Razlika u vremenu do pojave recidiva ili presadnica kod bolesnika liječenih zbog kolorektalnog karcinoma ovisno o smještaju u lijevom ili desnom kolonu

Kotromanović, Darko

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:066182

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Darko Kotromanović

RAZLIKA U VREMENU DO POJAVE RECIDIVA ILI PRESADNICA KOD BOLESNIKA LIJEČENIH ZBOG KOLOREKTALNOG KARCINOMA OVISNO O SMJEŠTAJU U LIJEVOM ILI DESNOM KOLONU

Diplomski rad

Osijek, 2018.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Darko Kotromanović

RAZLIKA U VREMENU DO POJAVE RECIDIVA ILI PRESADNICA KOD BOLESNIKA LIJEČENIH ZBOG KOLOREKTALNOG KARCINOMA OVISNO O SMJEŠTAJU U LIJEVOM ILI DESNOM KOLONU

Diplomski rad

Osijek, 2018.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ilijan Tomaš, dr. med.

Rad ima 25 listova, 9 tablica i 1 sliku.

ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Ilijanu Tomašu, dr. med. koji je svojom stručnom pomoći, prijedlozima i savjetima značajno pridonio izradi ovog diplomskog rada, te djelatnicima Zavoda za onkologiju, osobito dr. sc. Josipi Flam dr. med.

Najveću zahvalu upućujem svojoj obitelji; svojoj sestri Sonji, majci Zdenki i ocu Željku, koji su bili uz mene tijekom svih godina ovog studija i koji su mi pružali neizmjernu podršku. Hvala i svim kolegama i ostalim prijateljima, posebno Tinu koji je bio uz mene tijekom studija, te pisanja ovog diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. Uvod 1

1. 1 Karcinom debelog crijeva 1

1. 2 Anatomija debelog crijeva 1

1. 3 Embriologija debelog crijeva 3

1. 4 Epidemiologija 3

1. 5 Etiopatogeneza i patogeneza 3

1. 6 Dijagnostika kolorektalnog karcinoma 4

2. Cilj 5

3. Materijali i metode 6

3. 1 Ustroj studije 6

3. 2 Ispitanici 6

3. 3 Metode 6

3. 4 Statističke metode 6

4. Rezultati 7

5. Rasprava 15

6. Zaključak 18

7. Sažetak 19

8. Summary 20

9. Literatura 21

10. Životopis 25

1. Uvod

1. 1 Karcinom debelog crijeva

Kolorektalni karcinom nalazi se na trećem mjestu po učestalosti među svim zloćudnim novotvorevinama u svijetu. Novije studije ukazuju na različitost ponašanja samog tumora s obzirom na položaj, tj. ljevostrano ili desnostrano. U ovom istraživanju željeli smo ispitati parametre samog karcinoma i njegovog ponašanja kod lijevog i desnog kolona, kao i ponašanje ljevostranih i desnostranih tumora kolona s obzirom na spolnu različitost, TNM karakteristike, vrijeme do pojavnosti presadnica ili recidiva, dobnu granicu te samo preživljavanje pacijenata.(1)

1. 2 Anatomija debelog crijeva

Debelo crijevo slijepo započinje od ilealnog ušća, a završava na analnom otvoru. Dijeli se na: slijepo crijevo, obodno crijevo, ravno crijevo i analni kanal. Unutar obodnog crijeva razlikuju se četiri dijela: uzlazni dio, poprečni dio, silazni dio i sigmoidni dio.

Slijepo crijevo smješteno je u desnoj bočnoj udubini i nastavlja se u uzlazni dio obodnog crijeva. Obodno crijevo započinje u ravnini gdje ileum ulazi u debelo crijevo i ide okomito prema gore u desnom lateralnom trbušnom području te u visini donje polovine desnog bubrega prelazi u zavoju u poprečni dio obodnog crijeva. Poprečni dio ide poprijeko do donjeg pola slezene, gdje u zavoju prelazi u silazni dio obodnog crijeva. Silazni dio usmjeren je približno okomito dolje kroz lijevo lateralno trbušno područje te se nastavlja na sigmoidni dio obodnog crijeva. Sigmoidni dio obodnog crijeva smješten je u lijevoj bočnoj udubini i u maloj zdjelici te u visini trećeg križnog kralješka prelazi u ravno crijevo.

Duljina je debelog crijeva oko 1,6 m.

Razlika građe debelog i tankog crijeva može se opaziti i makroskopski. U debelom crijevu nalaze se tri zadebljale vrpce uzdužnog mišićnog sloja, *taeniae coli*, vrećasta poprečna izbočenja između tenija, *haustrae coli*, te mali potrbušni zatoni ispunjeni masnim tkivom, *appendices omentales*. Uzdužni glatki mišići debelog crijeva nisu jednoliko raspoređeni po obodu nego oblikuju tri uzdužne vrpce, *taeniae coli.* Na slijepom crijevu, uzlaznom, poprečnom i silaznom dijelu obodnog crijeva razlikujemo tri tenije: mezokoličnu, omentalnu i

slobodnu. U gornjem dijelu rektuma postoje samo dvije tenije: prednja i stražnja, dok su u donjem dijelu rektuma i na crvuljku uzdužni mišići jednoliko raspoređeni.

Arterijska opskrba slijepog crijeva dolazi od ileokolične arterije, dok vensku krv odvodi *vena ileocolica*, koja se ulijeva u gornju mezenteričnu venu. Limfa slijepog crijeva odlazi u čvorove mezoapendiksa, a onda u ileokolične čvorove te njihove eferentne limfne žile odlaze u gornje mezenterične limfne žile. Inervacija dolazi od celijačnih i gornjih mezenteričnih ganglija.

Uzlazni dio obodnog crijeva arterijsku opskrbu dobiva od ileokolične i desne količne arterije, dok venska krv ide istoimenim venama koje se ulijevaju u mezenteričnu venu. Limfa ide u parakolične čvorove koji se ulijevaju u gornje mezenterične čvorove. S medijalne strane crijeva limfa odlazi u desne količne čvorove koji se ulijevaju isto u gornje mezenterične čvorove. Inervacija uzlaznog dijela dolazi od celijačnih i gornjih mezenteričnih ganglija.

Poprečno obodno crijevo arterijsku opskrbu dobiva od srednje količne arterije, grane gornje mezenterične arterije. Desni i lijevi zavoj opskrbljuju i druge količne arterije. Venska krv ide u gornju mezenteričnu venu, a limfa u čvorove oko srednje količne arterije koji se ulijevaju u gornje mezenterične čvorove. Inervacija dolazi od gornjeg mezenteričnog spleta.

Silazno obodno crijevo arterijsku opskrbu dobiva od lijeve količne arterije i gornje sigmoidne arterije. Venska krv odlazi u donju mezenteričnu venu, a limfa ide u donje mezenterične limfne čvorove. Inervacija dolazi od lumbalnog dijela simpatičkog lanca i gornjeg hipogastričnog spleta.

Sigmoidno obodno crijevo opskrbljuju dvije do tri sigmoidne arterije, ogranci donje crijevne arterije. Venska krv odlazi u donju mezenteričnu venu, dok limfa odlazi u srednje količne čvorove, a dalje u donje mezenterične čvorove. Inervacija dolazi od simpatičkog lanca, gornjeg hipogastričnog spleta i pelvičnih splanhničkih živaca.

Ravno crijevo dobiva arterijsku opskrbu od triju arterija: *a. rectalis superior*, *a. rectalis media* i *a. rectalis inferior*. Venska krv ide u gornje, donje i srednje rektalne vene, a limfa u pararektalne limfne čvorove koji se slijevaju u donje mezenterične čvorove. Inervacija dolazi iz srednjeg rektalnog spleta te pelvičnih splanhničnih živaca.

Analni kanal ima dvojaku arterijsku opskrbu od *a. rectalis superior*, ogranka donje mezenterične arterije i *a. rectalis inferior* ogranka unutarnje pudendalne arterije. Venska opskrba iznad nazubljene crte slijeva se u gornje rektalne vene, a ispod u donje rektalne vene.

Limfa iznad nazubljenje crte ide u unutarnje ilijačne čvorove, a ispod u površinske preponske čvorove. Inervacija iznad pektineatne crte dolazi od donjeg hipogastričnog spleta i pelvičnih splanhničnih živaca, a ispod pektineatne crte dolazi od donjih rektalnih živaca, ogranaka pudendalnog živca.(6)

1. 3 Embriologija debelog crijeva

Debelo crijevo razvija se iz primitivnog crijeva. Razvoj primitivnog crijeva i njegovih derivata iz didaktičkih se razloga dijeli u četiri odsječka: ždrijelno crijevo, prednje crijevo, srednje crijevo i stražnje crijevo. Debelo crijevo ima različit razvoj jer se razvija iz srednjeg i stražnjeg crijeva. Nakon završetka razvoja srednje crijevo počinje distalno od ušća žučnog kanala u dvanaesnik i završava na granici između proksimalnih 2/3 i distalne 1/3 poprečnog debelog crijeva, a cijelom njegovom dužinom opskrbljuje ga krvlju *a. mesenterica superior*. Od stražnjeg crijeva nastaje distalna trećina poprečnog debelog crijeva, silazno debelo crijevo, sigmoidno crijevo, rektum i gornji dio analnog kanala.(31)

1. 4 Epidemiologija

Jedan od najčešćih karcinoma u ljudi uopće, nalazi se na drugom mjestu karcinoma probavnog trakta, odmah iza karcinoma želuca. Učestalost raste usporedno s industrijskim razvojem pojedine zemlje. Najviše stope incidencije zabilježene su u Novom Zelandu, SAD-u, Kanadi i Velikoj Britaniji, dok su niske stope prisutne u afričkim zemljama, Aziji i u nekim dijelovima Južne Amerike. U Republici Hrvatskoj stope incidencije i mortaliteta slične su srednjim vrijednostima razvijenijeg dijela svijeta. 2012. godine incidencija kolorektalnog karcinoma u Hrvatskoj kod muškaraca iznosila je 44,2/100000 a kod žena 24,7/100000, a smrtnost kod muškaraca iznosila je 26,7/100000, a kod žena 24,7/100000. Kolorektalni karcinom zbraja se u deset vodećih uzroka smrti u Osječko-baranjskoj županiji, rangiran je 4. s oko 158 smrti u 2016. godini.(1,10,11)

1. 5 Etiopatogeneza i patogeneza

Uzrok samog kolorektalnog karcinoma kao i kod mnogih drugih malignih oboljenja nije točno poznat. Poznato je da određeni čimbenici mogu imati ogroman utjecaj na njegov razvoj.

Rizični čimbenici poput starije životne dobi, prehrane bogate mastima i siromašne vlaknima pridonose pojavi kolorektalnog karcinoma. Genetski čimbenici poput obiteljske polipoze debelog crijeva imaju isto veliku sklonost za razvoj kolorektalnog karcinoma. Hereditarna predispozicija, upalne bolesti crijeva, osobito ulcerozni kolitis te ljudi operirani od kolorektalnog karcinoma imaju znatno veći rizik razvoja karcinoma.(1,2)

Patološko-anatomski najčešće je riječ o adenokarcinomu, te je najčešće smješten u rektumu i sigmoidnom kolonu, oko 73 %, a rjeđi u uzlaznom, oko 14 % i poprečnom kolonu, oko 10 %. Po gradusu razlikujemo dobro diferencirani, umjereno diferencirani i slabo diferencirani tip. Za kliničke svrhe najveće značenje ima patohistološka klasifikacija, koju su 1930. uveli Dukes i Gordon-Watson.(1,2,7)

1. 6 Dijagnostika kolorektalnog karcinoma

Dijagnostika se postavlja na temelju kliničke slike i proktosigmoidoskopije i/ili totalne kolonoskopije. Moguće je učiniti i irigografiju s dvostrukim kontrastom. Ultrazvučni pregled i računalna tomografija drugih organa daju podatke o postojanju metastaza. Određivanje karcinoembrionalnog antigena u serumu i tkivu tumora ima ograničenu dijagnostičku vrijednost.

Za rano otkrivanje kolorektalnog karcinoma koristi se Hemoccult-test, koji sadrži impregniranu gvajakovu smolu na filtrirnom papiru. Pozitivna reakcija dobije se ako ima 10 ili više miligrama hemoglobina na 1 gram stolice.

Sama prognoza kolorektalnog karcinoma ovisi kada je tumor otkriven.

Bitni su prognostički čimbenici dubina infiltracije, prisutnost ili odsutnost metastaza u regionalnim limfnim čvorovima ili udaljenim organima.(1,2,7)

2. Cilj

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. ispitati različitost ponašanja tumora s obzirom na položaj
2. ispitati razliku u vremenu u pojavi recidiva ili presadnica s obzirom na položaj samog tumora
3. ispitati petogodišnje preživljavanje s obzirom na položaj tumora
4. ispitati različitost smještaja tumora s obzirom na spol
5. ispitati različitost smještaja tumora s obzirom na TNM karakteristike.

3. Materijali i metode

3. 1 Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao povijesno prospektivna studija.(32)

3. 2 Ispitanici

Studijom se analizirala sva dostupna medicinska dokumentacija pacijenata koji su liječeni od kolorektalnog karcinoma (C18, C19, C20) na Zavodu za onkologiju KBC-a Osijek od 1. 1. 2010 do 31. 12. 2012. godine.

3. 3 Metode

Podatci za analizu dobiveni su obradom medicinske dokumentacije Zavoda za onkologiju KBC-a Osijek, prije svega obradom povijesti bolesti, ambulantnih listova i otpusnih pisama. Analizirana će biti sljedeća obilježja: spolna različitost, TNM karakteristike, vrijeme do pojavnosti presadnica ili recidiva, dobna granica te samo preživljavanje pacijenata. Podatci o smrti pacijenata bit će preuzeti od nadležnog Matičnog ureda Republike Hrvatske.

3. 4 Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom.(33) Razlike numeričkih varijabli između skupina testirane su Mann – Whitneyjevim U testom. Kaplan – Meierovom krivuljom preživljavanja odredili smo petogodišnje preživljavanje prema lokalizaciji tumora kolona. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na Alpha = 0, 05 **(Y)**. Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc Statistical Software version 18. 2. 1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www. medcalc. org; 2018).

4. Rezultati

Istraživanje je provedeno na 272 bolesnika liječena od kolorektalnog karcinoma, od kojih je 160 (58,8 %) muškaraca i 112 (41,2 %) žena. Prema lokalizaciji, ljevostrani tumor kolona ima 211 (77,6 %) bolesnika, a desnostrani njih 61 (22,4 %) (Tablica 1.).

Tablica 1. Lokalizacija tumora kolona u odnosu na spol i dob bolesnika

	Broj (%) bolesnika u odnosu na lokalizaciju tumora kolona			P*
	Desnostrani	Ljevostrani	Ukupno	
Spol				
Muškarci	35 (57,4)	125 (59,2)	160 (58,8)	0,88
Žene	26 (42,6)	86 (40,8)	112 (41,2)	
Dob bolesnika				
do 50 godina	5 (8,2)	17 (8,1)	22 (8,1)	
51 – 60	7 (11,5)	57 (27)	64 (23,5)	
61 – 70	22 (36,1)	57 (27)	79 (29)	0,09
71 – 80	23 (37,7)	72 (34,1)	95 (34,9)	
81 i više godina	4 (6,6)	8 (3,8)	12 (4,4)	
Ukupno	61 (100)	211 (100)	272 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Središnja vrijednost dobi (medijan) je 67 godina (interkvartilnog raspona 58 do 74 godine) u rasponu 31 do 88 godina. Najviše bolesnika, njih 95 (34,9 %), staro je od 71 do 80 godina. Značajno su veći desnostrani tumori kolona, medijana 6 cm (interkvartilnog raspona 4,5 cm do 7 cm) u rasponu 2 cm do 13 cm (Mann – Whitneyjev U test, P = 0, 008), kao i broj pregledanih limfnih čvorova, medijana 16 (interkvartilnog raspona 10 do 22) (Mann –

Whitneyjev U test, P < 0, 001). Broj zauzetih limfnih čvorova ne razlikuje se značajno prema lokalizaciji tumora kolona (Tablica 2.).

Tablica 2. Dob bolesnika, veličina tumora te broj pregledanih i zauzetih limfnih čvorova

	Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na lokalizaciju tumora kolona			P*
	Desnostrani	Ljevostrani	Ukupno	
Dob bolesnika (godine)	70 (62,5 – 75)	66 (57 – 74)	67 (58 – 74)	0,17
Veličina tumora (cm)	6 (4,5 – 7)	5 (4 – 6)	5 (4 – 6, 5)	**0,008**
Broj pregledanih limfnih čvorova	16 (10 – 22)	10 (7 – 16)	10,5 (8 – 18)	**< 0,001**
Broj zauzetih limfnih čvorova	0 (0 – 4)	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0,31

*Mann – Whitneyjev U test

Najviše bolesnika, njih 214 (78,7 %), ima T3 stadij primarnog tumora, a kod 157 (57,7 %) regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni. Limfovaskularna invazija nije prisutna kod 221 (81,3 %) bolesnika. Nema značajnih razlika u odnosu na lokalizaciju tumora kolona (Tablica 3.).

Tablica 3. T i N stadij te limfovaskularna invazija u odnosu na lokalizaciju tumora kolona

	Broj (%) bolesnika u odnosu na lokalizaciju tumora kolona			P*
	Desnostrani	Ljevostrani	Ukupno	
Stadij primarnog tumora (T)				
T1	1 (1,6)	2 (0,9)	3 (1,1)	
T2	10 (16,4)	37 (17,5)	47 (17,3)	0,88
T3	49 (80,3)	165 (78,2)	214 (78,7)	

T4	1 (1,6)	7 (3,3)	8 (2,9)	
Regionalni limfni čvorovi (N)				
N0- regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni tumorom	34 (55,7)	123 (58,3)	157 (57,7)	
N1	10 (16,4)	53 (25,1)	63 (23,2)	0,11†
N2	17 (27,9)	35 (16,6)	52 (19,1)	
Limfovaskularna invazija				
Nije prisutna	52 (85,2)	169 (80,1)	221 (81,3)	0,46
Prisutna	9 (14,8)	42 (19,9)	51 (18,8)	
Ukupno	61 (100)	211 (100)	272 (100)	

*Fisherov egzaktni test; †χ^2 test

Presadnice postoje kod 27 (9,9 %) bolesnika, a najučestalija lokalizacija presadnice je u jetri, kod 18/26 bolesnika (Tablica 4.).

Tablica 4. Postojanje i lokalizacija presadnica u odnosu na lokalizaciju tumora kolona

	Broj (%) bolesnika u odnosu na lokalizaciju tumora kolona			P*
	Desnostrani	Ljevostrani	Ukupno	
Postojanje presadnica				
Da	7 (11,5)	20 (9,5)	27 (9,9)	0,63
Ne	54 (88,5)	191 (90,5)	245 (90,1)	
Ukupno	61 (100)	211 (100)	272 (100)	
Lokalizacija presadnica				

Jetra	5/7	13/19	18/26	
Pluća	0	2/19	2/26	
Peritoneus	0	1/19	1/26	0,92
Ostalo	1/7	2/19	3/26	
Jetra i pluća	1/7	1/19	2/26	
Ukupno	7/7	19/19	26/26	

*Fisherov egzaktni test

S obzirom na stadij tumora, najviše bolesnika, njih 114 (41,9 %), ima stadij II A, a III B njih 70 (25,7 %). Prema gradusu tumora 102 (37,5 %) ih je gradusa I, 132 (48,5 %) gradusa II, a gradusa III 38 (14 %) bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na lokalizaciju tumora kolona (Tablica 5.).

Adjuvantnu terapiju primilo je 189 (69,5 %) bolesnika. Od ukupno 152 (80,4 %) bolesnika koji su primili kemoterapiju, značajno je više ispitanika s desnostranim tumorom kolona, dok su ljevostrani značajnije primali radioterapiju ili kemoradioterapiju (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 6.).

Tablica 5. Stadij i gradus tumora u odnosu na lokalizaciju tumora kolona

	Broj (%) bolesnika u odnosu na lokalizaciju tumora kolona			P*
	Desnostrani	Ljevostrani	Ukupno	
Stadij tumora				
I	6 (9,8)	31 (14,7)	37 (13,6)	
IIA	28 (45,9)	86 (40,8)	114 (41,9)	
IIB	0	3 (1,4)	3 (1,1)	0,65
IIC	0	1 (0,5)	1 (0,4)	

IIIA	2 (3,3)	4 (1,9)	6 (2,2)	
IIIB	14 (23)	56 (26,5)	70 (25,7)	
IIIC	4 (6,6)	11 (5,2)	15 (5,5)	
IVA	6 (9,8)	19 (9)	25 (9,2)	
IVB	1 (1,6)	0	1 (0,4)	
Gradus				
I	25 (41)	77 (36,5)	102 (37,5)	
II	24 (39,3)	108 (51,2)	132 (48,5)	0,17†
III	12 (19,7)	26 (12,3)	38 (14)	
Ukupno	61 (100)	211 (100)	272 (100)	

*Fisherov egzaktni test; †χ^2 test

Tablica 6. Bolesnici prema adjuvantnoj terapiji i lokalizaciji tumora kolona

	Broj (%) bolesnika u odnosu na lokalizaciju tumora kolona			P*
	Desnostrani	Ljevostrani	Ukupno	
Adjuvantna terapija				
Da	44 (72,1)	145 (68,7)	189 (69,5)	0,64
Ne	17 (27,9)	66 (31,3)	83 (30,5)	
Vrsta adjuvantne terapije				
Kemoterapija	44 (100)	108 (74,5)	152 (80,4)	
Radioterapija	0	2 (1,4)	2 (1,1)	**< 0,001**
Kemoradioterapija	0	35 (24,1)	35 (18,5)	

Ukupno	44 (100)	145 (100)	189 (100)

*Fisherov egzaktni test

Medijan vremena do pojave metastaza iznosi 20 mjeseci (interkvartilnog raspona 8 do 29 mjeseci). Vrijeme je značajnije kraće kod desnostranih tumora kolona (Mann – Whitneyjev U test, P = 0, 007) (Tablica 7.).

Tablica 7. Vrijeme (mjeseci) do pojave metastaza u odnosu na lokalizaciju tumora kolona

	Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na lokalizaciju tumora kolona			P*
	Desnostrani	Ljevostrani	Ukupno	
Vrijeme do pojave metastaza (mjeseci)	8 (4 – 23)	20 (12 – 37)	20 (8 – 29)	**0,007**

*Mann –Whitneyjev U test

Recidiv ili metastaze imalo je 88 (32,4 %) bolesnika, koji su operirani kod 22 (34,9 %) bolesnika, a njih 45 (72,6 %) primalo je kemoterapiju (Tablica 8.).

Tablica 8. Pojavnost metastaza u odnosu na lokalizaciju tumora kolona

	Broj (%) bolesnika u odnosu na lokalizaciju tumora kolona			P*
	Desnostrani	Ljevostrani	Ukupno	
Recidiv ili metastaze				
Da	21 (34,4)	67 (31,8)	88 (32,4)	0,76
Ne	40 (65,6)	144 (68,2)	184 (67,6)	
Ukupno	61 (100)	211 (100)	272 (100)	
Operacija metastaza				

Da	4 (33,3)	18 (35,3)	22 (34,9)	> 0,99
Ne	8 (66,7)	33 (64,7)	41 (65,1)	
Ukupno	12 (100)	51 (100)	63 (100)	
Kemoterapija metastaza				
Da	9 (81,8)	36 (70,6)	45 (72,6)	0,71
Ne	2 (18,2)	15 (29,4)	17 (27,4)	
Ukupno	11 (100)	51 (100)	62 (100)	

*Fisherov egzaktni test

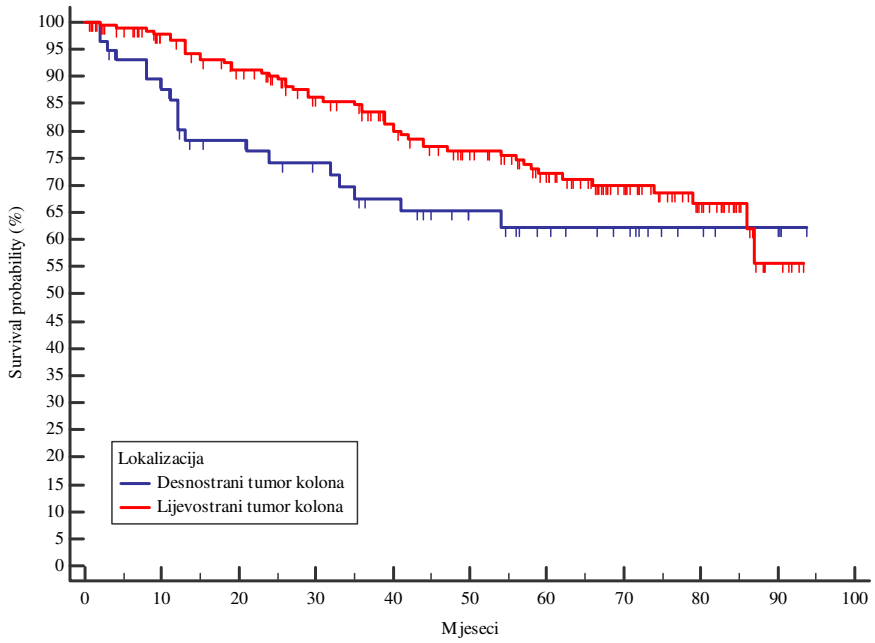
Pozitivan ishod liječenja imalo je 205 (75,4 %) bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na lokalizaciju tumora kolona (Tablica 9.).

Tablica 9. Bolesnici u odnosu na ishod liječenja i lokalizaciju tumora

	Broj (%) bolesnika u odnosu na lokalizaciju tumora kolona			P*
	Desnostrani	Ljevostrani	Ukupno	
Ishod				
Živ	42 (68,9)	163 (77,3)	205 (75,4)	0,18
Umro	19 (31,1)	48 (22,7)	67 (24,6)	
Ukupno	61 (100)	211 (100)	272 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Lokalizacija tumora ne pokazuje statistički značajan utjecaj na ukupno preživljenje (Mantel – Cox, P = 0,10). Kaplan – Meierovom analizom preživljenja promatranih bolesnika podijeljenih prema lokalizaciji, dobiveno je petogodišnje ukupno preživljenje od 72 % u odnosu na 62 % u korist bolesnika koji su imali ljevostrani tumor kolona (Slika 1.).



Slika 1. Kaplan-Meierov graf utjecaja lokalizacije tumora na ukupno preživljenje

5. Rasprava

Svrha ovog istraživanja bila je pokazati različitost ponašanja raznih parametara samog kolorektalnog karcinoma u odnosu na njegovu položaj. Kolorektalni karcinom ima različita kliničko-patološka obilježja s obzirom na položaj s desne ili lijeve strane. Pojedini autori govore o desnom i lijevom kolorektalnom karcinomu kao o različitom kliničkom entitetu. Današnji podatci o samoj prognozi desnog i lijevog kolorektalnog karcinoma konfliktni su, no ipak većina studija pokazuje slabiju prognozu kod pacijenata s desnim kolorektalnim karcinomom.

Ovo istraživanje provedeno je na 272 pacijenata liječenih na Zavodu za onkologiju, KBC-a Osijek od 2010. do 2012. godine, uključujući i 2012. godinu. Od 272 pacijenata, 160 su bili muškarci, a 112 žene, lijevi kolorektalni karcinom pokazao se učestalijim, nađen je kod 211 (77,6 %) pacijenata, za razliku od desnog, koji je nađen kod 61 (22,4 %) osobe.

Rezultati su pokazali da su: desni kolorektalni tumori u ovom istraživanju značajno veći u promjeru, da su pacijenti s desnostranim tumorima starije životne dobi te je uočen veći broj pregledanih limfnih čvorova iako se broj zauzetih tumorom nije razlikovao značajnije od ljevostranih.

Razlozi povećanog broja pregledanih limfnih čvorova bili su zbog obuhvaćenog prostora operativnog zahvata i razlike u imunološkom odgovoru i molekularnim značajkama između desnog i lijevog kolorektalnog karcinoma. Područje resekcije u desnoj hemikolektomiji šire je u usporedbi s lijevom hemikolektomijom ili prednjom resekcijom. Anatomski, moguće je da mezenterij desnostranog kolona sadrži kompleksniji limfatični sustav, što vodi do pojačanog odgovora imunosnog sustava te time povećanog broja uzetih limfnih čvorova tijekom resekcije.

Prema studiji Michael Mika, koja je uključivala 477 pacijenata, dobivena je slična korelacija s ovim istraživanjem. (3)

Mik je pokazao da je tumor veći u promjeru kod desnostranih i da su pacijenti stariji. Ta razlika u dobi i veličini usko je povezana s razlikom u kliničkim manifestacijama, gdje su desnostrani tumori klinički tiši i teži za dijagnosticirati od ljevostranih.

U ovom istraživanju stadij primarnog tumora (T) nije pokazao statistički značajnu razliku s obzirom na položaj tumora.

Zauzeće regionalnih limfnih čvorova u N1 stadiju ide u korist ljevostranih tumora, dok u N2 stadiju ide u korist desnostranih. Sama limfovaskularna invazija u ovom istraživanju nije pokazala značajnu razliku u odnosu na lokalizaciju samog tumora.

Za razliku od ovih rezultata, mnoge studije govore kako se desnostrani kolorektalni karcinomi češće nalaze u naprednijim stadijima, dok su ljevostrani kolorektalni karcinomi češće dijagnosticirani u ranijim stadijima, što je vjerojatno posljedica kliničke tišine desnostranih tumora.(3,4,8,9,12,)

Također je uočena i različitost u samoj diferencijaciji karcinoma (gradusu). Desnostrani kolorektalni karcinom pokazuje slabiju diferencijaciju s obzirom na ljevostrani, 19,7 % nasuprot 12,3 %. Taj rezultat poklapa se sa studijom Dae Ro Lima provedenoj u Južnoj Koreji, gdje se navodi da slabu diferencijaciju pokazuje 13,5 % pacijenata s desnim kolorektalnim karcinomom s obzirom na 4,3 % pacijenata s lijevim kolorektalnim karcinom. Sama različitost mogla bi proizaći iz različite embrionalne osnove razvitka ljevostranog i desnostranog kolona. (34)

Medijan vremena do pojave recidiva ili presadnica iznosi 20 mjeseci. Uočena je značajna razlika s obzirom na lijeve i desne kolorektalne karcinome. Desni imaju kraće vrijeme do pojave metastaza ili recidiva. Manje vrijeme do pojave recidiva ili presadnica kod desnih kolorektalnih karcinoma uočeno je i u mnogim drugim studijima.(3,4,8,9,12,19-24,28,30)

Pozitivan ishod liječenja pacijenata u ovom istraživanju imalo je 205 pacijenata, što čini 75,4 %, bez značajne razlike s obzirom na položaj kolorektalnog karcinoma.

Lokalizacija tumora ne pokazuje statistički značajan utjecaj na ukupno preživljenje (Mantel – Cox, P = 0,10).

Kaplan – Meierovom analizom preživljenja promatranih bolesnika podijeljenih prema lokalizaciji, dobiveno je da je petogodišnje ukupno preživljenje 72 % kod pacijenata s desnostranim kolorektalnim karcinomom u odnosu na 62 % kod pacijenata koji su imali lijevi kolorektalni karcinom.

Istraživanja su također ukazivala na to da je biologija bolesti različita između desnih i lijevih kolorektalnih karcinoma. Glebovljeva studija pokazuje da je mikrosatelitska nestabilnost češća u desnom kolorektalnom karcinomu, dok je kromosomska nestabilnost karakteristična za lijeve kolorektalne karcinome. Uz to, Glebov i suradnici uočili su da više od 1000 gena ima različitu ekspresiju u desnom i lijevom kolorektalnom karcinomu.(5,12-18,25-27,29)

Ova studija pokazuje da u pojedinim parametrima postoji značajna razlika između lijevog i desnog kolorektalnog karcinoma, što je bio i jedan od ciljeva. Jedan od tih parametara, gdje je uočljiva razlika jest veličina u promjeru tumora i dob pri kojoj se javlja sam kolorektalni karcinom te petogodišnje preživljavanje. Desni kolorektalni karcinom u ovoj studiji javio se u starijoj dobi, bio je veći u promjeru te je imao lošiju prognozu s obzirom na petogodišnje preživljenje i pojavu recidiva ili presadnica.

Iako je sama razlika u desnom i lijevom kolorektalnom karcinoma još uvijek gorljiva tema svjetskih stručnjaka, da se zaključiti da je pretpostavka točna, tj. da razlike postoje.

Stoga je potrebno nastaviti ispitivanje s prospektivnim studijima koje će dati bolje rezultate i jasniji pogled u budućnost te bolesti.

6. Zaključak

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti:

1. U istraživanju postoji različitost ponašanja kolorektalnog karcinoma s obzirom na sam položaj.
2. Postoji razlika u vremenu u pojavi presadnica ili recidiva s obzirom na položaj i to je vrijeme mnogo kraće za desne kolorektalne karcinome nego lijeve.
3. Postoji razlika u petogodišnjem preživljavanju s obzirom na položaj samog tumora, i to petogodišnje ukupno preživljenje od 72 % u odnosu na 62 % za bolesnike koji su imali lijevi kolorektalni karcinom.
4. Ne postoji statistički značajna razlika smještaja tumora s obzirom na spol.
5. Ne postoji statistički značajna razlika s obzirom na TNM karakteristike samog tumora.

7. Sažetak

Cilj Istraživanja: Utvrditi razliku u vremenu do pojave recidiva ili presadnica kod bolesnika liječenih zbog kolorektalnog karcinoma ovisno o smještaju u lijevom ili desnom kolonu u pacijenata liječenih na Zavodu za onkologiju, KBC-a Osijek od 2010. do 2012., uključujući i 2012.

Nacrt studije: Povijesno prospektivna studija

Materijal i metode: U istraživanje su uključeni ispitanici čiji su podatci uzeti iz arhive medicinske dokumentacije Zavoda za onkologiju KBC-a Osijek, podatci o smrti pacijenata preuzeti su od nadležnog Matičnog ureda Republike Hrvatske.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 272 pacijenta, od kojih je 160 (58,8 %) muškaraca i 112 (41,2 %) žena. Prema lokalizaciji, ljevostrani tumor kolona ima 211 (77,6 %) bolesnika, a desnostrani njih 61 (22,4 %). Središnja vrijednost dobi (medijan) je 67 godina. Značajno su veći u promjeru desni tumori kolona, medijana 6 cm, kao i broj pregledanih limfnih čvorova, medijana 16. Medijan vremena do pojave metastaza iznosi 20 mjeseci (interkvartilnog raspona 8 do 29 mjeseci). Vrijeme je značajnije kraće kod desnih tumora kolona. Pozitivan ishod liječenja imalo je 205 (75,4 %) bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na lokalizaciju tumora kolona. Kaplan – Meierovom analizom preživljenja promatranih bolesnika podijeljenih prema lokalizaciji, dobiveno je petogodišnje ukupno preživljenje 72 % u odnosu na 62 % kod bolesnika koji su imali lijevi kolorektalni tumor.

Zaključak: U ovom istraživanju potvrđeno je da postoji razlika u kolorektalnom karcinomu s obzirom na njegovu položaj. Pacijenti s desnim kolorektalnim karcinomom stariji su, kolorektalni karcinomi veći su u promjeru, vrijeme do pojave presadnica ili recidiva manje je te je petogodišnje preživljavanje manje.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom, onkologija, kolon

8. Summary

Objectives: The purpose of the study was to determine the difference in time until the appearance of relapse or metastases in patients treated for colorectal cancer, depending on the location of the tumor in the left or right colon at the Oncology Clinic of Clinical Medical Centre Osijek between 2010 and 2012, including 2012.

*Study design***:** historical prospective study

Material and methods: Study includes respondents whose data were taken from medical archive at the Oncology Clinic of Clinical Medical Centre Osijek. The data on patients' deaths were taken from the Registry Office of the Republic of Croatia.

Results: The study included 272 patients, 160 (58.8%) men and 112 (41.2%) women. According to the location, left sided colon tumor was discovered in 211 (77.6%) patients and right-sided in 61 (22.4%). The median age of patients was 67 years. Right-sided colon tumors are considerably larger with median diameter of 6 cm, as well as the number of lymph nodes, with median number of 16 cm. Median of time until the appearance of the metastases is 20 months (interquartile range is from 8 to 29 months); marked time being shorter in right-sided colon tumors. Positive outcome of the treatment was achieved in 205 (75.4%) patients, with no significant difference in comparison to the colon cancer localization. By using Kaplan-Meier analysis of patients' survival rates, a total 5- year survival rate of 72% was achieved in right-sided colon tumor in comparison to 62% in patients with the left-sided colon tumor.

Conclusion: This study confirms that there is a difference in colorectal cancer according to its location. Patients with right-sided colorectal cancer are older, the carcinoma is larger, the time until the appearance of a relapse or a metastases is shorter and 5-year survival rate is lower.

Key words: colorectal cancer, oncology, colon.

9. Literatura

1. Turić M. , Kolarić K. , Eljuga D. :Klinička onkologija, Nakladni zavod globus, Klinika za tumore, Hrvatska liga protiv raka, Zagreb 1996

2. Šamija M. , Krajina Z. , Purišić A. :Radioterapija, Nakladni zavod globus, Klinika za tumore, Hrvatska liga protiv raka, Zagreb 1996.

3. Mik M. , Berut M. , Dziki L. , Trzcinski R. , Dziki A. Right- and left-sided colon cancer – clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. Arch Med Sci. 2017 Feb 1; 13(1): 157–162.

4. Qin Q. , Yang L. , Sun Y. , Ying J. , Song Y. , Zhang Wen, Wang J. , Zhouc A. Comparison of 627 patients with right- and left-sided colon cancer in China: Differences in clinicopathology, recurrence, and survival. Chronic Dis Transl Med. 2017 Mar 25; 3(1): 51–59.

5. Glebov O. K. , Rodriguez L. M. , Nakahara K. Distinguishing right from left colon by the pattern of gene expression. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12:755–762

6. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.

7 . Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008

8. Gervaz P. , Bucher P. , Morel P. Two colons-two cancers: paradigm shift and clinical implications. J Surg Oncol. 2004;88:261–266.

9. Bauer K. M. , Hummon A. B. , Buechler S. Right-side and left-side colon cancer follow different pathways to relapse. Mol Carcinog. 2012;51:411–421

10. Kraljik N. , Vajak Ž. , Šipoš D. O UMRLIM OSOBAMA U OSJEČKO-BARANJSKOJ ŽUPANIJI U 2016. GODINI. Dostupno na adresi: http://www. zzjzosijek. hr/uploads/pdf/publikacije/o_umrlim_osobama_2016_obz. pdf datum pristupa stranici 01. 05. 2018

11. Šekerija M, Marković T. EPIDEMIOLOGY OF COLORECTAL CANCER IN CROATIA AND WORLDWIDE. Rad 522. Medical Sciences, 41(2015) : 89-95

12. Baek S. K Laterality: Right-Sided and Left-Sided Colon Cancer. Ann Coloproctol. 2017 Dec; 33(6): 205–206.

13. Pappas AV1, Lagoudianakis EE, Dallianoudis IG, Kotzadimitriou KT, Koronakis NE, Chrysikos ID, Koukoutsi ID, Markogiannakis HE, Antonakis PT, Manouras AJ. Differences in colorectal cancer patterns between right and left sided colorectal cancer lesions. J BUON. 2010 Jul-Sep;15(3):509-13.

14. Haggar F. A, Boushey R. P. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. Clin Colon Rectal Surg. 2009 Nov; 22(4): 191–197

15. Nozoe T. , Rikimaru T. , Mori E. , Okuyama T. , Takahashi I. Increase in both CEA and CA19-9 in sera is an independent prognostic indicator in colorectal carcinoma. J Surg Oncol. 2006;94:132–137

16. Tran B. , Kopetz S. , Tie J. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer. 2011;117:4623–4632.

17. Goel S. , Huang J. , Klampfer L. K-Ras, intestinal homeostasis and colon cancer. Curr Clin Pharmacol. 2015;10:73–81.

18. Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer – a systematic review. Dan Med J. 2012;59:A4444

19. Maruta M, Kotake K, Maeda K. Colorectal cancer in Japan. Rozhl Chir. 2007;86:618–21

20. Benedix F, Meyer F, Kube R, Gastinger I, Lippert H. Right- and left-sided colonic cancer – different tumour entities. Zentralbl Chir. 2010;135:312–7.

21. Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. Ann Intern Med. 1990;113:779–88

22. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, et al. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23:418–23

23. Jess P, Hansen IO, Gamborg M, Jess T, Danish Colorectal Cancer Group A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon cancer. BMJ Open. 2013;3:e002608. doi: 10. 1136/bmjopen-2013-002608.

24. Christodoulidis G, Spyridakis M, Symeonidis D, Kapatou K, Manolakis A, Tepetes K. Clinicopathological differences between right- and left-sided colonic tumors and impact upon survival. Tech Coloproctol. 2010;14:S45–7

25. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Rate and predictors of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in Manitoba: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2010;105:2588–96

26. Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer – a systematic review. Dan Med J. 2012;59:A4444

27. Nozoe T. , Rikimaru T. , Mori E. , Okuyama T. , Takahashi I. Increase in both CEA and CA19-9 in sera is an independent prognostic indicator in colorectal carcinoma. J Surg Oncol. 2006;94:132–137.

28. Meguid R. A. , Slidell M. B. , Wolfgang C. L. , Chang D. C. , Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers. Ann Surg Oncol. 2008;15:2388–2394.

29. Bauer K. M. , Hummon A. B. , Buechler S. Right-side and left-side colon cancer follow different pathways to relapse. Mol Carcinog. 2012;51:411–421

30. Obrand D. I. , Gordon P. H. Continued change in the distribution of colorectal carcinoma. Br J Surg. 1998;85:246–248

31. Sadler T. W. Langmanova medicinska embriologija, prijevod desetog izdanja, Školska knjiga, d. d. , Zagreb, 2008, za djelo prevedeno na hrvatski jezik

32. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.

33. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988

34. Lim D.R., Kuk J.K.,Kim.T,Shin E.J. Comparison of oncological outcomes of right-sided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resection.Which side is better outcome? Medicine (Baltimore). 2017 Oct; 96(42): e8241.

10. Životopis

Darko Kotromanović

Medicinski fakultet Osijek

J. Huttlera 4, 31000 Osijek

dkotromanovic@mefos. hr

Datum i mjesto rođenja:

15. 12. 1993. Banja Luka

Adresa:

Ulica Kardinala Alojzija Stepinca 23, 31000 Osijek

tel: +385995173545

kotromanovic93@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2000. – 2008. Osnovna škola Franje Krežme, Osijek

2008. – 2012. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

2012. – 2018. Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Studij medicine

OSOBNE VJEŠTINE :

Materinski jezik: hrvatski

Strani jezici: engleski

Godinama se aktivno bavim funkcionalnim treninzima.