih oštećenja dovode do displazije. Osobe s IBD-om imaju rizik za razvoj sporadičnoga adenoma kao i prosječna populacija, ali su pored toga pod velikim rizikom razvoja ravnih nepolipoidnih displastičnih lezija u područjima crijeva koja su zahvaćena upalom (Stidham i Higgins, 2018).

Karakteristike CIN-a i MSI-a te hipermetilacije DNA nađene su u upalnom tkivu pacijenata čak i prije pojave displazije ili karcinoma. To ponekad otežava prepoznavanje ranih malignih događaja. U 50 % pacijenata s UC-om i 70 % pacijenata s CD-om otkriveni su karcinomi debeloga crijeva s postojećim regionalnim ili udaljenim metastazama (Rogler, 2014). Problem kod oboljelih od IBD-a jest detekcija „nevidljivih“ displazija. Ulažu se naporu u razvoj novih tehnologija koje bi trebale poboljšati detekciju displazija koje se ne vide klasičnom kolonoskopijom. Preporuke za endoskopske pretrage razlikuju se među državama. Postoje debate oko izbora klasične endoskopije visoke rezolucije (engl. *high definition white light endoscopy*, HD-WLE), kromoendoskopije ili virtualne kromoendoskopije. Također, procjenjuju se potencijalne prednosti ciljane biopsije naspram nasumične koja uzima uzorke na svakih 10 cm mukoze (Clarke i Feuerstein, 2019).

Znanstvenici istražuju moguće prednosti terapije IBD-a kod smanjenja rizika od razvoja CRC-a. Aminosalicilati (5-aminosalicilna kiselina) se koriste kao lokalni protuupalni lijekovi kod IBD-a. Pokazalo se da inhibicijom ciklooksigenaze 2 (COX-2) sprječavaju angiogenezu i da povećavaju ekspresiju nuklearnoga receptora PPAR- $\gamma$  u mukozi crijeva koji onda modulira  $\beta$ -kateninski onkogeni put. Neke su meta-analize potvrdile kemopreventivne učinke aminosalicilata, druge nisu pokazale značajne pozitivne učinke. Slični rezultati postoje za tiopurine, odnosno teško je procijeniti neovisni kemopreventivni učinak uz prateći upalni proces. Kod bioloških lijekova postoje dvojaki rezultati. Neki rezultati sugeriraju da anti-TNF terapija potiče rast tumora. S obzirom na to da nema jednoznačnih rezultata, čini se da je kontrola bolesti i upalnih procesa glavni uzrok smanjenju rizika od pojave CRC-a (Stidham i Higgins, 2018).

#### 4.2.6. Prehrambeni obrasci

Prehrana ima važnu ulogu kao egzogeni etiološki faktor u karcinogenezi. Epidemiološke i eksperimentalne studije povezale su određene namirnice i njihove sastavnice s razvojem CRC-a. Pretpostavljeni mehanizmi polaze od hrane kao izvora mutagena, pokretača imunosnoga odgovora (kronične upale), modulatora mikrobiote i uzročnika pretilosti kao neizravnoga rizičnog faktora prehrane na tumorigenezu (De Almeida i sur., 2019). Učinak prehrane na CRC teško je pokazati na kliničkim studijama zbog kompleksne prirode i heterogenosti same bolesti, potrebe dugotrajnoga praćenja ispitanika i nemogućnosti izoliranja od drugih vanjskih čimbenika. Ono što je zapaženo iz opservacijskih epidemioloških studija teško je reproducirati i dobiti iste rezultate. Ipak, CRC se povezuje sa zapadnjačkim stilom života koji podrazumijeva sjedilački način života, fizičku neaktivnost i određene prehrambene navike. Studije koje istražuju utjecaj prehrane na razvoj CRC-a istražuju utjecaj pojedinih sastavnica prehrane, ali često se uspoređuju i oprečni prehrambeni obrasci, u literaturi nazvani „*western dietary pattern*“ i „*prudent dietary pattern*“. Prvi podrazumijeva visok unos crvenoga i procesiranoga mesa, zasićenih masnoća, rafiniranih žitarica i jednostavnih šećera, pa ga se povezuje s povećanim rizikom nastanka mnogih kroničnih bolesti uključujući CRC. Drugi se obrazac bazira na namirnicama biljnoga podrijetla uz umjerenu konzumaciju ribe i bijeloga mesa te se povezuje sa smanjenim rizikom i protektivnim učincima. Osim navedenoga, sa smanjenim rizikom povezuju se i mediteranski način prehrane, DASH dijeta, *Healthy Eating Index-2005*, *Alternate Healthy Eating Index* i *Recommended Food Score* (Song i sur., 2015).

Prema IARC-u, crveno meso spada u klasu 2A kancerogena (vjerojatno kancerogen za ljude), a procesirano meso u kategoriju 1 kancerogena (dokazano kancerogen za ljude). Sistemskim pregledom i meta-analizom *World Cancer Research Fund* (WCRF) programa zaključeno je da postoje uvjerljivi dokazi da crveno i procesirano meso povećavaju rizik nastanka adenoma i CRC-a (Zhou i Rifkin, 2021). Prema WCRF-u, u crveno se meso ubraja govedina, teletina, svinjetina, janjetina, ovčatina, konjetina, jetra i dr., a u procesirano meso spadaju mesne prerađevine (šunka, hrenovke, salama), dimljeno, sušeno i soljeno meso (Thao i sur., 2017). Jedna meta-analiza pokazala je da rizik raste za 20 % na svakih unesenih 100 g crvenoga i svakih 50 g procesiranoga mesa dnevno. Rast rizika je linearan do 140 g konzumiranoga mesa dnevno, nakon toga linearnost se gubi. Značajniji je učinak konzumacije u ranijoj dobi nego trenutna konzumacija, što upućuje na utjecaj mesa kod inicijacije tumorigeneze (Song i sur.,

2015). U mesu se nalazi više sastavnica kojima se pripisuje uloga u karcinogenezi. Štetne su sastavnice mesa zasićene masnoće, N-nitroso spojevi (engl. *N-nitroso compounds*, NOC), policiklički aromatski ugljikovodici (engl. *polycyclic aromatic hydrocarbons*, PAHs), heterociklički amini (engl. *heterocyclic amines*, HCA), hemska željezo, aminokiseline koje sadrže sumpor (metionin, cistein, taurin). U slučaju procesiranoga mesa prisutni su i anorganski sumpor, nitrati i nitriti (Zhou i Rifkin, 2021, Song i sur., 2015). Kada se kuha i prži na visokoj temperaturi dugo vremena, crveno i procesirano meso postaje značajan izvor kancerogena (HCA, PAH, NOC). Hemska željezo može inducirati oksidacijski stres, proliferaciju kolonocita i stvaranje NOC-a iz nitrata i nitrita. Određene vrste bakterija razgrađuju sumporne spojeve iz mesa pri čemu nastaje sumporovodik za koji je uočeno da je povezan s pojavom i relapsom IBD-a, ali i karcinogenezom kada je kronično prisutan u kolonu. Povišene razine sumporovodika i bakterija koje ga stvaraju nađene su u fecesu muškaraca oboljelih od distalnoga i rektalnoga CRC-a (Zhou i Rifkin, 2021). Učinak konzumacije mesa nije za svaku osobu jednak. U obzir treba uzeti interindividualne razlike metabolizma ksenobiotika. Brzi metabolizatori za enzime N-acetiltransferaza 1 i 2 mogu biti pod većim rizikom s obzirom na to da su ovi enzimi odgovorni za aktivaciju nekih kancerogena (Song i sur., 2015). Istraživanja su suglasna oko štetnoga učinka crvenoga i procesiranoga mesa. Prema Song i sur., (2015), zapažena je povezanost konzumacije crvenoga i procesiranoga mesa s adenokarcinomima na distalnom i rektosigmoidalnom dijelu, dok rezultat meta analize Thao i sur., (2017) koja je obuhvatila 60 studija (*case control*-studije i kohortne studije) potvrđuje povezanost crvenoga i procesiranoga mesa s karcinomom kolona, ali ne s rektalnim karcinomom. Za bijelo meso i ribu pokazalo se da pridonose umjereno smanjenom riziku za CRC naspram crvenoga i procesiranoga mesa, pa se preporučuju kao zamjena (Song i sur., 2015).

Povećan unos masti povezuje se sa stvaranjem preneoplastičnih lezija (adenoma) i egzacerbacijom karcinogeneze CRC-a. Najčešće spominjani mehanizam uključuje žučne kiseline. Konzumacija masne hrane stimulira hepatocite na povećanu sintezu žučnih kiselina koje služe apsorpciji masti u tankom crijevu. Velik se dio žučnih kiselina enterohepatičkom cirkulacijom reapsorbira i odlazi natrag u jetru. Ostatak odlazi u debelo crijevo gdje pod utjecajem crijevne mikroflore nastaju sekundarne žučne kiseline. Što je veća ekskrecija primarnih žučnih kiselina iz jetre u probavni trakt, to veća frakcija tih kiselina završi u debelom crijevu. Postoji pozitivna korelacija unosa masti i razina sekundarnih žučnih kiselina u fecesu (prvenstveno deoksikolne kiseline). Visoke koncentracije žučnih kiselina nađene su u fecesu oboljelih od CRC-a te zdravih osoba koje spadaju u rizičnu skupinu (Ocvirk i O'Keefe, 2021).

Uloga žučnih kiselina u karcinogenezi pretpostavljena je prvi puta 1939. Žučne kiseline promoviraju karcinogenezu u debelom crijevu na više načina. Zbog svojih detergentnih svojstava djeluju kao iritansi na crijevnu mukozu uzrokujući oštećenje stanične membrane i mitohondrija. Narušavanjem integriteta mitohondrija i aktivacijom NAD(P)H oksidaza i fosfolipaze A2 stvaraju se ROS i RNS što vodi oštećenju DNA i mutacijama. Induciraju se također mehanizmi popravka praćeni upalom i hiperproliferacijom nedovoljno diferenciranih stanica. Žučne kiseline induciraju apoptozu, međutim, kroničnim izlaganjem povišenim koncentracijama žučnih kiselina stanice postaju rezistentne na proapoptotičke signale (Ajouz i sur., 2014, Bernstein i sur., 2005). Prehrana bogata mastima također mijenja sastav crijevne mikrobiote i potiče upalni odgovor. U istraživanjima se ispitivao utjecaj unosa ukupnih masti, zasićenih masti, trans-masti, mononezasićenih masnih kiselina, kolesterola i polinezasićenih masnih kiselina (engl. *polyunsaturated fatty acids*, PUFA) na povećanje/smanjenje rizika CRC-a. *Nurses` Health Study* (NHT) 1990. godine zaključuje da visok unos ukupnih masnoća, posebno zasićenih masti i mononezasićenih masnih kiselina životinjskoga podrijetla povećava rizik CRC-a. Neke od studija poslije nisu potvrdile iste rezultate, a jedna je studija pokazala da ni osam godina smanjenoga unosa masti (20 % ukupnoga energetskeg unosa) nije reduciralo pojavnost CRC-a. Omega-3 PUFA u dozi od 2 g dnevno kroz šest mjeseci pokazale su pozitivne učinke kod obiteljske adenomatozne polipoze u vidu smanjenja broja i veličine polipa. Pripisuju im se protuupalni učinci preko sinteze protuupalnih eikozanoida, dok se omega-6 PUFA pripisuju negativni učinci zbog kompeticije za isto enzimsko mjesto (Song i sur., 2015).

#### **4.2.7. Debljina i metabolički sindrom**

Prekomjerna tjelesna težina i pretilost definirane su kao abnormalno ili ekscesivno nakupljanje masnoga tkiva koje predstavlja rizik za zdravlje. Indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) iznad 25 kg/m<sup>2</sup> smatra se prekomjernom tjelesnom težinom, a iznad 30 kg/m<sup>2</sup> pretilošću (*World Health Organization*, WHO). Prekomjerna tjelesna težina i pretilost predstavljaju rizični čimbenik za razvoj adenoma i CRC-a. Podatci govore da se taj rizik za muškarce povećava za 30 - 70 %, dok su za žene podatci manje postojani (moguće zbog učinka estrogena). Oko dvije trećine pretilih osoba ima metabolički sindrom koji je ključna poveznica ove bolesti s njenim komplikacijama, primjerice šećernom bolesti i karcinomima. Posebno je rizičan visceralni tip pretilosti, dok se za supkutano masno tkivo smatra da ima neke protektivne

učinke. Zbog toga se kod stratifikacije ispitanika kao mjerni parametri uz BMI uzimaju opseg struka te omjer struka i bokova (Bardou i sur., 2013). Mehanizmi preko kojih debljina pozitivno korelira s rizikom razvoja CRC-a nisu u potpunosti razjašnjeni, ali uključuju povišene razine inzulina i IGF-1 (engl. *insulin-like growth factor I*), smanjenu osjetljivost perifernoga tkiva na inzulin, kroničnu upalu, promjene u crijevnoj mikrobioti i druge patološke procese. Inzulin i IGF-1 djeluju kao faktori rasta pa potiču rast tumorskoga tkiva, a stanice CRC-a imaju receptore za ove mitogene molekule. U prospektivnoj studiji koja je uključivala oko 1.000 ispitanika s CRC-om, pokazano je da povišene vrijednosti C-peptida (markera inzulinske sekrecije) povećavaju rizik obolijevanja od CRC-a za 37 % kod oba spola (Chan i Giovannucci, 2010). Pretilost i metabolički sindrom kronične su subkličičke upalne bolesti. Visceralno masno tkivo je metabolički i hormonski aktivno te proizvodi proupalne adipokine: leptin i rezistin. Osim njih, luče se proupalni citokini IL-6, TNF i MIF (engl. *macrophage migration inhibitory factor*). Upala i energijski višak (povišene koncentracije glukoze i slobodnih masnih kiselina) generiraju oksidacijski stres te uz faktore rasta pogoduju rastu i progresiji tumorskoga tkiva. Kod ovih stanja prisutan je disbalans crijevne mikrobiote koja potiče upalu i abnormalne metaboličke procese te prevodi primarne žučne kiseline u sekundarne. Prekomjerna tjelesna težina povezuje se s lošijim ishodima, rekurencijom bolesti, smanjenim odgovorom na kemoterapiju i poslijeoperacijskim infekcijama (Bardou i sur.,2013).

#### **4.2.8. Pušenje**

Ranije studije 50.-ih i 60.-ih godina prošloga stoljeća nisu povezivale CRC s pušenjem kao rizičnim čimbenikom, međutim, nisu uzimale u obzir dugi latentni period karcinogeneze od 35 do 40 godina. Prvo se uočilo da su pušači pod većim rizikom razvoja adenoma, posebice velikih, a onda se pokušalo dokazati da je pušenje rizični čimbenik i da pridonosi karcinogenezi CRC-a. Skoro sva istraživanja koja su ispitivala odnos pušenja i povećanoga rizika nastanka adenoma potvrdile su svoje hipoteze. Ispitivanja su se bazirala na rezultatima endoskopskih pregleda. Kasnija istraživanja su uzimala u obzir dugi vremenski period potreban za razvoj karcinoma iz premalignih lezija. I u ovom slučaju tražio se odnos doze i rizika pa su ispitanici grupirani ovisno o broju konzumiranih cigareta dnevno, *pack*-godinama i godinama pušenja. Osim toga, proučavalo se koliki rizik nosi početak pušenja u ranoj životnoj dobi te koliko je smanjenje rizika u slučaju prestanka pušenja. Prema tim su odrednicama bili kategorizirani kao nepušači,

nekadašnji pušači, trenutni pušači te laki, srednji i teški pušači. Prema većini istraživanja, pokazalo se da teški pušači i oni koji puše preko 30 - 50 godina imaju najveći relativni rizik, RR= 2 - 5. Veći rizik se pokazao za rektalni dio crijeva. Također, osobe koje su počele pušiti u ranijoj dobi pod većim su rizikom razvoja CRC-a. Osobe koje su prestale pušiti imaju umjeren rizik te se pokazalo da treba proći 10 - 15 godina da bi se rizik znatnije smanjio. Takvi rezultati ukazuju na ulogu sastavnica dima cigareta u početnoj fazi karcinogeneze i stvaranje ireverzibilnih promjena (Giovannucci, 2001). U studiji provedenoj u razdoblju 2003. - 2005. ispitivao se utjecaj konzumacije alkohola i duhanskih proizvoda na pojavnost adenomatoznih i hiperplastičnih polipa. Najveći rizik imali su trenutni pušači i osobe koje puše 35 ili više godina. Omjer izgleda (engl. *odds ratio*) bio je značajno veći za pojavu hiperplastičnih polipa (OR = 5) nego adenoma (OR = 1,9). Pušenje i konzumacija nikotina povezuju se s hipermetilacijom CpG otoka i povećanom aktivnosti metiltransferaza u tumorskim stanicama. Metilacija CpG otoka često se pojavljuje u hiperplastičnim polipima. Pušenje se povezuje s CRC-om karakteriziranim MSI-om od kojih većina može nastati putem nazubljene neoplazije (Shrubsole i sur., 2008). Duhanski dim sadrži kancerogene kao što su aromatski amini, nitrozamini, HCA i PAH. Sastavnice dima duhanskih proizvoda biotransformiraju se preko CYP sustava čime nastaju nove kancerogene molekule. Posljedica su mutacije u DNA, primjerice u genima *TP53*, *KRAS* i *BRAF*, od kojih je *BRAF* prisutan u putu nazubljene neoplazije. Neka istraživanja govore u prilog tome da je rizik pušenja veći za desni hemikolon i rektalni dio crijeva. Muškarci imaju veći rizik od žena, što se dijelom može pripisati razlici u životnim navikama, upotrebi nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs), hormonskoj nadomjesnoj terapiji i suplementaciji kalcijem kod postmenopauzalnih žena (Fagunwa i sur., 2017).

#### **4.2.9. Alkohol**

Mnoge meta-analize, kohortna i eksperimentalna istraživanja govore u prilog tome da kronična konzumacija alkohola povećava rizik nastanka CRC-a. Postoje mnogi pretpostavljeni mehanizmi kojima bi alkohol mogao utjecati na karcinogenezu, a baziraju se na njegovom metabolizmu, fizikalno-kemijskim svojstvima i biološkom učinku. Na metabolizam alkohola utječu spol, dob, rasa i tjelesna težina. Alkohol do debeloga crijeva dolazi putem cirkulacije ili izravno ingestijom. Natašte veća količina alkohola dospijeva iz želuca u crijeva. Glavni



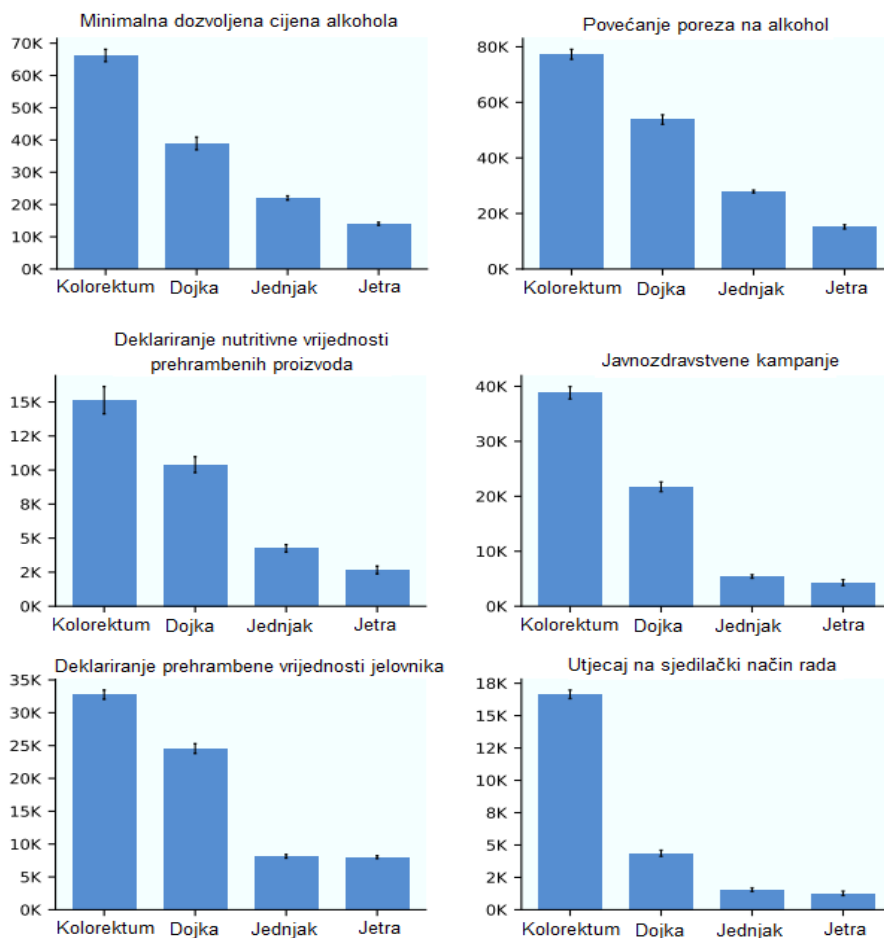
metabolizam alkohola odvija se u dva oksidacijska koraka. Prvi korak uključuje alkoholdehidrogenazu (ADH) koja prevodi etanol do acetaldehida. Drugi korak uključuje aldehyddehidrogenazu (ALDH) koja acetaldehid prevodi u octenu kiselinu. Kod ovih enzima postoje genetski polimorfizmi zbog kojih postoje određene etničke i individualne razlike u metabolizmu alkohola. Primjerice, homozigoti s polimorfizmom ALDH2 nemaju katalitički aktivan enzim što bi, u slučaju konzumacije alkohola, dovelo do nakupljanja acetaldehida u tijelu. Acetaldehid se prema IARC-u svrstava u kategoriju 1 karcinogena za ljude, pa se zbog toga pretpostavlja da bi osobe s polimorfizmima ovih enzima bile pod većim rizikom razvoja karcinoma. Rezultati istraživanja ove hipoteze nisu konzistentni. Kod visokih koncentracija alkohola u tijelu, oksidacija alkohola u acetaldehid može se izvoditi preko CYP2E1. Pritom se troši NAD<sup>+</sup> te se prilikom njegove regeneracije stvaraju i akumuliraju ROS-i. ROS-i reagiraju s membranskim lipidima, a nastali produkti lipidne peroksidacije mogu se vezati za stanične proteine i DNA te uzrokovati oštećenja. Etanol djeluje kao induktor enzima CYP2E1 preko kojeg se mogu aktivirati drugi prokancerogeni, na primjer iz hrane ili duhanskoga dima. Bakterije u crijevima također metaboliziraju alkohol u acetaldehid. Kako ALDH u mukozi debeloga crijeva ima slabiju aktivnost od želučane ili jetrene izoforme, dolazi do nakupljanja acetaldehida i njegovog genotoksičnoga učinka. Dokaz mikrobiološke oksidacije alkohola prikazan je na štakorima kod kojih je razina acetaldehida značajno pala ako im se uz alkohol davao antibiotik. U crijevima *germ-free* štakora također je nađena značajno manja koncentracija acetaldehida nego kod običnih štakora. Alkohol mijenja crijevnu mikrobiotu u korist Gram negativnih bakterija. Također, zbog svojih fizikalno-kemijskih svojstava, alkohol narušava crijevnu barijeru i povećava permeabilnost. To dovodi do lakšega prolaska kancerogenih tvari u stanice mukoze i smanjenja tolerancije organizma na komenzale u crijevima. Dolazi do razvoja lokalnoga upalnog procesa u mukozi i submukozi, ekspresije proupalnih citokina i kemokina te infiltracije leukocita na mjesto upale. Uslijed oštećenja potiču se mehanizmi regeneracije. Pokazalo se da etanol značajno povećava broj i veličinu polipa u kolonu AOM/DSS tretiranih životinja. Kronična i pretjerana konzumacija alkohola uzrokuje deficit folata (donora metilne skupine) što može dovesti do aberantne metilacije DNA. Alkohol, točnije njegovi metaboliti, mogu uzrokovati genetske i epigenetske promjene te, osim proliferativnoga učinka, mogu poticati angiogenezu i invaziju tumorskih stanica. Većina pretpostavljenih mehanizama pokazana je na životinjskim modelima (Na i Lee, 2017). Alkoholu, kao i duhanskim proizvodima, pripisuju se umjereni, ali značajni učinci u karcinogenezi CRC-a. Kao i kod pušenja, identificirano je više poveznica s pojavom polipa nego karcinoma, sugerirajući njihovu ulogu u inicijaciji (Fagunwa i sur., 2017). Postoje konzistentne tvrdnje o odnosu doze

i povećanja rizika, ali se podaci o dozama alkohola razlikuju. Uočena je značajna povezanost pretjerane konzumacije alkoholnih pića (>50 g etanola dnevno za muškarce i >25 g dnevno za žene) i rizika CRC-a, dok su za slabu i umjerenu konzumaciju podaci divergentni (Rossi i sur., 2018). Razlikuju se i podaci o štetnosti pojedine vrste alkoholnoga pića (pivo, vino ili žestoka pića). Proučavajući znanstvene dokaze u periodu 1957. - 1991., Kune i Vitetta (1992) zaključili su da je najveći rizik bio od konzumacije piva. Sedam od devet kohortnih studija pronašlo je pozitivnu korelaciju, od toga pet je studija istaknulo značajan rizik. Za vino i žestoka pića nije nađena tako velika korelacija. S obzirom na to da je postotak alkohola u pivu naspram vina i žestokih pića manji, autori su u sastavu piva istaknuli druge sastavnice koje su smatrali štetnijima. To su NOC i azbest koji se zbog proizvodnoga procesa u tadašnje vrijeme nalazio u pivu. *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk (EPIC-Norfolk)* istraživanje pokazalo je da umjerena konzumacija crnoga vina (jedna čaša dnevno) smanjuje rizik CRC-a, najviše za karcinom rektalnoga područja. Učinak se pripisuje kemopreventivnom djelovanju flavonoida i fenolnih sastavnica crnoga vina (Fagunwa i sur., 2017). Prema WCRF/AICR izvještaju iz 2017. godine, rizik nastanka CRC-a raste 7 % na svakih 10 g unesenoga etanola dnevno, a konzumacija u dozi većoj od 30 g dnevno (dva alkoholna pića) ima čvrste dokaze za značajno povećanje rizika nastanka CRC-a.

### **4.3. Primarna prevencija CRC-a**

Primarna prevencija podrazumijeva identifikaciju i izbjegavanje okolišnih čimbenika i obrazaca ponašanja koji se povezuju s nastankom bolesti. Cilj primarne prevencije jest spriječiti pojavu bolesti. Rizični i preventivni čimbenici CRC-a intenzivno se proučavaju kako bi se mogle razvijati optimalne mjere primarne prevencije primjenjive na opću populaciju. Napori primarne prevencije trebali bi uključivati promicanje fizičke aktivnosti i zdravih prehrambenih navika, prestanak pušenja i konzumacije alkohola. Može ih provoditi pojedinac ili mogu biti organizirane na razini društva. Ako su organizirane na razini društva, strategije primarne prevencije uključuju edukaciju, javnozdravstvene kampanje ili uvođenje politika koje ciljaju na određene rizične čimbenike. Primjeri su takvih politika zakonska obaveza deklariranja sastava i nutritivne vrijednosti prehrambenih proizvoda i jelovnika u restoranima. Time potrošač dobiva uvid u količinu jednostavnih šećera, soli, zasićenih masti, ukupnu kalorijsku vrijednost obroka, njen udio unutar preporučenoga dnevnog unosa i slične informacije. Zatim, može se uvesti

povećanje poreza na alkoholna pića, duhanske proizvode i određene prehrambene proizvode. Javnozdravstvene kampanje mogu se odvijati putem medija u obliku kratkih reklama, plakata, letaka ili javnih događaja. Na radnom mjestu mogu se poduzeti intervencije koje bi reducirale sjedenje. Na slici 4. prikazan je procijenjeni učinak ovih intervencija na smanjenje broja novih slučajeva raka (u tisućama) za četiri vrste raka, pri čemu je zamjetno da je u slučaju CRC-a taj utjecaj najveći. Procjena je napravljena pomoću OECD SPHeP-NCD modela. Usporedbom s troškovima programa probira, mjere primarne prevencije su ekonomski isplative, ali ne mogu biti zamjena probiru (engl. *screening*) (Cheatley i sur., 2021).



Slika 4. Predviđeni utjecaj uvođenja strategija primarne prevencije na pojavu novih slučajeva raka za razdoblje 2020. - 2050. (preuzeto i prilagođeno prema Cheatley i sur., 2021)

### 4.3.1. Fizička aktivnost

Fizička aktivnost ima višestruke učinke na zdravlje. U kontekstu smanjenja rizika od razvoja CRC-a, fizička aktivnost stimulira vagus i tako potiče motilitet crijeva. Ubrzanim prolaskom sadržaja skraćuje se kontakt mukoze s karcinogenima i žučnim kiselinama. Zatim, fizička aktivnost utječe na koncentracije prostaglandina u crijevima. Na animalnim je modelima pokazano da prostaglandini utječu na rast tumora. Prostaglandin F2 $\alpha$  inhibira rast tumora u kolonu i potiče motilitet, a PGE2 potiče proliferaciju (posebno stanica raka) i usporava motilitet. Intenzivna fizička aktivnost povećava razine prostaglandina F2 $\alpha$  i snižava razine PGE2. Nadalje, fizička aktivnost ima velik utjecaj na imunost, posebice na aktivnost makrofaga i NK stanica koje imaju važnu ulogu u imunom odgovoru na rak. Netom nakon intenzivne fizičke aktivnosti, razina ovih stanica u cirkulaciji dvostruko se poveća, a redovitim vježbanjem razine NK stanica trajno su povišene. Utječe i na citokine poput TNF, IL-1 i IL-6. Fizička aktivnost smanjuje perifernu inzulinsku rezistenciju, snižava razine inzulina i IGF-1 te pridonosi održavanju normalne tjelesne težine. Osobe koje redovito vježbaju uglavnom više brinu o vlastitom zdravlju. Kao što je i kod prehrane navedeno, teško je odvojiti koliko prehrana, a koliko fizički rad pridonose smanjenju rizika. Međutim, statistička su istraživanja pokazala da fizička aktivnost djeluje kao neovisni protektivni čimbenik (Slattery, 2004). Fizička aktivnost ima čvrste i konzistentne dokaze kao čimbenik koji smanjuje rizik nastanka CRC-a. Dokazi su nešto postojaniji za rak kolona nego za rak rektuma. Neka su istraživanja pokazala da je učinak značajniji za distalni dio kolona, ali ne sva. Različito embrionalno podrijetlo lijevoga i desnoga kolona možda utječu na drukčiju osjetljivost tih tkiva na vanjske čimbenike (Larsson i sur., 2006). Fizička aktivnost povezuje se i sa smanjenjem rizika nastanka adenoma, posebice velikih i uznapredovalih (Chan i Giovannucci, 2010). Smanjenje rizika CRC-a ovisi o dozi fizičke aktivnosti. Doza se gleda kroz parametre intenziteta, trajanja i učestalosti. U istraživanjima najčešće se ispitivao učinak fizičke aktivnosti visokog i srednjega intenziteta naspram slabo ili nimalo aktivnih ispitanika. Fizička aktivnost visokoga intenziteta pokazala je najbolje rezultate, prema nekim istraživanjima rizik se smanjuje za 40 %. Velike su razlike, međutim, u rezultatima istraživanja vezanim za trajanje tih aktivnosti. Tako je prema jednim protektivni učinak zamjetan u slučaju dva sata intenzivne aktivnosti tjedno, prema drugima u slučaju 3,5 - 4 sata tjedno, a neke studije iznose da je učinak značajan pri sedam sati intenzivne fizičke aktivnosti na tjednoj bazi. Kod razmatranja aktivnosti srednjega intenziteta, preporuke o duljini trajanja iznose 5 - 35 sati tjedno. S aspekta javnoga zdravstva postoje

izazovi u definiranju konkretnih smjernica vezano za intenzitet, trajanje i učestalost fizičke aktivnosti. Teško je dokazane biološke učinke prevesti u preporuke jer se korištene metode (upitnici) za procjenu fizičke aktivnosti razlikuju. Primjerice, teško je uspoređivati rekreacijsku tjelesnu aktivnost i aktivnost koju osoba obavlja na poslu, vrtlarstvu, kućanskim poslovima i slično. Mnoge su studije u obzir uzimale samo rekreacijsku aktivnost jer je mjerljiva i više informativna za širu javnost. Neke studije u razmatranje uzimaju ukupnu tjelesnu aktivnost. Osim toga, rezultati upitnika ovise o tome kako će ga ispitanici ispuniti i njihovom subjektivnom doživljaju intenziteta tjelovježbe. Često se za procjenu intenziteta fizičke aktivnosti koristi metabolički ekvivalent zadatka (engl. *metabolic equivalent of task*, MET) gdje 1 MET označava potrošnju energije u mirovanju, to jest bazalni metabolizam. U uporabi su i drugi parametri (Slattery, 2004).

#### **4.3.2. Vlakna**

Iako su fiziološki učinci vlakana dugo poznati, tek je 1970.-ih godina Burkitt postavio hipotezu da su mnoge bolesti karakteristične za razvijene zapadnjačke zemlje barem dijelom uzrokovane nedovoljnim unosom vlakana. Takva pretpostavka proizašla je iz opažanja afričkoga stanovništva koje nije patilo od bolesti modernoga čovjeka kao što su debljina, šećerna bolest, kardiovaskularne bolesti i bolesti debeloga crijeva, uključujući CRC (Cummings i Engineer, 2018). U vlakna spada heterogena skupina složenih ugljikohidrata koji nisu probavljivi i koji se ne apsorbiraju u probavnom traktu, ali ih bakterije u crijevima fermentiraju pri čemu nastaju kratkolančane masne kiseline (engl. *short-chain fatty acids*, SCFA). U SCFA se ubraja butirrat, acetat i propionat. Povećani unos vlakana mijenja crijevnu mikrobiotu u korist bakterija koje ta vlakna fermentiraju. Posljedično, proizvodit će se i veća količina SCFA. Na animalnim je modelima pokazano da butirogeni učinak bakterija i visoki unos vlakana umanjuje učinak azoksimetana (spoj koji se koristi za indukciju karcinoma debeloga crijeva (PubChem)) i natrij-dekstran-sulfata (spoj koji se koristi za indukciju kolitisa (Parang i sur., 2016)). Protutumorski učinak pokazan je suplementacijom tributirata (stabilnog oblika butirata) kod miševa. Butirat je glavni izvor energije za kolonocite te bitan regulator njihove proliferacije, diferencijacije i integriteta (Ocvirk i sur., 2019). Pokazalo se da butirrat ima utjecaj na epigenetiku preko inhibicije histon-deacetilaza te da smanjuje perifernu inzulinsku rezistenciju. Fermentacija vlakana stvara kiseli okoliš u lumenu crijeva, a ostali protektivni učinci vlakana baziraju se na

vezanju kancerogena iz fecesa i ubrzavanju prolaska sadržaja kroz crijeva pri čemu se skraćuje vrijeme izloženosti epitela štetnim tvarima. Istraživači su pokazali da u stanju smanjenoga unosa vlakana bakterija koja se hrani mukusom, *Akkermansia muciniphila*, oštećuje mukoza crijeva, dok suplementacija vlaknima i bifidobakterijama jača zaštitnu barijeru. Analizom brojnih studija zaključeno je da na svakih unesenih 10 g vlakana rizik od CRC-a pada za 10 % te da veću ulogu imaju vlakna iz cjelovitih žitarica nego iz voća i povrća. Neke studije (*The Polyp Prevention Study*) nisu pokazale smanjenje rizika (Zhou i Rifkin, 2021). Ipak, zbog dokazanih bioloških učinaka i podataka opservacijskih studija, protektivni učinak vlakana na smanjenje rizika CRC-a ima čvrste dokaze (Song i sur., 2015). Preporučeni unos vlakana iznosi između 21 - 38 g dnevno. Neke studije govore o 25 %-tnom smanjenju rizika kod unosa vlakana u dozi od 33,1 g naspram 12,6 g dnevno. Izvori vlakana su cjelovite žitarice, mahunarke, voće i povrće. Osim vlakana, one sadrže različite esencijalne mikronutrijente i biološki aktivne tvari koji zasebno, ali sinergijski djeluju protektivno na ljudsko zdravlje. To su A, C, E, vitamini B skupine, minerali (magnezij, kalcij, cink, selen i drugi), karotenoidi, polifenoli, biljni steroli, ditiotioni, izotiocijanati, glukozinati iz krstašica i mnogi drugi. Pripisuju im se protuupalna, antioksidacijska, antimutagena i antikancerogena svojstva. Meta-analiza prospektivnih studija s velikim brojem sudionika (oko 750.000) i dugim vremenom praćena (6 - 20 godina) zaključila je da unos voća i povrća ima blagi utjecaj na smanjenje rizika obolijevanja od CRC-a, točnije 9 % (Baena i Salinas, 2015). Prema WCRF/AICR izvještaju iz 2011., voće i neškrobno povrće ima limitirajuće dokaze vezano za smanjenje rizika, ali se njihova konzumacija preporučuje zbog svih njihovih općenito antikancerogenih i nutritivnih sastavnica te utjecaja na održavanje zdrave tjelesne mase (Song i sur., 2015).

#### **4.3.3. Mliječni proizvodi**

Mlijeko i mliječni proizvodi sadrže kalcij, konjugiranu linolnu kiselinu, maslačnu kiselinu, vitamin D i druge važne nutrijente. Najviše zasluga za smanjenje rizika CRC-a pripisuje se kalciju i njegovim pleiotrofnim učincima na normalne i preneoplastične stanice. Kalcijevi ioni vežu sekundarne žučne kiseline i slobodne masne kiseline sprječavajući njihov štetni učinak u lumenu crijeva. Kalcij i vitamin D vežu se na receptore na epitelnim stanicama crijeva i pokreću signalne puteve koji kontroliraju proliferaciju, diferencijaciju i apoptozu. Meta-analiza od strane WCRF-a iz 2018. koja je uključivala oko 15.000 ispitanika pokazala je da se CRC rizik

smanjuje za 13 % na svakih 400 g unesenih mliječnih proizvoda. Meta-analiza iz 2011. pokazala je da odnos doze i odgovora vrijedi za mlijeko i neke mliječne proizvode, ali ne za sir (Zhou i Rifkin, 2021). Meta-analiza 15-ak prospektivnih istraživanja koja je obrađivala rezultate na ukupno 900.000 sudionika, ispitala je utjecaj nefermentiranoga i fermentiranoga mlijeka i sira na razvoj CRC-a. Rezultati su pokazali da najbolji učinak ima nefermentirano mlijeko. Doza od 525 g nefermentiranoga mlijeka dnevno kod muškaraca je smanjila rizik karcinoma kolona za 26 %. Za karcinome rektuma ili u slučaju ženskih sudionika nisu dobiveni takvi rezultati. Nefermentirano mlijeko sadrži 83 % više kalcija od sira i 48 % više kalcija od fermentiranog mlijeka (Baena i Salinas, 2015). S druge strane, analizom 10 kohortnih istraživanja proizašla je povezanost mlijeka sa smanjenim rizikom karcinoma prvenstveno distalnoga i rektalnoga dijela crijeva. Učinci jogurta pokazuju različite rezultate u SAD-u i Europi. U slučaju SAD-a, nema posebno povoljnih učinaka, moguće zbog termičke obrade proizvoda. U Europi je pokazan znatan protektivni učinak jogurta koji se vjerojatno može pripisati prisutnosti živih kultura u proizvodu. Osim kalcija, povoljne učinke imaju i druge sastavnice mlijeka. Konjugirana linolna kiselina (engl. *conjugated linoleic acid*, CLA) ima protuupalna, imunomodulatorna i antioksidacijska svojstva. Suplementacija ovom kiselinom pokazala je inhibitorna svojstva kod karcinogeneze na animalnim modelima. Kliničke studije pokazale su da suplementacija visokim dozama CLA smanjuje rizik te da možda prikriva štetne učinke zasićenih masti u punomasnim mliječnim proizvodima. Maslačna (SCFA) i mliječna kiselina nastale iz laktoze pridonose sniženju pH čime se stvara nepovoljan okoliš za patogene mikroorganizme. Suprotno konzumaciji mliječnih proizvoda u odrasloj dobi, neka istraživanja sugeriraju da visok unos mliječnih proizvoda u djetinjstvu trostruko povećava rizik za CRC. To se objašnjava korelacijom unosa mliječnih proizvoda s dosegnutom tjelesnom visinom u odrasloj dobi (Song i sur., 2015). Prema izvještaju WCRF/AICR iz 2017., dosegnuta tjelesna visina u odrasloj dobi ocijenjena je čvrstim dokazima kao rizični čimbenik, ali ne kao izravni rizični čimbenik već odraz djelovanja hormona rasta. Iz tog istog izvještaja proizlazi da je konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda ocijenjena čvrstim dokazima što se tiče smanjivanja rizika CRC-a. Dnevni unos kalcija, iz hrane ili suplementacijom, u dozi 700 - 1000 mg pokazao je značajne pozitivne učinke na smanjenje rizika CRC-a. Doze od 500 mg kalcija dnevno smatraju se preniskima da bi imale učinak (Song i sur., 2015).

#### 4.3.4. Kemoprevencija

U primarnu prevenciju spada kemoprevencija. Ona podrazumijeva farmakološku intervenciju tvarima biljnoga ili sintetskoga podrijetla u svrhu sprječavanja, usporavanja ili potiskivanja karcinogeneze. Primjena kemoprevencije temelji se na proučavanju karcinogeneze, ispitivanjima na animalnim modelima i epidemiološkim zapažanjima. Kemopreventivna supstanca može narušavati proces inicijacije, promocije ili progresije tumora. Tvari koje interferiraju s inicijacijom smatraju se blokatorima tumora, a one koje sprječavaju promociju i progresiju smatraju se supresorima tumora (Mršić-Krmpotić i Roth, 2004). Kemoprevencija je posebno važna kod rizičnih skupina ljudi. S obzirom na to da kemoprevencija podrazumijeva dužu primjenu supstance, ona bi trebala biti učinkovita, neškodljiva, pristupačna i jednostavna za primjenu. Učinkovitost kemopreventivne tvari često se mjeri surogat ishodima, u slučaju CRC-a to je pojava adenoma ili aberantnih žarišta kripti (engl. *aberrant crypt foci*, ACF). Stvarni ishodi (pojava CRC-a) nisu prikladni za praćenje jer je pojavnost u općoj populaciji relativno mala i zahtjeva dugi vremenski tijek praćenja (Umezawa i sur., 2019).

U svrhu kemoprevencije najviše su se istraživali NSAID-i, uključujući acetilsalicilnu kiselinu (aspirin). Prostaglandini imaju različite uloge. Neki djeluju u održavanju homeostaze, a drugi kao medijatori upale. Upala može pratiti sve faze karcinogeneze i ubrzavati taj proces. Glavnina učinka NSAID-a pripisuje se smanjenju proizvodnje PGE<sub>2</sub> zbog inhibicije inducibilne COX-2 koja je pretjerano eksprimirana u 40 % adenoma i više od 80 % CRC-a. Pretpostavljaju se i učinci neovisni o inhibiciji COX-a, primjerice preko regulacije transkripcijskih faktora NF- $\kappa$ B i PPAR $\gamma$ , Wnt/ $\beta$ -kateninskog puta i 15-LOX-1. Tako NSAID na više načina koči proliferaciju i progresiju tumora te omogućava normalnu diferencijaciju i apoptozu stanica. Zapaženo je da NSAID-i utječu na crijevnu mikrobiotu inhibirajući rast bakterija koje potiču upalu. U ispitivanjima kemopreventivnih učinaka koristili su se različiti NSAID-i. Sulindak je u kliničkim studijama reducirao broj i veličinu adenoma, ali zapažena je pojava adenoma nakon prestanka terapije. Pokazalo se da njegov sulfidni metabolit ima protektivne učinke na debelo crijevo neovisno o inhibiciji COX-2. Zbog neselektivnosti većine NSAID-a prema COX-1 i COX-2 enzimima i mogućih neželjenih gastrointestinalnih učinaka s obzirom na dugotrajnu primjenu, istraživao se kemopreventivni potencijal selektivnih COX-2 inhibitora (koksiba). Celekoksib je u kliničkim ispitivanjima pokazao dobre rezultate vezano za prevenciju adenoma i redukciju postojećih lezija. Međutim, kardiovaskularna toksičnost ovoga lijeka ograničava



njegovu dugotrajnu upotrebu koja podrazumijeva primjenu dulju od pet godina (Maniewska i Jeżewska, 2021). Sulindak i celekoksib mogu se koristiti kao adjuvantni tretmani kod FAP-a nakon kirurške profilakse ako se pojave novi adenomi (Balmana i sur., 2013). Aspirin se zbog svoje široke i dugotrajne primjene najviše ispitivao. Aspirin ima manji rizik gastrointestinalnih nuspojava i nema kardiotoksično djelovanje. Epidemiološki podatci povezivali su upotrebu aspirina sa smanjenim rizikom razvoja adenoma i CRC-a. Pojedina randomizirana kontrolirala klinička istraživanja u kojima su zdravim osobama davane doze između 100 i 325 mg aspirina nisu dobili rezultate uočene u opservacijskim studijama. U tim studijama bili su definirani stvarni ishodi istraživanja (pojava karcinoma). Neka istraživanja su pokazala protektivne učinke aspirina, posebno među visokorizičnim skupinama gdje je smanjenje pojave adenoma bilo u 20 - 40 % slučajeva. Korištene su slične doze aspirina u rasponu 80 - 325 mg. Rezultati istraživanja *Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Program (CAPP2)* na ispitanicima s Lynchovim sindromom pokazali su da 600 mg aspirina dnevno kroz najmanje dvije godine smanjuje rizik za 60 % za CRC i druge maligne bolesti povezane s ovim sindromom. Neželjeni učinci u ispitivanoj skupini nisu se razlikovali od učinaka u placebo skupini. (Balmana i sur., 2013). *The United States Preventive Services Task Force (USPSTF)* izdala je 2016. godine preporuke za profilaktičko uzimanje niskih doza aspirina kroz deset godina u svrhu kemoprevencije kardiovaskularnih događaja i CRC-a osobama u dobi od 50 do 59 godina koje imaju rizik od 10 % ili više za razvoj kardiovaskularnoga događaja u idućih deset godina te nisu pod rizikom krvarenja. Aspirin je najbliži kliničkoj primjeni u svrhu kemoprevencije CRC-a, ali potrebno je definirati ciljanu skupinu koja bi od toga imala najviše dobrobiti (Umezawa i sur., 2019).

Metformin je antidijabetik prvoga izbora u liječenju šećerne bolesti tipa 2 za kojega postoje dokazi o njegovom antikancerogenom potencijalu. Jedan od mogućih razloga protutumorskoga učinka jest poboljšanje glikemijskog statusa i smanjenja razina slobodnoga cirkulirajućeg inzulina u krvi. Inzulin pokreće druge, njemu slične, faktore rasta (IGF-1). Kontrolom bolesti koja povećava rizik razvoja CRC-a i eliminiranjem viška dostupnih energetske zaliha i faktora rasta, stanicama se ne pružaju povoljni uvjeti za nekontroliranu proliferaciju. Osim toga, metformin može izravno djelovati na tumorsku stanicu preko AMPK/mTOR signalnoga puta koji inhibira sintezu proteina i glukoneogenezu u tumorskim stanicama. Određeni broj epidemioloških studija govore u prilog antikancerogenom učinku metformina. Rezultati jedne meta-analize pokazali su da osobe s dijabetesom koje su na terapiji metforminom imaju značajno niži rizik razvoja neoplazmi debelog crijeva. Klinička ispitivanja koja su uključivala

osobe koje nemaju dijabetes pokazala su da niske doze metformina primijenjene u kratkom vremenskom periodu smanjuju pojavu ACF-a. Značajna je bila placebo-kontrolirana randomizirana multicentrična studija Higurashija i suradnika provedena nad 151 japanskim ispitanikom koji su prošli resekciju crijeva radi uklanjanja polipa. U njoj se pokazalo da niske doze metformina (250 mg dnevno) kroz godinu dana značajno smanjuju vjerojatnost rekurencije polipa. Potencijalna primjena metformina ima puno prednosti. Metformin bi zbog svojih pleiotropnih učinaka, sigurnoga profila nuspojava i niske cijene bio dobra alternativna prevencija CRC-a u sredinama lošega socioekonomskog statusa i velike incidencije pretilosti (Chan, 2016).

U svrhu kemoprevencije CRC-a proučava se učinak raznih lijekova, nutrijenata i fitokemikalija. Ispituje se učinak statina, ursodeoksikolne kiseline, omega-3 masnih kiselina, kalcija i vitamina D, beta-karotena i vitamina A, C, E, B kompleksa (prvenstveno folata), cinka i selen. Od fitokemikalija istražuju se učinci resveratrola, kurkumina, epigalokatehina i drugih zanimljivih spojeva. Postoji puno čimbenika koje treba uzeti u obzir prilikom evaluiranja kemopreventivne tvari. To uključuje procjenu učinkovitosti i štetnih učinaka, definiranja režima doziranja, načina primjene i troškove. Potrebno je rasvijetliti mehanizam djelovanja i odrediti koja skupina ljudi bi od toga imala koristi (Katona i Weiss, 2020).

#### **4.4. Sekundarna prevencija**

Sekundarna prevencija raka podrazumijeva rano otkrivanje i liječenje prekanceroznih stanja ili liječenje bolesti u njenoj ranoj fazi. Ovakva vrsta prevencije sprječava pojavu bolesti i utječe na uspjeh liječenja. CRC je izlječiva bolest ako se na vrijeme otkrije, stoga je sekundarna prevencija od neupitne važnosti. Odvija se metodama probira koje obuhvaćaju određenu skupinu asimptomatske ili zdrave populacije za koju se smatra da je pod povećanim rizikom razvoja bolesti. Kemoprevencija koja se koristi da bi zaustavila i poništila proces karcinogeneze kod pojedinaca s premalignim lezijama također spada u sekundarnu prevenciju bolesti. Testovi probira u principu nisu dijagnostički, već služe izdvajanju sumnjivih pojedinaca koji se dalje upućuju na dijagnostičke preglede (Vainio i Miller, 2003.) Programi probira implementiraju se na regionalnoj i nacionalnoj razini diljem svijeta te se razlikuju među državama. Zemlje u kojima je prevalencija raka debeloga crijeva visoka imaju organizirane programe probira. Svaka

od metoda ima određene karakteristike i troškove implementacije. Idealna metoda probira je osjetljiva i specifična, ima prognostičku vrijednost, izvediva, jednostavna i brza, neškodljiva, prihvaćena od strane pacijenta, jeftina i dokazane učinkovitosti prevencije (Vrdoljak i sur. 2018). Kod probira za karcinom debeloga crijeva koristi se testiranje stolice na okultno krvarenje i DNA te endoskopske metode. Radiološke metode rjeđe se koriste u probiru, obično onda kada kolonoskopija nije moguća. U upotrebi su irigografija i CT kolonografija. Nedostaci ovih metoda su izlaganje zračenju, nemogućnost biopsije i teže uočavanje manjih polipa (Mihčić i sur., 2021).

#### **4.4.1. Testovi na okultno krvarenje, *multitarget stool DNA test***

Na raspolaganju su dvije neinvazivne metode: testiranje stolice na okultno krvarenje i testiranje stolice na DNA. Testiranje stolice na okultno krvarenje najčešća je metoda probira. Ovakvo testiranje može detektirati skriveno krvarenje koje uzrokuju karcinomi i veliki adenomi. Testovi stolice na okultno krvarenje dijele se na dvije metode: testovi koji detektiraju pseudoperoksidaznu aktivnost hema i testovi koji detektiraju prisutnost humanoga globina (Mihčić i sur., 2021). Gvajakov test na okultno krvarenje (engl. *guaiac fecal occult blood test*, gFOBT) sastoji se od trake impregnirane gvajakovom smolom i razvijača s vodikovim peroksidom. U prisutnosti hemoglobina i vodikovoga peroksida spojevi iz gvajakove smole oksidiraju u produkt plave boje. Gvajakov test prvi je test koji se koristio za detekciju skrivene krvi u stolici, a u primjeni je i danas. Gvajakov test ima nekoliko nedostataka. Test nije kvantitativan niti dovoljno osjetljiv, to jest zahtjeva određenu količinu hema u stolici. Posljedično, neće detektirati polipe i karcinome koji ne dovode do znatnijeg krvarenja. Zatim, zbog oslanjanja na reakciju oksidacije, nije dovoljno selektivan. Osim s ljudskim hemom reagira sa životinjskim hemom i peroksidazama iz hrane što uzrokuje lažno pozitivne rezultate. Lažno pozitivni rezultati dovode do nepotrebnih kolonoskopija. Gvajakov test reagira i s NSAID-ima, aspirinom i vitaminom C. NSAID-i i aspirin mogu uzrokovati lažno pozitivne rezultate. Vitamin C kao antioksidans može uzrokovati lažno negativne rezultate. Stoga je par dana prije izvođenja testa preporuka izostaviti pojedine namirnice i lijekove iz prehrane. Metoda nije automatizirana niti standardizirana, odnosno ispitanik tri dana izvodi testiranje nanoseći uzorke stolice na testnu traku. Izvedba testa i dijetalna restrikcija smanjuju motivaciju ispitanika za izvođenje testa. (Li i Yuan, 2019, Mayer i sur., 2013). Zbog toga je rađeno par

istraživanja koja su ispitivala koliko lijekovi utječu na lažnost testova i zaključeno je da taj utjecaj nije značajan. Proizvođači komercijalnih gFOBT-a u uputi navode potrebu restrikcije pojedine hrane i lijekova (suplementacije vitaminom C i citrusnih sokova, antikoagulansa, NSAID-a) što autori smatraju nepotrebnim jer smanjuje adherenciju ispitanika za testiranje (Konrad i Katz, 2012). Standardni gvajakov test sve se više zamjenjuje imunokemijskim testom (engl. *fecal immunochemical test*, FIT) koji se temelji na protutijelima visokospecifičnim na ljudski hemoglobin. Hrana ili lijekovi neće interferirati s rezultatima testa pa nije potrebna priprema prije testiranja. Nije potrebno uzimati tri uzorka stolice niti samostalno izvoditi test. Uzorak stolice šalje se u laboratorij, a test se izvodi na automatiziranom analizatoru. Zapažena je veća adherencija nego u slučaju gFOBT. Metoda je osjetljivija u detekciji polipa i CRC-a od Gvajakovoga testa. Primjerice, adenome veličine 1 cm ili veće detektira u 48 % slučajeva, dok gFOBT takve adenome detektira u 27,5 % slučajeva. U slučaju detekcije CRC-a, vrijednosti se za FIT kreću 50 - 87 %, a za gFOBT 25 - 50 %. Može se zaključiti, a studije u Irskoj i Nizozemskoj su to pokazale, da FIT otkriva dvostruko više adenoma i karcinoma debeloga crijeva od gFOBT-a (Mayer i sur., 2013). Stvaranje kompleksa s monoklonskim ili poliklonskim protutijelima zaslužno je za osjetljivost metode. Gastrointestinalno krvarenje može biti različite etiologije, pa koncentracije fekalnoga hemoglobina ovise o vrsti krvarenja i karakteristikama neoplazije. FIT je kvantitativna metoda, odnosno može izmjeriti koncentraciju hemoglobina. Optimiranjem *cut-off* vrijednosti moduliramo specifičnost i osjetljivost metode. Veća *cut-off* vrijednost dovodi do bolje specifičnosti, ali manje osjetljivosti (Li i Yuan, 2019). DNA testiranje stolice (engl. *multi-target stool DNA test*, mt-sDNA test) novija je metoda koja se zasniva na detekciji genskih biljega koji potječu od tumorskih stanica. Ti biljezi mogu biti mutirani geni (*KRAS*) ili pogrešno metilirani dijelovi DNA (*NDRG4*, *BMP3*). Dolazi spregnuta s FIT metodom (FIT-DNA). Istraživanja koja su uspoređivala FIT s DNA testom pokazala su da DNA test ima nešto bolju osjetljivost za detekciju uznapredovalih adenoma i CRC-a, a slabiju specifičnost. Metoda je skuplja od FIT-a i zahtjeva uzorak kompletne stolice (Keum i Giovannucci, 2019). DNA test može dati lažno-pozitivne rezultate jer se u fecesu nalazi puno bakterijskoga DNA materijala. Kako pozitivan test upućuje na daljnju kolonoskopiju, nije jasno kako postupati s pacijentom koji ima abnormalan DNA test, a normalan endoskopski nalaz. FIT-DNA test preporučuje se svake tri godine. (Ladabaum i sur., 2020).

#### 4.4.2. Endoskopske metode

Endoskopske metode omogućavaju izravnu vizualizaciju, biopsiju i uklanjanje polipa. U primjeni su fleksibilna sigmoidoskopija i kolonoskopija. Fleksibilna sigmoidoskopija omogućava pregled rektuma i donjega dijela debelog crijeva (sigme). Testovi za okultno krvarenje ponekad ne otkriju adenome i karcinome u debelom crijevu pa bi u tom smislu fleksibilna sigmoidoskopija bila bolja metoda jer omogućava pregled sluznice crijeva. Metoda je invazivna, zahtjeva pripremu crijeva prije pretrage (laksativi), ali sedacija nije potrebna. Osjetljivost metode za detekciju CRC-a je 95 % za dio crijeva koji je dostupan sigmoidoskopu. Osjetljivost za detekciju naprednih adenoma (veći od 1 cm) je 70 %. Ako se lezije detektiraju u distalnom dijelu, osoba se upućuje na kolonoskopiju. Smjernice preporučuju kombiniranje sigmoidoskopije s FIT metodom (Simon, 2016). U četiri dugogodišnje randomizirane kliničke studije u kojima je uspoređivana primjena fleksibilne sigmoidoskopije s nikakvom metodom probira pokazano je da probir fleksibilnom sigmoidoskopijom znatno smanjuje pojavnost i smrtnost od CRC-a. Međutim, neka istraživanja potvrdila su smanjenje pojavnosti i smrtnosti samo za distalni dio crijeva te da je veći benefit za muškarce zbog razlika u distribuciji karcinoma (Ladabaum i sur., 2020). Kolonoskopija je po svojim performansama slična fleksibilnoj sigmoidoskopiji, ali omogućava vizualizaciju sluznice duž cijelog debelog crijeva i dijela tankoga crijeva uz istovremeno uzimanje uzorka i manje kirurške zahvate. Smatra se zlatnim standardom u detekciji adenoma i CRC-a, iako se ova tvrdnja zasniva na opservacijskim studijama. Osjetljivost metode da detektira uznapredovale adenome (veće od 1 cm u promjeru) je 88 - 98 %, dok je osjetljivost za detekciju CRC-a iznad 95 %. *Case - control* studije pokazale su smanjenje incidencije CRC-a za 53 - 72 %, a smanjenje smrtnosti od CRC-a za 32 % (Simon, 2016). Veliko kohortno istraživanje koje je obuhvatilo oko 89.000 zdravstvenih djelatnika pokazalo je smanjenje smrtnosti uzrokovane CRC-om od 68 % tijekom praćenja od 24 godine. Smanjenje incidencije CRC-a bilo je 43 % ako se primijenila polipektomija. Studija je uspoređivala učinak kolonoskopije s nikakvom metodom probira (Ladabaum i sur., 2020). Učinci kolonoskopije na redukciju incidencije i mortaliteta CRC-a još nisu demonstrirani randomiziranim kontroliranim istraživanjima, niti postoje istraživanja koja uspoređuju ishode kolonoskopije s nekom drugom metodom probira. Nedostaci metode su njena invazivnost, mogućnost nuspojava, priprema prije pregleda (čišćenje crijeva i dijetalna restrikcija) i primjena sedativa ili anestezije. Postupak se može izvoditi i bez medikacije. Od nuspojava mogu se javiti bol i nadutost, krvarenje, perforacije i drugi neželjeni događaji. Ovi nedostaci doprinose slabom

odazivu na kolonoskopske preglede. Iako metoda omogućava kompletan pregled debeloga crijeva, četvrtina adenoma se ne uspije detektirati. Uspješnost tehnike ovisi o stručnosti zdravstvenoga djelatnika i performansama kolonoskopa. Ravni ili sesilni polipi mogu biti teški za uočiti kao i lezije u proksimalnom dijelu debeloga crijeva. U takvim slučajevima koriste se naprednije endoskopske tehnike, primjerice, kromoendoskopija (Simon, 2016).

Pri izradi smjernica i davanja preporuka za određeni modalitet probira, potrebno je u obzir uzeti učinkovitost metode, adherentnost ispitanika i troškove implementacije. Na primjer, jednogodišnje testiranje gFOBT-om ima slab odaziv pa izostaje učinak takvoga probira. Ova se metoda još uvijek koristi i preporučuje u smjernicama zbog dobrih rezultata kliničkih studija koje su dokazale da gFOBT smanjuje incidenciju i mortalitet CRC-a. Međutim, odaziv ispitanika u tim studijama je bio visok, što ne zrcali odaziv u praksi. Smjernice trebaju biti donesene na temelju dokaza (*evidence - based*) i prilagođene stvarnim uvjetima (Winawer i sur., 2016). Nacionalne i internacionalne smjernice u većini slučajeva preporučuju CRC probir počevši od 50. godine života za osobe srednjega rizika. Mogućnosti su gFOBT ili FIT svakih 1 - 2 godine, fleksibilna sigmoidoskopija svakih 5 godina ili kolonoskopija svakih 10 godina. Osobama s pozitivnim testom na okultno krvarenje nudi se kolonoskopska pretraga. Osobe pod povećanim rizikom na probir trebale bi krenuti ranije. Na primjer, osobe s obiteljskom anamnezom CRC-a u mlađoj dobi trebale bi početi s probirom s 40 godina ili 10 godina prije najmlađega slučaja u obitelji. Osobe s vrlo visokim rizikom (nasljedni sindromi, upalne bolesti crijeva) podvrgnute su strogim preventivnim programima (Brenner i sur., 2014).

#### **4.5. Primjer SAD-a**

U američkoj populaciji, koja je iznimno heterogena, vidljiva je nejednakost u distribuciji CRC-a. Afroamerikanci u SAD-u godinama imaju najveću incidenciju i mortalitet u usporedbi s pripadnicima drugih rasa i etničkih skupina. Usprkos mnogim studijama koje su na tu problematiku provedene, razlozi nisu u potpunosti definirani, a rezultati su često oprečni. Tako je, za usporedbu, prema podacima SEER programa (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) za razdoblje 2000. - 2017. stopa incidencije CRC-a kod Afroamerikanaca 41,9/100.000, a kod bijelaca 37,0/100.000. Stope smrtnosti iznosile su 12,9/100.000 za bijelce i 16,8/100.000 za Afroamerikance (Carethers, 2021). Veliko odstupanje prisutno je kod američkih domorodaca

na području Aljaske (engl. *Alaska Natives*). Za njihovo područje stopa incidencije CRC-a iznosi 89/100.000, a smrtnosti 40/100.000. Smatra se da su kod ovoga dijela populacije uzrok tome slabiji odaziv na programe probira i manjak infrastrukture. Također, prehrana američkih domorodaca tradicionalno je bogata mesom i mastima, a oskudna vlaknima. Dodatni mogući uzroci su visoka prevalencija debljine i dijabetesa te deficita vitamina D. U ruralnim sredinama prisutna je visoka prevalencija infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* (Colorectal cancer facts & figures 2020 - 2022). Stope mortaliteta također prate pripadajuće stope incidencije za pojedine etničke skupine/rase, a kod svih je uočljivo da muškarci prednjače. Prije uvođenja probira stope su bile znatno veće za sve skupine. U razdoblju 2000. - 2017., primjetan je pad incidencije i mortaliteta kod svih glavnih etničkih skupina, osim kod domorodačkoga stanovništva. Carethers (2021.) navodi i razliku u srednjoj dobi kada se CRC dijagnosticira. Kod Afroamerikanaca ona iznosi 63 godine kod muškaraca i 64 godine kod žena, a kod bijelaca 66 godina kod muškaraca i 70 godina kod žena. Osim toga, zapažen je i dvostruko veći porast pojavnosti CRC-a kod osoba mlađih od 50 godina kod Afroamerikanaca u usporedbi s bijelcima. Uzevši u obzir srednju dob dijagnoze bolesti i činjenicu da se u većini slučajeva CRC razvija kroz desetke godina iz polipa, može se pretpostaviti da kod Afroamerikanaca karcinogeneza kolona i rektuma počinje ranije nego kod ostalih. S obzirom na to da probir počinje od pedesete godine, veći broj slučajeva prođe nezamijećen i dostigne napredni stadij bolesti. Iako je uočena veća pojavnost kolorektalnih neoplazmi kod određenih rasnih ili etničkih skupina, rasna pripadnost kao genetički predodređena karakteristika donedavno nije bila faktor koji bi utjecao na preporuke za probir. Kao što je ranije spomenuto, razlozi su mnogostruki. Jedan od bitnijih razloga ovih nejednakosti jest činjenica da Afroamerikanci, Latinoamerikanci i ostale manjine češće imaju niži socioekonomski status od bijelaca u SAD-u. Prema podacima *US Census Bureau*-a iz 2015., siromaštvo je prisutno kod 24 % Afroamerikanaca, 9 % bijelaca i 11 % Azijata (Siegel i sur., 2017). Niži socioekonomski status odražava se na lošije uvjete života u svim sferama: slabije plaćeni poslovi i obavljanje više poslova, veća profesionalna izloženost karcinogenima, manja osviještenost o zdravim obrascima života, lošije prehrambene navike, nedostatak fizičke aktivnosti, pretilost i drugi vezani komorbiditeti, konzumacija alkohola i duhana, slabija i nepravovremena dostupnost zdravstvenim uslugama. Osobe nižega socioekonomskog statusa također često nisu zdravstveno osigurane, nemaju povjerenje u zdravstveni sustav, odbijaju liječenje ili ga ne provode adekvatno te se ne odazivaju na preventivne preglede niti daljnje kontrole. Kod Afroamerikanaca je u više studija zapaženo da su manje skloni ići rutinski na preglede i češće odustaju od liječenja i operativnih zahvata (Du i sur., 2007). Zapaženo je i da rjeđe nastavljaju pretrage u slučaju pozitivnoga testa. Adherencija

od strane pacijenta ključna je karika uspjeha prevencije i liječenja pa je ovakav trend među Afroamerikancima, ali i američkim domorocima, mogući uzrok iznadprosječnih brojki koje godinama bilježe američki registri za rak (Siegel i sur., 2017, Yothers i sur., 2011). Prema meta-analizi (Du i sur., 2007) koja je obuhvatila radove 1966. - 2006., zaključeno je da lošiji ishodi kod Afroamerikanaca nisu tako značajni kada se iz jednadžbe izbace razlike u socioekonomskom statusu i razlike u liječenju. Što se odgovora na terapiju tiče, postoje razlike u farmakogenomici kod crne rase i moguće povećane toksičnosti određenih citostatika, primjerice 5-FU-a (Yothers i sur., 2011). Uznapredovali adenomi (promjer >9 mm, vilozni ili visokoga stupnja displazije) zastupljeniji su kod Afroamerikanaca nego kod bijelaca iste dobi. Kod Afroamerikanaca koji su bili podvrgnuti probiru uočena je manja raznolikost mikrobioma crijeva, kao i nešto veća zastupljenost bakterija koje se povezuju s upalnim procesima kao što su bakterije koje proizvode sumporovodik, *Enterobacter* vrste te *Fusobacterium nucleatum*. Novija istraživanja ukazuju da uzrok agresivnijoj prirodi CRC-a kod Afroamerikanaca leži u određenim somatskim mutacijama koje se pojavljuju isključivo kod ove rase a poznata su u putevima karcinogeneze te mogu biti pokretačke za CRC. To su mutacije u *EPHA6* (*ephrin type A receptor 6*) i *FLCN* (*folliculin*) koje nisu zamijećene u prijašnjim sekvenciranjima genoma CRC-a. Baza podataka cijelogenomskih asocijacijskih studija (GWAS) većinom je rađena na bijelcima (Guda i sur., 2015). Kod traženja uzroka nejednakosti u epidemiologiji CRC-a među određenim etničkim i rasnim populacijama, promatraju se razlike u genetici i biološkim karakteristikama, socioekonomskom statusu, razini obrazovanja, navikama, crijevnoj mikrobioti, odlascima na preventivne preglede, stavu prema zdravstvu, dostupnosti zdravstvene skrbi i kvaliteti zdravstvene usluge. Ipak, postoji mogućnost da nisu sve relevantne okolnosti uzete u razmatranje niti da ih je moguće razotkriti u potpunosti. Karcinom je kao tema za istraživanje vrlo kompleksna, kao i uspoređivati različite populacije pod istim uvjetima. Još uvijek se ne zna koja bi bila najučinkovitija, najisplativija i najpravednija inicijativa koja bi uklonila epidemiološke nejednakosti (Naylor i sur., 2012, Imperiale i sur., 2018). Prema ACS-u (*American Cancer Society*), ulažu se daljnji naponi u istraživanja kako bi se smanjile postojeće nejednakosti među rasama i manjinama.



## 5. ZAKLJUČAK

CRC predstavlja velik javnozdravstveni problem diljem svijeta. Velika većina CRC-a sporadični su slučajevi. CRC je bolest starije životne dobi pa starenjem stanovništva brojke oboljelih rastu. Srednja dob dijagnoze je oko 70. godine života. Bolest je prije bila karakteristična za zapadnjačke zemlje i njihov stil života. Ekonomskim razvojem druge zemlje usvajaju zapadnjački način života, pa posljedično raste prevalencija ove bolesti. Takve zemlje nemaju jednaka sredstva za metode probira i liječenje. Rastući problem je i pojava CRC-a kod osoba mlađih od 50 godina koje nemaju dokazanu genetsku predispoziciju, a nisu obuhvaćeni metodama probira. Mogući uzroci ovakvih promjena su porast debljine, pretilosti i metaboličkih sindroma. Smatra se da hiperinzulinemija potiče rast tumorskoga tkiva. Nadalje, razlozi mogu biti loše prehranbene navike i sjedilački način života kao stil života s kojim mlađe generacije odrastaju. Nasljedni sindromi poput obiteljske adenomatozne polipoze i Lynchovog sindroma nisu česti u populaciji, ali predisponiraju pojedinca za sigurnu i ranu pojavu CRC-a. Etiološki, 5 % dijagnosticiranih CRC-a pripisuje se nasljednim sindromima. Veliku predispoziciju imaju i osobe oboljele od upalnih bolesti crijeva. Rizik se povećava s duljinom bolesti, jačinom upalnoga procesa, popratnim komorbiditetima i zahvaćenošću stijenke. 1 - 2 % ukupnih dijagnosticiranih CRC-a uzrokovano je upalnim bolestima crijeva. U oba slučaja potreban je opsežniji i intenzivniji pristup preventivnim pregledima. Prerađeni mesni proizvodi i crveno meso, alkohol, tjelesna debljina/pretilost dokazani su kao rizični čimbenici za razvoj CRC-a prema izvještaju WCRF/AICR 2017. godine u sklopu *Continuous Update Project*-a. Projekt je nastao s ciljem prikupljanja rezultata istraživanja koja proučavaju povezanost životnih navika i malignih bolesti te obrade tih podataka i kreiranja izvještaja. Izvještaji su podložni promjenama u skladu s novijim spoznajama i trendovima bolesti, odnosno razine dokaza se mogu mijenjati. Konzumacija alkohola i nikotinskih proizvoda, iako se više povezuje s nekim drugim malignim bolestima, također predstavlja značajan rizik. Čvrste dokaze u svrhu prevencije CRC-a prema WCRF/AICR 2017 izvještaju ima fizička aktivnost. Postoje različite preporuke o potrebnoj dozi aktivnosti, a protektivnima se smatraju prvenstveno intenzivne aktivnosti. Preporučeni obrasci prehrane obuhvaćaju konzumaciju voća i povrća, cjelovitih žitarica, mlijeka i mliječnih proizvoda, lako probavljivih proteina iz ribe i bijelog mesa te zdravih masnoća (omega 3-PUFA). Primarna prevencija obuhvaća primjenu ovih preporuka kao i primjenu kemoprevencije. Kemoprevencija je posebno korisna u slučaju nasljednih sindroma, ali za opću populaciju teško je pronaći tvar koja bi ispunjavala uvjete idealne

kemopreventivne tvari. Potrebna su dodatna istraživanja s definiranim ishodima i parametrima kojima se prati učinkovitost kemopreventivne tvari. Sekundarna prevencija ima najveći utjecaj na sprječavanje pojave i uspješne ishode liječenja ove bolesti. U svijetu postoje različito organizirani programi probira, a najčešće obuhvaćaju testove na okultno krvarenje i endoskopske metode. U novije vrijeme pokušavaju se implementirati nove metode, kao što je *multitarget stool* DNA test, ali problem je cijena i razvijanje novoga programa probira koji uključuje drukčiju infrastrukturu, dodatne ljudske resurse i edukaciju. Na primjeru SAD-a i tamošnjih razlika u pojavnosti i smrtnosti od CRC-a vidljivo je da veliki utjecaj imaju prehrana i način života te preventivni programi.

## 6. POPIS KRATICA

|            |   |
|------------|---|
| ACF        | aberantna žarišta kripte                      |
| CAC        | kolorektalni karcinom povezan s kolitisom     |
| CEA        | karcinoembrionalni antigen                    |
| CRC        | kolorektalni karcinom                         |
| CIMP       | epigenetska nestabilnost                      |
| CIN        | kromosomska nestabilnost                      |
| COX        | ciklooksigenaza                               |
| DNA        | deoksiribonukleinska kiselina                 |
| EGFR       | receptor za epidermalni faktor rasta          |
| FAP        | obiteljska adenomatozna polipoza              |
| FIT        | fekalni imunokemijski test                    |
| FOBT       | test na okultno fekalno krvarenje             |
| GWAS       | svegenomska studija asocijacije               |
| HGD        | displazija visokoga stupnja                   |
| HNPCC      | hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom |
| IBD        | upalna bolest crijeva                         |
| LGD        | displazija niskoga stupnja                    |
| LOX        | lipoksigenaza                                 |
| MAP kinaza | mitogenom aktivirana proteinska kinaza        |
| MKB        | Međunarodna klasifikacija bolesti             |
| MR/CT      | magnetska rezonancija/računalna tomografija   |

|           |   |
|-----------|---|
| MMR       | geni za popravak DNA  |
| MSI       | mikrosatelitna nestabilnost                                   |
| RDG       | rendgen   |
| SPHeP-NCD | Strategic Public Health Planning for Non-Communicable Disease |
| TNF       | tumorski nekrotizirajući faktor                               |
| UC        | ulcerozni kolitis   |
| VEGF      | vaskularni endotelni faktor rasta                             |

## 7. LITERATURA

Ajouz H, Mukherji D, Shamseddine A. Secondary bile acids: an underrecognised cause of colon cancer. *World J Surg Oncol*, 2014, 12, 164

Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer. *Maturitas*, 2015, 80, 258-264.

Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical practise guidelines, *Ann Oncol*, 2013, 24, 73-80.

Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*, 2013, 62, 933-947.

Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res*, 2005, 589, 47-65.

Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer, *Lancet*, 2014, 383, 1490-1502.

Bowel cancer incidence by age, 2016-2018., [www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org), pristupljeno 28.04.2022.

Carethers JM. Racial and ethnic disparities in colorectal cancer incidence and mortality. *Adv Cancer Res*, 2021, 151, 197-229.

Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer, *CA Cancer J Clin*, 2009, 59, 366-378.

Chan AT. Metformin for cancer prevention: a reason for optimism. *Lancet Oncol*, 2016, 17, 407-409.

Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2010, 138, 2029-2043.

Cheatley J, Aldea A, Lerouge A, Devaux M, Vuik S, Cecchini M. Tackling the cancer burden: the economic impact of primary prevention policies. *Mol Oncol*, 2021, 15, 779-789.

Clarke WT, Feuerstein JD. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: Practice guidelines and recent developments. *World J Gastroenterol*, 2019, 25, 4148-4157.

Colorectal cancer, <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-types/colorectal-cancer/>, pristupljeno 01.05.2022.

Colorectal cancer facts & figures 2020-2022 (ACS), <https://www.cancer.org/>, pristupljeno 20.04.2022.

Cummings JH, Engineer A. Denis Burkitt and the origins of dietary fibre hypothesis. *Nutr Res Rev*, 2018, 31, 1-15.

De Almeida CV, de Camargo MR, Russo E, Amedei A. Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation. *World J Gastroenterol* 2019, 25, 151-162.

Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*, 2019, 394, 1467-1480.

DePinho RA. The age of cancer, *Nature*, 2000, 408, 248-254.

Du XL, Meyer TE, Franzini L. Meta-analysis of racial disparities in survival in association with socioeconomic status among men and women with colon cancer. *Cancer*, 2007, 109, 2161-2170.

Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31, 561-568.

Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10, 725-731.

Globocan 2020, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/8-Colon-fact-sheet.pdf>, pristupljeno 24.04.2022.

Guda K, Veigl ML, Varadan V, Nosrati A, Ravi L, Lutterbaugh J, Beard L, Willson JKV, Sedwick WD, Wang ZJ, Molyneaux N, Miron A, Adams MD, Elston RC, Markowitz SD, Willis JE. Novel recurrently mutated gene in African American colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112, 1149-1154.

Guyton AC, Hall JE, Fiziologija probavnog sustava. U: Medicinska fiziologija. Andreis I, Kukulja Taradi S, Taradi M, urednici, Medicinska naklada, Zagreb, 2017, str. 814-815, 831-832, 841-842.

Imperiale TF, Abhyankar PR, Stump TE, Emmett TW. Prevalence of advanced, precancerous colorectal neoplasms in black and white populations: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2018, 155, 1776-1786.

- Junqueira LC, Carneiro J. Probavni sustav. U: Osnove histologije. Bradamante Ž, Kostović-Knežević LJ, urednici, Školska knjiga, Zagreb, 2005, str. 291, 320-323.
- Katona BW, Weiss JM. Chemoprevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2020, 158, 368-388.
- Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16, 713-732.
- Kim S.-E. , Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung M.-K. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*, 2015, 21, 5167-5175
- Konrad G, Katz A. Are medication restrictions before FOBT necessary?: practical advice based on a systematic review of the literature. *Can Fam Physician*, 2012, 58, 939-948.
- Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Systema digestorum, probavni sustav. U: Anatomija čovjeka, Zagreb, Medicinska naklada, 2007, str. 342-348.
- Kune GA, Vitetta L. Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutr Cancer*, 1992, 18, 97-111.
- Larsson SC, Rutegård J, Bergkvist L, Wolk A. Physical activity, obesity and risk of colon and rectal cancer in a cohort of Swedish men. *Eur J Cancer*, 2006, 42, 2590-2597.
- Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen R. Strategies for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*, 2020, 158, 418-432.
- Li JN, Yuan SY. Fecal occult blood test in colorectal cancer screening. *J Dig Dis*, 2019, 20, 62-64.
- Maniewska J, Jeżewska D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug in colorectal cancer chemoprevention. *Cancers*, 2021, 13, 594.
- Mayer LJ, Gaće M, Dobrijević S, Špancir Prskalo Z. Comparison of FIT to gFOBT in colorectal cancer screening. *Libri Oncol*, 2013, 41, 9-13.
- Mihić D, Mirat J, Včev A. Bolesti organa probavnog sustava. U: Interna medicina. Medicinski fakultet Osijek, 2021, str. 720-731.

Mršić-Krpotić Z, Roth A. Internistička onkologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2004., str. 53, 54, 103, 104, 279, 287.

Munteanu I, Mastalier B. Genetics of colorectal cancer, *J Med Life*, 2014, 7, 507-511.

Na H-K, Lee JY. Molecular basis of alcohol-related gastric and colon cancer. *Int J Mol Sci*, 2017, 18, 1116.

Naylor K, Ward J, Polite BN. Interventions to improve care related to colorectal cancer among racial and ethnic minorities: A systematic review, *J Gen Intern Med*, 2012, 27, 1033-1046.

Ocvirk S, O'Keefe SJD. Dietary fat, bile acid metabolism and colorectal cancer. *Semin Cancer Biol*, 2021, 73, 347-355.

Ocvirk S, Wilson AS, Appolonia CN, Thomas TK, O'Keefe DJD. Fiber, fat and colorectal cancer: new insight into modifiable dietary risk factors. *Curr Gastroenterol Rep*, 2019, 21, 62.

Parang B, Barrett CW, Williams CS. AOM/DSS model of colitis-associated cancer. *Methods Mol Biol*, 2016, 1422, 297-307.

PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/33184>, pristupljeno 06.05.2022.

Rogler G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett*, 2014, 345, 235-241.

Rossi M, Anwar MJ, Usman A, Keshavarzian A, Bisheshari F. Colorectal cancer and alcohol-consumption: Populations to molecules. *Cancers*, 2018, 10, 38.

Shrubsole MJ, Wu H, Ness RM, Shyr Y, Smalley WE, Zheng W. Alcohol drinking, cigarette smoking and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. *Am J Epidemiol*, 2008, 167, 1050-1058.

Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, *CA Cancer J Clin*, 2017, 67, 177-193.

Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*, 2016, 11, 967-976.

Slattery ML. Physical activity and colorectal cancer. *Sports Med*, 2004, 34, 239-252.

Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods and colorectal cancer prevention, *Gastroenterology*, 2015, 148, 1244-1260.



Stidham RW, Higgins PDR. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Clin Colon Rectal Surg*, 2018, 31, 168-178.

Šekerija M, Marković T. Epidemiology of colorectal cancer in Croatia and worldwide. *Medical Sciences*, 2015, 41, 89-95.

Thao, Z, Feng Q, Yin Z, Shuang J, Bai B, Yu P, Guo M, Znao Q, Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis, *Oncotarget*, 2017, 8, 83306-83314.

Tomić S, Pešutić-Pisac V, Alujević A, Manojlović S. Bolesti probavnoga sustava. U: Patologija. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Medicinska naklada, Zagreb, 2011, str. 550-559.

Umezawa S, Higurashi T, Komiya Y, Arimoto J, Horita N, Kaneko T, Iwasaki M, Nakagama H, Nakajima A. Chemoprevention of colorectal cancer: past, present and future. *Cancer Sci*, 2019, 110, 3018-3026.

Vainio H, Miller AB. Primary and secondary prevention in colorectal cancer. *Acta Oncol*, 2003, 42, 809-815.

Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Prevencija i rana dijagnostika zloćudnih tumora. U: Klinička onkologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2018a, str. 23-28.

Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Tumori probavnoga sustava. U: Klinička onkologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2018a, str. 146-151.

Vrdoljak E, Pleština S, Omrčen T, Juretić A, Belac Lovasić I, Krznarić Ž, Flam J, Šobat H, Šeparović R, Bolanča A, Vojnović Ž, Boban M, Perko Z, Patrlj L, Zelić M, Gašparov S, Tomaš I, Cambj Sapunar L, Miletić D, Štimac D. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka debelog crijeva. *Liječ Vjesn*, 2018b, 140, 241-247.

WCRF/AICR Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer, 2017, <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Colorectal-cancer-report.pdf>, pristupljeno 07.05.2022.

Winawer, SJ, Fischer SE, Levin B. Evidence-based, reality driven colorectal cancer screening guidelines: The critical relationship of adherence to effectiveness. *JAMA*, 2016, 315, 2065-2066.

World Health Organization, [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1), pristupljeno 08.05.2022.

Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2014, 20, 16389-16397.

Yothers G, Sargent DJ, Wolmark N, Goldberg RM, O'Connell MJ, Benedetti JK, Saltz LB, Dignam JJ, Blackstock AW, ACCENT Collaborative Group. Outcomes among black patients with stage II and III colon cancer receiving chemotherapy: an analysis of ACCENT adjuvant trials. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103, 1498-1506.

Zhou E, Rifkin S. Colorectal cancer and diet: Risk versus prevention, is diet an intervention? *Gastroenterol Clin North Am*, 2021, 50, 101-111

## 8. SAŽETAK / SUMMARY

Kolorektalni karcinom (CRC) obuhvaća heterogenu skupinu bolesti koja zahvaća debelo crijevo i rektum. Većina CRC-a jesu adenokarcinomi koji nastaju iz premalignih lezija, polipa. Čimbenici koji pridonose razvoju ove vrste malignoma multifaktorijalni su, a uključuju genetske i okolišne čimbenike. Osobe s nasljednim polipoznim sindromom ili Lynchovim sindromom spadaju u visokorizičnu skupinu ljudi za razvoj CRC-a. Visok rizik imaju i osobe s obiteljskom anamnezom ove bolesti ili osobe koje boluju od upalnih bolesti crijeva. Većinu CRC-a čine sporadični slučajevi koji se pojavljuju u starijoj dobi. CRC je bolest modernoga čovjeka što znači da je uvelike uvjetovana vanjskim faktorima i stilom života. Prehrambene navike, sjedilački način života, konzumacija alkohola i duhanskih proizvoda smatraju se rizičnim čimbenicima na koje se može utjecati. Usprkos napretku liječenja ove bolesti, kao ključne strategije pokazali su se preventivni postupci. Primarna prevencija podrazumijeva zdrave prehrambene obrasce, fizičku aktivnost i kemoprevenciju. Za uspjeh primarne prevencije potrebno je razvijati strategije na razini države koje promoviraju zdrav način života. Kemoprevencija je perspektivno područje istraživanja. Dotada, programi probira osiguravaju otkrivanje premalignih promjena i bolesti u ranoj fazi te pravovremeno liječenje.

## SUMMARY

Colorectal cancer (CRC) includes a heterogeneous group of diseases that affect colon and rectum. Most CRC are adenocarcinomas that arise from premalignant lesions, polyps. Factors contributing to the development of this type of malignancy include genetic and environmental factors. People with hereditary polyp syndrome or Lynch syndrome belong to a high-risk group of people for developing CRC. People with a family history of this disease or people suffering from inflammatory bowel disease are at high risk too. Most CRC are sporadic cases that occur in old age. CRC is a disease of modern age which means that it is largely conditioned by external factors and lifestyle. Eating habits, sedentary lifestyle, consumption of alcohol and tobacco products are considered as modifiable risk factors. Despite advances in the treatment of this disease, prevention methods have proven to be key strategies. Primary prevention includes healthy eating patterns, physical activity and chemoprevention. For primary prevention to succeed, it is necessary to develop state-level strategies that promote a healthy lifestyle. Chemoprevention is a promising area of research. Until then, screening programs ensure the detection of premalignant changes and disease at an early stage and timely treatment.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### JAVNOZDRAVSTVENI ASPEKT KOLOREKTALNOG KARCINOMA S NAGLASKOM NA POJAVNOST U POJEDINIM POPULACIJAMA, ŽIVOTNIM NAVIKAMA I MOGUĆNOSTIMA PREVENCIJE

**Martina Hanžek**

#### SAŽETAK

Kolorektalni karcinom (CRC) obuhvaća heterogenu skupinu bolesti koja zahvaća debelo crijevo i rektum. Većina CRC-a jesu adenokarcinomi koji nastaju iz premalignih lezija, polipa. Čimbenici koji pridonose razvoju ove vrste malignoma multifaktorijalni su, a uključuju genetske i okolišne čimbenike. Osobe s nasljednim polipoznim sindromom ili Lynchovim sindromom spadaju u visokorizičnu skupinu ljudi za razvoj CRC-a. Visok rizik imaju i osobe s obiteljskom anamnezom ove bolesti ili osobe koje boluju od upalnih bolesti crijeva. Većinu CRC-a čine sporadični slučajevi koji se pojavljuju u starijoj dobi. CRC je bolest modernoga čovjeka što znači da je uvelike uvjetovana vanjskim faktorima i stilom života. Prehrambene navike, sjedilački način života, konzumacija alkohola i duhanskih proizvoda smatraju se rizičnim čimbenicima na koje se može utjecati. Usprkos napretku liječenja ove bolesti, kao ključne strategije pokazali su se preventivni postupci. Primarna prevencija podrazumijeva zdrave prehrambene obrasce, fizičku aktivnost i kemoprevenciju. Za uspjeh primarne prevencije potrebno je razvijati strategije na razini države koje promoviraju zdrav način života. Kemoprevencija je perspektivno područje istraživanja. Dotada, programi probira osiguravaju otkrivanje premalignih promjena i bolesti u ranoj fazi te pravovremeno liječenje.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 55 stranica, 4 grafičkih prikaza, 1 tablica i 69 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Incidencija kolorektalnog karcinoma, nasljedni sindromi, rizični čimbenici, prevencija

Mentor: **Dr. sc. Karmela Barišić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Karmela Barišić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Lidija Bach Rojceky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Željka Vanić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: lipanj 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Medical Biochemistry and Hematology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### **PUBLIC HEALTH ASPECT OF COLORECTAL CANCER WITH AN EMPHASIS ON THE INCIDENCE IN CERTAIN POPULATIONS, LIFE HABITS AND PREVENTION POSSIBILITIES**

**Martina Hanžek**

#### **SUMMARY**

Colorectal cancer (CRC) includes a heterogeneous group of diseases that affect colon and rectum. Most CRC are adenocarcinomas that arise from premalignant lesions, polyps. Factors contributing to the development of this type of malignancy include genetic and environmental factors. People with hereditary polyp syndrome or Lynch syndrome belong to a high-risk group of people for developing CRC. People with a family history of this disease or people suffering from inflammatory bowel disease are at high risk too. Most CRC are sporadic cases that occur in old age. CRC is a disease of modern age which means that it is largely conditioned by external factors and lifestyle. Eating habits, sedentary lifestyle, consumption of alcohol and tobacco products are considered as modifiable risk factors. Despite advances in the treatment of this disease, prevention methods have proven to be key strategies. Primary prevention includes healthy eating patterns, physical activity and chemoprevention. For primary prevention to succeed, it is necessary to develop state-level strategies that promote a healthy lifestyle. Chemoprevention is a promising area of research. Until then, screening programs ensure the detection of premalignant changes and disease at an early stage and timely treatment.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 55 pages, 4 figures, 1 tables and 69 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Colorectal cancer incidence, hereditary colorectal cancer syndromes, risk factors, prevention

Mentor: **Karmela Barišić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Karmela Barišić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Lidija Bach Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Željka Vanić, Ph.D.** *Full professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2022.