

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

*dr Ivan Dimitrijević*

**PROCENA FAKTORA KOJI UTIČU NA  
ONKOLOŠKE REZULTATE LEČENJA  
BOLESNIKA OPERISANIH MULTIVISCERALNIM  
RESEKCIJAMA KOD LOKALNO  
UZNAPREDOVALOG KOLOREKTALNOG  
KARCINOMA**

*Doktorska teza*

*Beograd, 2018. godine*

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**FACULTY OF MEDICINE**

*dr Ivan Dimitrijević*

**ASSESSMENT OF FACTORS INFLUENCING  
ONCOLOGICAL RESULTS OF MULTIVISCERAL  
RESECTIONS FOR LOCALLY ADVANCED  
COLORECTAL CANCER**

*Doctoral Dissertation*

*Belgrade, 2018.*

**MENTOR: Prof. dr Zoran V. Krivokapć**, hirurg, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, dopisni član SANU

**ČLANOVI KOMISIJE:**

**Prof. dr Velimir Marković**, hirurg, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

**Prof. dr Radoje Čolović**, hirurg, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu u penziji, redovni član SANU

**Dr Marjan Micev**, viši naučni saradnik, Klinika za digestivnu hirurgiju - Prva hirurška klinika Klinikog centra Srbije

*Zahvaljujem se mentoru, Prof. dr Zoranu V. Krivokapiću na svesrdnoj pomoći i stručnim savetima*

*Zahvaljujem se Prof. dr Predragu Gavriloviću na iskrenoj pomoći u izradi disertacije.*

*Zahvaljujem se kolektivu Prve hirurške klinike, a posebno kolektivu III odeljenja na razmevanju i pomoći.*

*Svojoj porodici na inspiraciji i podršci*

Autor

## Apstrakt

**Uvod:** Kolorektalni karcinom još uvek predstavlja veliki zdravstveni problem sa oko 10% slučajeva kod kojih je tumor zahvatio okolne strukture/organe. Kompleksno lečenje ovih pacijenata je izazov, čak i u specijalizovanim centrima. Perioperativni morbiditet i mortalitet je visok, a onkološki ishod lečenja je često nepovoljan.

**Metode:** Ovo je retrospektivna studija pacijenata operisanih na III odeljenju, Prve hirurške klinike, Kliničkog centra Srbije. „en bloc“ multivisceralna resekcija zbog primarnog adenokarcinoma kolona i rektuma je učinjena kod svih pacijenata. Podaci su prikupljeni u prospektivno dizajniranoj bazi podataka. Postoperativno praćenje je iznosilo minimum 2 godine. Analiza je obuhvatala patohistološke, demografske i podatke postoperativnog praćenja. Preživljavanje i vreme do recidiva bolesti je procenjavano na osnovu Kaplan-Meier i long-rank testa.

**Rezultati:** 213 pacijenata je uključeno u studiju. Prosek godina iznosio je 59,9 ±12,0, a praćeni su prosečno 33,8 ±29 meseci. Histopatološki, tumorska infiltracija okolnih organa/strukture dokazana je u 126 pacijenta (59,2%). R0 resekcija je potvrđena u 173 pacijenta (82,1%). Ukupno petogodišnje preživljavanje je iznosilo 43,4%. Kod pacijenata sa karcinomom kolona preživljavanje je iznosilo 45,9%, a kod onih sa karcinomom rektuma 40,9%. Ukupno petogodišnje preživljavanje u N0 grupi bilo je 66,7%. N1 i N1 kategorija su se pokazale loš uticaj na petogodišnje preživljavanje (ukupno preživljavanje 31,3% i 15,9% respektivno). Petogodišnji lokalni recidiv u R0 grupi iznosio je 17,7%, a procenat udaljenih metastaza je bio 66,3%.

**Zaključak:** Multivisceralne resekcije su zahtevne procedure, zahtevaju visoko specijalizovan hirurški tim u ustanovi sa velikim brojem takvih slučajeva. Pacijentima najviše šanse za dobar ishod daje kvalitetna hirururgija. Međutim, neoadjuvantna i adjuvantna terapija su takođe od izuzetnog značaja.

**Ključne reči:** multivisceralne resekcije, kolorektalni karcinom, onkološki rezultati

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Hirurgija

## Abstract

**Introduction:** Colorectal cancer still presents a major health problem with around 10% of patients where tumor invades surrounding structures or organs. These patients usually are challenging to treat, even for experienced colorectal surgical team. The percentage of perioperative morbidity and mortality is high and oncological outcome is often unfavorable

**Methods:** This was retrospective analysis of patients operated on the Department for Colorectal Surgery of the First Surgical Clinic, Clinical Centre of Serbia, Belgrade. En bloc multivisceral resection for the primary adenocarcinoma of the colon and rectum was uniformly performed. Data were collected in prospectively designed database. Follow-up period was minimum 2 years. Patients were analysed in terms of pathohistological, demographical and follow-up data. Survival and time to recurrence were evaluated using Kaplan–Meier method and the log-rank test.

**Results:** 213 patients were included in the study The mean age was  $59,9 \pm 12,0$  years. Follow-up period was  $33,8 \pm 29$  months. Histopathology confirmed true tumor infiltration of the surrounding organ /structure in 126 patients (59,2%). The R0 resection was confirmed in 173 patients (81,2%). 5-year overall survival was 43,4%. 5-year survival for colon patients was 45,9% and in rectal cancer group 40,9%. In N0 group of patients, overall survival in 5-year period was 66,7%. N1 and N2 status proved adverse effect on survival (overall 5-year survival 31,3% and 15,9% respectively). 5-year local recurrence rate in R0 group of patients was 17,7% and the percentage of distant metastases in was 66,3%

**Conclusion:** Multivisceral resections are demanding procedures, requiring highly specialized surgical team and high volume hospital. High quality surgery offers the best chance for good outcome. Additionally, neoadjuvant and adjuvant treatment are of paramount importance.

**Key words:** multivisceral resection, colorectal cancer, oncological results

**Scientific field:** Medicine

**Speciality:** Surgery

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. ANATOMIJA.....	3
1.1.1. Anatomija rektuma i analnog kanala .....	3
1.1.2. Anatomija kolona .....	8
1.1.3. Anatomija mokraćne bešike.....	17
1.1.4. Anatomija unutrašnjih polnih organa kod muškarca .....	20
1.1.5. Anatomija unutrašnjih polnih organa kod žene .....	22
1.2. KOLOREKTALNI KARCINOM.....	27
1.2.1. Epidemiologija .....	27
1.2.2. Etiologija .....	28
1.2.3. Patologija .....	32
1.2.4. Dijagnostika .....	38
1.3. LEČENJE KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	40
1.3.1. Hirurško lečenje .....	40
1.3.2. Hemioterapija i radioterapija .....	43
1.4. HIRURŠKO LEČENJE LOKALNO UZNAPREDOVALOG KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	47
1.4.1. Tehnički aspekti totalne mezorektalne ekscizije rektuma.....	48
1.4.2. Tehnički aspekti totalne mezokolične ekscizije (CME).....	53
1.4.3. Karlične egzenteroze .....	57
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	63
3. MATERIJAL I METODE .....	65
3.1. Metode statističke obrade podataka .....	68
4. REZULTATI.....	70
4.1. Deskriptivna statistika .....	70
4.1.1. Opšte karakteristike pacijenata .....	70

4.1.2. Patohistološke karakteristike tumora .....	72
4.1.3. Karakteristike lečenja .....	76
4.2. Ukupno preživljavanje, preživljavanje bez znakova bolesti, lokalni recidiv i udaljene metastaze kod pacijenata nakon multivisceralnih resekcija zbog kolorektalnog karcinoma .....	83
4.3. Povezanost karakteristika pacijenata, oboljenja i lečenja sa ukupnim preživljavanjem, preživljavanjem bez znakova bolesti, lokalnim recidivom i udaljenim metastazama .....	89
4.3.1. Povezanost opštih karakteristika pacijenata sa OS, DFS, lokalnim recidivom i udaljenim metastazama.....	89
4.3.2. Povezanost karakteritika tumora sa OS, DFS, lokalnim recidivom i udaljenim metastazama.....	98
4.3.3 Povezanost karakteritika lečenja sa ukupnim preživljavanjem (OS), preživljavanjem bez znakova bolesti (DFS), lokalnim recidivom i udaljenim metastazama.....	130
5. DISKUSIJA.....	137
6. ZAKLJUČCI.....	152
7. LITERATURA:.....	154



## 1. UVOD

Kolorektalni karcinom predstavlja veliki zdravstveni problem, naročito u industrijski razvijenim zemljama. Treći je najčešći malignitet kod muškaraca (746000, 10.0% od broja svih maligniteta), a drugi kod žena (614000 slučajeva, 9.2% od ukupnog broja). Skoro 55% od ukupnog broja obolelih se nalazi upravo u industrijski razvijenim zemljama<sup>1</sup>. Karcinom debelog creva je najčešće lokalizovan na završnom delu, u pravom crevu odnosno rektumu, gde se nalazi u oko 20-30% slučajeva. Iako se ovo smatra samo drugom lokalizacijom karcinoma debelog creva, treba imati na umu da postoje podaci o tome da se karcinom rektuma razlikuje i po nekim drugim karakteristikama od neoplazmi ostatka debelog creva<sup>2</sup>.

Imajući u vidu broj obolelih, kolorektalni karcinom je veliki socijalni i ekonomski problem u prilog čega govori i činjenica da je generalno mortalitet od ove bolesti u opadanju, ali je više smrtnih slučajeva (52%) u ekonomski nerazvijenim zemljama<sup>1</sup>.

Uprkos dobrim rezultatima postignutim organizovanim programom ranog otkrivanja kolorektalnog karcinoma tj. otkrivanja tumora u ranom, asimptomatskom stadijumu, incidenca ove bolesti i dalje zabrinjava, a veliki kod velikog broja pacijenata, u trenutku otkrivanja, već postoje izraženi simptomi.

O ovom stadijumu bolesti, više od 50% tumora probija zid creva, metastazira u regionalne limfne žlezde ili infiltrirše okolne organe<sup>3,4</sup>. Karcinom kolona i rektuma sa infiltracijom okolnih organa se otkriva u 5-17% bolesnika<sup>5</sup>. Invazija okolnih organa se najčešća javlja kod karcinoma rektuma i sigmoidnog kolona i to u 66 do 89% slučajeva svih lokalno odmaklih kolorektalnih karcinoma<sup>6-9</sup>.

U ovom stadijumu bolesti izlečenje je još uvek moguće. Najbolju šansu za ovakav ishod lečenja i dalje pruža prvenstveno dobra hirurgija. Ona podrazumeva detaljnu preoperativnu i intraoperativnu dijanostiku potencijalnih distalnih metastaza, široku radikalnu anatomsku resekciju uz odgovarajuću limfadenektomiju i minimalno manipulisanje tumorom.

Ove opsežne, komplikovane procedure se najčešće nazivaju multivisceralne resekcije (MVR) treba sprovoditi kad god to nije kontraindikovano, jer daju

petogodišnje preživljavanje od 40-50%, i prihvatljiv morbiditet i mortalitet, u poređenju sa standardnim resekcijama<sup>3</sup>.

Ukoliko resekcija nije radikalna, ostali modaliteti lečenja (hemio i radioterapija) ne mogu da postignu očekivani rezultat. U takvim slučajevima, lokalni recidiv je izvestan, a ponovne operacije su često neuspešne ili nemoguće. Ukratko, smisao MVR jeste izbegavanje lokalnog recidiva uznapredovalog kolorektalnog karcinoma, a samim tim i poboljšanje onkološkog ishoda lečenja ove bolesti.

## 1.1. ANATOMIJA

### 1.1.1. Anatomija rektuma i analnog kanala

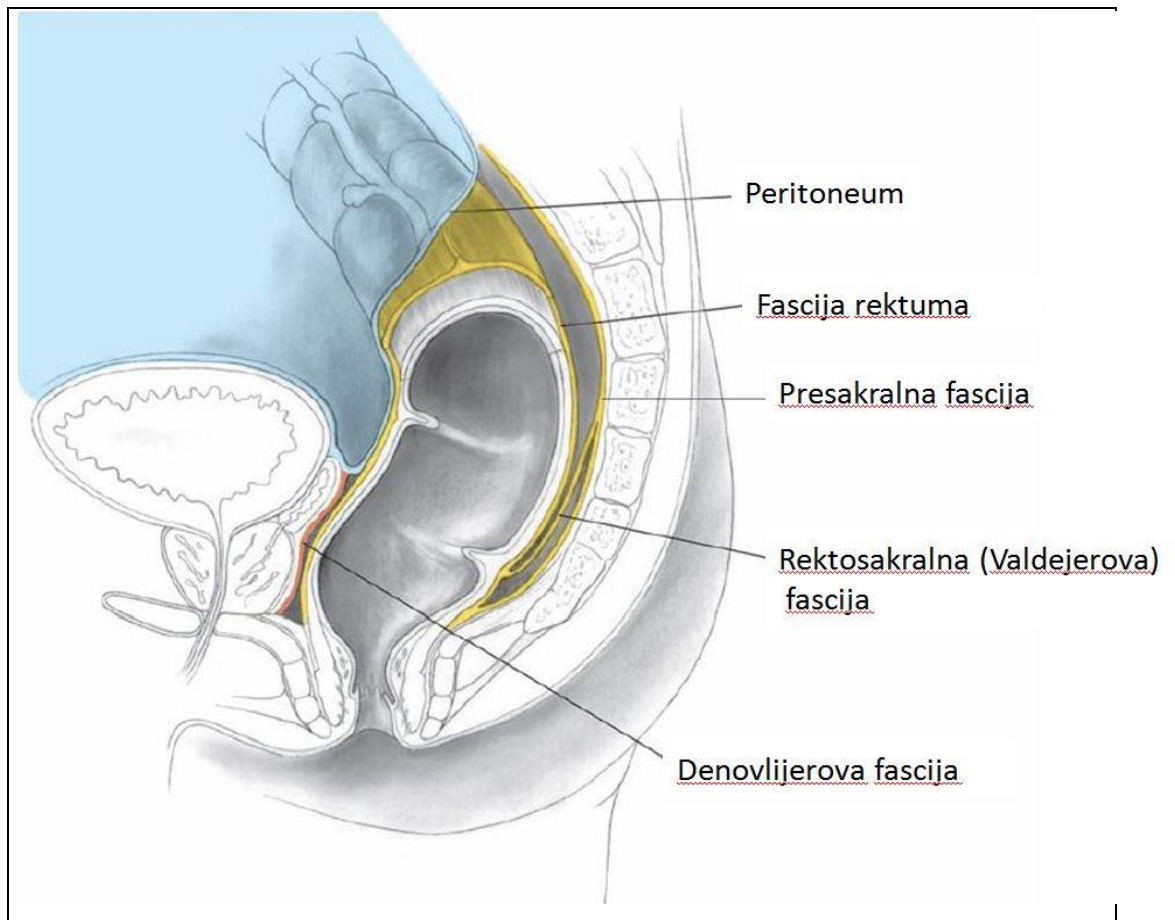
Prva saznanja o anatomiji rektuma i analnog kanala potiču od Andreasa Vesaliusa<sup>10</sup> koji je još 1543 godine vršio anatomske disekcije male karlice. Iako se savremeno shvatanje anatomije i fiziologije rektuma, anusa i karličnog poda uglavnom bazira na radovima autora iz devetnaestog i početka dvadesetog veka, zahvaljujući kompleksnoj građi i funkciji i intenzivnom istraživanju došlo se do novih saznanja koja su direktno uticala na hirurgiju ove regije.

Završni deo debelog creva, rektum ili pravo crevo po klasičnom shvatanju anatora počinje na rektosigmoidnom prelazu u visini trećeg sakralnog pršljena. Hirurzi pak smatraju da rektum nastaje u visini promontorijuma. Na tom mestu se mezenterijum sigmoidnog kolona završava, nestaju masni privesci kolona (appendices epiploicae) a tenije kolona se šire i formiraju spoljašnji, longitudinalni sloj mišića rektuma. Dužina rektuma je 12-15 cm. Iako reč *rectus* znači prav, rektum nije pravo crevo. U sagitalnoj ravni gradi luk konkavan ka napred prilagođavajući se i ispunjavajući sakrokokcigealno udubljenje, da bi pri prolasku kroz karlični pod formirao anorektalni ugao konkavan pozadi. U frontalnoj ravni gradi tri krivine od kojih su gornja i donja konveksne u desno a srednja u levo. U lumenu rektuma ovim krivinama odgovaraju valvule rektuma tzv. Hustonovi nabori koje formiraju cirkularni mišićni sloj i sluzokoža. Sluzokoža nije čvrsto vezana za mišićni sloj te se nabori gube prilikom distenzije rektuma. Gornja valvula se nalazi na oko 15 cm od analnog otvora, srednja u visini najniže tačke peritonealne duplje, a donja na oko 3 cm iznad zupčaste linije. Srednja Hustonova valvula je najrazvijenija te se smatra da ona u funkcionalnom pogledu deli rektum na gornji deo koji služi kao rezervoar za feces i donji deo u kome ima fecesa samo za vreme defekacije.

U gornjoj trećini, rektum je napred i sa strane prekriven peritonealnim listom, u srednjoj trećini je prekriven samo sa prednje strane dok je donja trećina ekstraperitonealna. Sakralna i kokcigealna kost su prekrivene Valdejerovom fascijom, jakom fascijom koja je deo parijetalne pelvične fascije i koja pokriva presakralne krvne sudove. Rektosakralna fascija je deo Valdejerove fascije koja se pruža od periosta četvrtog sakralnog pršljena do zadnjeg zida rektuma, Slika 1. U Valdejerovoj fasciji se nalaze vlakna sakralnih splahnhičnih nerava nastalih direktno iz sakralnog simpatičkog gangliona a mogu se naći i grane lateralnih i medijalnih sakralnih krvnih sudova.<sup>11, 12</sup> Prostor ispod rektosakralne fascije je supralevatorni ili retrorektalni prostor. Prednji zid ekstraperitonealnog dela rektuma pokriva visceralna pelvična fascija odnosno *fascia propria*. Ispred ove fascije se nalazi Denovilierova fascija koja predstavlja kondenzovano vezivno tkivo koje odvaja rektum od semenih kesica i prostate odnosno vagine u žena<sup>13</sup>. Ona se sastoji od kolagenih vlakana, glatkih mišićnih vlakana i elastičnih vlakana koja su gusto isprepletana. **Slika 1.**

Ekstraperitonealni deo rektuma je u distalnom delu fiksiran za pelvični zid lateralnim ligamentom odnosno pelvičnim pleksusom, vezivnim tkivom i srednjom rektalnom arterijom (ukoliko postoji). Smatra se da je lateralni ligament produžetak mezorektuma ka endopelvičnoj fasciji i sastoji se od vezivnog tkiva, nervnih i vaskularnih struktura koje nemaju hirurški značaj<sup>14</sup>. Masno tkivo lateralnih ligamenata je u direktnoj vezi sa masnim tkivom mezorektuma.

U proksimalnom delu, rektum je istog dijametra kao i sigmoidni kolon ali se u ekstraperitonealnom delu širi u ampulu rektuma koja leži iznad anokokcigealnog ligamenta i mišića podizača anusa.



Slika 1. Anatomija rektuma Iz: Wolf B. *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery*

Distalno od anorektalnog prelaza počinje analni kanal (hirurški). Hirurški analni kanal se po definiciji razlikuje od anatomskog. Anatomski (embriološki) analni kanal je dužine oko 2 cm i pruža se od anokutane linije (analne ivice) do zupčaste linije.

Spoj rektuma i analnog kanala se nalazi u nivou pelvične muskulature gde omča puborektalnog mišića povlačeći rektum napred gradi anorektalni ugao od oko 80-100° otvoren pozadi. Zid analnog kanala čine unutrašnji, spoljašnji analni sfinkter i deo mišića podizača anusa (m. levator ani).

Unutrašnji analni sfinkter (m. sphincter ani internus) predstavlja završni segment cirkularne muskulature creva. Inervisan je od strane autonomnog nervnog sistema.

Spoljašnji analni sfinkter (m. sphincter ani externus) ima kompleksnu građu. Po Milligan Morgan-ovom konceptu, spoljašnji analni sfinkter čini poprečno prugasta muskulatura koja je grupisana u tri dela; potkožni, površni i duboki<sup>15</sup>.

Analna koža počinje od analne ivice koja predstavlja granicu kože koja je obrasla dlačicama i kože bez dlačica i mogućnosti keratinizacije. Na 2 cm iznad analne ivice se nalazi zupčasta linija (pektinealna linija) koja predstavlja granicu spoljašnjeg endoderma embrionske zadnje strane creva i ektoderma analne duplje. Iznad zupčaste linije je tranzitorna zona koja sadrži elemente obe vrste epitela.

### **Vaskularizacija rektuma**

Gornja rektalna arterija predstavlja nastavak donje mezenterične arterije i formira tri grane (dve desne i jednu levu) koje se spuštaju od rektuma u analni kanal. Analni kanal se, takođe, snabdeva krvlju od unutrašnjih ilijačnih (hipogastričnih) arterija. Srednje rektalne arterije su grane hipogastrične arterije, ulaze u rektum iznad levatora anusa, dok donje rektalne arterije, grane pudendalnih arterija, prolaze kroz ishiorektalnu jamu. Srednje rektalne arterije prolaze kroz lateralne ligamente rektuma ali je ranije njihov hirurški značaj bio precenjen. Naime, srednje rektalne arterije većeg kalibra (1-2 mm), su prisutne obostrano u samo 4,8% slučajeva (sa desne strane u 4,8% a sa leve strane u 2,4% slučajeva)<sup>16, 17</sup>. Navodi da se srednje rektalne arterije mogu naći u svega 22% kadavera. Između tri rektalne arterije postoje slabe anastomoze. U vaskularizaciji rektuma učestvuju i srednja sakralna arterija koja predstavlja posebnu granu aorte.

Venska krv iz rektuma se drenira u dva različita venska sistema. Gornja rektalna vena odvodi krv naviše u portalni sistem, dok srednja i donja rektalna vena odvede krv lateralno u sistemski venski krvotok.

Limfna drenaža rektuma se odvija limfnim sudovima koji prate arterije. Najveći deo limfe, (oko 90 %), se drenira ushodnim putevima ka limfnim čvorovima duž donje mezenterične arterije. Limfa iz srednje trećine rektuma uglavnom prati puteve duž srednje rektalne arterije i usmerena je ka ilijačnim limfnim čvorovima.

Limfa iz donje trećine rektuma, analnog kanala i perianalne kože putevima duž donje rektalne arterije otiče ka ilijačnim, ali i ka površnim i dubokim preponskim limfnim čvorovima. Limfa distalnih delova rektuma se drenira i put napred preko rektovaginalnog septuma kod žena, odnosno Denovillierove fascije kod muškaraca.

### **Inervacija rektuma**

Živci koji inervišu rektum dolaze do zida creva prateći vaskularne peteljke<sup>18</sup>, Gornji deo rektuma dobija inervaciju iz *plexus coeliacus*-a, preko *plexus mesentericus inferior*-a i *plexus rectalis superior*-a. Donje partije rektuma inervišu p+arni *plexus rectalis medius* i *plexus rectalis inferior*, grupe odvodnih spletova iz *plexus pelvinus*-a. Ovi nervni spletovi inervišu rektum (do nivoa zupčaste linije) i sadrže sledeće komponente:

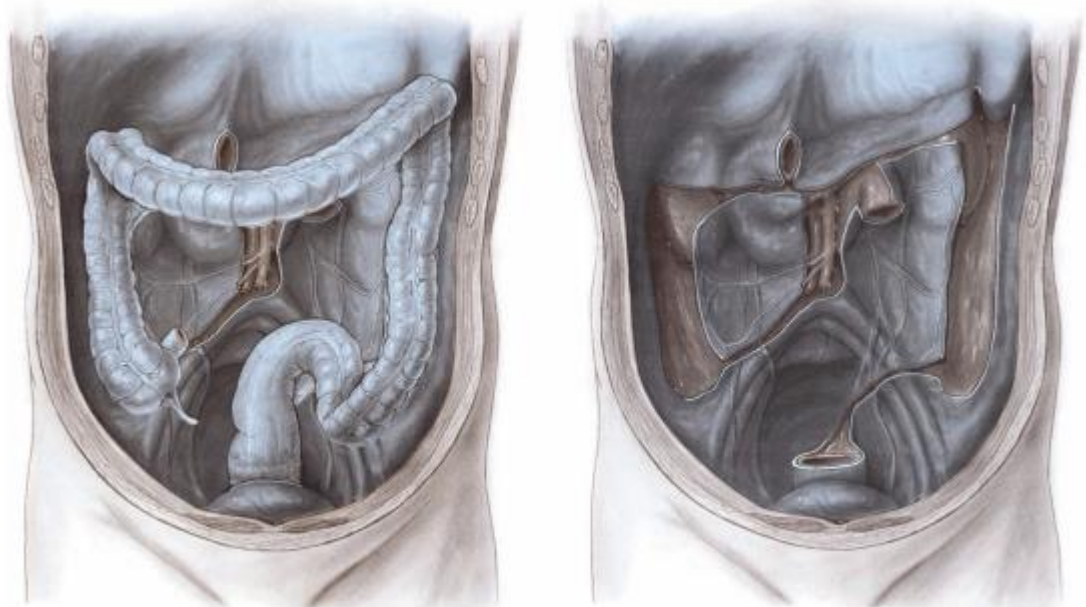
Simpatičku inervaciju (iz centara simpatikusa u kičmenoj moždini od T12-L2 segmenta) obezbeđuju *nn. splanchnici lumbales et sacrales*. Postganglijska simpatička vlakna su delom vazomotorna, a druga inervišu glatku muskulaturu.

Parasimpatičku inervaciju obezbeđuju *nn. splanchnici pelvici* (iz centara parasimpatikusa u kičmenoj moždini od S2-S4 segmenta) koji odlaze u desni i levi *pl. hypogastricus inferior* s. *plexus pelvicus*. Odatle, postganglijska parasimpatička vlakna, prateći krvne sudove, dospevaju u muskulaturu rektuma.

### 1.1.2. Anatomija kolona

Embriološki, kolon je kao organ deljiv na dve celine. Desni kolon i transverzum embrionalno potiču od srednjeg creva i vaskularizovani su od strane gornje mezenterične arterije, dok su distalni delovi kolona embrionalnog porekla zadnjeg creva i sledstveno tome su vaskularizovani od strane donje mezenterične arterije.

Početak debelog creva je smešten u donje desnom kvadrantu abdomena, slepo je zatvoren, a naziva se cekum. Završni deo ileuma se uliva u cekum na posteromedijalnom delu njegovog zida i kreira strukturu poznatu kao Bauchinijeva valvula. Prvi put je opisana od strane švajcarskog botaničara Gasparda Bauchin-a 1588 godine. Od pomenute tačke kolon se pruža naviše i delove, na osnovu položaja koji zauzimaju, nazivamo: ascendentni kolon, hepatična fleksura, transverzalni kolon, descendentni kolon, sigmoidni kolon i na kraju rektum ili pravo crevo. Kolon je aproksimativno dug oko 150cm, a dijametar se postepeno sužava počevši od cekuma ka završnom delu tj. rektosigmoidnom spoju, gde se ponovo širi ka ampuli rektuma<sup>19</sup>. **Slika 2.**



**Slika 2. Topografski izgled kolona i odnos prema peritoneumu i okolnim organima. Preuzeto iz reference<sup>19</sup>**

Kolon se izgledom lako razlikuje od tankog creva. Karakteristike izgleda su haustre i tri tenije. *Appendices epiploicae* su još jedna karakteristika kolona, a nalaze



se na njegovoj antimezenteričnoj strani. Tenije su longitudinalne mišićne trake sa zajedničkim poreklom u bazi apendiksa, a završavaju se formirajući uniforman omotač u regiji rektuma. Ovo je samo makrosopski utisak, obzirom da je u studijama dokazano da uniforman mišićni omotač postoji duž čitavog kolona, ali je deblji u regiji tenija<sup>20</sup>. Nazivi tenija odgovaraju njihovom odnosu prema transverzalnom kolonu: *taenia mesocolica*, *taenia libera* i *taenia omentalis*. Procenjeno je da su tenije za šestinu kraće od čitave dužine kolona, čime se objašnjava naboran izgled debelog creva.

Prelaz između sigme i rektuma je postepen, karakterisan postepenim proširivanjem tenija i formiranjem kontinualnog longitudinalnog mišićnog sloja, koji je nešto deblji napred i pozadi u odnosu na strane.

Teško je da se precizno topografski opiše kolon, obzirom da njegov položaj u abdominalnoj duplji znatno varira, te opisi odnosa debelog creva i drugih organa/strukture mogu da posluže samo za grubu orijentaciju<sup>19</sup>.

Apendiks se uliva u cekum na njegovom dnu, a od Bauchinijeve valvule kolon se pruža put naviše, ispred m. quadratus lumborum i m. transversus abdominis, do nivoa donjeg pola desnog bubrega. U opisanoj regiji, prednja i obe lateralne strane su položene intraperitonealno. Iznad kolona u regiji fleksure se nalazi donja strana jetre, lateralno od žučne kese. Upravo ovde kolon pravi pomenutu hepaticnu fleksuru svojim skretanjem i pružanjem put medijalno. Povremeno je, u regiji ascendentnog kolona, moguće primetiti fragilna vlakna u formi priraslica između taeniae liberae coli i peritoneuma desne polovine trbušnog zida. Ova struktura se naziva Džeksonova membrana.

Transverzalni kolon je najduži segment (40-50cm) kolona, a pruža se između hepaticne i lijenalne fleksure. Obično je veoma mobilan i u nekim slučajevima može da se nađe u maloj karlici. Transverzum je intraperitonealni organ, a peritoneum počinje od korena mezokolona koji se nalazi ispred desnog bubrega, D2 duodenuma, pankreasa i levog bubrega. Mezo transveralnog kolona sadrži srednju količnu arteriju, grane desne i leve količne arterije i odgovarajuće vene, limfatike i autonomne nervne strukture. Odnos kolona i njegovog mezoa sa posteriornim strukturama je od velike važnosti prilikom mobilizacije u toku operacije i mogućnosti povrede ovih struktura. U gornje-levom kvadrantu

abdomena kolon je u odnosu sa dijafragmom, u nivou X i XI rebra, a veza između ove dve strukture se zove frenokolični ligament. Distalni deo transverzuma je položen ispred početnog dela descendentnog kolona. Želudac je položen odmah iznad slezine, u levo. Omentum majus se pruža put naniže, polazeći od velike krivine želuca, ispred transverzuma, na čijoj prednjoj strani se pri uzlasku i zadržava. Lijenalna fleksura se obično opisuje kao krivina oštrog ugla, položena je visoko u gornjem levom kvadrantu abdomena i obično je teže pristupačna tokom operativnih zahvata. Leži ispred prednje strane levog bubrega, uglavnom na samoj sredini.

Descendentni kolon polazi put naniže, iza samog trbušnog zida, a ispred lateralne ivice levog bubrega i u svom toku potom skreće put medijalno i dalje ide ka naniže između m. psoasa i m. quadratus lumborum, sve do spoja sa sigmoidnim kolonom, na ulazu u malu karlicu. Descendentni kolon je okvirno dug oko 30cm. Anteriorna i obe lateralne strane su položene intraperitonealno. Distalni deo ovog dela kolona je obično povezan priraslicama za peritoneum zadnjeg dela trbušnog zida, što je od značaja prilikom mobilizacije.

Sigmoidni kolon se nastavlja na descendens, od ulaza u malu karlicu sve do sakralnog promontorijuma gde počinje rektum ili pravo crevo. Dužina sigmoidnog kolona je veoma promenljiva i može iznositi od 15 do 50 cm. Pored dužine i položaj ovog dela kolona je sklon velikim individualnim varijacijama. Nekada ima relativno ispravan put naniže, ali su moguća i jako velika skretanja levo desno, a u nekim slučajevima i put naviše. Sigmoidni kolon ima veoma dugačak mezo i obično je veoma mobilan. Na ovom delu kolona su obično prisutne brojne appendices epiploicae. Koren mezosigme se pruža od ilijačne jame, duž linje koja označava ulazak u malu karlicu, preko sakroilijačnog zgloba do drugog ili trećeg sakralnog ligamenta i tako formira obrnuto slovo V. Unutar mezosigme se nalaze sigmoidne i gornja rektalna arterija sa pratećim venama, limfaticima i autonomnim nervima. U vrhu opisanog slova V je špag, nazvan intersigmoidna jama, što je dobar orijentir u toku operacija obzirom da se ispod ove strukture nalazi levi ureter. Medijalni krak korena mezoa prelazi preko levog uretera i ilijačnih krvnih sudova, što je takođe od važnosti prilikom mobilizacije ovog dela kolona. Lateralni krak se pruža put naniže i u odnosu je sa sakrumom, vijugama tankog creva, mokraćnom bešikom, uterusom i levim adneksama.

Peritoneum, kako je već napomenuto, delimično ili potpuno prekriva kolon. Antimezenterična strana terminalnog ileuma može da bude povezana sa parijetalnim peritoneumom membranom (Lane-ova membrana) <sup>19</sup>. Cekum je obično u potpunosti obavijen peritoneumom, ascendens je zadnjim zidom pripojen za retroperitoneum, dok su ostale tri strane intraperitonealne. Transverzum je poput cekuma kompletno položen intraperitonealno. Koren njegovog mezoa se pruža duž donje ivice pankreasa. Veliki omentum je pripojen za transverzum duž tenije, anterosuperiorno. Prilikom mobilizacije se vrši pristup upravo na ovom mestu. Burza omentalis je obično obliterated kaudalno od transverzalnog kolona i prema desnoj strani, te pristup ovoj strukturi treba da se vrši u predelu leve polovine transverzuma. Vaskularizacija velikog omentuma je od velikog značaja, obzirom da često služi za formiranje režnjeva koji se transponiraju u druge delove abdomena ili male karlice. Ustanovljeno je da je transpozicija omentalnih flapova uslovljena jednom od tri varijacije arterija koje ga ishranjuju<sup>21</sup>. Prva: u 56% slučajeva postoje jedna desna, jedna (ili dve) srednje i jedna leva omentalna arterija; druga: u 26% slučajeva srednja omentalna arterija je odsutna i treća: u preostalih 18% gastroepiploična arterija se nastavlja kao leva omentalna arterija, sa varijabilnim manjim spajanjima sa srednjom ili desnom omentalnom arterijom. U prvom koraku formiranja omentalnog režnja, on se odvaja od transverzalnog kolona na mestu pripoja. Drugi korak je ključan i podrazumeva formiranje segmenta dovoljne dužine, dok treći korak čini plasiranje formiranog režnja na željeno mesto. Leva fleksura kolona je povezana sa donjom stranom dijafragme preko frenokoličnog ligamenta, na kom je u stvari položena slezina. Descendentni kolon je slično ascendensu prekriven peritoneumom sa sve tri strane, osim posterioarne.

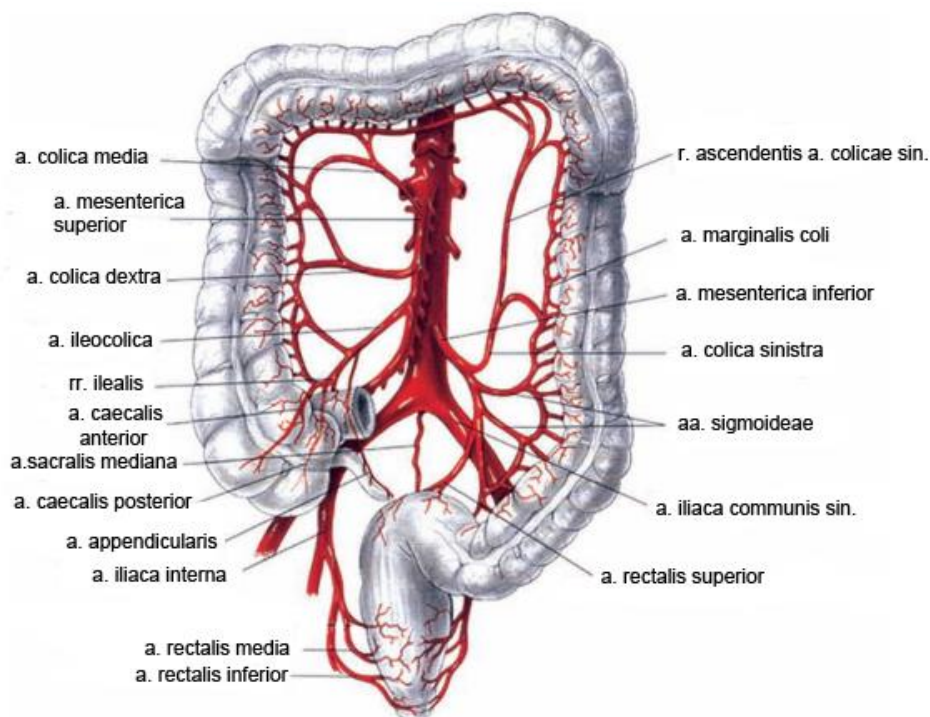
Sigmoidni kolon počinje okvirno na ulasku u malu karlicu i kompletno je intraperitonealan. Lateralna strana mezoa sigme je spleljena za parijetalni peritoneum levog lateralnog trbušnog zida, i formira Toldt-ovu belu liniju, izuzetno važan orijentir pri početku mobilizacije levog kolona. Anatomske varijacije sigmoidnog kolona su izražene i česte.

## Ileocekalna valvula

Ileocekalnu valvulu pod zadatim uglom drže dve strukture gornji i donji ileocekalni ligament. Kumar i Filips su utvrdili da ove strukture imaju važnu ulogu u održavanju kompetentnosti Bauchinijeve valvule, tj. sprečavanju refluksa sadržaja u ileum<sup>22</sup>. Eksperimentalno se pokazalo da je retrogradni tok sadržaja u ovoj regiji postojao samo posle presecanja dva pomenuta ligamenta, te je zaključak, da je ključ u sprečavanju refluksa kroz valvulu održavanje anatomskeg ugla između ileuma i kolona.

## Arterijska vaskularizacija

Zbog velikih varijacija u rasporedu krvnih sudova opis vaskularizacije treba uvek da se okvirno shvati. Dati opis više služi kao dobra osnova za razmatranje mogućih anatomske varijacija. Generalno govoreći, desni kolon je vaskularizovan od strane grana gornje mezenterične arterije, dok je leva strana vaskularizovana granama donje mezenterične arterije **Slika 3**.



**Slika 3. Arterijska vaskularizacija kolona i rektuma. (Preuzeto iz Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus Third Edition Ed. Philip H. Gordon)**

### Ileokolična arterija (a. ileocolica)

Ovo je završna grana gornje mezenterične arterije, prolazi dijagonalno kroz mezenterijum, a pruža se do ileocekalne regije. Ovo je uvek prisutan krvni sud i po pravilu ima dve glavne grane. Ushodna grana se spaja sa descendentnom granom desne količne arterije, a silazna grana se spaja sa granama ilealne arterije. Druge grane od značaja su anteriorna i posteriorna cekalna grana (aa. caecalis anterior et posterior) ako i grane za apendiks (r. appendicularis).

### Desna količna arterija (a. colica dextra)

Postoje velike interpersonalne varijacije mesta odvajanja desne količne arterije. Ona može da se odvaja od gornje mezenterične arterije, srednje količne ili ileokolične arterije.

### Srednja količna arterija (a. colica dextra)

Srednja količna arterija se odvaja od gornje mezenterične arterije iza pankreasa ili u visini njegove donje ivice. Često ima zajedničko stablo sa desnom količnom arterijom. Pruža se prema hepatičnoj fleksuri kolona i na varijabilnom odstojanju od njega se deli na dve grane, levu i desnu, koje se anastomoziraju sa granama desne i leve količne arterije. Iako je Griffiths<sup>23</sup> koristeći kadaverične disekcije i arteriografije, pronašao da je ova arterija odsutna u 22% slučajeva, drugi autori su utvrdili da je ona ipak prisutna u 96-98% slučajeva<sup>24,25</sup>.

## Kolateralna cirkulacija

Marginalna arterija kolona, poznata kao Drummond-ova arterija je, u stvari, serija arterijskih arkada koja se pruža mezenteričnom stranom čitave dužine kolona. Predstavlja vezu između gornje i donje mezenterične arterije. Ova arterija počinje ushodnom granom ileokolične arterije, a završava se gitanama, tj arkadama sigmoidnih arterija. Ova arterija je skoro uvek prisutna, te prilikom ligiranja donje mezenterične arterije, vaskularizacija kolona u većini slučajeva ostaje očuvana.

Slack je dopunio klasičan rad i saznanja Drummond-a iz 1916 godine<sup>26</sup>. Ovaj opis je i danas u velikoj meri aktuelan. Ovaj autor je doprineo bližem upoznavanju odnosa između zida kolona i arterijskih sudova koji ga ishranjuju. Takođe je definisao standardan položaj divertikuluma. Njegova saznanja su potvrdila Drummond-ovu teoriju. Od Drummondove arterije se odvajaju mali sudovi zvani *vasa recta*, koji se odmah potom dele u dve grane, prednju i zadnju. Ovde je izuzetak sigmoidni kolon gde se formiraju i sekundarne arkade<sup>27</sup>. Ovi sudovi prolaze plitko, subserozno i neposredno pre tenije prolaze kroz cirkularne mišiće gde nastavljaju put subserozno, do antimezenterične strane. *Vasa brevia* su manji arterijski sudovi potiču od *vasa recta* ili od marginalne arterije<sup>28</sup>. Ovi sudovi vaskularizuju dve trećine mezokolične cikumference kolona.

Kritična tačka vaskularizacije kolona se nalazi u regiji lijenalne fleksure, gde je dijametar marginalne arterije često nešto manji. U nekim studijama je otkriveno (ref 75) da je u 11% slučajeva oko 1,2 do 1,8 cm dužine kolona u regiji lijenalne fleksure bez *vasa recta*<sup>28</sup>. Ova „slaba tačka“ je često nedovoljno vaskularizovana. U slučajevima gde je odsutna leva količna arterija, marginalna arterija kolona je u ovoj regiji izraženija<sup>29</sup>.

„Riolanova arkada“ je prisutna kod oko 7% populacije. Predstavlja kratko stablo koje povezuje levu granu srednje količne i donju mezenteričnu arteriju. Postoje određene terminološke nejasnoće, gde se ova arterija navodi kao marginalna kolateralna u regiji lijenalne fleksure kolona, a u literaturi se ova arterija naziva i „meandrirajuća mezenterična arterija“. Njen dijametar se uvećava u slučajevima izraženije arterijske okluzije. Kod operacija aneurizmi abdominalne aorte, u slučaju postojanja Riolanove arkade značajnog dijametra, treba razmišljati o

reimplantaciji donje mezenterične arterije. Kod značajnijih stenoza gornje mezenterične arterije, cilijska i donja mezenterična arterija obezbeđuju vaskularizaciju tankog creva i desnog kolona<sup>30</sup>. Sa druge strane, u slučaju okluzije donje mezenterične arterije, gornja mezenterična arterija obezbeđuje dovoljan protok krvi za levi kolon i rektum<sup>30</sup>.

1907 godine Sudeck je opisao odsustvo marginalne arterije između distalne sigmoidne i gornje rektalne arterije. Ovo bi rezultovalo ishemijom rektosigmoidnog spoja i proksimalnog rektuma u slučaju podvezivanja navedene sigmoidne arterije. Međutim, pokazalo se kako u kliničkoj praksi tako i u studijama<sup>23, 31</sup> da je kolateralna cirkulacija u ovoj regiji uvek zadovoljavajuća. Stoga, možemo da zaključimo da Sudeck-ovakritička tačka nema većeg kliničkog značaja. Šta više, pokazano je da postoji dobra kolateralna cirkulacija između gornje i srednje rektalne arterije, koja sprečava ishemiju pelvičnih organa u slučaju okluzije distalne aorte.

### **Venska drenaža kolona**

Venski sudovi kolona prate odgovarajuće arterije i nose isti naziv.

#### Gornja mezenterična vena

Venska krv iz desnog i transverznog kolona se drenira u gornju mezenteričnu venu koja je postavljena nešto udesno od istoimene arterije. Smeštena je iza glave i vrata pankreasa, gde se spaja sa lijenalnom venom i formira venu porte.

Jamaguči je prilikom kadaveričnih disekcija<sup>32</sup> ustanovio izuzetno varijabilnu anatomiju vena desnog kolona. Sve ileokolične vene su se ulivale u gornju mezenteričnu venu. Desna količna vena, ukoliko je bila prisutna ulivala se u gornju mezenteričnu venu u 56% slučajeva, a u gastrokolični trunkus u 44%. Srednja količna vena, inače najpodložnija varijacijama, a po nekada i desna količna vena su formirale zajednički sud sa desnom gastroepiploičnom ili pankreatoduodenalnom venom tj. gastrokolični trunkus. Srednja količna vena se ulivala u ovaj sud u 15% slučajeva. U ostalih 85%, ona se ulivala u gornju mezenteričnu venu.

## Donja mezenterična vena

Ovaj sud je nastavak gornje rektalne vene. Drenira krv iz leve polovine kolona, rektuma i gornje polovine analnog kanala. Sve pritoke donje mezenterične vene blisko prate odgovarajuće arterije. U nivou leve količne arterije donja mezenterična vena uzima svoj pravac i ide put naviše ispred prednje strane m. psoasa, levo od Treitz-ovog ligamenta, i iza tela pankreasa se uliva u lijenalnu venu.

Prilikom izvođenja radikalne niske resekcije rektuma sa koloanalnom anastomozom tzv. visoko podvezvanje donje mezenterične vene odmah ispod donje ivice pankreasa je često, ako ne i uvek potrebno da bi se obezbedila adekvatna mobilizacija kolona i izvođenje niske anastomoze bez nepotrebne tenzije. Pristup ovom venskom sudu se vrši presecanjem peritoneuma neposredno levo od Treitz-ovog ligamenta.

## Limfna drenaža kolona

Limfna drenaža kolona počinje sa mrežom sudova i čvorića u donjim slojevima laminae propriae, uz muscularis mucosae zida kolona, a primetna postaje u submukozi i mišićnom sloju<sup>33</sup>. Iako je opisano postojanje limfnih sudova u lamini propriji, karcinomi lokalizovani na ovoj dubini, a na osnovu brojnih iskustava, ne metastaziraju<sup>33-35</sup>. Na osnovu ovoga termin "invazivni karcinom" koristimo u slučaju kada su ćelije tumora prošle kroz muskularis mukoze<sup>33</sup>. Poznavanje limfne drenže kolona i jeste osnova planiranja onkološki ispravnih operacija maligniteta. Ekstramuralni limfatici prate regionalne arterije. Retrogradni tok limfe je otežan zbog postojanja brojnih semilunarnih valvula. Džejmson i Dobson<sup>36</sup> su klasifikovali limfne žlezde kolona u četiri grupe: epikolične, parakolične intermedijarne i glavne žlezde.



### 1.1.3. Anatomija mokraćne bešike

Leži ekstraperitonealno, u maloj karlici i može se anatomski podeliti u 4 dela:

Fundus mokraćne bešike, okrenut pozadi, kod muškarca u bliskom kontaktu sa prednjim zidom rektuma, a kod žena sa prednjim zidom vagine. Apeks mokraćne bešike, neposredno iznad gornjeg dela pubične simfize, nastavlja se prema pupku sa lig. umbilicale medianum, zaostatkom embrionalnog urachus-a. Vrat mokraćne bešike predstavlja njen najniži deo, čvrsto je fiksiran i nastavlja se unutrašnjim otvorom uretre. Telo mokraćne bešike je njen centralni deo i njegova gornja strana je u celini pokrivena parijetalnim peritoneumom.

Kada je napunjena, bešika ima kapacitet od oko 500 ml i ovalnog je oblika. Prazna bešika ima oblik tetraedra.

Anteriorno i lateralno, mokraćna bešika je okružena masnim i rastresitim vezivnim tkivom koje je odvaja od zidova karlice. Baza mokraćne bešike je u odnosu sa semenim kesicama, vas deferensom i završetkom uretera. Vrat mokraćne bešike smešten je 3-4 cm iza same pubične simfize, gde se nalazi i unutrašnji otvor uretre. Vrat je čvrsto fiksiran okolnim fascijama, a kod muškarca i prostatom. Njegova pozicija se malo menja sa promenom veličine drugih organa male karlice.

Kod žena, peritoneum koji prekriva gornju stranu mokraćne bešike prelazi i preko uterusa i rektuma formirajući dva špaga, veziko i rektouterini. Obzirom na odnose u maloj karlici kod žena, umesto na rektumu, baza mokraćne bešike i uretra leže na prednjem zidu vagine. Prednji zid je sa druge strane čvrsto prljubljen za m. levator ani sa obe strane i prilikom kontrakcije dijafragme pelvis vrat se pomera ka napred i naviše, što je bitno za proces normalnog mokrenja.

M. detrusor vesicae čine glatka mišićna vlakna zida mokraćne bešike, koja su mrežasto izukršтана. Ipak, mogu se izdiferencirati tri sloja, srednji cirkularni i ostala dva longitudinalna. Blizu vrata, m. detrusor se jasno diferencira u tri pomenuta sloja. Ovde je glatki mišić morfološki i farmakološki različit od ostatka mokraćne bešike. Mišićna vlakna su ovde manja, a struktura im se razlikuje kod muškaraca i žena. Kod muškaraca, vlakna unutrašnjeg, longitudinalnog sloja se

nastavljaju na vlakna istog sloja muške uretre, a srednji sloj formira cirkularni preprostatični sfinkter, koji je odgovoran za kontinenciju na nivou vrata bešike. Ovaj mišić je bogato inervisan adrenergičkim vlaknima koja izazivaju zatvaranje vrata mokraćne bešike<sup>37</sup>. Oštećenje ovih nerava može uzrokovati retrogradnu ejakulaciju.

Kod žena vlakna unutrašnjeg, longitudinalnog sloja se takođe nastavljaju na ista vlakna ženske uretre, ali srednji cirkularni sloj nije razvijen kao kod muškaraca, šta više, neki autori negiraju njegovo postojanje<sup>38</sup>. I po pitanju inervacije je vrat ženske mokraćne bešike različit u odnosu na muški, tj. u njemu je adrenergička inervacija bitno manje zastupljena. Sve ovo zajedno čini sfinkternu funkciju ženskog vrata bitno manje naglašenom, u prilog čega govori i činjenica da u 50% žena, prilikom kašlja urin dolazi do proksimalne uretre<sup>39</sup>.

Vaskularizacija mokraćne bešike: arterijska vaskularizacija bešike je poreklom iz različitih izvora. Gornje delove bešike vaskularizuju dve do tri aa. vesicales superiores (grane a. umbilicalis). Donje delove bešike uključujući i bešični vrat, vaskularizuje a. vesicalis inferior (grana a. iliace internae). Za fundus vesicae postoji varijabilan broj grana iz a. rectalis media i a. ductus deferentis (muškarci), odnosno a. vaginalis (žene). Venska krv iz bešike odlazi venama, venae vesicales, preko spleta plexus venosus vesicalis - Santorini, u v. iliaca interna. Kod muškarca se bešične vene pored navedenog plexusa mogu uliti i u prostatični plexus (plexus venosus prostaticus) odakle se venska krv uliva u sistem v. iliace internae.

Inervacija mokraćne bešike: mokraćna bešika je inervisana brojnim vlaknima plexus vesicalis-a, koji je odvodni splet plexus pelvicius-a. Kod muškarca, pored plexus vesicalis-a, u inervaciji mokraćne bešike učestvuje I plexus prostaticus. Nervna vlakna se pružaju duž zida mokraćne bešike, i sadrže sledeće funkcionalne komponente: parasimpatička vlakna potiču od nn.splanchnici pelvini (iz S2-S4 segmenata kičmene moždine), a simpatička dospevaju preko nn. splanchnici lumbales et sacrales (iz T11-L2 segmenata kičmene moždine).

Parasimpatička vlakna su visceromotorna, tj. obezbeđuju inervaciju m. detrusora vesicae, i viscerosenzitivna (afherentna) prenose nociceptivne osete iz donjeg dela mokraćne bešike. Ona reaguju na istezanje pomenutog dela zida mokraćne bešike.

Simpatička vlakna su visceromotorna za m. sphincter vesicae, i vazomotorna.

Viscerosenzitivna ( aferentna) vlakna koja prenose bol nastao rastezanjem zida gornjeg dela mokraćne bešike prate simpatička vlakna, retrogradno, do spinalnih gangliona T11-L2. Kada su visceralna aferentna vlakna stimulisana rastezanjem zida mokraćne bešike, bešika se refleksno kontrahuje, m. sphincter vesicae se relaksira i urin otiče u uretru. Vežbanjem se uči kako da se suprimira taj reflex kada osoba ne želi da mokri.

Zid bešike je bogato inervisan parasimpatičkim, holinergičkim nervnim završecima. Inervacija simpatičkim nervnim vlaknima je daleko slabija, smatra se da je odgovorna za relaksaciju detruzora mokraćne bešike, ali najverovatnije, nema funkcionalnu važnost. Odvojena neadrenergička, neholinergička komponenta (NANC) autonomnog nervnog sistema učestvuje u aktiviranju detruzora. Sam neurotransmiter koji ovo sprovodi još uvek nije identifikovan<sup>40</sup>. Kao što je ranije pomenuto, vrat bešike kod muškarca ima bogatu simpatičku inervaciju sa ekspresijom  $\alpha_1$ -adrenergičkih receptora. Kod žena je adrenergička inervacija slaba. Neuron koji sadrže enzim, azot oksid sintetazu su pronađeni u detruzoru mokraćne bešike, naročito u vratu, gde omogućavaju relaksaciju tokom mokrenja.

#### 1.1.4. Anatomija unutrašnjih polnih organa kod muškarca

##### **Anatomija prostate**

Prostata je žlezdano mišićni organ oblika kestena, koji obuhvata početni deo uretre. Luči mlečni, slabo kiseli sekret koji čini oko 20% semene tečnosti. Iako ovoidna ima anteriornu, posteriornu i inferolateralne strane, apeks i bazu prostate koja se pruža u kontinuitetu sa bazom mokraćne bešike. Prostata je okružena svojom kapsulom koja se sastoji od kolagena, elastina, a najviše od glatkih mišićnih vlakana. Mikroskopske trake glatkih mišića se pružaju od zadnje površine kapsule i spajaju se sa Denovlijerovom fascijom. Lateralno prostata se nalazi između pubokokcigealnih mišića i u bliskom kontaktu je sa njihovom endopelvičnom fascijom. Ova fascija se najčešće naziva lateralna prostatična fascija<sup>41</sup>. Ispod spoja parijetalne i visceralne endopelvične fascije karlična i prostatična fascija se razdvajaju i ovaj prostor je ispunjen masnim tkivom i granama dorzalnog venskog kompleksa. Kavernozi nervi se pružaju posterolateralno od prostate unutar navedene lateralne prostatične fascije, stoga se ova fascija prilikom operacija incidira lateralno od prostate i anteriorno od neurovaskularnog, Walsh-ovog “snopa”<sup>42</sup>.

Vaskularizacija prostate: prostatu vaskularizuju svojim granama aa. vesicales inferiores i aa. rectales mediae. Vene prostate su pritoke plexus prostaticus-a, koji se nalazi u zadnjem i bočnim zidovima lože, a predstavlja pritoku plexus venosus vesicalisa.

Inervacija prostate: simpatička i parasimpatička inervacija iz karličnog plexusa ide od prostate kroz kavernoze nerve. Parasimpatički nervi stimulišu sekreciju, a simpatički uzrokuju kontrakciju glatke muskulature strome i kapsule prostate.

## **Anatomija duktus deferens-a i semene kesice**

Po izlasku iz repa epididimisa, duktus deferens ima tortuozan oblik u dužini od 2-3 cm, posteriorno je položen unutar funikulusa, prolazi kroz ingvinalni kanal i ulazi u karlicu lateralno od donjih epigastričnih krvnih sudova. U predelu unutrašnjeg prstena ingvinalnog kanala odvaja se od ostalih struktura funikulusa i pravi luk, koji se završava posteriorno od baze prostate

Semene kesice se nalaza lateralno od duktusa deferensa, oko 5 cm duge, imalu kapacitet od 3-4 ml. Sekret koji se u njima produkuje sačinjava oko 70% volumena ejakulata. Semene kesice i završni deo duktusa deferensa leže posteriorno od mokraćne bešike, a od rektuma ih u najvećem broju slučajeva odvaja Denovlijerova fascija. U odsustvu patološkog procesa ne mogu da se palpiraju tokom digitorektalnog pregleda.

Ove strukture su vaskularizovane od grane a. vesicalis superior, a dodatna vaskularizacija potiče od a. vesicalis inferior. Duktus deferens je vaskularizovan od strane a. ductus deferentis. Inervacija ovih organa potiče od pelvičnog plexusa sa glavnim ekscitatornim eferentnim vlaknima koja potiču od simpatičkih hipogastričnih nerava<sup>43</sup>.

### 1.1.5. Anatomija unutrašnjih polnih organa kod žene

#### **Anatomija jajnika**

Ovarijum (jajnik) je ženska polna žlezda u kojoj sazrevaju jajne ćelije. Uz to ima i endokrinu funkciju, oblika je badema. Njegov položaj je varijabilan. Posедуje veze koje ga održavaju u stabilnoj poziciji. To su: mezoovarijum, lig. ovarii proprium, lig. suspensorium ovarii i fimbria ovarica. Iako je pozicioniran intraperitonealno njegova površina nije pokrivena istim.

Vaskularizacija jajnika: jajnik vaskularizuju dve arterije – a. ovarica i r. ovaricus arteriae uterinae. Ova dvostruka vaskularizacija jajnika omogućava da se on sačuva i nakon podvezivanja a. uterinae u toku histerektomije. Vene u mesovariumu, ispred hilusa, grade jajnički venski splet (plexus ovaricus) sa čijeg spoljnog kraja nastaje v. ovarica, a sa unutrašnjeg jedna od početnih grana materičnih vena.

Inervacija jajnika: inervaciju jajnika obezbeđuju dva autonomna spleta – plexus ovaricus i plexus uterovaginlis. Plexus ovaricus grade simpatička i parasimpatička vlakna oko a. ovaricae, koja tako iz abdomena dospevaju u malu karlicu. Plexus uterovaginalis grade simpatička i parasimpatička vlakna oko grana a. uterinae, poreklom iz plexus hypogastricus inferior-a. Danas se smatra da parasimpatičku inervaciju jajnika obezbeđuje n. vagus, a da aferentna vlakna ulaze u kičmenu moždinu preko desetog torakalnog spinalnog živca (T10).

#### **Anatomija jajovoda**

Jajovod (tuba uterina) je cevasti organ dužine oko 10 cm koji povezuje šupljinu uterusa sa peritonealnom dupljom. Podeljen je na 4 dela, pars uterina, isthmus, ampulla i infundibulum. Fimbriae tube se u vidu nepravilnih nastavaka odvajaju od oboda abdominalnog otvora. Jajovod je kompletno prekriven peritoneumom. Lig. latum uteri se preko njega prebacuje „kao čaršav preko konopca“.

Vaskularizacija jajovoda: arterijsku vaskularizaciju najvećim delom obezbeđuje a. uterina svojom granom r. tubarius, koja se u mesosalpinxu spaja sa r. tubarius granom a. ovaricae.

Inervacija jajovoda: inervacija jajovoda potiče delom iz plexus ovaricus-a, a delom iz plexus uterovaginalis-a. Aferentna vlakna se penju uz plexus ovaricus, i nervi splanchnici lumbales do neurona u spinalnim ganglijama od T11 do L1.

### **Anatomija materice**

Uterus ili materica je mišićni organ kruškastog oblika, podeljen je na fundus, korpus, istmus i cerviks. Smešten je ispred rektuma i praktično preko krova bešike. Učvršćen je svojim vezama, a pravilan položaj je od velikog fiziološkog značaja. Veze uterusa su: lig. latum uteri, lig. teres uteri, a fascia pelvis visceralis je izdefinisana u još tri ligamenta: lig. cardianale uteri, lig. sacrouterinum i lig. pubovesicale. Diaphragma pelvis takođe daju podršku ovom organu.

Vaskularizacija materice: arterijsku vaskularizaciju materice obezbeđuje najvećim delom a. uterina, a manjim delom a. ovarica. Arterija uterina prolazi ispred uretera, i prolazi kroz lig. latum uteri, prati konturu materice, dajući bočne grane. Uz nju se na tom putu pružaju vene, koje formiraju bogat plexus. Nervii karličnog plexusa za organe male karlice u žena prolaze kroz lig. cardinale uteri i lig. sacrouterinum, prateći krvne sudove, stoga nakon histerektomije može doći do poremećaja inervacije karličnih organa, najčešće m. bešike.

Inervacija materice: inervaciju materice obezbeđuje plexus uterovaginalis. Prati a. uterinu i njene grane, sadržan u bazi lig. latum uteri, odnosno njegovog fascijalnog zadebljanja, ligg. cardinalia uteri. Plexus uterovaginalis je jedan od karličnih spletova, koji predstavlja odvodni splet plexus hypogastricus inferior-a. Kroz ovaj splet prolaze sva vlakna - simpatička, parasimpatička i visceralna aferentna:

Simpatička vlakna potiču iz donjih torakalnih i gornjih lumbalnih segmenata kičmene moždine (T12, L1, 2) i putem nervi splanchnici lumbales dospevaju u paravertebralne ganglione gde se prekidaju. Postganglijska simpatička vlakna preko plexus hypogastricus superior i plexus hypogastricus inferior dospevaju do materice.

Parasimpatička vlakna potiču iz S2-S4 segmenata kičmene moždine. Ona posredstvom nn. splanchnici pelvici odlaze u plexus hypogastricus inferior i plexus uterovaginalis.

Aferentna vlakna se razikuju u pogledu porekla i pravca kada su u pitanju intraperitonealni delovi materice, tj. corpus i fundus, i subperitonealni njen deo, tj. uglavnum cervix. Aferentna vlakna koja sprovode bol iz corpus uteri i fundus uteri prate dovodna simpatička vlakna retrogradno. Ona preko plexus uterovaginalis, pl. hypogastricus inferior, pl. hypogastricus superior, pl. intermesentericus, a zatim kroz nn. splanchnici lumbales i pars lumbalis trunci sympathici i odgovarajućih rr. communicantes grisei dospevaju u spinalne ganlione pridodate zadnjim korenovima donjih torakalnih i gornjih lumbalnih spinalnih živaca uglavnom T12, L1,2. Aferentna vlakna koja sprovode bol iz cervix-a, kao i iz drugih delova materice, ali koja ne sprovode osećaj bola, prate retrogradno parasimpatička vlakna. Tako se pružaju kroz pl. uterovaginalis, zatim pl. hypogastricus inferior i nn. splanchnici pelvici do spinalnih gangliona pridodatih zadnjim korenovima spinalnih živaca S2-S4.



## Anatomija vagine

Vagina je ženski kopulacioni organ, kao i deo porođajnog kanala. Pruža se koso, unazad i nagore. Na poprečnom preseku, vagina ima oblik slova H, što je rezultat njenih čvrstih veza prednjeg zida sa levatorom anusa i arcus tendineus-om karlične fascije kao i čvrstog angažovanja zadnjeg zida u rektovaginalni septum. Vaskularizacija vagine: arterijska vaskularizacija vagine je kompleksna: ramus vaginalis, grana a. uterine vaskularizuje gornju trećinu. Arterija vaginalis, direktna grana a. iliace internae vaskularizuje srednju trećinu. Arteria rectalis media i a. pudenda interna svojim granama obezbeđuju snabdevanje donje trećine vagine. Vaginalne vene (vv. vaginales) obezbeđuju vensku drenažu vagine. One u njenoj mukozi, kao i duž njenih ivica, formiraju venski vaginalni splet koji se nastavlja sa plexus uterovaginalis-om iz koga se krv preko vv. uterinae drenira u v. iliacu internu.

Inervacija vagine: inervaciju gornje 3/4 (4/5) vagine obezbeđuje plexus uterovaginalis koji prati a. uterinu, sadržan u bazi lig. latum uteri i gornjeg dela ligg. cardinalia uteri. Ovaj splet je jedan od izvodnih grana pl. pelvici-a do karličnih organa. Posедуje simpatičku, parasimpatičku i aferentnu komponentu: Presinaptička simpatička vlakna potiču iz donjih torakalnih i gornjih lumbalnih (T11,12-L2,3,4) segmenata kičmene moždine koji odlaze u plexus uterovaginalis kao: nn. splanchnici lumbales preko serije intermezenteričnih i hipogastričnih pleksusa, i preko gornjih sakralnih spinalnih živaca. Prva vlakna ostvaruju sinaptičke kontakte u ganglion mesentericum inferius, ili u sitnim bezimenim simpatičkim ganglionima razbacanim u plexus hypogastricus inferior-u. Ona druga, prekidaju se u ganglia pelvica za koja se danas pouzdano zna da su izgrađena iz obe vrste ganglijskih ćelija i simpatičkih i parasimpatičkih.

Presinaptička parasimpatička vlakna polaze iz S2-S4 segmenata kičmene moždine i preko nn. splanchnici pelvici dospevaju u pl. hipogastricus inferior i pl. uterovaginalis. Postsinaptička parasimpatička vlakna polaze iz ganglia pelvica, ali i iz sitnih parasimpatičkih ganglija smeštenih u zidu uterus-a. Aferentna vlakna iz ovog dela vagine prate, retrogradno, parasimpatička vlakna i tako dospevaju do svojih tela u spinalnim ganglionima S2-S4 spinalnih živaca. Donja četvrtina (petina) vagine ima somatsku inervaciju. Nju obezbeđuje grana

n. pudendus-a koja sprovodi aferentna i simpatička vlakna, ali ne i parasimpatička. Iako i aferentna vlakna iz ovog dela vagine potiču iz spinalnih gangliona pridodatih zadnjim korenovima S2 do S4 spinalnih živaca, samo je ovaj deo vagine osetljiv na dodir i temperaturu.

## 1.2. KOLOREKTALNI KARCINOM

### 1.2.1. Epidemiologija

Uopšteno govoreći, kolorektalni karcinom je najčešći maligni tumor digestivnog trakta. Uzrok je smrti preko 600000 obolelih godišnje, a treći je po učestalosti uzročnik smrti od karcinoma u svetu<sup>44</sup>. Incidenca kolorektalnog karcinoma u svetu posle uočene faze izraženog rasta ipak blago stagnira<sup>1</sup>. Tako je 1975 godine registrovano 500.000 obolelih dok je u 2000 godini registrovano 920.000 novih slučajeva.

Zahvaljujući boljem programu skrininga i razvojem endoskopskih metoda, u prvom redu, u SAD je poslednjih godina zabeleženo smanjenje incidence kolorektalnog karcinoma pre svega karcinoma lokalizovanih na distalnim delovima debelog creva.

Preživljavanje od kolorektalnog karcinoma je poboljšano u protekloj deceniji. Analiza nacionalnih registara karcinoma u okviru EURO CARE projekta je pokazala da je preživljavanje sa 49,3% u periodu 1990-94, poboljšano na 53,5% u periodu 1995-2003.<sup>45</sup> Ranije je prognoza karcinoma rektuma bila znatno lošija od karcinoma kolona. Danas, karcinom rektuma ima istu prognozu kao i karcinom kolona mada je u zemljama gde postoji centralizovano lečenje karcinoma rektuma u velikim centrima (Švedska, Norveška) preživljavanje sada bolje kod karcinoma rektuma<sup>46, 47</sup>.

Postoji jasna geografska distribucija kolorektalnog karcinoma pri čemu je najveća incidenca registrovana u Zapadnoj Evropi, Severnoj Americi, Australiji, Izraelu i Singapuru dok je najniža incidenca zabeležena u Africi, Aziji i delovima Južne Amerike.

Životna dob je jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma. Karcinom debelog creva je bolest starih jer se u 90% slučajeva otkriva

kod osoba starijih od 50 godina. Sa godinama raste i rizik tako da je kod osoba starih 80-85 godina rizik za nastanak karcinoma debelog creva 7-8 puta veći nego u osoba starih 50-55 godina. Međutim, karcinom debelog creva se sporadično javlja i u mlađim starosnim grupama tako da se u poslednje vreme nažalost registruje povećana incidenca i u osoba mlađih od 40 godina<sup>48</sup>.

Pol takođe utiče na incidencu karcinoma debelog creva. U SAD je incidenca karcinoma debelog creva 40% veća u muškaraca. Tako je u SAD incidenca kolorektalnog karcinoma u muškaraca 64/100 000 odnosno 46/100 000 žena. Postoje i razlike u lokalizaciji kolorektalnog karcinoma u odnosu na pol. Odnos karcinoma kolona i karcinoma rektuma je 3:1 kod žena i 2:1 kod muškaraca.

U svim epidemiološkim studijama je jasno pokazana razlika u incidenci kolorektalnog karcinoma u ruralnim i urbanim sredinama. To jasno ukazuje na značaj načina života i ishrane u genezi kolorektalnog karcinoma što je u skladu sa Burkitt-ovom teorijom postavljenom 1969 godine<sup>49</sup>.

### 1.2.2. Etiologija

Uprkos brojnim istraživanjima, naročito u proteklih nekoliko decenija, etiologija karcinoma debelog creva još uvek nije poznata. Zahvaljujući tim istraživanjima, mnogo se saznalo o faktorima rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma koji se grubo delje na genetske tj. nasledne i faktore okoline.

Smatra se da oko 15% slučajeva karcinoma debelog creva nastaje zbog izražene genetske predispozicije dok se u svim ostalim slučajevima radi o sporadičnom obliku<sup>50, 51</sup>. Brojne epidemiološke studije su jasno pokazale da nasleđe odnosno genetski faktor ima značajnu ulogu u razvoju kolorektalnog karcinoma. U zavisnosti od značaja genetskih činilaca, postoje dve velike grupe karcinoma debelog creva. Prva grupa su takozvane nasledne forme kolorektalnog karcinoma gde genetika ima presudan značaj u nastanku karcinoma. Tu spadaju: adenomatozni polipozni sindromi (FAP, Gardnerov sindrom, Turcotov sindrom), hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom (Lynch I i II, Myrr-Torre sindrom, varijanta Turcotovog sindroma), MAP sindrom (bialelna mutacija DNK gena –hMYH) i porodični kolorektalni karcinom.

Druga grupa, sporadični kolorektalni karcinomi su najčešći oblik- 85-90% svih karcinoma debelog creva. Iako kod ovog oblika genetski faktori nemaju presudan

značaj kao kod naslednih formi karcinoma, ipak se smatra da je rizik za nastanak karcinoma 2.2 puta veći u osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom<sup>52</sup>. U ovoj grupi faktori spoljašnje sredine imaju značajnu ulogu u karcinogenezi.

Varijacije u incidenci karcinoma debelog creva u odnosu na geografsku, socijalnu, ekonomsku, versku i rasnu distribuciju su najverovatnije posledica značajnog uticaja faktora spoljašnje sredine odnosno načina života od kojih je najznačajnija ishrana.

Debelo crevo je u stalnom kontaktu sa krajnjim produktima varenja zbog čega je i nastala teorija o ulozi ishrane u nastanku karcinoma debelog creva. Brojne epidemiološke studije su jasno ukazale na značaj načina ishrane u genezi kolorektalnog karcinoma.

Zasićene masne kiseline životinjskog porekla se navode kao jedan od faktora rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma, ali brojne kontrolisane, kohortne i epidemiološke studije, koje na velikom uzorku nisu mogle da dokažu jasnu povezanost masti životinjskog porekla i karcinoma debelog creva. Sa druge strane, brojne studije su pokazale direktnu povezanost povećane upotrebe crvenog mesa u ishrani i razvoja kolorektalnog karcinoma<sup>53</sup>. Crveno meso je bogato gvožđem koje je poznati prooksidans. Na taj način gvožđe iz hrane može povećati produkciju slobodnih radikala u debelom crevu koji oštećuju crevnu sluzokožu i deluju kancerogeno. Crveno meso utiče i na povećanu produkciju N-nitrozo spojeva koji su poznati karcinogeni. U EPIC studiji je pokazana jasna korelacija između incidence kolorektalnog karcinoma i upotrebe crvenog i prerađenog mesa u ishrani (RR 1,55). U istoj studiji je pokazan i protektivni efekat ribljeg mesa<sup>54</sup>.

Gojaznost je poznati faktor rizika za nastanak raznih vrsta maligniteta pa i kolorektalnog karcinoma. Rizik nastanka karcinoma debelog creva je oko 50% veći u gojaznih muskaraca i žena<sup>50</sup>. Mehanizam uticaja gojaznosti na patogenezu karcinoma nije potpuno jasan. Jedna od teorija je da hormoni koji se pojačano luče u gojaznih, kao što su insulin i njemu slični faktori mogu delovati kao onkogeni.

Pušenje cigareta takođe povećava rizik nastanka karcinoma debelog creva. Pušači koji puše više od 20 cigareta dnevno imaju dva puta veći rizik za nastanak karcinoma debelog creva od nepušača.

Što se fizičke aktivnosti tiče, sprovedeno je mnogo studija koje su analizirale uticaj fizičke aktivnosti na incidencu kolorektalnog karcinoma. Sve studije su potvrdile da smanjena fizička aktivnost predstavlja faktor rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma. Tačan mehanizam delovanja fizičke aktivnosti kao protektivnog faktora nije poznat ali se pretpostavlja da je povezana sa drugim činiocima takozvanog "zdravog života" kao što su ishrana, nekonzumiranje alkohola i cigareta, idealna telesna masa (BMI) itd.

Odnos između konzumiranja alkohola i kolorektalnog karcinoma nije potpuno jasan. Jedna velika studija u vidu meta analize 27 studija je pokazala da postoji slaba korelacija između konzumiranja alkoholnih pića i rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma<sup>55</sup>. Druga velika studija koja je obuhvatila gotovo 500 000 ispitanika u 5 zemalja je pokazala da postoji povećan rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma u osoba koje konzumiraju više od dva alkoholna pića dnevno<sup>56</sup>.

Prethodna holecistektomija, ranije operacije zbog peptičkog ulkusa želuca i dvanaestopalačnog creva, inflamatorne bolesti creva, zračenje, neke urološke operacije kao i akromegalija, takođe predstavljaju faktore rizika za nastanak karcinoma debelog creva.

Uzroci nastanka karcinoma debelog creva su povećanje kiseoničkih slobodnih radikala i sekundarnih bilijarnih soli kao i povećanje mutagena i kancerogena koji mogu biti biološke, fizičke i hemijske prirode. Slobodni radikali su atomi, molekuli i joni sa nesparenim elektronima. Mogu biti egzogenog i endogenog porekla. Egzogeni su lekovi, pesticidi, dim cigarete, zagađivači vazduha, zračenje itd. dok su u grupi endogenih najznačajniji fagociti i oksidativni enzimi. Najpoznatiji slobodni radikali su Hidroxil (HO), superoksid (O<sub>2</sub>), Hidroksiperoxid (HOO), Vodonik peroksid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) i Azot oksid. Danas se smatra da oni imaju značajnu ulogu u procesu nastanka kolorektalnog karcinoma tako što povećan nastanak slobodnih radikala dovodi do pojačanog oksidativnog stresa koji potom dovodi do nastanka ireverzibilnih promena u funkciji ćelija (oštećenje DNK, prekid lanca, modifikacija proteina) ili putem povećanog broja mutacija. Inflamatorni procesi putem povećane produkcije slobodnih radikala mogu imati značajnog udela u karcinogenezi. Tako je kod Ulceroznog kolitisa rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma povećan 6 puta, kod Kronove bolesti

tri puta dok je kod infestacije parazitima (*Schistosoma japonicum*) rizik povećan 2-6 puta. Čelija se štiti od slobodnih radikala na više načina, pre svega tako što sprečava njihovo nastajanje, uklanja ih i vrši njihovu degradaciju biohemijskim procesima. Danas se nivo oksidativnog stresa može izmeriti određivanjem indikatora oksidantnog stresa kao što su TBARS (supstance koje reaguju sa tiobarbiturnom kiselinom), oksidovani Glutation i gradijent oksidovanog i redukovano glutaciona (GSH/GSSG). Takođe se može kvantifikovati i nivo antioksidantne odbrane određivanjem faktora kao što su redukovani glutacion (GSH), Glutation peroksidaza GSHPx u plazmi i eritrocitima, Superoksidizmutaza (SOD) i Katalaza (CAT) u eritrocitima. Slobodni radikali dovode do povećanja oksidativnog stresa i na taj način mogu dovesti do apoptoze odnosno smrti ćelije ili do mutacija gena oštećenjem DNK.

### 1.2.3. Patologija

Poznavanje patohistoloških karakteristika tumora je ključno za pravilno lečenje kolorektalnog karcinoma. Savremena patohistološka dijagnostika je disciplina koja ubrzano evoluirala iz godine u godinu. U poslednje dve decenije više puta su pravljeni novi i revidirani stari protokoli za pravilno vođenje, pregled i izveštavanje o patohistološkim karakteristikama kolorektalnih tumora.<sup>57, 58</sup>

Svedoci smo stalnih pokušaja da se što preciznije odrede nezavisni prognostički faktori na bazi, prvenstveno patohistoloških, ali i ostalih karakteristika pacijenata i samog oboljenja. Najvažniji pomenuti prognostički faktori za sada su: ukupni stadijum tumorske bolesti (TNM), rezidualni status (R kategorija), prisustvo tumorskih depozita (TD), vaskularne, u prvom redu limfovaskularne (L), venske (V), perineuralne invazije (PN), stepena regresije tumora (TRG) posle primenjene neoadjuvantne terapije i vrednosti CEA. Zahvaćenost cirkumferentne resekcione margine (CRM) je izuzetno bitan prognostički faktor kod bolesnika lečenih od karcinoma rektuma. Statistički i prema američkom Nacionalnom institutu za rak, oni predstavljaju faktore "kategorije I". Pored ovih postoji još niz drugih, novih prediktivnih i prognostičkih faktora, koji svakako mogu da pomognu.

Najznačajniji prognostički faktori se obavezno saopštavaju u sastavu pTMN izveštaja, što čini obavezan deo dijagnoze i zaključka histopatološkog pregleda. **Tabela 1.**



**Tabela 1. Klinički najznačajniji i novi visokosignifikantni prognostički faktori kolorektalnog karcinoma (prema preporukama Američkog komiteta za rak, 7. revizija TNM iz 2010.godine). Prema podacima Nacionalnog instituta za rak SAD, prognostički faktori su na osnovu nivoa naučnih dokaza svrstani u više kategorija (kategorije I, IIa, IIb, III i IV).<sup>58</sup>**

<b>KLINIČKI NAJZNAČAJNIJI FAKTORI (TNM 7, 2010)</b>	<b>KATEGORIJA I</b>	<b>KATEGORIJA IIA</b>	<b>KATEGORIJA III</b>
<b>TNM grupni stadijum</b>  <b>R</b> (rezidualni status)  <b>sCEA</b> (serumski nivo karcinoembrionalnog antigena)	<b>pT</b> (stadijum tumora)  <b>pN</b> (limfonodalni status)  <b>R</b> kategorija (prisustvo rezidualnog tumora)  <b>pV</b> (vaskularna invazija)	<b>G</b> (gradus, tj. stepen histološkog maligniteta) <b>CRM</b> (cirkumferentna resekcione margina) <b>TRG</b> (tumor regresioni status, nakon neoadjuvantne terapije)	Peritumorska fibroza i inflamatorni odgovor  Fokalna neuroendokrina diferencijacija <i>K-RAS</i> mutacioni status i efekti anti-EGFR targetirane terapije Mikrovaskularna gustina
<b>NOVI FAKTORI</b>  <b>TD</b> (tumorski depoziti) <b>CRM distanca</b> (cirkumf. resekcione margine od tumora) <b>PN</b> (perineuralna invazija) <b>MSI</b> (mikrosatelitska nestabilnost tumora) <b>TRG</b> (tumor regresioni gradus, nakon neoadjuvantne terapije) <i>KRAS</i> mutacioni status	<b>TD</b> (tumorski depoziti) <b>LN(mi)+</b> (mikrometastaze) Povišenje nivoa serumskog <b>CEA</b>	<b>KATEGORIJA IIB</b> Histološki tip  Odnos tumorska margina / okolina  Perineuralna invazija  <b>MSI</b> (mikrosatelitska nestabilnost) <b>TIL</b> (tumor-infiltrativni limfociti)  <i>DCC</i> mutacija (18q delecija)	DNK sadržaj tumorskih ćelija Proliferativna aktivnost Površinski ćelijski molekuli  <b>KATEGORIJA IV</b> Ostali ispitivani parametri KRK

Pregled resekcionog preparata KRK započinje od makroskopske procene, posebno mezorektuma, jer se pokazalo da nalaz "lošeg" preparata posle učinjene TME predstavlja faktor rizika za pozitivnu cirkumferentnu resekcionu marginu i sledstveno tome pojavu lokalnog recidiva.

Histološki tip KRK samo u ograničenoj meri utiče na prognozu, odnosno neki ređi histološki tipovi ukazuju na nepovoljnu prognozu. To su nediferentovani (anaplastični) karcinom, mikropapilarni karcinom, difuzni karcinom ćelija „tipa

pečatnog prstena“ („signet-ring cell type“), neki svetloćelijski tipovi („enteroblastic type“) i sitnoćelijski karcinom („small cell type“), kao i prisustvo dodatne mucinozne ili neuroendokrine karcinomske diferencijacije.

Stepen diferencijacije ćelija tumora je važan nezavisni prognostički faktor ali je određivanje stepena diferenciranosti jako subjektivno i samim tim podložno greškama. Po stepenu diferencijacije ćelija, tumori debelog creva se dele u četiri kategorije: dobro, srednje, loše i nediferentovani.

Američko udruženje patologa je predložilo jednostavniju klasifikaciju koja podrazumeva dve grupe.

- Low-grade tumori (dobro i srednje diferentovani)
- High-grade (loše diferentovani i nediferentovani)

Ova klasifikacija se u praksi pokazala praktičnijom jer je mogućnost pogrešne procene znatno smanjena a time potenciran značaj stepena diferencijacije ćelija tumora kao prognostičkog faktora.

Stadijum tumora (pT) je jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora i određen je dubinom penetracije u slojeve zida debelog creva ili okolnih organa i tkiva, pri čemu se penetracija u subserozno masno tkivo označava kao pT3, a perforacija seroze kao pT4a ili penetracija u okolno tkivo i organ kao pT4b.

Ruptura tumora se smatra pT4 stadijumom bolesti, ali ne i perforacija kolona izvan tumorske infiltracije, što može biti problem kod tumora sa peritonitisom ili „karcinomatoznim“ peritonitisom, o čemu treba voditi računa.<sup>58</sup>

Limfonodalni status (pN) je tradicionalno prepoznat kao jedan od najvećih faktora razdvajanja stadijuma tumorske bolesti usled lokalnog metastatskog širenja bolesti u regionalne limfne noduse ili satelitske ekstramuralne nodozne strukture koje se nazivaju tumorski depoziti. Iako je pokazana razlika u distribuciji pozitivnih limfnih nodusa u peritumorskoj i regionalnoj grupi, za sada je broj limfnih nodusa povezan sa prognozom (pN1a, pN1b, pN2a, pN2b), dok su udaljene limfonodalne grupe (ranije pN3) danas shvaćene kao metastatska bolest (pM1), na primer zahvatanje eksterne i zajedničke ili jačne grupe limfnih nodusa za karcinom rektuma.<sup>58</sup>

Mikrometastaze su neorganizovani tumorski infiltrati ili diskontinualno širenje tumora u okolini tumora i regionalnim limfnim nodusima koji su manji od 2 mm i nisu okruženi sopstvenom dezmozoplastičnom reakcijom.

Histološki detektovane mikrometastaze se klasifikuju kao pN1(mi+) kategorija i mogu menjati stadijum tumorske bolesti, kao i prisustvo tumorskih depozita (pN1c).<sup>58, 59</sup>

Rezidualni status (R kategorija) je izuzetno važan prognostički faktor za lokalnu kontrolu primarnog tumora. Makroskopski ili kliničko-radiološki nalaz ostataka tumora (R2 kategorija) je povezan sa velikom učestalošću recidiva, kao i samo mikroskopski nalaz tumorskih ćelija uz resekcione linije (u pojasu do 1 mm), ali se danas razmatra mogućnost povećanja distance od resekcionih margina na 2 ili više milimetara, što pokazuju nove procene na velikim studijama. Takođe, procena R kategorije je od značaja i u posttretmanskome stadiranju KRK pa se jako zadovoljavajućim smatra odsustvo elemenata tumora nakon terapije što se naziva NED („No Evidence of Disease“) stadijumom tumorske bolesti.

Perineuralna (PN) i limfovaskularna (LVI) invazija su značajni nepovoljni nezavisni prognostički parametri. Novi nezavisni faktor prognoze je perineuralna invazija (PN1) koja je sada svrstana u kategoriju najznačajnijih faktora i smatra se obavezom patologa o izjašnjavanju o njenoj eventualnoj prisutnosti, pri čemu je potrebno uzorkovanje 3–5 blokova iz najdubljih područja tumorske ekstenzije i okolnog masnog tkiva, jer je nalaz ovih parametara nađen kod 59% slučajeva ispitivanih sa 2 bloka, a čak 96% slučajeva sa 5 tkivnih blokova.

Tumorsko pupljenje („budding“; „Bd“) predstavlja nalaz pojedinačnih kancerskih ćelija ili malih odvojenih mikroskopskih grupa do 5 kancerskih ćelija („fokalna dediferencijacija“), bilo u graničnom području širenja tumora (peritumorsko pupljenje) ili kao diseminacija unutar samog tumora (intratumorsko pupljenje), što ukazuje na veću agresivnost tih tumora, pa je od velikog prognostičkog značaja, posebno kod ranih (T1 i T2) tumora. Ukoliko se pregledanjem 10 polja u peritumorskom graničnom području nađe 0–4 polja sa pupljenjem na srednjem mikroskopskom ubeličanju (20h), takav nalaz se smatra prognostički neznačajnim (Bd1, „low budding“) za razliku od značajnih nalaza: intermedijarnog nalaza 5–9 polja (Bd2, „intermediate budding“) i posebno značajnog visokog nalaza pupljenja, tj. 10 i više polja pupljenja (Bd3, „high budding“).<sup>60</sup> Ovaj prognostički faktor ne treba pomešati sa visokim stepenom histološkog maligniteta (G3), kao ni sa slabo diferentovanim ćelijskim grupacijama (PDC, „poorly differentiated clusters“) koji se takođe mogu pojaviti

u graničnom području širenja tumora kao nalaz solidnih, gnezdastih ili trabekularnih grupacija 5 ili više kancerskih ćelija u peritumorskom regionu, tj. kao „periferna dediferencijacija“ tumora. Njihova pojava podjednako ukazuje na veću agresivnost tih tumora pa je od velikog prognostičkog značaja. Stepenuvanje i klinički značaj PDC su veoma slični tumorskom pupljenju, pri čemu je PDC G3 („high grade PDC“) često asociran sa perineuralnom i limfovaskularnom invazijom, kao i lokalnim ili udaljenim (mikro)metastazama.<sup>58, 61</sup>

Limfoidni odgovor na tumor takođe predstavlja nezavisni faktor prognoze, pri čemu je već dugo vremena poznata povoljna prognoza kod tumora sa velikom unutartumorskom limfoidnom infiltracijom ili peritumorskom infiltracijom i organizacijom („Crohn-like“ reakcija), ili kao perivaskularno limfocitno nakupljanje na rubnim delovima tumora („cuffing“). Međutim, kod MSI-H tumora pokazana je povezanost velikog broja tumor-infiltrativnih limfocita (TIL) sa dobrom prognozom, a razvijeni su i sistemi za merenje ovog tipa limfoidnog odgovora na tumor, tzv. „Immunoscore“ (značajan kod vrednosti >3 CD8+ TIL).<sup>58, 62</sup>

Lokalno invazivni stadijum (TNM stadijum II, Dukes' V) je najčešće ispoljen kao IIA (T3 N0) podstadijum što je prilično široka kategorija tumorske prezentacije, a prema Astler-Kolerovoj (Astler-Coller) modifikaciji se označava kao stadijum B2. Međutim, tu takođe spadaju i svi ostali nemetastatski stadijumi koji se odlikuju perforacijom seroze ili tumora – IIV (T4a N0) podstadijum, ili penetracijom u drugo susedno tkivo ili organ (T4b N0) ili IIC podstadijum, što se označava i kao Astler-Koler podstadijum B3. Osim podstadijuma, danas su bolje definisani i drugi faktori rizika u stadijumu II koji zahtevaju uvođenje hemoterapije, agresivnijeg onkološkog lečenja i intenzivnijeg praćenja. Prisustvo ovih faktora izdvaja posebnu grupu visokorizičnih tumora u ovom stadijumu („High risk stage II“) koji su određeni prisustvom zahvatanja resekcione margine (R1), perineuralne ili limfovaskularne invazije (LV1, PN1), penetracijom peritoneuma ili perforacijom tumora (T4), što se može i odrediti kao tzv. „prognostički indeks“ za Dukes B stadijum KRK (po Petersenu), pri čemu se ovi tumori dele na one sa niskim i visokim rizikom (razlika u petogodišnjem preživljavanju je 85,7% prema 49,8% u korist niskorizične grupe). Po tzv. REMARK sistemu (2012) u važne prognostičke faktore u ovom stadijumu, koji

mogu uticati na eventualno uvođenje dodatne onkološke terapije, spadaju i tumorsko „pupljenje“, utvrđivanje nekih biomarkera (MSI / MSS) i imunološkog odgovora u tim situacijama („Immunoscore“ >3 CD8+ TIL kod MSI genotipa)<sup>58</sup>.

#### 1.2.4. Dijagnostika

Dijagnostika često presudno utiče na planiranje daljeg lečenja kolorektalnog karcinoma. Danas se od dijagnostičkih procedura očekuje tačna lokalizacija procesa kao i određivanje inicijalnog TNM stadijuma bolesti. Potrebno je dobro poznavati sve dijagnostičke procedure, njihove mogućnosti, prednosti, nedostatke i indikacije kako bi se sa što manje sredstava dobio odgovor na gore navedena pitanja.

Osnovne dijagnostičke procedure su:

- Digitorektalni pregled
- Rigidna rektosigmoidoskopija
- Fleksibilna rektosigmoidoskopija
- Kolonoskopija
- Irigografija

Kada se endoskopskim i patohistološkom potvrdom bolesti postavi dijagnoza, potrebno je sprovesti specifične procedure kako bi se utvrdila uznapredovalost bolesti.

- RTG pluća ili CT pregled grudnog koša
- Endoanalni ultrazvuk
- CT abdomena (male karlice)
- MRI male karlice (abdomena)
- Određivanje tumorskih markera (CEA, Ca 19-9)
- Po potrebi imaging metode drugih delova tela
- Po potrebi funkcionalna ispitivanja pelvičnog poda

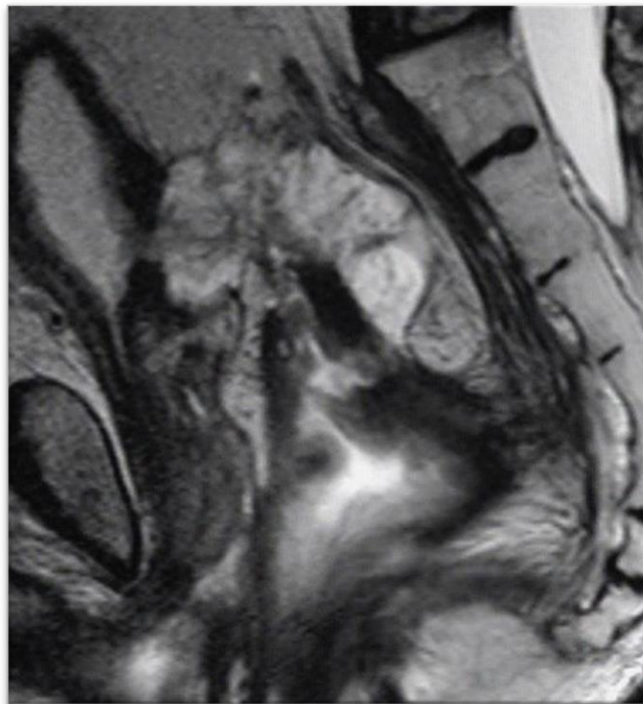
Osnovna dijagnostička obrada bolesnika sa karcinomom rektuma podrazumeva kolonoskopiju, RTG snimak pluća, CT pregled abdomena (ili abdominalni ultrazvuk) i MRI pregled male karlice (ili endoanalni ultrazvuk ukoliko se radi o ranom karcinomu rektuma).

CT male karlice se sve manje koristi u dijagnostici karcinoma rektuma jer se MRI pregled male karlice pokazao kao superiornija metoda. Preciznost CT pregleda

male karlice u određivanju T stadijuma je 65-75% dok je preciznost u određivanju lokalnog N stadijuma 55-65%<sup>63</sup>.

Endoanalni MRI je pokazao gotovo identičnu tačnost kao i EUS u određivanju lokalne uznapređovalosti bolesti sa preciznošću od 71-91%, ali nažalost, kao i EUS, ima slabiju preciznost za određivanje uznapređovalih stadijuma bolesti i nemogućnost jasnog prikazivanja mezorektalne fascije<sup>64</sup>.

MRI male karlice se smatra metodom izbora u određivanju lokalne uznapređovalosti ("staging-u") karcinoma rektuma. **Slika 4.**



**Slika 4. MRI m. karlice sa vidljivim T4 tumorom (infiltracija m. beške)**

Preoperativna dijagnostika je izuzetno bitna kod pacijenata gde se planira "en bloc" resekcija okolnih struktura/organa. Koristeći uglavnom MRI male karlice, kada se radi o karcinomu rektuma, a MSCT/MRI abdomena, kod lokalno odmaklih karcinoma kolona možemo izvršiti selekciju pacijenata gde je moguće izvesti R0 resekciju, koja je najbitniji prediktor dobrog onkološkog ishoda. Pored ovoga, možemo da napravimo preoperativni plan resekcije i u najvećoj mogućoj meri izbegnemo intraoperativna iznenađenja<sup>65, 66</sup>.

## 1.3. LEČENJE KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Savremena terapija kolorektalnog karcinoma podrazumeva prvenstveno hirurško lečenje, ali u zadnje vreme na značaju sve više dobijaju ostala dva modaliteta, hemio i radioterapija<sup>67, 68</sup>.

### 1.3.1. Hirurško lečenje

Glavni cilj hirurškog lečenja kolorektalnog karcinoma je ukljanjanje segmenta sa tumorom poštujući ustanovljenje onkološke principe. U ranijim danima hirurškog lečenja drugih prioriteta osim onkološke radikalnosti i nije bilo. Međutim, sa razvojem svih segmenata lečenja ove bolesti u zadnjih par decenija kvalitet života ovih bolesnika posle obavljene operacije dobija na značaju. Na žalost, u većini slučajeva onkološka radikalnost i kvalitet života su u koliziji i na hirurgu je da proceni u gde je ta tanka linija između ova dva principa, imajući na umu da je onkološka radikalnost nešto što ne sme biti ugroženo, naročito u slučajevima lokalno odmaklih karcinoma kolona i rektuma.

Kada se govori o hirurškom lečenju karcinoma kolona i rektuma, iako postoje znatne razlike u pristupu i kompletnoj terapiji, možemo zaključiti da su osnovni principi gotovo identični, naročito sa uvođenjem tzv. kompletne mezokolične ekscizije sa centralnom ligacijom krvnih sudova<sup>69</sup>.

- Resekcija segmenta creva sa tumorom
- Kompletna ekscizija limfovaskularne peteljke – “en bloc”
- Bezbedne lateralne linije resekcije
- Dovoljan “distalni i proksimalni klirens”

Kao što se može videti, osnovni principi su gotovo isti. Razlike postoje samo po pitanju lateralne linije resekcije i distalnog klirensa kod intersfinkteričnih resekcija zbog nisko položenih karcinoma rektuma koji su često složeni, kao i kod lokalno odmaklih karcinoma kolona i rektuma, gde je “en bloc” resekcija obavezna sa



“zdravom” lateralnom marginom, bez jasno definisanih pravila o onkološkoj radikalnosti, što predstavlja dodatni izazov za hirurga. Kod karcinoma distalne trećine rektuma se prva dva principa, resekcija segmenta creva sa tumorom i kompletna ekscizija limfovaskularne peteljke uklapaju u koncept totalne ekscizije mezorektuma (TME), a u većini, naročito lokalno uznapredovalih karcinoma kolona, principi se uklapaju u opis totalne mezokolične ekscizije (CME). O linijama resekcije je bilo govora u poglavlju o patologiji dok će ostali onkološki principi biti detaljno objašnjeni u poglavlju o hirurškoj tehnici.

Jedan od glavnih problema naročito u hirurgiji distalne trećine rektuma je pojava lokalnog recidiva. Lokalna kontrola bolesti predstavlja odraz kvaliteta hirurškog rada jer je to segment na koji hirurg može najviše da utiče za razliku od pojave udaljenih metastaza na čiju pojavu hirurg uglavnom nema uticaja. Pojava lokalnog recidiva je posebno važna kod intersfinkteričnih resekcija jer se tu uvek može postaviti pitanje da li bi do recidiva došlo da je urađena standardna abdominoperinealna amputacija rektuma. Upravo zbog toga se kod analiziranja rezultata intersfinkteričnih resekcija pored funkcionalnih rezultata uvek navodi procenat lokalnog recidiva.

Onkološki rezultati hirurškog lečenja karcinoma rektuma su se znatno poboljšali u poslednje tri decenije. Procenat lokalnog recidiva je drastično smanjen izmenama u hirurškoj tehnici. Najvažniji momenat je bio uvođenje totalne ekscizije mezorektuma (TME) u hiruršku praksu. R.J. Heald<sup>70</sup> je 1982 godine postavio koncept totalne ekscizije mezorektuma koji je omogućio prezerviranje sfinkternog aparata uz značajno smanjenje stope lokalnog recidiva. Koncept TME se bazira na činjenici da je distalno intramuralno širenje karcinoma rektuma u većini slučajeva svega nekoliko milimetara tako da je dovoljna linija resekcije od 1 cm u odnosu na donji pol tumora. Sa druge strane, poznato je da se u mezorektumu mogu naći tumorom zahvaćene limfne žlezde i 4 cm distalno od donje ivice tumora. Zbog toga je kod svih tumora srednje i donje trećine rektuma neophodna kompletna ekscizija mezorektuma (TME) kako bi se izbegla mogućnost pojave lokalnog recidiva iz eventualno pozitivnih limfnih žlezda u mezorektumu. Kod tumora gornje trećine rektuma je dozvoljena transekcija mezorektuma ali najmanje 5 cm distalno od donje ivice tumora. Incidenca lokalnog recidiva nakon operativnog lečenja karcinoma rektuma se kreće u

rasponu od 2,6 do 32%, prosečno oko 10%. Kada su u pitanju intersfinkterične resekcije, na osnovu velike meta-analize koja je uključila 21 studiju i 612 bolesnika incidenca lokalnog recidiva se kreće u rasponu od 3,4 do 22%, prosečno 9,5%<sup>71, 71</sup>.

Lokalni recidiv kod karcinoma kolona, istorijski gledano, nije bio toliko zastupljen kao kod bolesnika operisanih od niskih karcinoma rektuma, ali, kako se pokazalo, ima veoma nepovoljan ishod, tj. jao mali broj bolesnika sa lokalnim recidivom karcinoma kolona ima šansu za izlečenje.

Poveden ovim, kao i logikom primenjivanom kod TME, Hohenberger i saradnici su 2009. objavili studiju gde su principe totalne mezorektalne ekscizije primenili na operaciju karcinoma kolona, sa centralnom ligacijom odgovarajućih sudova. Rezultat primene ovih principa (CME) je bio upadljivo smanjenje procenta lokalnog recidiva sa 6,5 na 3,6%, sa posledičnim poboljšanjem i ostalih onkoloških parametara lečenja<sup>69</sup>. U mnogim studijama je potvrđen efekat primene CME, koji je naročito primetan u slučajevima unapređovalih tumora, te se može zaključiti da kod MVR zbog lokalno unapređovalih tumora kolona, u najvećem broju slučajeva postoji potreba za uniformnom primenom CME<sup>72</sup> da bi se postigao optimalni onkološki rezultat lečenja.

### 1.3.2. Hemioterapija i radioterapija

Ova dva modaliteta lečenja imaju veoma značajno mesto prvenstveno u borbi protiv karcinoma rektuma i mogu se primenjivati kao posebne mere ili u okviru kombinovane terapije (multimodalno lečenje) pre ili posle hirurškog zahvata. Ranije su hemio i radioterapija obično razmatrane posebno ali se danas najčešće govori o kombinovanoj hemio-radioterapiji jer najveći broj savremenih protokola za lečenje karcinoma rektuma podrazumeva kombinaciju oba modaliteta u okviru neoadjuvantne ili adjuvantne terapije<sup>67</sup>.

Radioterapija karcinoma rektuma može biti preoperativna, postoperativna, kombinovana pre i postoperativna, kurativna ili palijativna. Preoperativna radioterapija se više koristi u Evropi dok je postoperativna više zastupljena u SAD. Najčešće se primenjuju dva protokola preoperativnog zračenja bolesnika sa karcinomom rektuma

- Kratkotrajna (short course) koja podrazumeva pet frakcija po 5Gy, ukupno 25 Gy, (hirurški zahvat sledi nekoliko dana po završenom zračenju ili nakon nekoliko nedelja)
- Dugotrajna konvencionalna (long course) koja podrazumeva 1,8-2Gy u 25 frakcija do ukupne doze od 45-50Gy. Operativni zahvat sledi najčešće 8 nedelja nakon završetka zračenja.

Prednosti preoperativnog zračenja su smanjenje tumorske mase (veličine tumora i eventualnih mikroskopskih depozita u mezorektumu), manje akutnih toksičnih reakcija, povećana radiosenzitivnost tumora zbog bolje oksigenacije tumorskih ćelija i povećanje broja sfinkter-prezervirajućih operacija<sup>73</sup>.

Glavni nedostatak preoperativnog zračenja je otežana selekcija bolesnika koje treba zračiti. Zbog nesavršenosti preoperativnog (kliničkog) određivanja stadijuma bolesti, jedan deo bolesnika biva zračen iako to nije potrebno jer je pogrešno procenjen stadijum bolesti (overstaging). I pored toga, preoperativno zračenje danas predstavlja standard u lečenju karcinoma rektuma. Rezultati većine studija su pokazali pozitivan efekat preoperativnog zračenja na smanjenje

stope lokalnog recidiva dok je u pojedinim studijama registrovano i poboljšano preživljavanje. Zaključak na osnovu meta analiza više prospektivnih studija je da preoperativno zračenje biološki aktivnim dozama od 30 Gy može smanjiti rizik od pojave lokalnog recidiva za 50-70% i poboljšati preživljavanje za 10%<sup>74</sup>.

Preoperativna hemioradioterapija se sve više koristi u lečenju karcinoma rektuma jer postoje dokazi da se ovakvim pristupom u 8-30% bolesnika može postići kompletan odgovor odnosno kompletna regresija tumora dok se u velikom broju slučajeva može očekivati smanjenje (downsizing) ili poboljšanje lokalnog statusa tumora (downstaging). Na taj način se može poboljšati lokalna kontrola bolesti u smislu smanjenja stope lokalnog recidiva a samim tim i poboljšati preživljavanje<sup>67</sup>. Najčešće se koristi kombinacija dugotrajnog, konvencionalnog zračenja sa 5FU baziranim protokolima. Dve velike studije (EORTC 22921 i FFCD 9203)<sup>75, 76</sup> su ispitivale uticaj preoperativne hemio/radioterapije na stopu lokalnog recidiva i preživljavanje. U prvoj studiji nije bilo statistički značajnog smanjenja stope lokalnog recidiva hemioradioterapijom dok je u drugoj zabeleženo smanjenje lokalnog recidiva sa 16,5% na 8%.

Pored smanjenja stope lokalnog recidiva i poboljšanja preživljavanja, cilj preoperativne radio/hemioterapije je i povećanje procenta sfinkter-prezervirajućih operacija (SPO). Iako postoji uverenje da se preoperativnom multimodalnom terapijom može povećati broj SPO u odnosu na amputacione operacije još uvek nema randomizovanih studija koje bi jasno potvrdile tu tezu<sup>77</sup>. Glavna prednost postoperativne radioterapije je bolja selekcija bolesnika jer se nakon operacije može tačno utvrditi stadijum bolesti. Nedostatci su veća toksičnost, izlaganje tankog creva zracima i smanjena radiosenzitivnost čelija tumora na zračenje. Pet randomizovanih studija je ispitivalo efekat postoperativnog zračenja T3/N1-2 karcinoma rektuma. Nijedna studija se nije pokazala korisnom u smislu boljeg preživljavanja<sup>78</sup>. Rezultati postoperativnog zračenja se mogu poboljšati dodavanjem hemioterapije. U velikoj studiji (NCCTG) kombinovanom postoperativnoim hemio/radioterapijom je zabeleženo poboljšano preživljavanje za 10 %<sup>79</sup>.

Na pitanje da li je bolja preoperativna ili postoperativna radioterapija, četiri randomizovane studije su pokušale da daju odgovor. Uppsala studija je poredila kratkotrajnu radioterapiju (5,1Gyx5) u odnosu na postoperativno zračenje sa

ukupnom dozom od 60Gy<sup>80</sup>. U grupi bolesnika koji su preoperativno zračeni je zabeležena značajna redukcija stope lokalnog recidiva (13/22%) ali bez statističke značajnosti kada je u pitanju preživljavanje. Dve studije sprovedene u SAD (INT 0147, NSABP R0-3) su pre vremena zatvorene zbog malog broja pacijenata. Studija u Nemačkoj (CAO/ARO/AIO 94)<sup>81</sup> je uključila 800 bolesnika sa karcinomom rektuma pri čemu su poređene pre i postoperativna kombinovana hemioradioterapija. Grupa gde je korišćena preoperativna terapija je imala značajno nižu stopu lokalnog recidiva (6/13%), manju toksičnost (27/40%) i značajno povećanje procenta prezervacije analnih sfinktera (39/20%) ali nije bilo značajne razlike u preživljavanju (74/76%). Iako još uvek nema čvrstih dokaza, ipak se na osnovu dosadašnjih rezultata smatra da pacijente sa cT3/4 stadijumom bolesti treba podvrgnuti preoperativnoj kombinovanoj terapiji i to po sledećem protokolu: svi bolesnici sa lokalno odmaklim tumorima zrače pre operacije se konvencionalno frakcionisanim režimima zračenja uz primenu doza ranga 50,4 Gy, aplikovanih u 28 frakcija (1,8Gy po frakciji), i „boost“ dozu od 5,4 Gy u 3 frakcije aplikovanu na samo ležište tumora. Kao radiopotencijacija uz zračnu terapiju, primenjuje se hemioterapija bazirana na 5 FU-LV protokolu u dozi od 400mg/m<sup>2</sup> 5-FU-a i 20mg/m<sup>2</sup> LV-a primenjenoj u toku pet dana u prvoj i poslednjoj nedelji radioterapije. Zračenje se sprovodi na linearnim akceleratorima energijama od 10-12 MeV-a , 3D konformalnom tehnikom zračenja, najčešće iz 3 ili 4 polja zračenja.

Neoadjuvantna terapija kod uzapredvalog, naročito lokalno odmaklog karcinoma kolona bi analogno sa iskustvima stečenim kod pacijenata sa tumorima rektuma imala izuzetan značaj. Na žalost zračna terapija nije uvek metoda izbora niti je moguće adekvatno i sigurno primeniti kod bolesnima sa lokalno uznapredovalim karcinomima kolona, ali postoje objavljene serije gde je ovo izvođeno sa obećavajućim rezultatima<sup>82</sup>. Imajući u vidu ograničenja primene zračne terapije kod pacijenata sa lokalno odmaklim karcinomima kolona, neoadjuvantna hemioterapija bi mogla imati potreban efekta “downstaging-a” i downsizing-a” što je i pokazano u nekim, manjim kohortnim studijama, gde je efekat ovog modaliteta lečenja bio uporediv sa efektom hemioradioterapije, ali sa manjom toksičnošću<sup>83</sup>. FOxTROT studija je pokazala, da primena preoperativne

hemioterapije ima navedeni efekat smanjenja veličine i stadijuma karcinoma kolona, što u svakom slučaju opravdava dalje pokušaje iznalaženja optimalnog modaliteta neoadjuvantnog lečenja, naročito lokalno odmaklog karcinoma kolona<sup>84</sup>.

Adjuvantna hemioterapija je standardan način lečenja bolesnika sa N+ statusom (Dukes C). Pokazano je da se primenom hemioterapije na bazi 5-fluorouracila (5-FU) značajno smanjuje procenat recidiva kod bolesnika sa Dukes C stadijumom bolesti. Optimalno vreme početka adjuvantne terapije je četiri nedelje posle operacije. Međutim, situacija je sa godinama postajala komplikovanija kad je reč o terapiji lokalno odmaklog karcinoma rektuma, jer su saopštavani sve značajniji dokazi da je kombinovana hemio-radioterapija efkasnija ako se ordinira preoperativno, nego postoperativno. jasno je i da preoperativno lečenje ima više opravdanja kod lokalno odmakle bolesti nego u ranijim stadijumima, na primer, u drugom stadijumu<sup>85</sup>.

U toku su brojne studije koje ispituju efikasnost novih lekova i njihovih kombinacija (oxaliplatin, irinotekan, lekovi bazirani na inhibiciji angiogeneze...) u adjuvantnom lečenju karcinoma kolona i rektuma gde bi se ukupni rezultat lečenja ove bolesti popravio, prvenstveno po pitanju prevencije pojave udaljenih metastaza, sada možda i najvećeg problema u modernom tretmanu kolorektalnog karcinoma.

## 1.4. HIRURŠKO LEČENJE LOKALNO UZNAPREDOVALOG KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Lokalno uznapredovali tumori u velikom procentu slučajeva zahtevaju operacije opsežnije od standardnih, tj. multivisceralne resekcije (MVR). U prvom redu treba napomenuti da ovakve procedure izvode usko specijalizovani, iskusni hirurzi u specijalizovanim centrima, kod pažljivo odabranih pacijenata. Ove operacije su moguće i bezbedne kod bolesnika stabilnog zdravstvenog stanja sa malim rizikom od komplikacija i mortaliteta. Pre planiranja MVR, neophodno je isključiti postojanje udaljenih metasaza svim raspoloživim preoperativnim dijagnostičkim postupcima ali i intraoperativnom eksploracijom. Treba izbegavati povremeno izvođenje ovih operacija u manjim ustanovama, gde obično nema uslova za adekvatno praćenje ovakvih kompleksnih bolesnika. Veoma je značajno da bolnice i hirurzi koji izvode ovakve operacije imaju veliko iskustvo i mali mortalitet. Međutim, u nekim radovima na ovu temu, nije dokazana značajna razlika između velikih i manjih centara u kvalitetu lečenja bolesnika kod kojih je bila neophodna MVR <sup>7, 86</sup>.

Pored isključivanja difuznih ili inoperabilnih udaljenih metastaza, neophodno je isključiti i druga oboljenja koja potencijalno mogu da ugroze pacijenta prilikom ili posle izvođenja MVR. Pored brojnih preoperativnih dijagnostičkih sredstava, intraoperativna eksploracija igra veoma važnu ulogu u finalnoj odluci o MVR. Minimalno invazivni pristup, u ekspanziji u lečenju kolorektalnog karcinoma je veoma koristan u eksploraciji, a nekada je moguće izvesti i kompletnu laparoskopsku/robotsku multivisceralnu resekciju, mada je to za sada pre izuzetak nego pravilo.

Tokom MVR često je potreban timski pristup problemu sa učešćem urologa, ginekologa, a nekada i ortopeda, te je zbog blagovremene organizacije poželjno imati jasan plan operacije, mada se veoma često odluka donosi u toku same operacije, tako da je iskustvo i procena hirurga od neprocenjive važnosti.

Hirurg može da se opredeli za komplikovanu, veoma rizičnu MVR, da bi se potom ustanovilo da su adhezije između tumora i okoline benigne i time bez potrebe ugrozi život bolesnika, dok je mnogo češći slučaj obrnuto tj. hirurg se može opredeliti za razdvajanje adhezija i uobičajenu (standardnu) manju

intervenciju, a da se kasnije pokaže da su adhezije maligne prirode. Takvim postupkom on će rasejati maligne ćelije, a kao posledica, bolesnik će dobiti rani lokalni recidiv uz značajno kraće preživljavanje<sup>87</sup>.

Tehnički govoreći, MVR, kako kod karcinoma rektuma, tako i kod karcinoma kolona, počinju kao standardne operacije u onkološkom smislu, te deo operacije koji ne pordazumeva usko specifično rešavanje problema tumora koji urasta u okolinu, treba sprovesti po standardnim onkološkim principima za karcinom rektuma i uznapredovali karcinom kolona.

#### **1.4.1. Tehnički aspekti totalne mezorektalne ekscizije rektuma**

Ključni princip totalne mezorektalne ekscizije (TME) jeste da se operacija mora odvijati u pravom sloju tj. u areolarnom sloju tkiva („holy plane”)<sup>88, 89</sup>. Obzirom da ova tehnika po svom onkološkom i tehničkom principu poštuje strukture po embriološkom poreklu, praćenje pravog sloja obezbeđuje i očuvanje presakralnog „masnog jastučeta“, parijetalnu fasciju zidova male karlice, semene kesice, prostatu i vaginu. Disekcija se vrši striktno oštro, pod kontrolom oka<sup>88, 89</sup>.

##### **Mobilizacija levog kolona**

Pravilna mobilizacija levog kolona podrazumeva raslojavanje Toldt-ove fascije tj. ulazak u sloj između mezokolona i retroperitoneuma, čime na jednoj strani ostaju mezenterične limfovaskularne strukture preko kojih je vidljiva glatka sjajna membrana, a sa druge strane se vizualizuju gonadalni krvni sudovi, ureter i što je od važnosti za očuvanje seksualne i urinarnе funkcije, simpatički preaortalni pleksus.

##### **Ligiranje a. i v. mesentericae inferior**

Ligiranje a. i v. mesentericae inferior je idući korak u kom je moguće lako povrediti preaortalni simpatički pleksus. Prilikom ovoga izbegavati tupu, manuelnu diskciju, a arteriju i venu mezenteriku inferior podvezati odvojeno i to arteriju na oko 1-2 cm distalno od ishodišta, a venu iznad zadnje pritoke, blizu donje ivice pankreasa. Prilikom abdominoperinealne amputacije, venu je moguće



podvezati i blizu arterije, bez kompromitovanja onkološkog ishoda operacije<sup>88</sup>. Presecanje mezoa i samog sigmoidnog kolona se vrši na sigurnoj distanci, proksimalno od samog tumora. Ovime se obezbeđuje lako manipulisanje preparatom<sup>88, 90, 91</sup>.

#### Visoka posteriorna disekcija

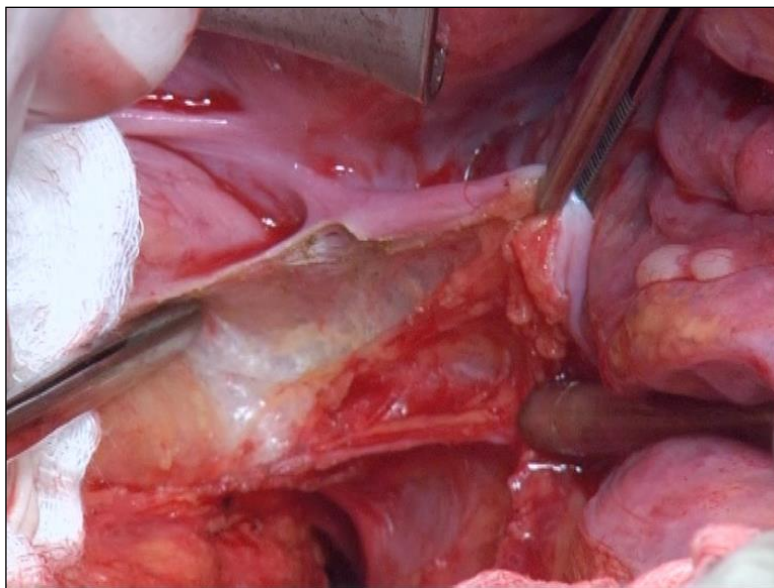
Trakcija ovako mobilnog preparata ka napred prikazuje glatku posteriornu površinu mezorektuma. Ovaj sloj se postepeno u daljem toku operacije nastavlja put distalno do kraja repne kosti. **Slika 5.**



**Slika 5. Početak posteriorne disekcije**

## Lateralna disekcija

Plan stečen pravilnom posteriornom disekcijom se širi ka lateralno. Ovde postoji rizik za povredu hipogastričnih nerava, jer su oni u najvećem broju slučajeva adherentni za mezorektum, u odnosu na koji tangencijalno prolaze. **Slika 6.**



**Slika 6. Lateralna disekcija mezorektuma**

Distalnije od ovih struktura, tokom lateralne disekcije nailazi se na strukture donjeg hipogastričnog plexusa i nn. erigentes. Trakcija je u ovom momentu od velike važnosti, obzirom da u poređenju sa laparoskopiskim pristupom kod koga je ova trakcija daleko manja, povrede nerava se o ovoj regiji češće dešavaju tokom laparoskopskih procedura<sup>92</sup>. Anteriornije, plan disekcije vodi u regiju gde se lateralno nalazi donji hipogastrični plexus, a medijalno mezorektum, mada je tu sloj nejasan, obzirom da postoji adherentnost između ove dve strukture, koji stvaraju sitne grane vegetativnih nerava i krvnih sudova. Nervi koji uglavnom formiraju ovu strukturu potiču od hipogastričnog nerva, a ovoj strukturi se od pozadi priključuju erigentni nervi formirajući „neuralnu „T“ spojnicu“<sup>88</sup>. Krvni sudovi koji kroz ovu strukturu prolaze su maksimalnog dijametra do 2 mm, (retko se ovde može naći i a. rectalis media) i nisu od većeg fiziološkog značaja. Presecanje ove strukture treba izvršiti medijalnije da bi se izbegla povreda navedenih nervnih struktura i po Heald-u<sup>88, 89</sup> predstavlja jednu od oblasti gde se

pravi kompromis između onkološkog i funkcionalnog uspeha operacije obzirom da se delić distalnog mezorektuma ostavlja u karlici.

### Anteriorna disekcija

Anteriorna i anterolateralna disekcija, sledeći pravi sloj obuhvata i resekciju same peritonealne refleksije, koja ostaje na preparatu, čime se kod muškarca obezbeđuje vizualizacija semenih kesica. **Slika 7.** U ovom sloju na mezorektumu ostaje glatka Denovlierova fascija ili rektogenitalni septum. U daljoj distalnoj disekciji istu fasciju treba upravo preseći pošto je distalno adherentna za prostatu. Ovo je možda i najkritičniji segment operacije, pošto je u ovoj fazi lako moguća povreda Walsh-ovih neurovaskularnih paketa i grana koji on daje, koji su ranije detaljno opisani<sup>89, 91, 93, 94</sup>.



**Slika 7. Početak prednje disekcije**

### Disekcija najdistalnijih delova mezorektuma

Anatomski je teško shvatiti mesto pripajanja mezorektuma za karlični pod zbog praktično, nemogućnosti vizualizacije tog mesta. Uz to uvek treba imati na umu da se normalni anatomske odnosi u predelu poda male karlice bitno menjaju

trakcijom preparata ili eventualnim potiskivanjem perineuma radi bolje vizualizacije. Ova regija predstavlja uz prethodno navedenu možda i najveći izazov za hirurga u smislu očuvanja vegetativnih nerava.

Tokom perinealne faze ove operacije potrebno je obezbediti sve uslove za obaveznu i rutinsku vizualizaciju najdistalnijih delova donjeg hipogastričnog plexusa, Walsh-ovog neurovaskularnog paketa, kavernoznih i prostatičnih vegetativnih nerava. Ovo se može postići plasiranjem metalnog klipsa na najdistalnije delove vidljivih nervnih struktura na kraju abdominalne faze ili menjanje položaja pacijenta, tj okretanje na stomak u položaju prelomljenog peroreza, što u kombinaciji sa resekcijom kokcigealne kosti<sup>95</sup> čini vizuelizaciju navedenih struktura lakšom i pouzdanijom, a tokom eventualne MVR može biti od velike koristi, kao i tokom posledične rekonstrukcije perineuma, o čemu će kasnije biti više reči.

#### 1.4.2. Tehnički aspekti totalne mezokolične ekscizije (CME)

Povedeni činjenicom da je široko uvođenje i standardizacija TME tehnike značajno unapredila rezultate lečenja kod karcinoma rektuma, nemački i japanski hirurzi su sa oko 10 godina zaostatka za Heald-om počeli sa uvođenjem u praksu praktično istih principa kod uglavnom lokalno uznapredovalih karcinoma kolona.

Ti principi su, u stvari, detaljno opisani prilikom elaboriranja ispravne mobilizacije levog kolona, koja obezbeđuje embriološki ispravan "areolaran", avaskularan sloj, a na kraju operacije, limfovaskularne „peteljke“ u svom fascijalnom omotaču.

Opisani sloj disekcije kod levog kolona se dalje pruža put naviše u regiju descendentnog kolona, potom iza pankreasa i oko slezine, uključujući i duodenum sa glavom pankreasa i mezo cekuma i ascendentnog kolona, sa pripadajućim limfovaskularnim peteljkama<sup>69, 96, 97</sup>.

Kao i kod karcinoma rektuma, kako je već napomenuto, limfna drenaža prati odgovarajuće arterije i vene. Izuzetak od ovog pravila su samo pojedini slučajevi uznapredovale bolesti. Prateći sloj do ishodišta odgovarajućih arteija, izvodi se tzv. „centralno ligiranje“ krvnih sudova, na samom ishodištu, obezbeđujući maksimalno radikalnu operaciju, sa kako je u velikom broju radova dokazano, boljim onkološkim ishodom<sup>69, 72</sup>.

Razdvajanje visceralnog i parijetalnog lista Toldt-ove fascije

U slučaju da je tumor lokalizovan u regiji desnog kolona, onda operacija uključuje mobilizaciju duodenuma sa glavom pankreasa - „Kocher-ov“ manevar i ekspoziciju korena mezenterijuma to jest ishodišta gornje mezenterične arterije.

**Slika 8.**



**Slika 8. Mobilizacija desnog kolona sa kompletno oslobođenim pankreasom i eksponiranim 1. v.cavom i 2. aortom \*preuzeto iz ref. <sup>69</sup>**

Pripoji uncinatnog nastavka pankreasa i duodenuma za mezo kolona se uvek oslobađaju, da bi se obezbedio neometan pristup ishodištu mezenteričnih krvnih sudova. **Slika 9.**



**Slika 9. Prednja stana pankreasa 1. uncinatni nastavak; 2. D3 duodenum; 3. koren mezenterijuma; 4. mezokolon \*preuzeto iz ref. <sup>69</sup>**

Kod tumora levog kolona, preporučuje se mobilizacija lijenalne fleksure, sa čitavim mezoom levog kolona. Potom se ometum odvaja od transverzuma, i ulazi

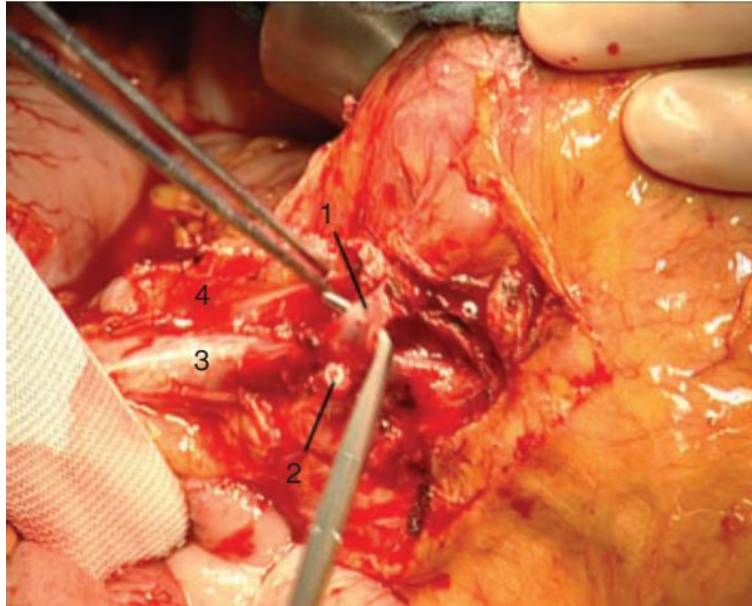
se u burzu omentalis gde se razdvaja tj. raslojava mezo transverzuma od nivoa donje ivice pankreasa.

### Limfadenektomija kod CME

Limfogeno širenje tumora kolona je dvojako, u epikolične limfatike, ali ne dalje od 8 cm proksimalno i distalno od primarnog tumora i put centralno tj. ka ishodištu odgovarajućih magistalnih krvnih sudova<sup>98</sup>.

Za desni kolon su navedene snabdevajuće arterije, sa poznatim varijacijama. Desna količna arterija u samo 10-15% slučajeva ide direktno iz gornje mezenterične arterije. Međutim u slučajevima tumora hepatične fleksure, 5% pozitivnih l. žlezda se može naći u regiji glave pankreasa, a ređe (oko 4%) duž gastroepiploične arkade velike krivine želuca<sup>98</sup>. Tumori transverznog kolona, pomenutu arkadu mogu i da direktno infiltrišu. Stoga, veliku krivinu želuca treba skeletizovati bar 10-15cm distalno od samog tumora. Tumori leve polovine transverzuma mogu dati metastaze duž donje ivice pankreasa i potom put centralnih žlezda, pa je CVL (centralno vaskularno ligiranje) opravdano i u ovom slučaju. Slična je situacija i sa tumorima transverznog kolona, koji osim u slivu a. colicae mediae, mogu da daju metastaze i u žlezdama sliva ileokolične ili a. colicae sinistrae, te je opsežna limfadenektomija opravdana.

Kod tumora levog kolona centralno podvezivanje a. mesentericae inferior je onkološki dovoljno. Kod tumora transverzuma, pored obavezne centralne ligacije a. colicae mediae, potrebno je razmotriti varijacije arterija, i izvesti limfadenektomiju shodno tome, uz centralno tj. visoko ligiranje desne gastroepiploične arterije i vene. Za tumore cekuma i ascendensa, dovoljno je centralno ligiranje a. ileocolicae, a. col. dextrae i desnih grana medijecd gde se potpuno eksponira v. mesenterica inferior, dok je odgovarajuću arteriju pogrešno ogoljavati, čime se presecaju vegetativni nervi, što dovodi do postoperativne pojave dijareja **Slika 10.**



**Slika 10. Centralno podvezivanje ileokolične vene: 1. koren v. ileocolicae; 2. podvezana a. il eocolica; 3. potpuno ogoljena v. mesenterica sup. 4. a. mes. superior, prekrivena autonomnim nervima \*preuzeto iz ref.<sup>69</sup>**



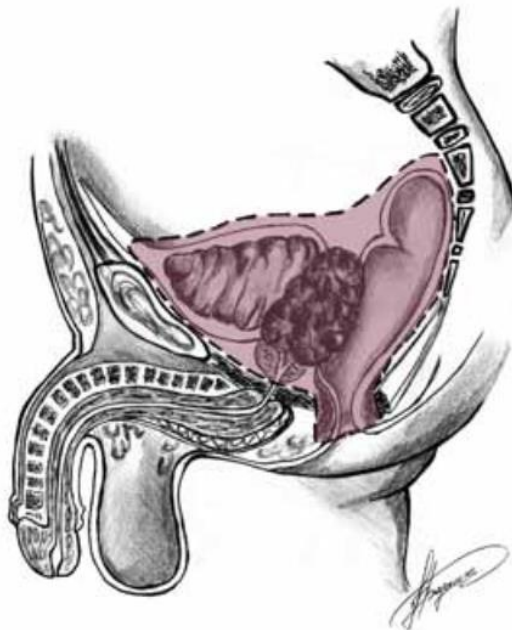
### 1.4.3. Karlične egzentereze

Ove procedure obzirom na obim, morbiditet i potrebno iskustvo odvojeno elaboriramo, obzirom da ostale MVR se po svom obimu i težini veoma razlikuju, te je razmatranje svake varijacije svedeno na seriju pojedinačnih slučajeva, pa će detalji pojedinih biti razmatrani u diskusiji.

Danas se u hirurškoj praksi najčešće izvode četiri tipa karlične egzentereze: totalna, modifikovana (prednja i zadnja) i kombinovana.

#### 1.4.3.1. Totalna karlična egzentereza

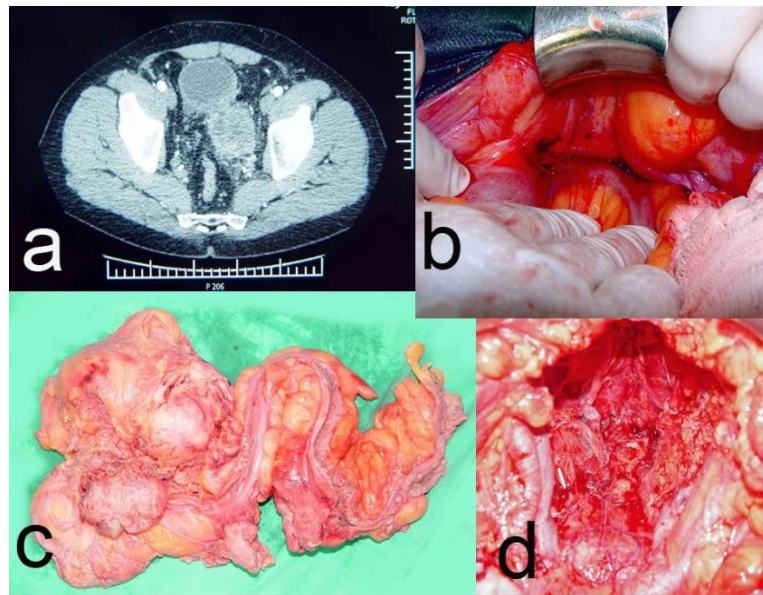
Potpuna karlična egzentereza podrazumeva hirurško uklanjanje rektuma, distalnog kolona, mokraćne bešike, donjeg dela uretera, unutrašnje genitalne organe, drenažne limfne čvorove i karlični deo peritoneuma kao i perineum u zavisnosti od podvrste procedure **Slika 11**.



**Slika 11. Shema plana resekcije kod totalne karlične egzentereze.\* preuzeto iz ref.<sup>3</sup>**

Nakon eksploracije abdomena, disekcija se započinje u visini bifurkacije aorte. Kod bolesnika sa karcinomom rektuma, donja mezenterična arterija se podvezuje, standardno, na ishodištu iz aorte kako bi se olakšala opsežna

limfadenektomija. Po presecanju proksimalnog dela preparata u visini sigmoidnog kolona, izvodi se oštra disekcija u mezorektalnoj ravni, posteriorno do nivoa karličnog poda. U nekim situacijama, uglavnom kod bolesnika sa recidivnim karcinomom, disekcija se sprovodi u prostoru ispod endopelvične fascije. Po određivanju položaja uretera, njihovo pružanje se prati naviše i naniže kroz karlicu, u cilju izbegavanja slučajne povrede. Eventualno presecanje uretera se izvodi tek na kraju operacije, jer to predstavlja prelomnu tačku nakon koje nema povratka. Mokraćna bešika se mobilise napred iz retropubičnog prostora, a potom se podvezuju gornja i donja peteljka. Disekcija se sprovodi napred presecanjem puboprostatičnog ligamenta, dorzalne vene penisa i uretre, ostavljajući mokraćnu bešiku i prostatu na preparatu. Kod žena, jajnici i ureteri se mobilisu dok se materica i vagina odstranjuju u bloku sa preparatom. Nakon abdominalnog dela operacije, perinealna disekcija obuhvata kompletnu muskulaturu sfinktera i urogenitalnu dijafragmu. Preparat se uklanja u potpunosti, u bloku, onog trenutka kada se spoje perinealna i abdominalna ravan disekcije. U određenim situacijama kada tumor leži iznad poda male karlice, moguće je očuvati sfinkterni aparat i izvesti privremenu stomu ili čak anastomozu. **Slika 12.**

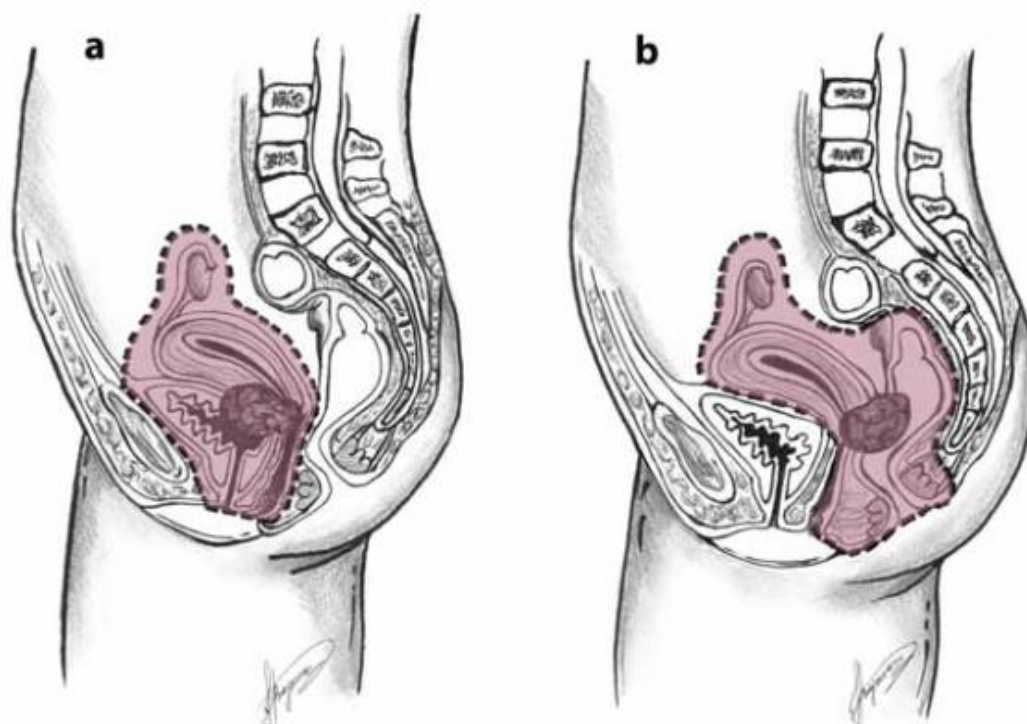


**Slika 12. Totalna pelvična egzentereza zbog tumora sa infiltracijom m. karlice**  
 a)MSCT m karlice; b) intraoperativni nalaz; c) operativni preparat; d) stanje  
 posle uklonjenog preparata

#### 1.4.3.2. Modifikovana karlična egzentereza

Modifikovana karlična egzentereza se deli na prednju i zadnju. Kod prednje karlične egzentereze se odstranjuje karlični deo peritoneuma, donji delovi uretera, reproduktivni organi kod žene, mokraćna bešika i pripadajuće limfne žlezde. Imajući u vidu da zadnji zid vagine i materica predstavljaju liniju resekcije, prednja pelvična egzentereza u bloku ostavlja intaktan rektum. Ona se najčešće primenjuje u lečenju malignih tumora u prednjem delu karlice, koji zahvataju cerviks, vaginu ili mokraćnu bešiku.

Zadnja pelvična egzentereza zahteva uklanjanje uterusa sa adneksama, cerviksa, zadnjeg zida vagine i rektuma, mokraćna bešika je sačuvana. Kod nekih bolesnika sa malignim tumorom koji se nalazi na središnjem ili gornjem delu rektuma, moguće je kreirati primarnu anastomozu. Bolesnici kod kojih je neophodno uraditi resekciju ispod nivoa levatora anusa, zahtevaju kreiranje trajne kolostome, jer je ekscidiran sfinkterni aparat. **Slika 13.**



**Slika 13. Shematski prikaz opsega resekcije kod a) prednje i b) zadnje egzenteroze.\* preuzeto iz ref.<sup>3</sup>**

#### 1.4.3.3. Kombinovana karlična egzentereza

Kombinovana karlična egzentereza podrazumeva resekciju i koštanih struktura, delova kokcigealne kosti, sakruma, pubične simfize i ishijalne kosti. Kada se dokaže zahvaćenost krsne kosti, neophodno je ustanoviti tačnu lokalizaciju tumorske mase na početku operacije, jer su tumori koji se pružaju ispod S1,S2 neresektabilni, po mišljenju većine hirurga. Kod kombinovane pelvične egzenteroze, deo tumora koji je fiksiran za kost se ostavlja intaktan sve dok perinealni deo disekcije nije gotovo završen. Nakon što su odvojene mekotkivne strukture i mišići, presecaju se koštani elementi oscilirajućom testerom ili osteotomom, kako bi se omogućila „en bloc“ resekcija.

Za resekciju sakralne kosti postoje dva pristupa. Wanebo and Marcove<sup>99</sup> su opisali kombinovani abdomino-transsakralni pristup za resekciju lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma koji zahvata sakrum. Ovim pristupom se inicijalna disekcija sprovodi kao kod standardnog prednjeg pristupa, nakon čega se resekira sakrum. Po završetku abdominalne faze operacije, provlači se

Kiršnerova igla kroz središnju liniju krsne kosti i kroz interglutealnu kožu kako bi se označila visina presecanja sakruma. U pristupu koji su opisali Temple i Ketcham<sup>100</sup>, osteotom se koristi za presecanje krsne kosti prednjim pristupom po okončanju pelvične disekcije i identifikacije n. ischiadicusa.

### Rekonstruktivna faza

Kod pelvične egzentereze, rekonstruktivna faza je izuzetno važna za uspešan ishod operacije. Procedure uključene u rekonstruktivnu fazu podrazumevaju urinarnu derivaciju, ispunjavanje karličnog slobodnog („mrtvog“) prostora, i rekonstrukciju vagine kod žena.

### Derivacija urina

Postoji nekoliko hirurških mogućnosti za kreiranje urinarnog rezervoara nakon pelvične egzentereze, uključujući i kontinentne i inkontinentne konduite. Standardni inkontinentni ilealni konduit se kreira izolovanjem distalnog dela ileuma uz očuvanje mezenterične vaskularizacije. Kontinuitet digestivnog trakta se uspostavlja na uobičajen način. Za formiranje standardnog ilealnog konduita, odvojen ilealni segment se nalazi ispod crevne anastomoze. Ureteri se implantiraju direktno u jedan kraj ileuma, dok se njegov drugi kraj izvodi na površinu kože. Protok urina je stalan te je kesu za drenažu neophodno nositi sve vreme.

U nastojanju da se izbegne stalno nošenje kesa za drenažu razvijene su tehnike kontinentne urinarne diverzije. Opisane su mnoge metode formiranja kontinentnog urinarnog konduita: Indijana pauč, Kouč pauč, Florida pauč, Majami pauč. Majami pauč je najpoželjniji kontinentni urinarni rezervoar u mnogim centrima zbog nešto manje od 90% dugorčne kontinentnosti. On se formira uz pomoć dela distalnog ileuma u dužini od 10 cm, ascedentnog kolona i dela transverzalnog kolona. Transverzalni kolon se anastomozom spaja sa ushodnim kolonom u obliku slova U, kako bi se napravio crevni rezervoar. Nakon toga se kreira antirefluksna ureterokolonična anastomoza. Segment ileuma se sužava da bi se smanjio njegov lumen, a anastomoza se kreira na nivou

ileocekalne valvule kako bi se uspostavila kontinencija. Drugi kraj ileuma je izmešten radi kreiranja stome i da bi se omogućila samostalna kateterizacija. Ovom tehnikom se formira urinarni rezervoar zapremine oko 650 ml što omogućava pacijentu pogodnu frekvencu pražnjenja. Tehnike kontinentne derivacije urina mogu biti ograničene postojanjem opsežnih priraslica, prethodnim operacijama creva ili terapijskim zračenjem.

#### Popunjavanje „mrtvog“ prostora karlice

Značajan deo morbiditeta je posledica velikog pelvičnog slobodnog prostora koji ostaje nakon egzentereze. Ovaj prostor je mesto gde mogu nastati apscesi, fistulozne formacije intestinalne opstrukcije i problemi sa perinealnom ranom. Da bi se izbegle ove komplikacije, rekonstrukcija pelvičnog poda je od presudne važnosti. To je moguće izvesti upotrebom resorptivne sintetičke mreže, upotrebom omentuma ili drugih autolognih tkiva. Za ispunjavanje mrtvog prostora u karlici nakon egzentereze ranije je bila praksa da se koriste mišićno-kožni reznjevi, pogotovo kod bolesnika koji su prethodno zračeni. Prednosti ovog vida rekonstrukcije kod zračenih pacijenata i postojanja perinealnih povreda je u smanjenju slobodnog prostora, interpoziciji dobro vaskularizovanog, neozračenog tkiva i zameni resecirane kože. U nekim slučajevima za popunjavanje perinealnog prostora se koristi i distalni režanj mišića rectusa abdominis. Mnogi autori su opisali smanjenje broja komplikacija kod upotrebe mišićno-kožnih reznjeva koji uključuju mišiće m. rectus abdominis, m. gracilis i m. gluteus maximus<sup>95</sup>.

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Naše istraživanje je osmišljeno tako da na objektivan način ispita onkološki ishod lečenja ispitivane grupe i to:

- broj i strukturu reseciranih organa
- procenu uticaja patohistoloških karakteristika tumora, to jest tumorski (T), nodalni (N), rezidualni (R) status kao i uticaj invazije limfatika (Ly), venula (V) na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija kod lokalno odmaklog tj. uznapređovalog kolorektalnog karcinoma.
- u grupi pacijenata sa lokalno uznapređovalim karcinomom rektuma, a operisanih pomentutom metodom cilj je bio procena uticaja neoadjuvantne terapije na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno i kancer specifično preživljavanje.

Detaljnije, u našem istraživanju su postavljeni sledeći ciljevi:

- Procena uticaja tumorskog (T), statusa na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija kod lokalno odmaklog tj. uznapređovalog kolorektalnog karcinoma.
- Procena uticaja nodalnog (N), statusa na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija kod lokalno odmaklog tj. uznapređovalog kolorektalnog karcinoma.
- Procena uticaja rezidualnog (R), statusa na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija kod lokalno odmaklog tj. uznapređovalog kolorektalnog karcinoma.

- Procena uticaja invazije limfatika (Ly), na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija kod lokalno odmaklog tj. uznapređovalog kolorektalnog karcinoma.
- Procena uticaja venske invazije (V), na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija kod lokalno odmaklog tj. uznapređovalog kolorektalnog karcinoma.
- Određivanje broja i strukture reseciranih organa
- Procena uticaja neoadjuvantne terapije na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija kod lokalno odmaklog tj. uznapređovalog karcinoma rektuma.



### 3. MATERIJAL I METODE

Za ostvarivanje ciljeva postavljenih u ovom radu i proveru radnih hipoteza korišćen je klinički materijal III odeljenja Prve hirurške klinike, Kliničkog Centra Srbije.

Retrospektivnom studijom su obuhvaćeni su svi pacijenti koji su tokom perioda 1995-2011. godina (od početka septembra 1995. god. do kraja decembra 2011. godine), operisani metodom multivisceralne resekcije sa patohistološki (PH) potvrđenom dijagnozom adenokarcinoma, uz verifikovano odsustvo metastaza u trenutku operacije. Iz studije su isključeni pacijenti kod kojih je MVR urađena zbog tumora drugih PH karakteristika, zatim pacijenti gde je operacija sprovedena kao tretman ponovne (recidivantne) bolesti, kao i operisani kod kojih je tokom intervencije došlo do separacije adheriranih organa. Iz studije su takođe isključeni pacijenti gde je na definitivnom patohistološkom nalazu potvrđen R2 resekcioni status. Imajući u vidu postavljena ograničenja, u datom vremenskom opsegu uslove za uključenje u studiju ispunilo je 213 pacijenta, što zadovoljava statističke standarde o veličini uzorka.

Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Svi pacijenti u studiji su podvrgnuti standardnom preoperativnom ispitivanju shodno lokalizaciji primarnog tumora i eventualnoj suspeknoj infiltraciji obližnjeg organa/strukture.

Preoperativno ispitivanje je najčešće obuhvatalo standardni klinički pregled, potom endoskopske procedure, anoskopiju, rektoskopiju, kolonoskopiju sa biosijom. U slučaju suspektne infiltracije okoline rađene su i cistoskopija, ginekološki, urološki pregled.

Za isključivanje udaljenih sekundarnih depozita i dodatno određivanje stadijuma bolesti inicijalno je, u većini slučajeva, rađen standardni ultrazvučni pregled abdomena i male karlice, u retkim slučajevima i endorektalni ili ginekološki ultrazvk.

U deo standardnog preoperativnog ispiivanja je uključeno utvrđivanje nivoa serumskih tumorskih markera (CEA i Ca 19-9, a ređe Ca 125 i PSA)

Po postavljanju sumnje na lokalno uznapredovali kolorektalni karcinom, u velikoj većini slučajeva, ispitivanje je nastavljeno korišćenjem MSCT ili MRI pregleda grudng koša, abdomena i male karlice, u zavisnosti od lokalizacije primarnog tumora.

MRI male karlice u visokoj rezoluciji, danas standad kod svih pacijenata sa lokalno odmaklim karcinomom rektuma, na žalost nije uniformno izvođen kod svih pojedinaca sa ovom lokalizacijom bolesti, uključenih u našu studiju.

Odstupanje u odnosu na savremeni pristup lečenju lokalno odmaklog karcinoma rektuma je u znatnom broju slučajeva učinjeno po pitanju neoadjuvantne hemioradioterapije, imajući opet u vidu da se ovakav pristup lečenju bolesnika u našoj zemlji primenjuje u poslednjih desetak godina u punom obimu. Kod nekih slučajeva je neoadjuvanta terapija izostavljena, dok su drugi lečeni samo preoperativnim zračenjem, po “long course” protokolu, a tek neznatan broj ispitanika je primio danas standardnu preoperativnu hemioradioterapiju.

Podela pacijenata na dve osnovne grupe po lokalizaciji primarnog tumora, na one sa karcinomom rektuma i karcinomom kolona, vršena je na osnovu rigidne rektoskopije, gde su tumori do 15 cm rektoskopske distance, mereno od anokutane linije, karakterisani kao karcinomi rektuma.

Kod tumora sa infiltracijom drugih delova kolona, primarna lokalizacija tumora je određivana empirijski, na osnovu operativnog ili patohistološkog nalaza.

Svi pacijenti su operisani otvornom metodom, poštujući standardne principe onkološke hirurgije, sa podvezivanjem odgovarajućih magistralnih sudova i sigurnim proksimalnim, distalnim i lateralnim klirensima. U svim slučajevima je postojala adherentnost tumora za neki okolni organ/strukturu, gde je odmah izvođena oštra “en bloc” resekcija svih zahvaćenih struktura, bez pokušaja separacije ili suviše manipulacije operativnim preparatom.

Postoperativno praćenje je vršeno na osnovu standardizovanog protokola ko podrazumeva ponavljane tromesečne, šestomesečne i godišnje kontrolne preglede uz korišćenje prethodno navedenih dijagnostičkih mogućnosti i dodatak drugih poput PET-CT pregleda ili retko scintigrafskog pregleda.

Uvidom u istorije bolesti, operacione liste i nalaze sa kontrolnih pregleda dobijeni su demografski, klinički, patohistološki podaci kao i opdaci o drugoj vrsti terapije. Svi dobijeni podaci su unošeni u propektivno dizajniranu bazu podataka.

Analizirani su podaci o starosti i polu pacijenata, lokalizaciji tumora, postojanju lokalnog recidiva i vremenu od operacije do javljanja istog, prisustvu udaljenog recidiva i vremenu od operacije do javljanja, eventualnom letalnom ishodu i vremenu od operacije do letalnog ishoda.

Patohistološki podaci odnosili su se na TNM klasifikaciju i stadijum bolesti, zahvaćenost limfnih i venskih sudova, R status i tumorski gradus (T-tumorski stadijum, N- nodalni status, M- prisustvo udaljenih metastaza, L- zahvaćenost limfnih sudova, V- zahvaćenost venula, R- rezidualni status), dok podaci iz operacionih lista pokazuju broj resciranih organa i struktura.

Dužina praćenja bolesnika podrazumevala period od operacije do poslednjeg kontrolnog pregleda, a dodatne informacije i status bolesnika su po potrebi proveravani telefonskim putem. Pri tom smo definisali da je minimalna dužina praćenja 2 godine od datuma operacije.

### 3.1. Metode statističke obrade podataka

#### **Deskriptivna statistička analiza**

U deskriptivnoj statističkoj analizi rezultata, za sve varijable koje su izražene na srazmernoj skali, odnosno na skali ranga, određene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana i modus), kao i apsolutne i relativne mere varijabiliteta u datom uzorku (minimalna i maksimalna vrednost, prvi i treći kvartil i standardna devijacija).

Na osnovu izračunate aritmetičke sredine i standardne devijacije, određena je i standardna greška ocene aritmetičke sredine.

Za testiranje hipoteze o normalnosti distribucije podataka u osnovnom skupu, primenjen je neparametrijski test kojeg su postavili Kolmogorov i Smirnov. Pored ove mere slaganja registrovane distribucije sa teoretskom distribucijom korišćen je i Shapiro-Wilkov test normalnosti distribucije.

Kod varijabli koje imaju nominalni karakter izračunate su frekvencije, kumulativne frekvencije, relativne frekvencije i relativne kumulativne frekvencije za svaki od modaliteta kategorisanja.

#### **Analiza kvantitativnih razlika**

Za upoređivanje parova subuzoraka korišćen je Mann-Whitneyev U-test, dok je za istovremeno upoređivanje većeg broja subuzoraka korišćen Kruskal-Wallisov H test.

Kod ispitivanja razlika u rezultatima koji su registrovani kod bolesnika u različitim vremenskim trenucima, primenjen je Wilcoxon-ov test uređenih parova. Za testiranje značajnosti registrovanih razlika u više od dva korelirana subuzorka korišćena je Friedman-ova analiza varijanse.

Za procenu značajnosti razlika koje se registruju u varijablama koje imaju nominalni karakter primenjen je Pearson-ov HI-kvadrat test, odnosno njegova korekcija po Yatesu za varijable sa dva modaliteta kategorisanja bolesnika.

Za krivulju verovatnoće preživljavanja korišćena je Kaplan-Meier metoda, a poređenje verovatnoće preživljavanja različitih grupa bolesnika je vršeno Log-rank testom. Statistička značajnost je definisana i kao  $p < 0,05$ , dok se vrednosti

$p < 0.01$  smatraju visoko statistički značajnim. Sve navedene analize su rađene u programu SPSS v13.0 i STATISTICA v13.0.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Deskriptivna statistika

Osnovni uzorak čini 213 bolesnika kod kojih je urađena multivisceralna resekcija zbog lokalno uznapredovalog karcinoma kolona i rektuma. Osnovni uzorak je analiziran po pitanju demografskih i karakteristika tumora.

#### 4.1.1. Opšte karakteristike pacijenata

U analizu je uključeno 213 pacijenata čija se starosna dob određivala u trenutku izvođenja procedure **Tabela 2.**

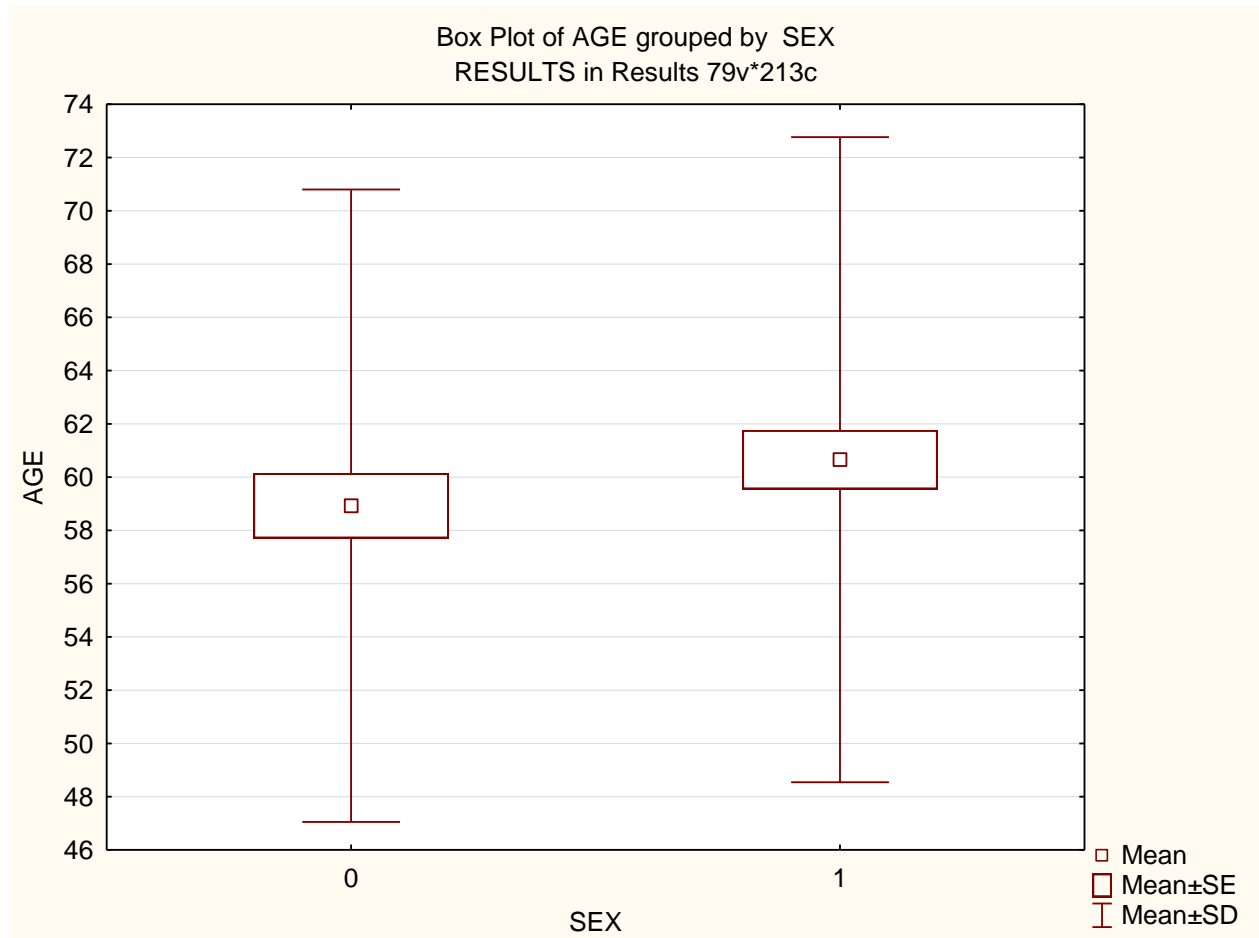
**Tabela 2. Opšte karakteristike pacijenata**

Karakteristike	N (%)
<b>Ukupno bolesnika</b>	213 (100%)
<b>Pol</b>	
<b>Muški</b>	119 (55.87)
<b>Ženski</b>	94 (44.13)
<b>Starost u momentu operacije (godine)</b>	
<b>Srednja vrednost (SD)</b>	59.89 (12.01)
<b>Medijana (Opseg)</b>	60 (25-86)
<b>Kategorije starosti u momentu operacije</b>	
<b>≤60</b>	101 (47.42)
<b>&gt;60</b>	112 (52.58)

Kako se vidi na **Tabeli 2.**, u ispitivanoj grupi, zastupljeniji su bili pacijenti muškog pola – 119 (55,87%) naspram ženskih ispitanika – 94 (44,13%), a u pogledu starosnih grupa, možemo zaključiti da je onih starijih od 60 godina bilo neznatno više-112 (52,58%) naspram 101 (47,42%). Osnovni uzorak pacijenata je po polu i

godinama starosti homogen obzirom da razlike između polnih i starosnih grupa nisu dosegle statističku značajnost ( $p = 0.34358$ ) **Grafikon 1.**

**Grafikon 1. Distribucija ispitivane populacije u odnosu na starosne grupe i pol**



#### 4.1.2. Patohistološke karakteristike tumora

Od karakteristika samog tumora, ispitivana je lokalizacija primarnog tumora (kolon, rektum), tumorski stadijum (T), status limfnih žlezda (N) uz broj uklonjenih i broj pozitivnih nodusa, limfatični status (Ly) i eventualna venska invazija (V). Takođe je ispitivan i stepen radikalnosti resekcije tj. R status. **Tabela 3.**

**Tabela 3. Patohistološke karakteristike tumora u ispitivanoj populaciji**

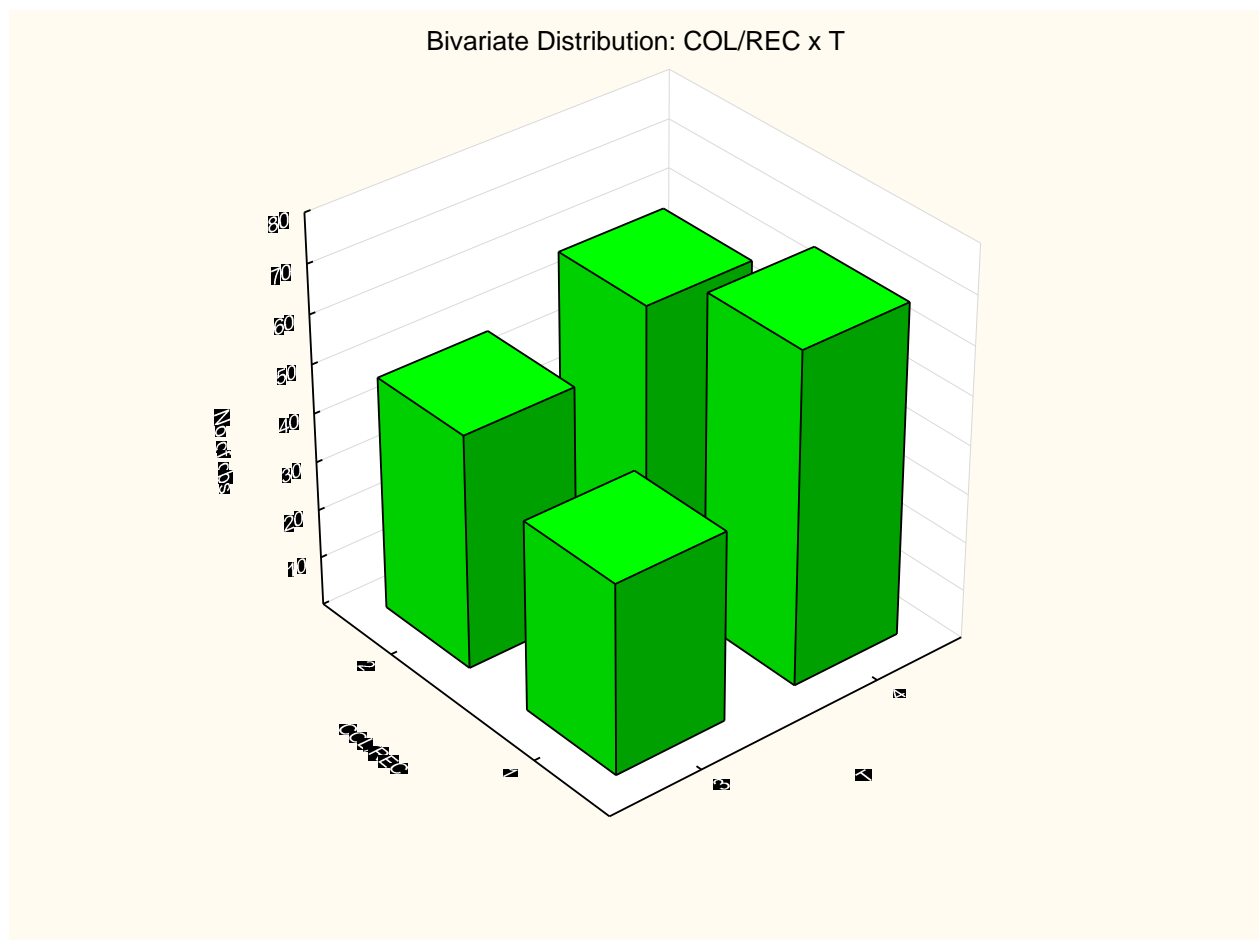
Karakteristike	N (%)
<b>Lokalizacija</b>	
Kolon	107 (51,23)
Rektum	106 (49,77)
<b>T Stadijum</b>	
T3	87 (40,85)
T4	126 (59,15)
<b>N stadijum</b>	
N0	95 (44,60)
N1	50 (23,47)
N2	68 (31,93)
<b>Invazija limfatika</b>	
Ly0	34 (15,96)
Ly1	179 (84,04)
<b>Venska invazija</b>	
V0	120 (56,34)
V1	93 (43,66)
<b>Rezidualni status</b>	
R0	173 (81,22)
R1	40 (18,78)

Kao što je i prikazano na **Tabeli 3**, uviđamo da je distribucija u odnosu lokalizaciju gotovo jednaka tj. 106 sa primarnim karcinomom rektuma naspram



107 pacijenata sa tumorom kolona. Analizom podataka dobijenih na osnovu patohistološkog pregleda se uviđa da je zastupljenija populacija pacijenata sa T4 tumorom – 59,15%, a u T3 stadijumu je bilo 40,85%. Konstatovali smo da je zastupljenost različitih T stadijuma bila bez statističke značajnosti u odnosu na lokalizaciju kolon/rektum ( $p = 0.18969$ ). **Grafikon 2.**

**Grafikon 2. Odnos između lokalizacije tumora i T stadijuma**



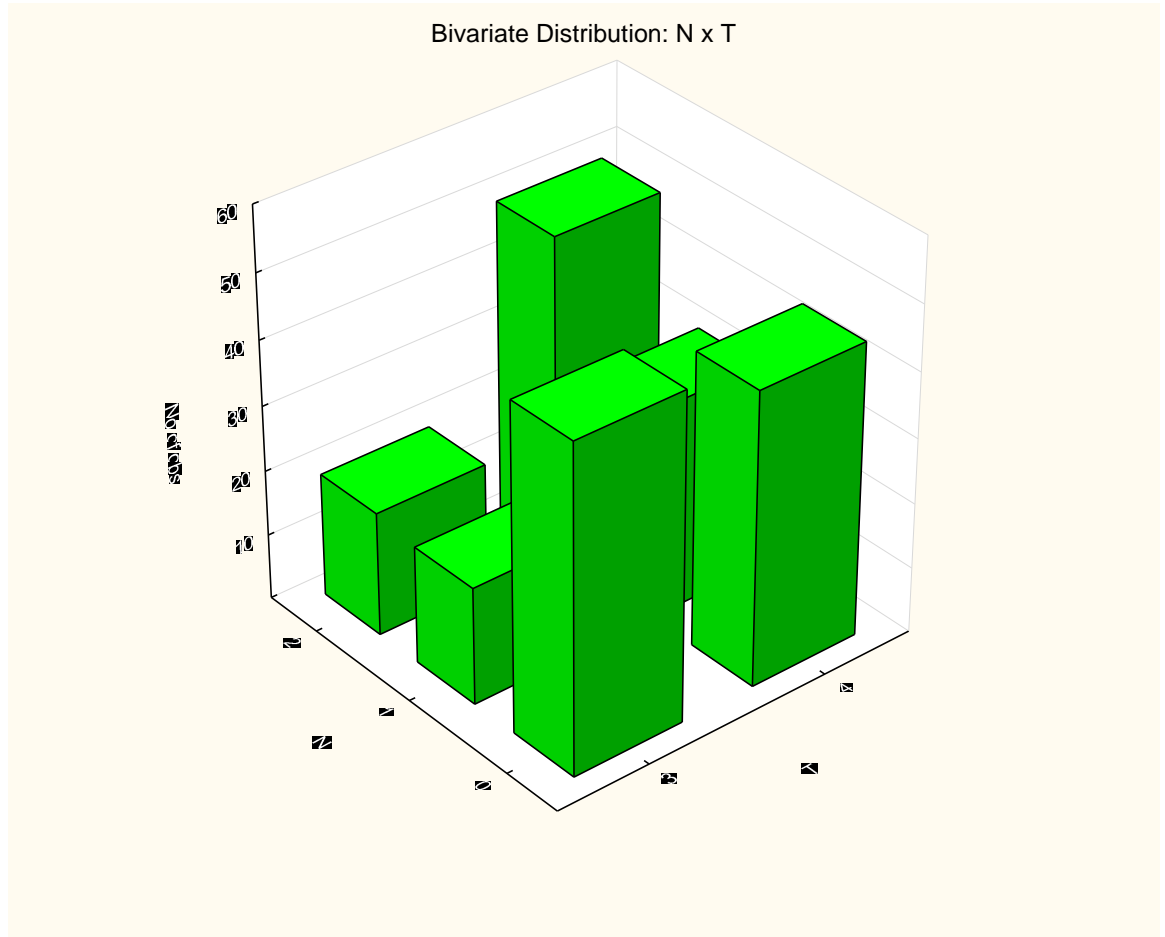
Nodalni status ukazuje na to da je razmerno veliki broj pacijenata bio bez tumorskih depozita u odstranjenim limfaticima, 44,60%.

Prosečno, po operaciji, je uklonjeno 28.42 žlezde. U odnosu na lokalizaciju tumora, kod karcinoma rektuma uklanjano je 24.99, a kod tumora kolona 31.81 žlezda što je na granici statističke značajnosti ( $p=0.051737$ ). Statistički značajna razlika u pogledu broja uklonjenih limfnih žlezda uočena je kod podele pacijenata po R statusu. Kod R0 resekcija uklanjano je statistički značajno više žlezda (33.09) u odnosu na R1 resekcije (25.43) ( $p = 0.021874$ ).

Očekivano, u odnosu između T i N stadijuma je uočena statistički značajna

povezanost, odnosno u T4 kategoriji je bilo više pacijenata sa pozitivnim limfnim žlezdama, a samim tim i višim N statusom (p=0,00491). **Grafikon 3.**

**Grafikon 3. Odnos T i N statusa u ispitivanoj populaciji**

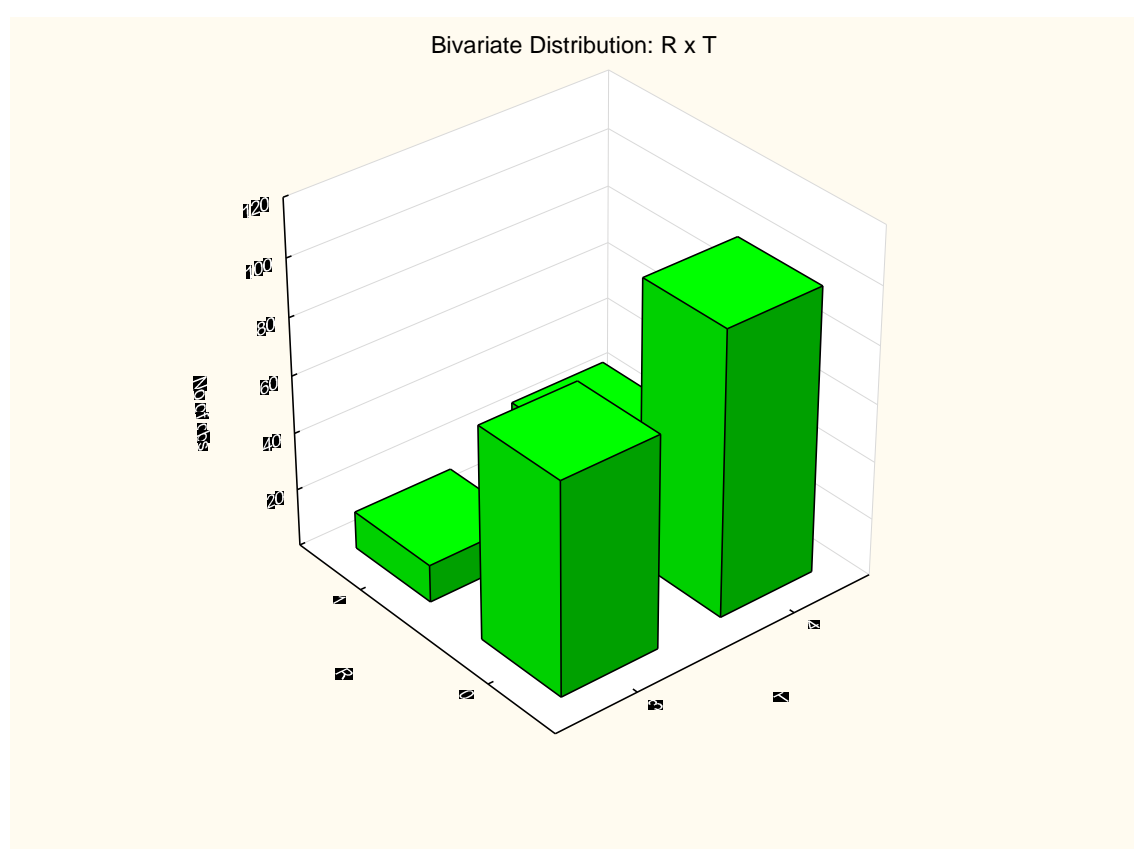


Invazija limfatika je konstatovana u 84,04% slučajeva, a venska invazija u 43,66%.

Takođe je konstatovana statistički značajna povezanost između zahvaćenosti limfatika i venula sa T i N statusom.

Po pitanju onkološke radikalnosti procedura ustanovljeno je da je R0 resekcija postignuta u 81,22% slučajeva. Nije ustanovljena značajna razlika između radikalnosti operacija na kolonu ili rektumu ( $p = 0.75053$ ), kao ni između R i T statusa ( $p=0.23349$ ). **Grafikon 4.**

**Grafikon 4. Odnos između T i R statusa u ispitivanoj populaciji.**



Analizirane karakteristike tumora nisu se značajno razlikovale posle podele po polu i starosnim grupama, što ukazuje da je ispitivana populacija po ovim varijablama ravnomerno raspoređena.

### 4.1.3. Karakteristike lečenja

#### Vrste učinjenih procedura

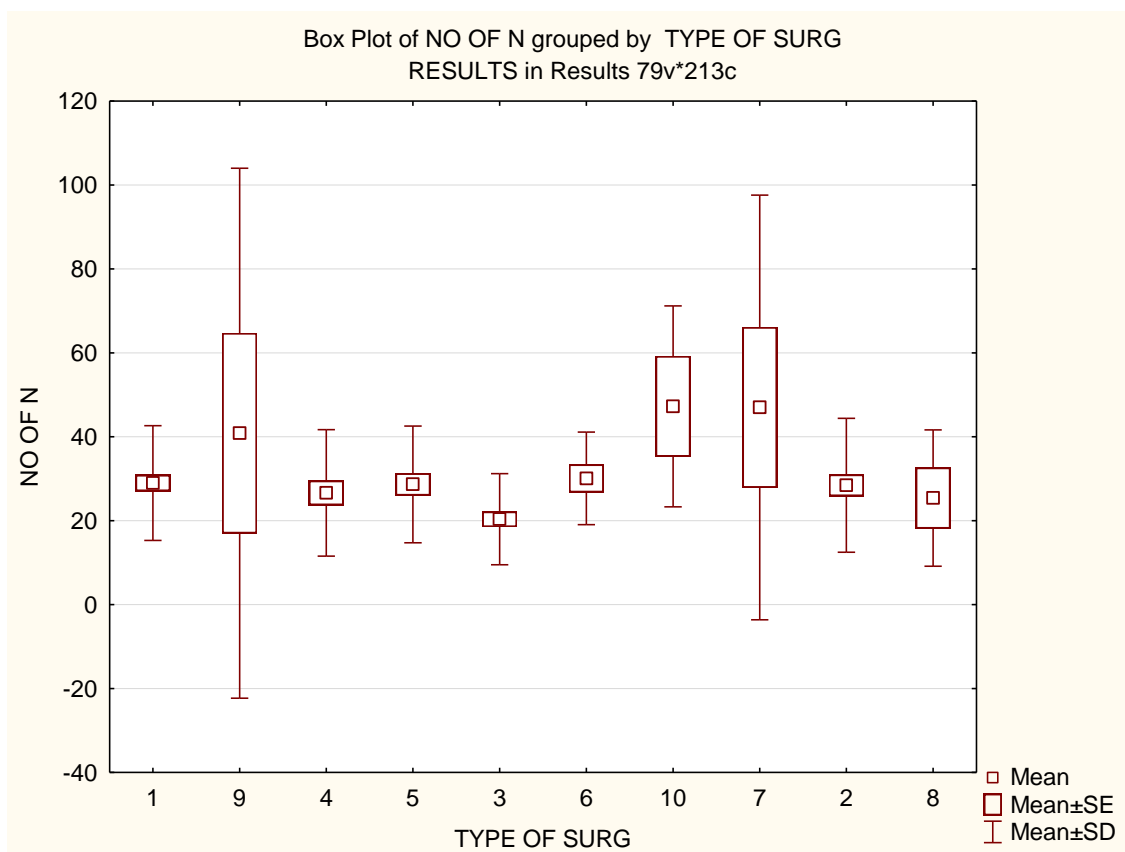
Ispitivanje je takođe sprovedeno u određivanju vrste sprovedene procedure kao i učestalosti resekcije okolnih organa ili struktura.

Vrste i učestalosti operacija prikazane su na **Tabeli 4.**

**Tabela 4. Raspodela operacija uz prosečan broj uklonjenih limfatika u ispitivanoj populaciji**

Vrsta operacije	Broj	%	Prosečan br. l. žlezda
1. Prednja niska resekcija rektuma	49	23.01	28.94
9. Parcijalna resekcija kolona	5	2.347	17.60
4. Procedura po Hartmann-u	27	12.68	26.63
5. Desna hemikolektomija	28	13.15	28.64
3. Abdominoperitonealna resekcija rektuma	35	16.43	20.34
6. Leva hemikolektomija	11	5.16	30.09
10. Totalna kolektomija	4	1.88	59.71
7. Subtotalna kolektomija	7	3.29	47.00
2. Prednja gornja resekcija rektuma	39	18.31	28.44
8. Totalna pelvična egzentereza	5	2.35	25.40

**Grafikon 5. Raspodela broja uklonjenih limfatika po učinjenoj operaciji**



Kao što je prikazano u **Tabeli 4**, najzastupljenije su bile prednja niska i prednja gornja resekcija rektuma, koje su zajedno iznosile 41,32% svih učinjenih operacija.

Na **Tabeli 4. i Grafikonu 5.** prikazan prosečan broj uklonjenih limfatika po učinjenoj operaciji, gde je uočljivo da je broj uklonjenih limfatika proporcionalan razmeri resekcije, i da je u svim kategorijama operacije limfadenektomija bila onkološki zadovoljavajuća.

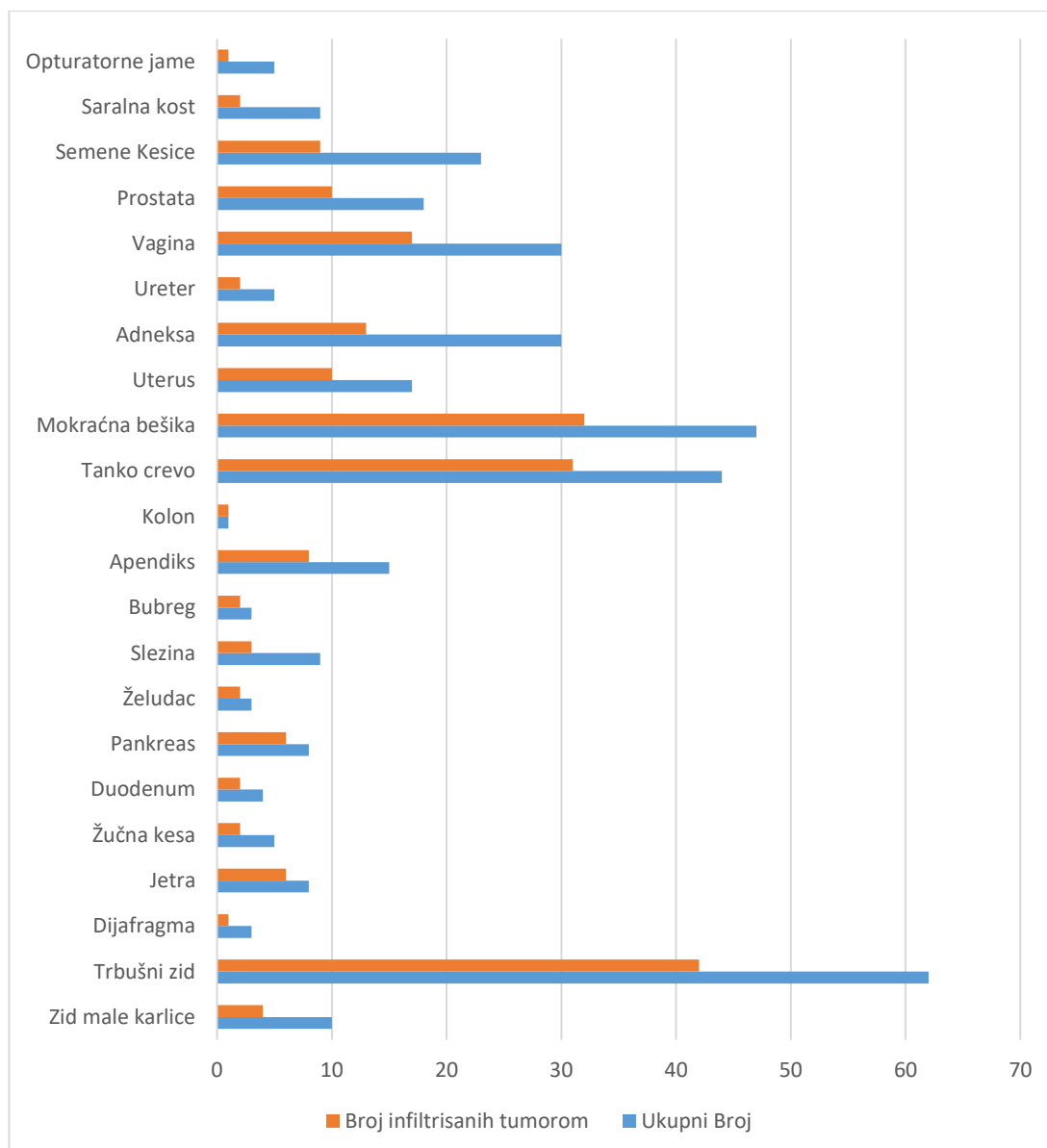
Procedure su bile bez statistički značajne razlike u podeli prema polu i godinama, kao i većini drugih ispitanih varijabli.

U našoj studiji je takođe analiziran broj i struktura reseciranih okolnih struktura/organa, kao i procenat stvarne tumorske infiltracije svakog pojedinačnog organa. **Tabela 5. i Grafikon 6.**

**Tabela 5. Prikaz reseciranih i infiltrisanih organa u ispitivanoj populaciji**

<b>Organ</b>	<b>Ukupni Broj</b>	<b>Procenat od ukupnog broja op</b>	<b>Broj infiltrisanih tumorom</b>	<b>Procenat infiltrisanih tumorom</b>
<b>Zid male karlice</b>	10	4.69484	4	1.87793
<b>Trbušni zid</b>	62	29.10798	42	19.71831
<b>Dijafragma</b>	3	1.40845	1	0.46948
<b>Jetra</b>	8	3.75587	6	2.8169
<b>Žučna kesa</b>	5	2.34742	2	0.93897
<b>Duodenum</b>	4	1.87793	2	0.93897
<b>Pankreas</b>	8	3.75587	6	2.8169
<b>Želudac</b>	3	1.40845	2	0.93897
<b>Slezina</b>	9	4.22535	3	1.40845
<b>Bubreg</b>	3	1.40845	2	0.93897
<b>Apendiks</b>	15	7.04225	8	3.75587
<b>Kolon</b>	1	0.46948	1	0.46948
<b>Tanko crevo</b>	44	20.65728	31	14.55399
<b>Mokraćna bešika</b>	47	22.06573	32	15.02347
<b>Uterus</b>	17	7.98122	10	4.69484
<b>Adneksa</b>	30	14.08451	13	6.10329
<b>Ureter</b>	5	2.34742	2	0.93897
<b>Vagina</b>	30	14.08451	17	7.98122
<b>Prostata</b>	18	8.4507	10	4.69484
<b>Semene Kesice</b>	23	10.79812	9	4.22535
<b>Saralna kost</b>	9	4.22535	2	0.93897
<b>Opturatorne jame</b>	5	2.34742	1	0.46948

**Grafikon 4. Prikaz broja reseciranih i infiltrisanih organa u ispitivanoj populaciji**



Analizom dobijenih podataka zaključeno je da su najčešće resecirani organi/strukture u ispitivanoj populaciji: trbušni zid (29,11%), mokraćna bešika (22,07%) i tanko crevo (20,66%).

Radi lakše i preglednije analize, ispitivanu grupu smo podelili u dve populacije u odnosu na broj reseciranih organa, i to na grupu gde je reseciran samo jedan okolni organ/struktura i grupu pacijenata sa više reseciranih organa po operaciji.

**Tabela 6.**

**Tabela 6. Podela pacijenata u odnosu na broj reseciranih organa/struktura**

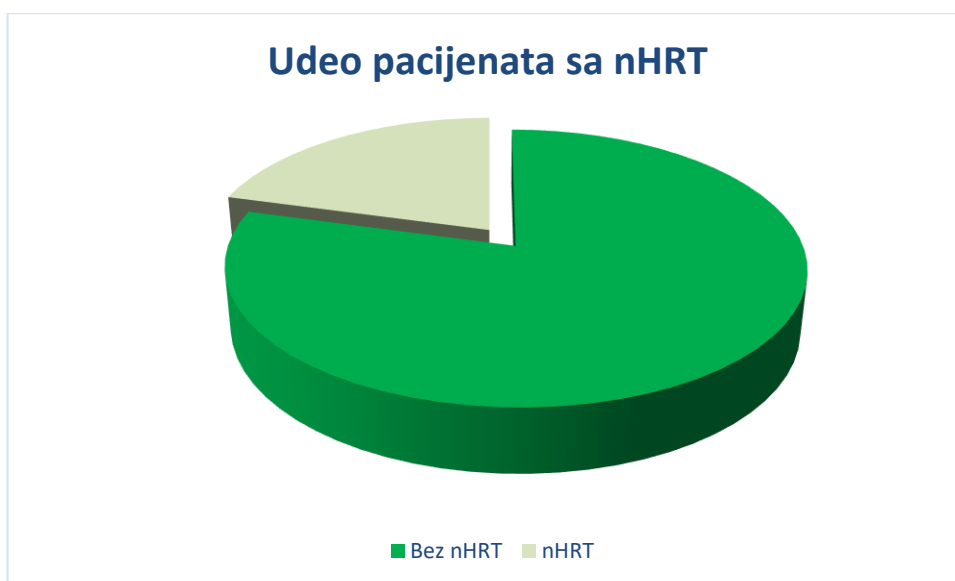
Broj reseciranih organa	Broj pacijenata	Procenat
Jedan	129	60.56338
Više	84	39.43662

#### Neoadjuvantna terapija

Preoperativna terapija u populaciji bolesnika sa karcinomom rektuma je takođe ispitivana.

Neoadjuvantna terapija je primenjena kod 22 pacijenta iz populacije onih sa karcinomom rektuma. Procentualno, neoadjuvantna terapija je primenjena u 20,75% pacijenata. **Grafikon 7.**

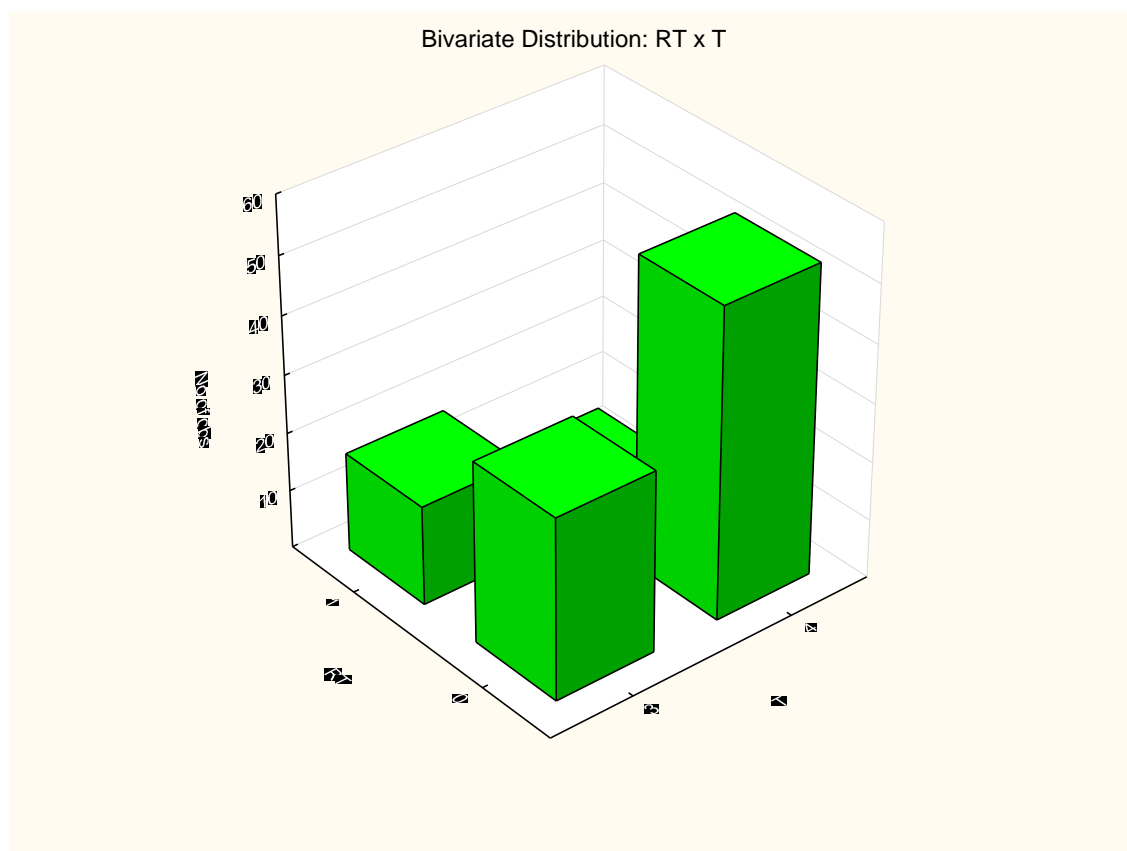
**Grafikon 7. Udeo pacijenata sa n HRT kod karcinoma rektuma**



Ono što je interesantno, primećeno je da postoji značajno je veći procenat pacijenata sa T3 tumorom rektuma u zračejoj populaciji ( $p = 0.00024$ ). **Grafikon 8.**



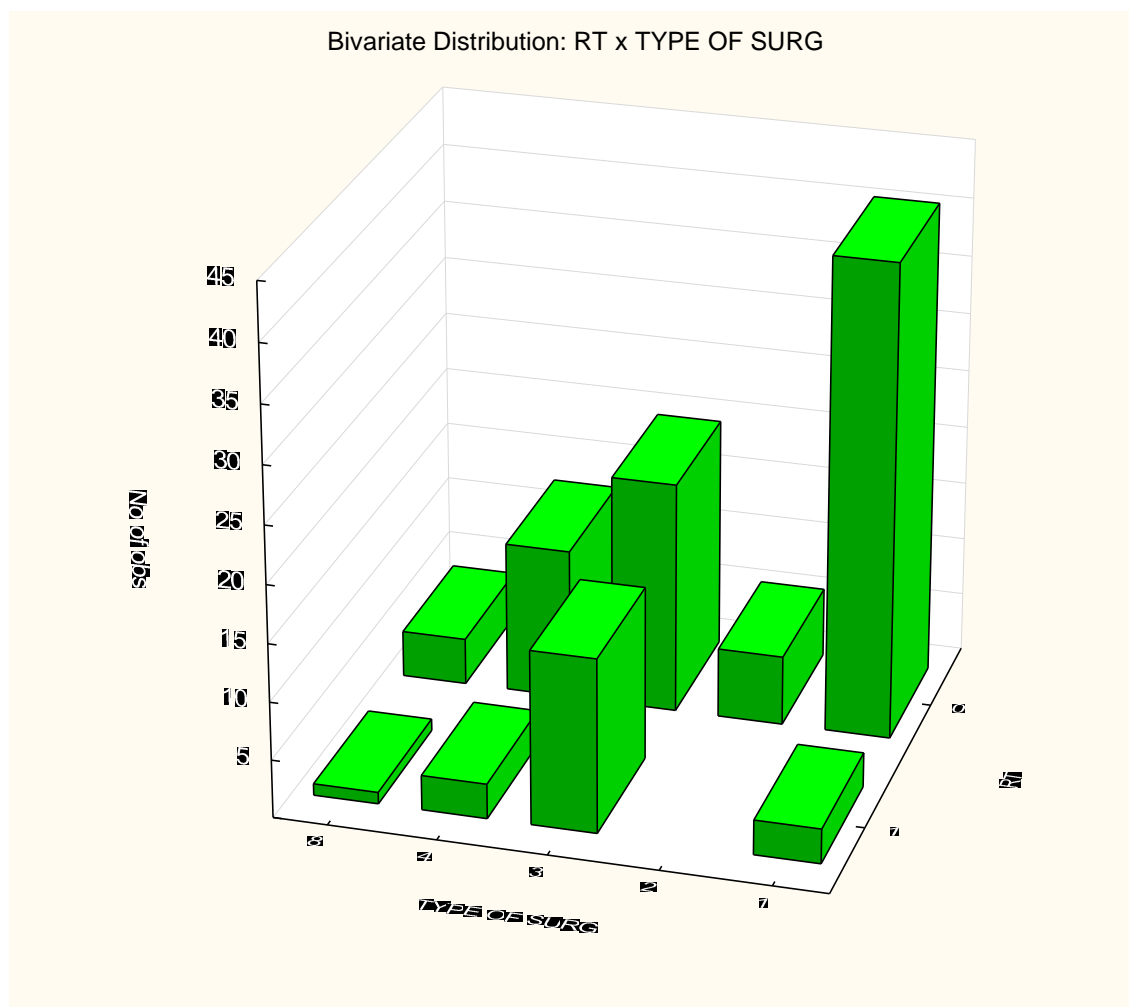
**Grafikon 8. Raspodela po T stadijumu u populaciji pacijenata sa nHRT**



U grupi pacijenta sa karcinomom rektuma nije primećena značajna razlika između grupa sa i bez nHRT po pitanju N statusa ( $p=0,48726$ ) kao ni po pitanju radikalnosti resekcije ( $p=0,55582$ ).

Razmatrajući raspodelu po operacijama kod pacijenta gde je primenjena nHRT, uočeno je da je značajno veći broj zračenih u populaciji gde je učinjena abdominoperinealna resekcija rektuma. **Grafikon 9.**

**Grafikon 9. Rapodela pacijenata sa HRT po operativnim procedurama**



U Tabeli 7. prikazan je status pacijenata na kraju ovog istraživanja.

**Tabela 7. Status pacijenata na kraju istraživanja**

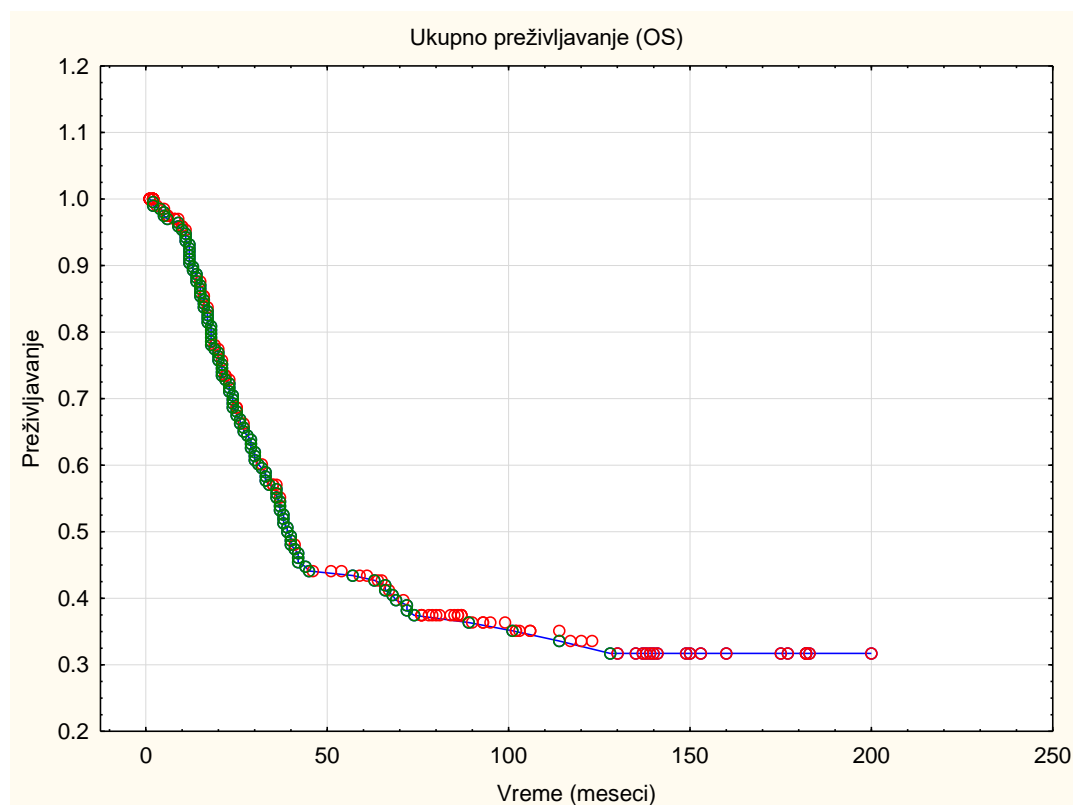
Ishod	N (%)	
Živi, i dalje u praćenju	105	49.3
Preminuli	108	50.7

Na kraju ovog istraživanja i dalje je u praćenju 49.30% pacijenata, a letalni ishod je zabeležen kod 50.7% pacijenata.

## 4.2. Ukupno preživljavanje, preživljavanje bez znakova bolesti, lokalni recidiv i udaljene metastaze kod pacijenata nakon multivicerálnih resekcija zbog kolorektalnog karcinoma

Ukupno preživljavanje (OS) i preživljavanje bez znakova bolesti (DFS) prikazani su (po Kaplan-Meier metodi) na **Grafikonu 10.** i **Tabeli 8.**

**Grafikon 10. Ukupno preživljavanje (OS)**



Ukupno petogodišnje preživljavanje za populaciju ispitivanih pacijenata iznosilo je 43,41%.

Detaljniji prikaz preživljavanja u datom vremenskom periodu je prikazan na **Tabeli 8.**

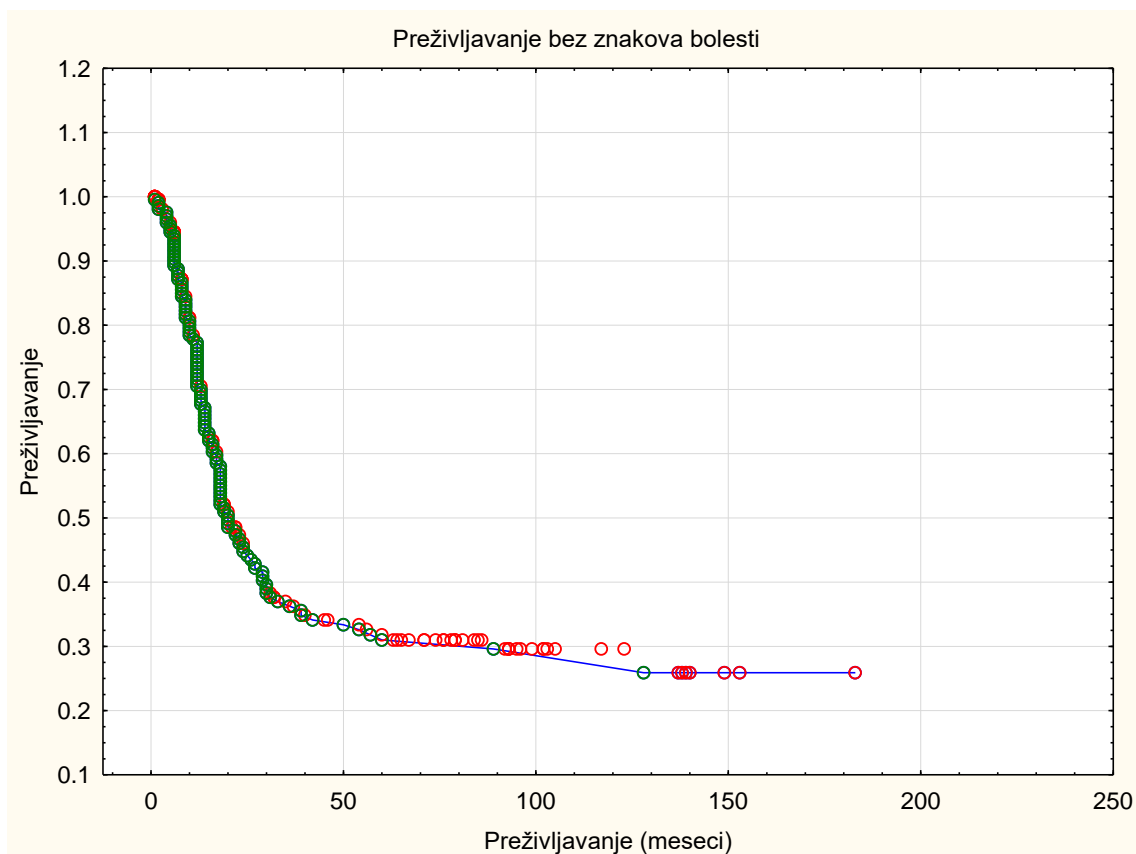
**Tabela 8. Kumulativno preživljavanje pacijenata unutar 5 godina po Kaplan-Meier metodi**

<b>Vreme (mes.)</b>	<b>Kumulativno preživljavanje</b>	<b>SE</b>
<b>6</b>	0.969892	0.012112
<b>12</b>	0.931525	0.018367
<b>18</b>	0.808833	0.029135
<b>24</b>	0.704746	0.0342
<b>30</b>	0.619877	0.036849
<b>36</b>	0.564183	0.03793
<b>42</b>	0.467265	0.038807
<b>48</b>	0.44094	0.038789
<b>54</b>	0.44094	0.038789
<b>60</b>	0.43320	0.03880

Uočljivo je da je ukupno preživljavanje pacijenata u prvih 12 meseci posle operacije više od 70%, što je zantno iznad procenta koji možemo očekivati kod palijativnih procedura, a naročito kod neoperisanih pacijenata.

Petogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti (DFS) za populaciju ispitivanih pacijenata iznosilo je 39,59%. **Grafikon 11.**

**Grafikon 11. Preživljavanje bez znakova bolesti (DFS)**



Iz prikazanog grafikona vidimo da većina lečenih pacijenata doživi relaps bolesti u prvih 24 meseca praćenja.

Detaljniji prikaz preživljavanja bez znakova bolesti prikazan na **Tabeli 9.**

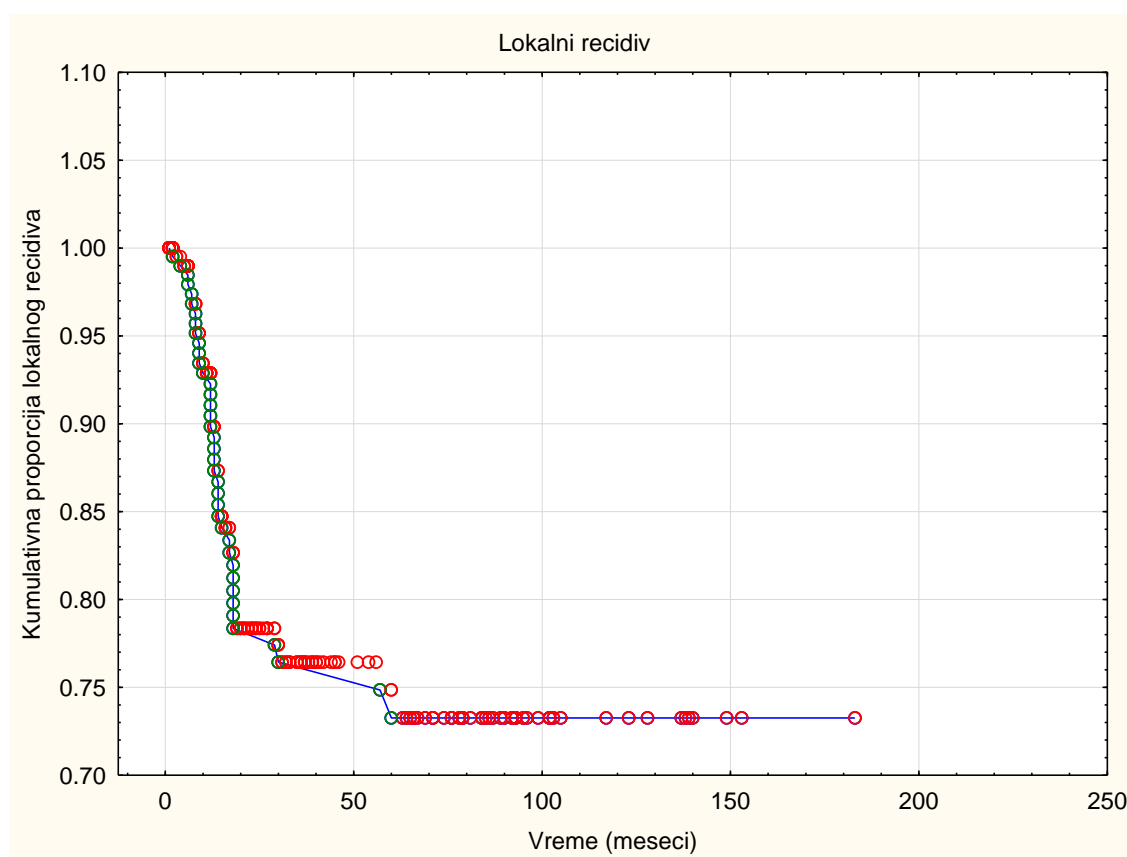
**Tabela 9. Preživljavanje bez znakova bolesti (DFS)**

Vreme (meseci)	Kumulativno preživljavanje	Standardna greška
6	0.939496	0.016943
12	0.772861	0.03056
18	0.579755	0.036734
24	0.454198	0.03767
30	0.395882	0.037516
36	0.362596	0.037205
42	0.341119	0.03701
48	0.333538	0.036956
54	0.325958	0.036885
60	0.310057	0.03676

Kako se vidi i na prikazanoj tabeli, više od polovine pacijenata, tj. oko 44,6% je doživelo relaps bolesti u prvih 24 meseca, što bi trebalo da bude i period najčešćih kontrola.

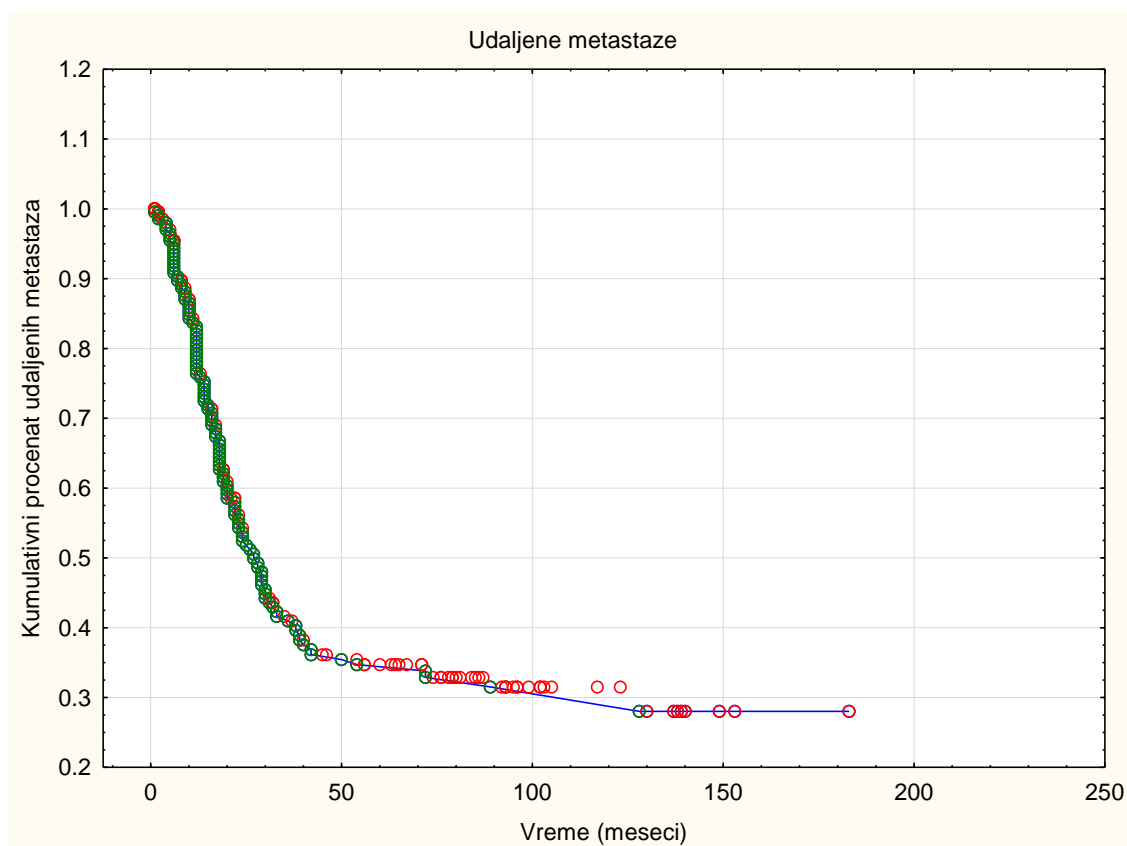
U daljem istraživanju smo, logično, recidiv bolesti detaljnije razmatrali i podelili ga na lokalni i udaljeni, a trendovi pojavljivanja lokalnog recidiva i udaljenih metastaza su detaljnije prikazani na **Grafikonima 12. i 13.**

**Grafikon 12. Pojava lokalnog recidiva u funkciji vremena – Kaplan – Meier metoda**



Petogodišnji lokalni recidiv za ispitivanu populaciju pacijenata iznosio je 26,74%, dok smo u dvogodišnjem praćenju registrovali lokalni recidiv od 21,64% što znači da se kod većine pacijenata lokalni recidiv javio u prve dve godine posle operacije, što je logičan ishod imajući u vidu prethodno navedene podatke.

**Grafikon 13. Kumulativni procenat udaljenih metastaza**



Petogodišnji procenat udaljenih metastaza za ispitivanu populaciju pacijenata iznosio je 66,29%, dok smo u dvogodišnjem praćenju registrovali udaljene metastaze u 48,66% što znači da se kod većine pacijenata udaljeni recidiv takođe javio u prve dve godine posle operacije.



### **4.3. Povezanost karakteristika pacijenata, oboljenja i lečenja sa ukupnim preživljavanjem, preživljavanjem bez znakova bolesti, lokalnim recidivom i udaljenim metastazama**

U ovom istraživanju, a to je u skladu sa postavljenim hipotezama i bio cilj, upoređivali smo karakteristike pacijenata, oboljenja i lečenja sa ukupnim preživljavanjem, preživljavanjem bez znakova bolesti lokalnim recidivom i udaljenim metastazama.

#### **4.3.1. Povezanost opštih karakteristika pacijenata sa OS, DFS, lokalnim recidivom i udaljenim metastazama**

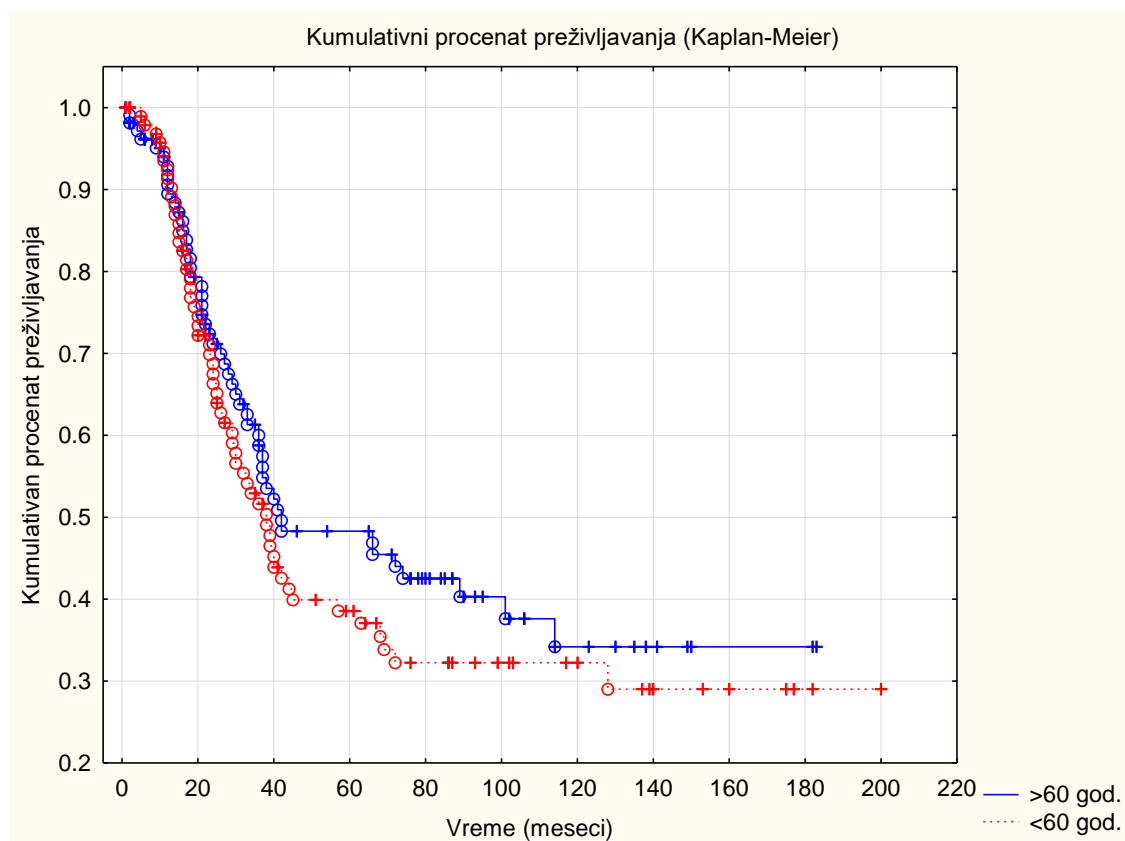
U okviru opštih karakteristika pacijenata ispitivani su pol i starost u trenutku operacije i njihov uticaj na OS, DFS, lokalni recidiv i udaljene metastaze.

#### **Povezanost godina starosti pacijenata sa OS, DFS, lokalnim recidivom i udaljenim metastazama**

Radi lakše i preglednije obrade i validnijeg rezultata ispitivanja, pacijente smo podelili u dve starosne grupe, kako je ranije i navedeno.

Ukupno preživljavanje (OS) u odnosu na starosne grupe prikazano je na **Grafikonu 14.**

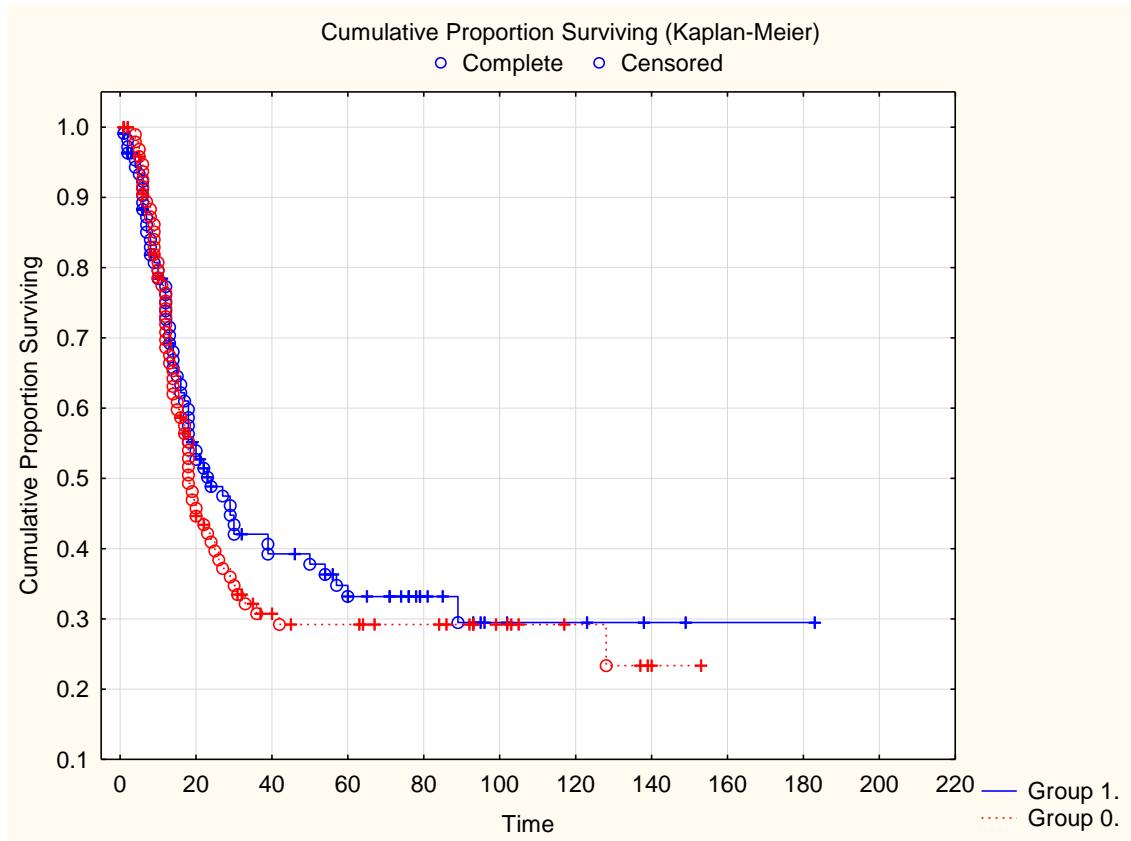
**Grafikon 14. Ukupno preživljavanje (OS) (Kaplan-Meier) u odnosu na starosne grupe**



Ukupno petogodišnje preživljavanje (OS) prema starosnim grupama iznosilo je 48,21% i 38,48% a između grupa podeljenih prema ovom obeležju nije bilo statistički značajne razlike (Log-Rank Test  $p=0,31922$ )

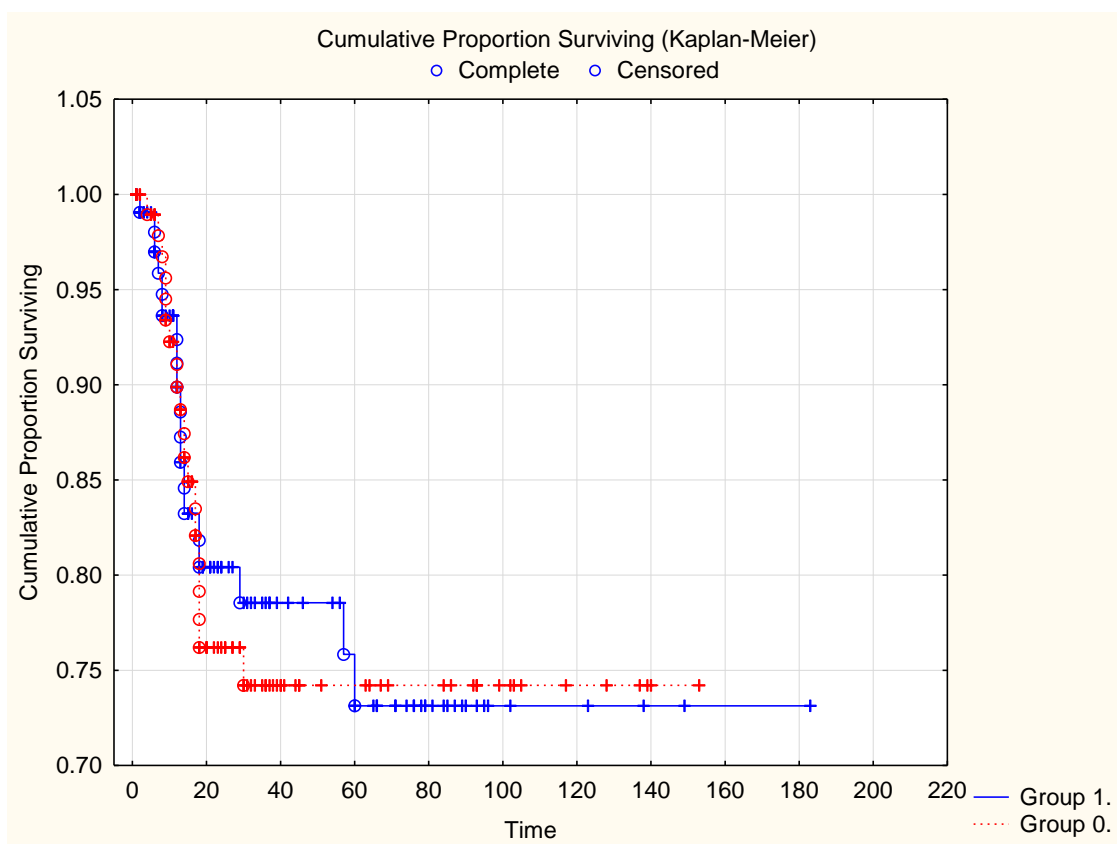
Preživljavanje bez znakova bolesti (DFI) prema starosnim grupama prikazano je na **Grafikonu 15**.

**Grafikon 15. Preživljavanje bez znakova bolesti (DFI) u odnosu na starosne grupe >60> ispitivane populacije**



Analizom dobijenih rezultata, ustanovili smo da ne postoje statistički značajne razlike između starosnih grupa u pogledu petogodišnjeg preživljavanja ni po ovom parametru. (Log-Rank Test p-0,48712).

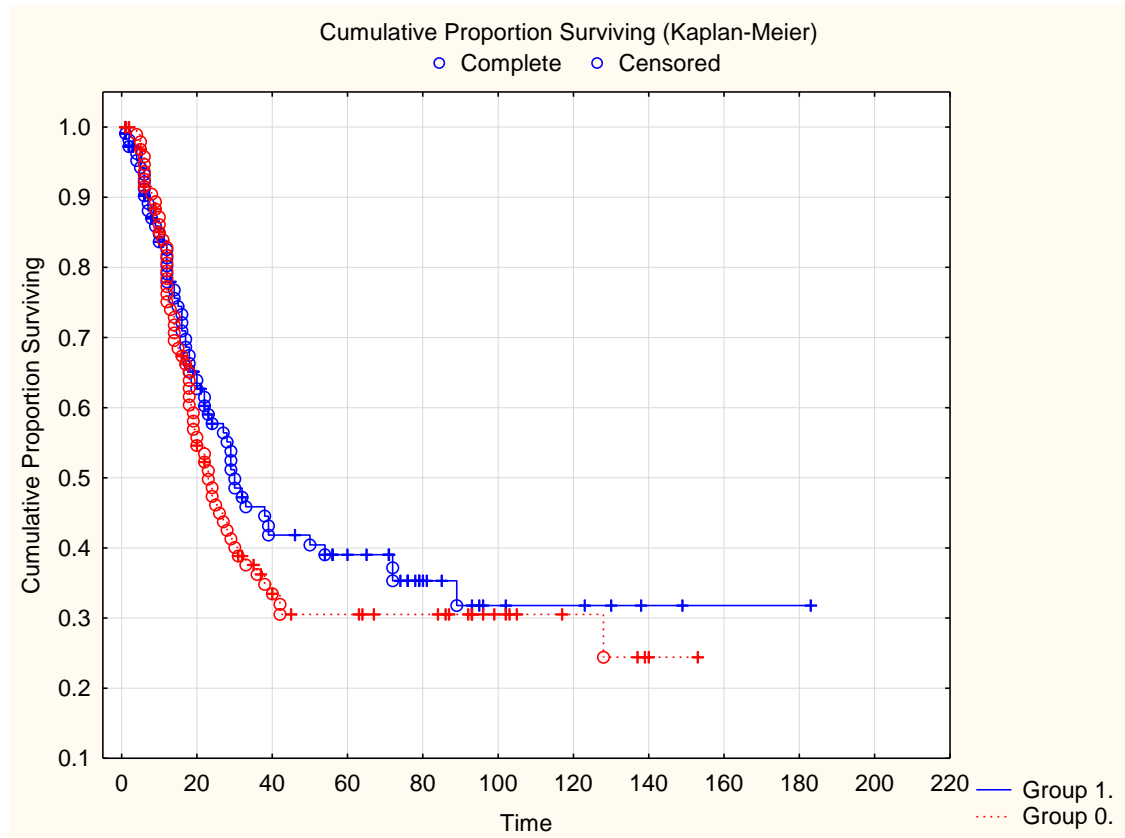
**Grafikon 16. Prikaz proporcije lokalnog recidiva (LR) u odnosu na starosne grupe >60> ispitivane populacije**



Koristeći Kaplan-Meier metodu i Log-Rank test, ustanovili smo da ne postoji značajna razlika u zastupljenosti lokalnog recidiva između dve poredene starosne grupe ( $p=0,87123$ ) **Grafikon 16.**

Ispitivana je i učestalost pojave udaljenih metastaza (DM) u odnosu na starosne grupe ispitivane populacije. **Grafikon 17.**

**Grafikon 17. Prikaz zastupljenosti udaljenih metastaza (DM) u odnosu na starosne grupe ispitivane populacije**



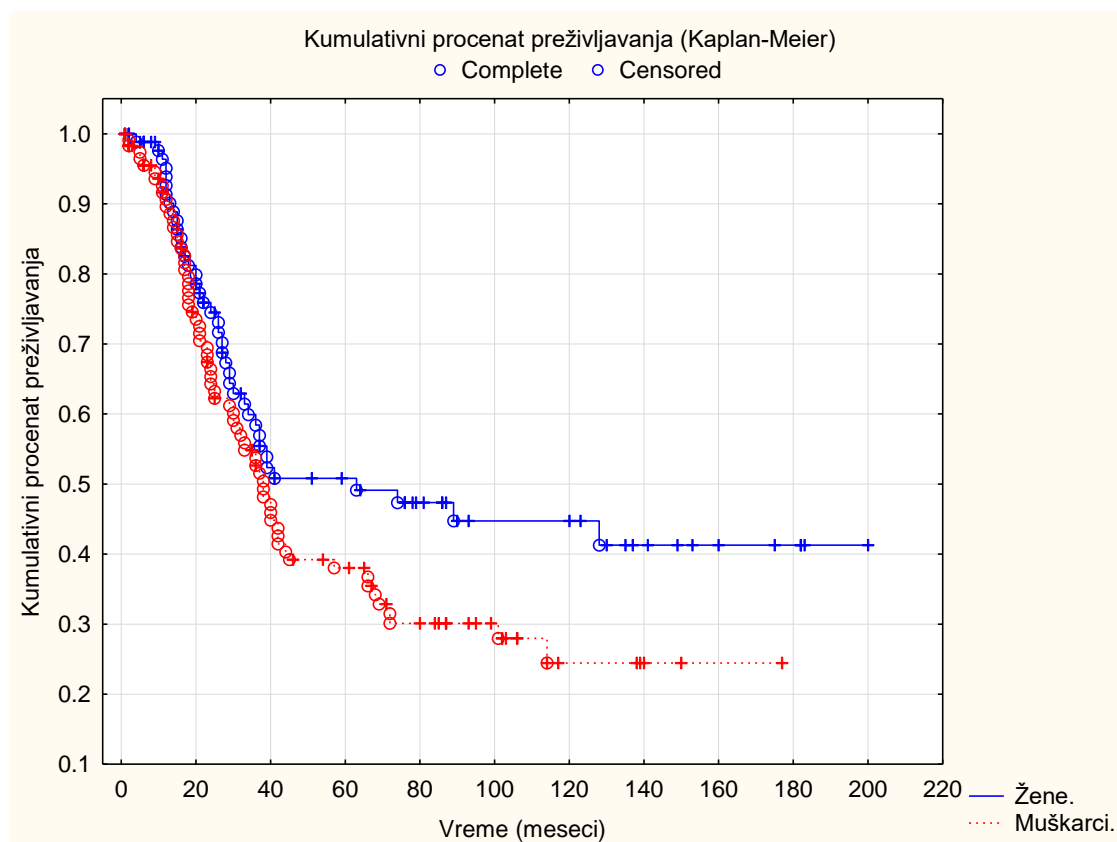
Analizom rezultata ustanovljeno je da su dve grupe formirane u odnosu na starost homogene i po pitanju ovog parametra, što je potvrđeno Log-Rank testom ( $p=0,36287$ )

## Povezanost pola pacijenata sa OS, DFS, lokalnim recidivom i udaljenim metastazama

U daljoj analizi vršili smo ispitivanje značajnosti razlika u onkološkom ishodu lečenja (OS, DFI, LR i DM) u odnosu na pol ispitivane populacije.

Poštujući red analize parametara, prvo smo testirali povezanost između pola pacijenata i ukupnog preživljavanja (OS) **Grafikon 18.**

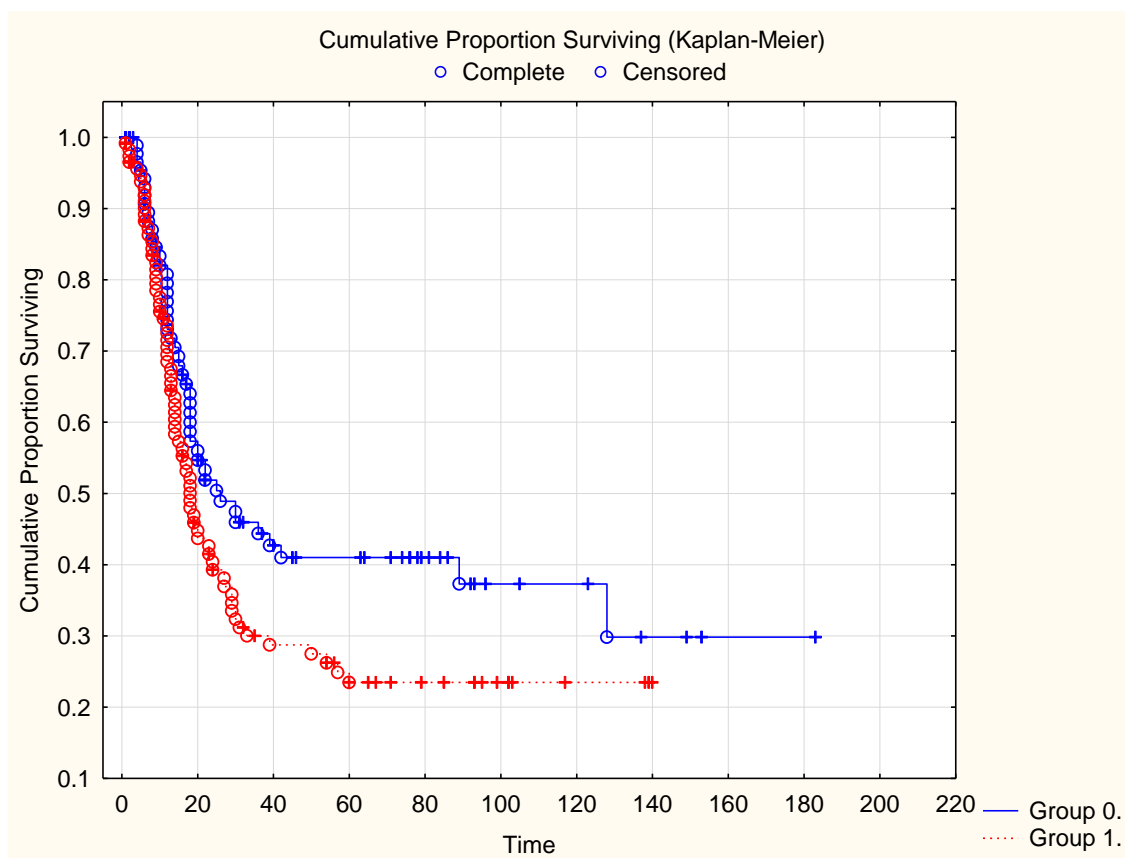
**Grafikon 18. Ukupno preživljavanje (OS) (Kaplan-Meier) u odnosu na pol**



Analizom ukupnog preživljavanja u odnosu na pol ispitanika, ustanovili smo da ne postoji značajna razlika između posmatranih grupa mada je rezultat na granici statističke značajnosti (Log-Rank test  $p=0,06170$ ). Petogodišnje preživljavanje za žene iznosilo je 50,66%, a za muškarce 37,95%.

Analiza razlika po polu je učinjena i po pitanju preživljavanja bez znakova bolesti (DFI). **Grafikon 19.**

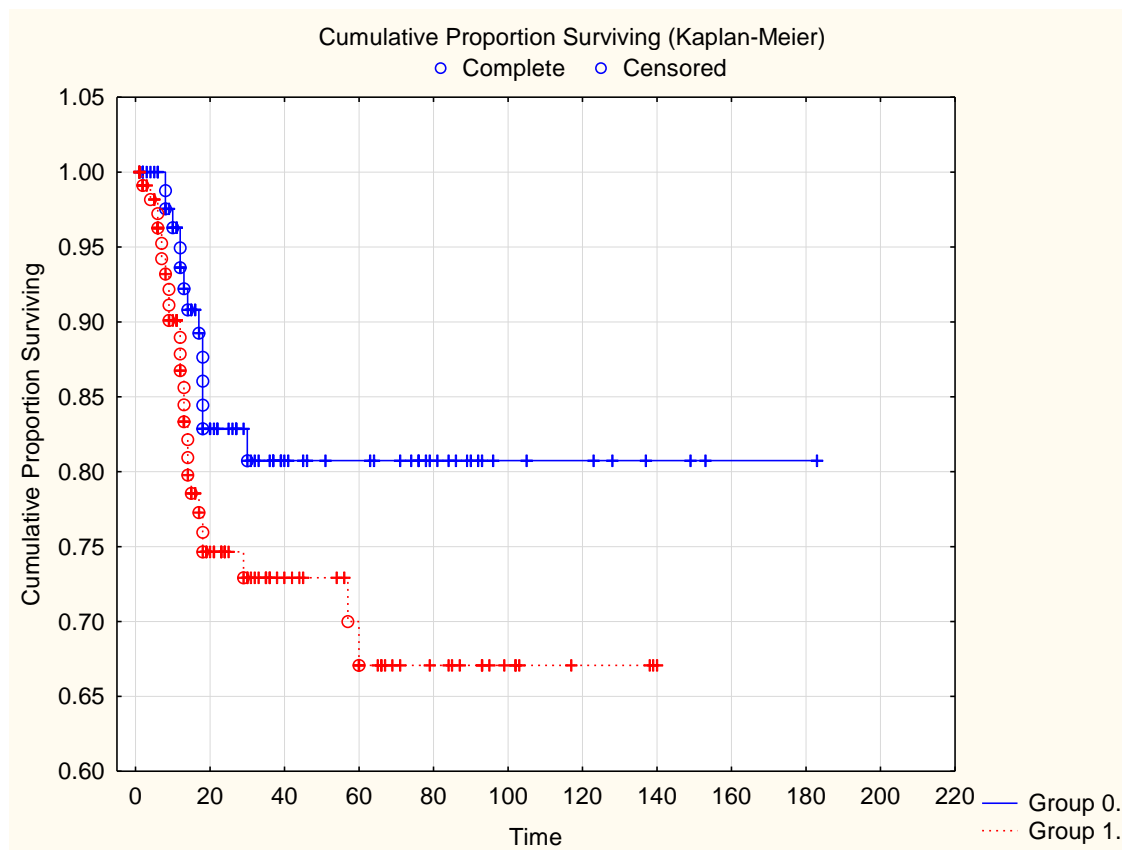
**Grafikon 19. Kumulativni procenti preživljanja bez znakov bolesi (DFI) (Kaplan-Meier) u odnosu na pol ispitivane grupe.**



Na osnovu rezultata Log-Rank testa, ustanovili smo da postoji statistički značajna razlika u preživljanju bez znakov bolesi (DFI) u odnosu na pol ispitivane grupe ( $p=0,04715$ ). Petogodišnji DFI za ispitanice iznosio je 40,85%, a za ispitanike 23,27%.

Po pitanju povezanosti lokalnog recidiva i pola u ispitivanoj populaciji dobijeni su sledeći rezultati. **Grafikon 20.**

**Grafikon 20. Povezanost pojave lokalnog recidiva i pola u ispitivanoj grupi pacijenata**

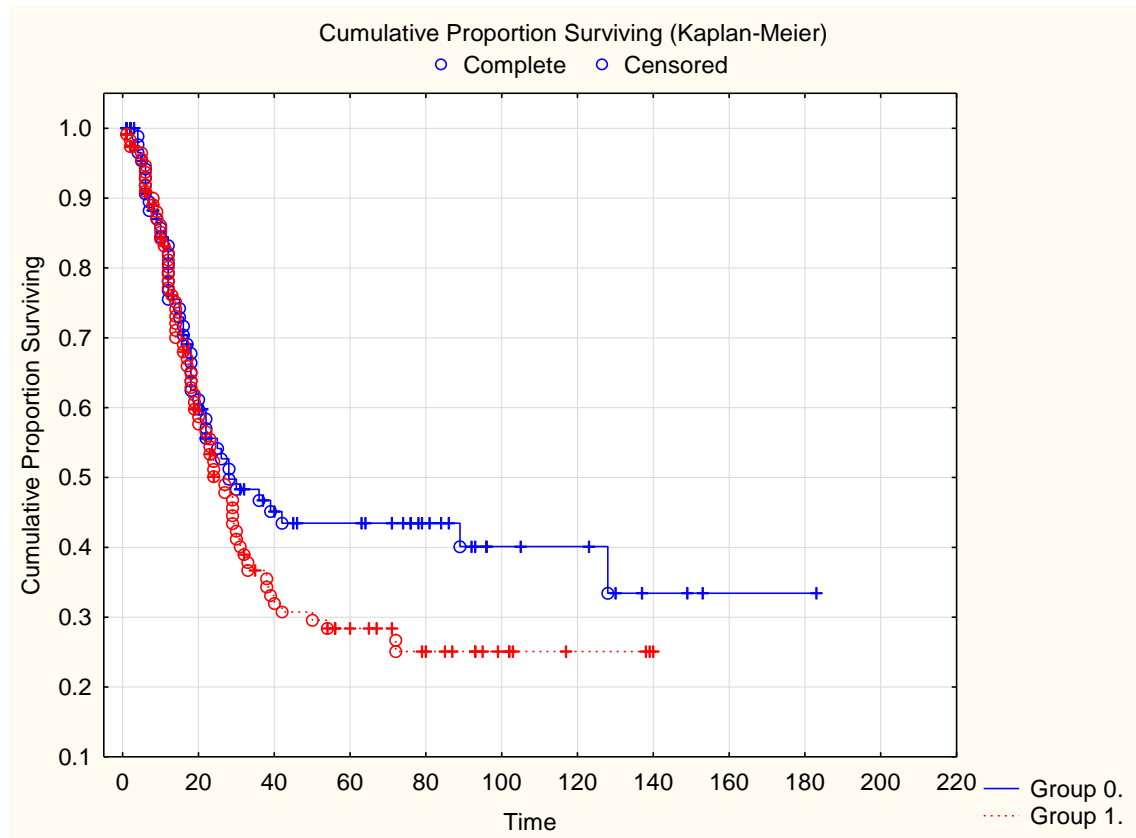


Testiranjem razlike u zastupljenosti lokalnog recidiva (LR) između ispitivanih grupa došli smo do zaključka da ne postoji statistički značajna razlika (Log-Rank test  $p=0,07405$ ).



Pojava udaljenih metastaza u dve ispitivane grupe prikazana je na **Grafikonu 21**.

**Grafikon 21. Odnos između pojave udaljenih metastaza (DM) i pola u ispitivanoj grupi pacijenata**



Testiranjem dobijenih razlika, došli smo od zaključka da ne postoji značajna razlika u pojavi udaljenih metastaza u ispitivanim grupama (Log-Rank test  $p=0,14647$ ).

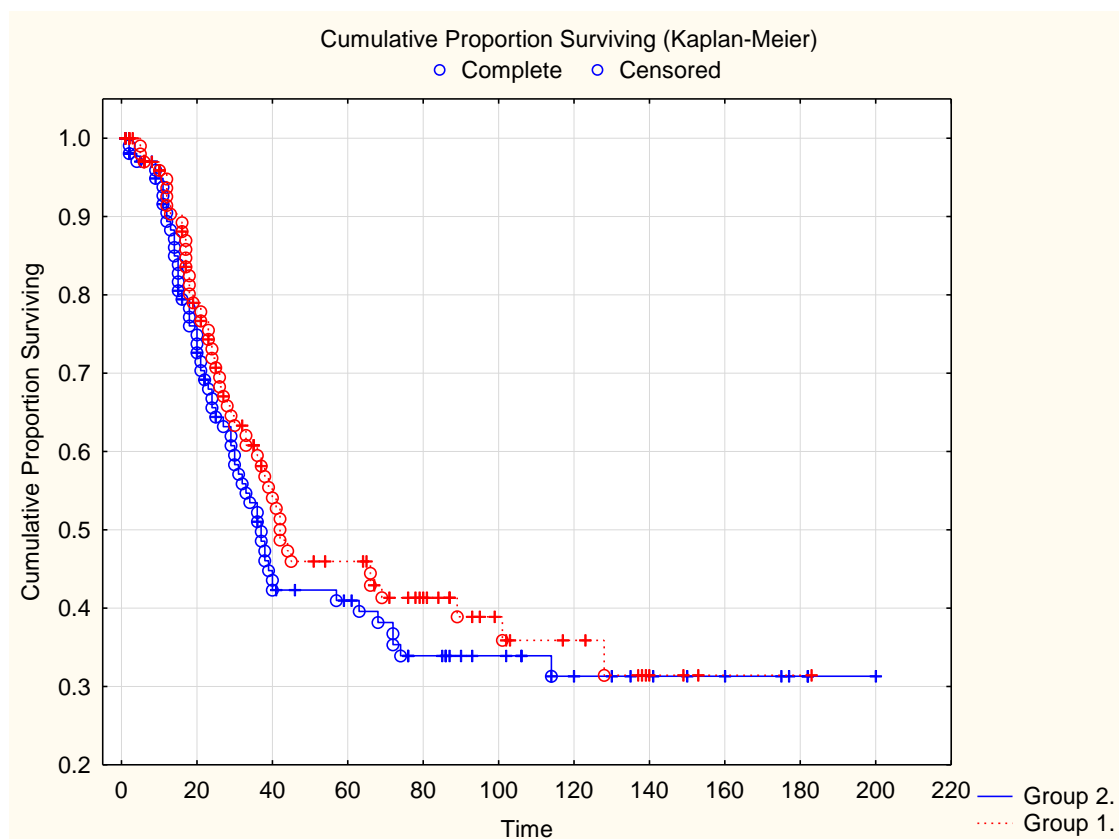
#### 4.3.2. Povezanost karakteritika tumora sa OS, DFS, lokalnim recidivom i udaljenim metastazama

##### *Povezanost lokalizacije tumora sa OS, DFS, lokalnim recidivom i udaljenim metastazama*

U okviru našeg istraživanja, od interesa je bila i procena povezanosti između lokalizacije tumora i onkološkog ishoda lečenja, polazeći od činjenice da su tumori kolona i rektuma, osim topografske, različiti i po drugim tj. anatomskim, a verovatno i biološkim karakteristikama.

Odnos ukupnog preživljavanja i lokalizacije tumora je prikazan na **Grafikonu 22**.

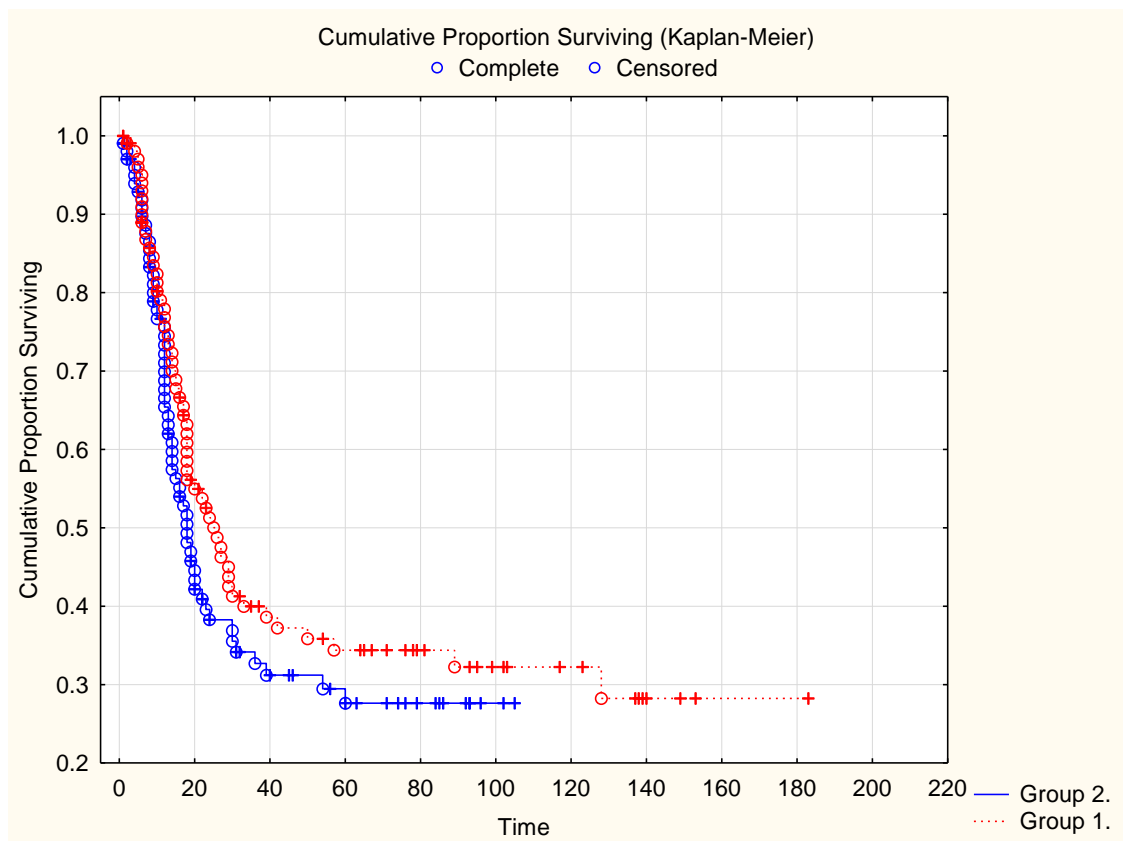
**Grafikon 22. Odnos ukupnog preživljavanja (OS) između grupa pacijenata sa tumorom kolona i rektuma**



Analiziranjem odnosa između grupa pacijenata sa karcinomom kolona i rektuma došli smo do zaključka da ne postoji značajna razlika po pitanju ukupnog preživljavanja između ove dve grupe (Log-Rank test  $p=0,39608$ ).

Po istom osnovu poredili smo i razlike u preživljavanju bez znakova bolesti između ove dve grupe. **Grafikon 23.**

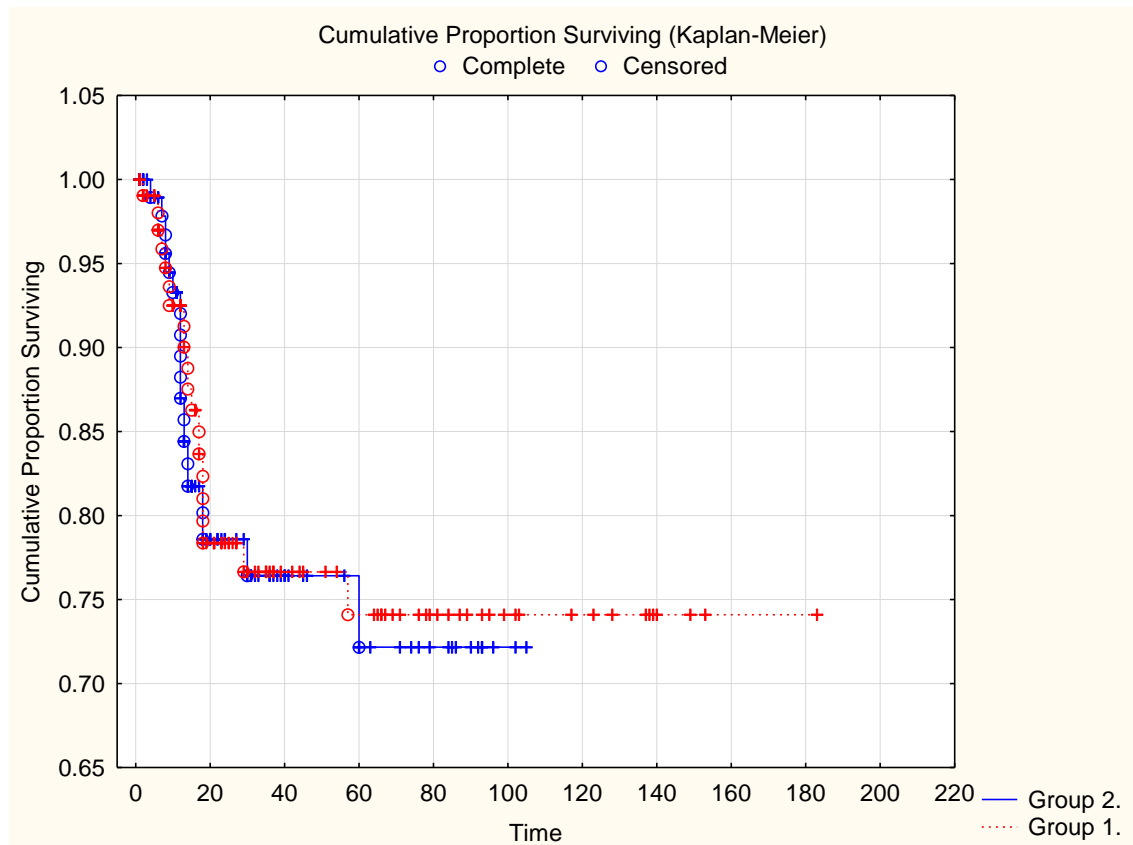
**Grafikon 23. Odnos između grupa pacijenata sa karcinomom kolona ili rektuma po pitanju preživljavanja bez znakova bolesti (DFI)**



Analiziranjem razlika između grupa zaključili smo da ne postoji značajna razlika u preživljavanju bez znakova bolesti (DFI) (Log-Rank test  $p=0,22056$ ).

Razlike u zastupljenosti lokalnog recidiva (LR) između dve grupe pacijenata sa različitim lokalizacijama kolorektalnog karcinoma su prikazane na **Grafikonu 24**.

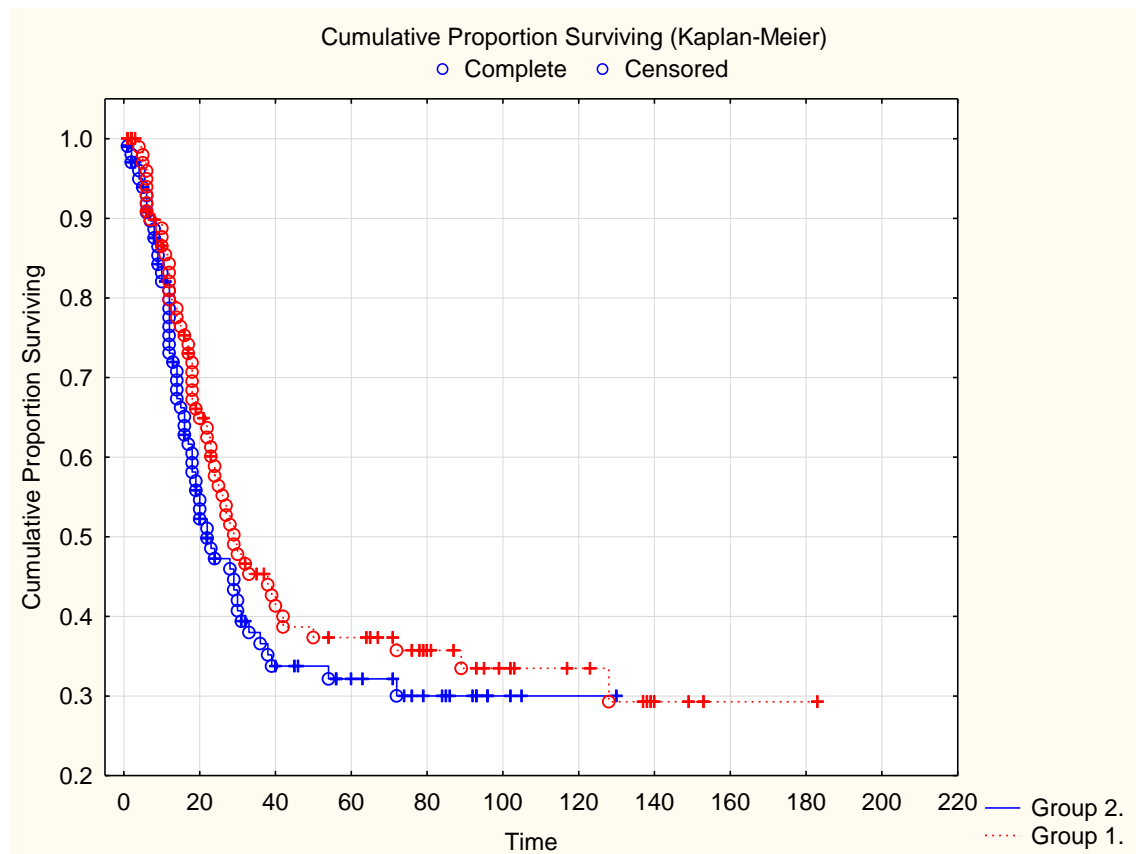
**Grafikon 24. Razlika u zastupljenosti lokalnog recidiva između pacijenata sa tumorom kolona i rektuma**



Analizom razlika između dve pomenute grupe, zaključili smo da ne postoji statistički značajna razlika (Log-Rank test  $p=0,83910$ ).

Zastupljenost udaljenih metastaza (DM) u odnosu na lokalizaciju tumora prikazana je na **Grafikonu 25**.

**Grafikon 25. Razlika u zastupljenosti udaljenih metastaza (DM) kod pacijenata sa karcinomom kolona i rektuma.**



Prema rezultatima Log-Rank testa, nije ustanovljena značajna razlika po pitanju zastupljenosti udaljenih metastaza između pomenute dve grupe pacijenata ( $p=0,27296$ ).

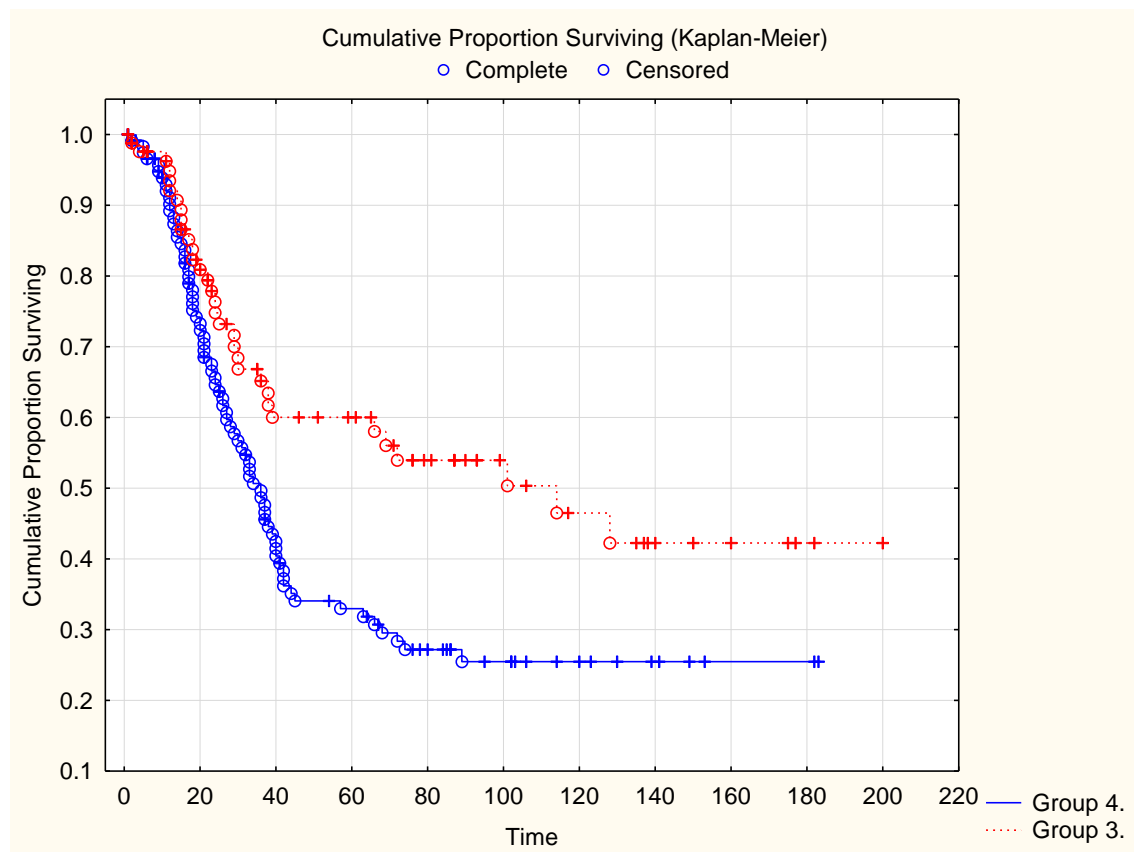
Na osnovu prikazanog možemo da zaključimo da u našoj seriji ispitanika, lokalizacija tumora nije imala statistički značajan uticaj na posmatrane parametre onkološkog ishoda lečenja, ali je primećen nešto povoljniji onkološki ishod kod lečenih od lokalno odmaklog karcinoma kolona.

Karakteristike tumora, takođe analizirane u odnosu na onkološki ishod lečenja ispitivane grupe pacijenata, bile su: tumorski (T) stadijum, nodalni status (N), invazija venula (V) i imfatika (Ly). Ispitivana je i veza između radikalnosti resekcije tj. rezidualnog statusa (R) i onkološkog ishoda.

### *Povezanost T stadijuma sa parametrima onkološkog ishoda lečenja*

Povezanost T stadijuma sa ukupnim preživljavanjem prikazana je na **Grafikonu 26**.

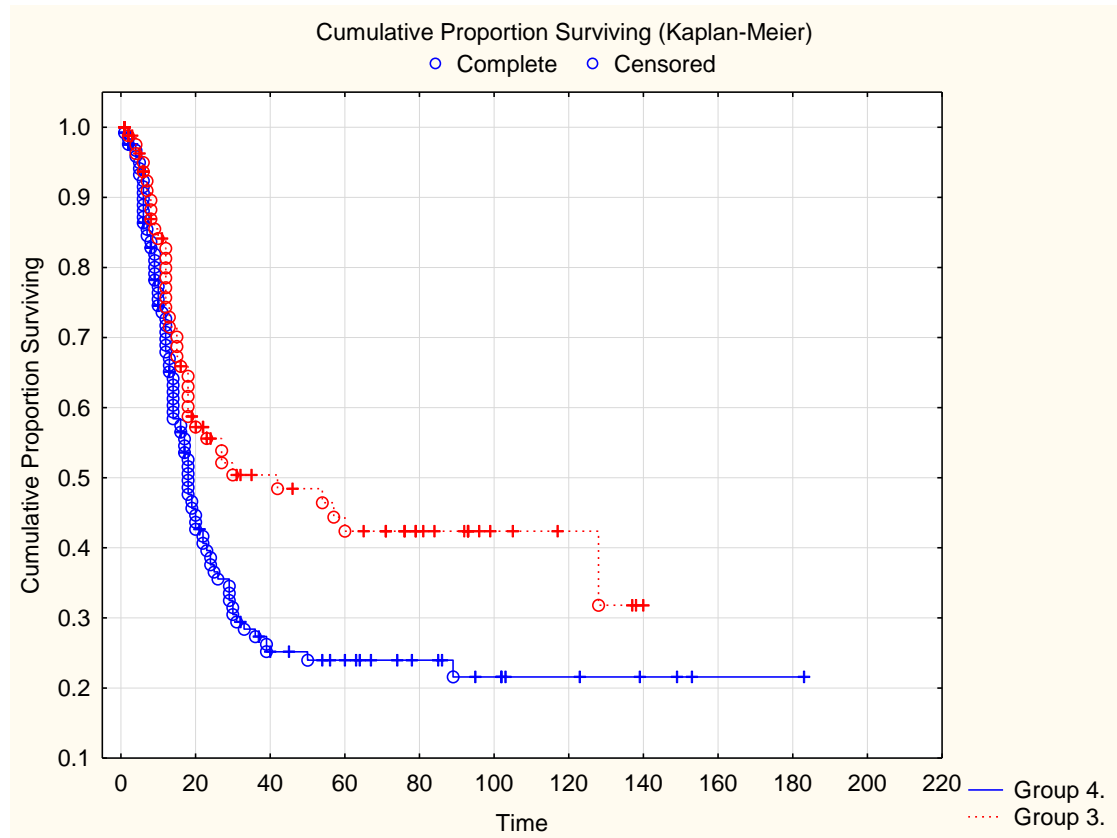
**Grafikon 26. Odnos između T stadijuma i ukupnog preživljavanja (OS).**



Testiranjem razlika između dve grupe, ustanovili smo da postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju u odnosu na T stadijum (Log-Rank test  $p=0,00370$ ). Petogodišnje OS kod T3 tumora iznosilo je 59,93%, a kod T4 bilo je 32,88%.

Upoređivanjem preživljanja bez znakov bolesi (DFI) kod pacijenata sa T3 i T4 tumorima došli smo do sličnih rezultata, **Grafikon 27.**

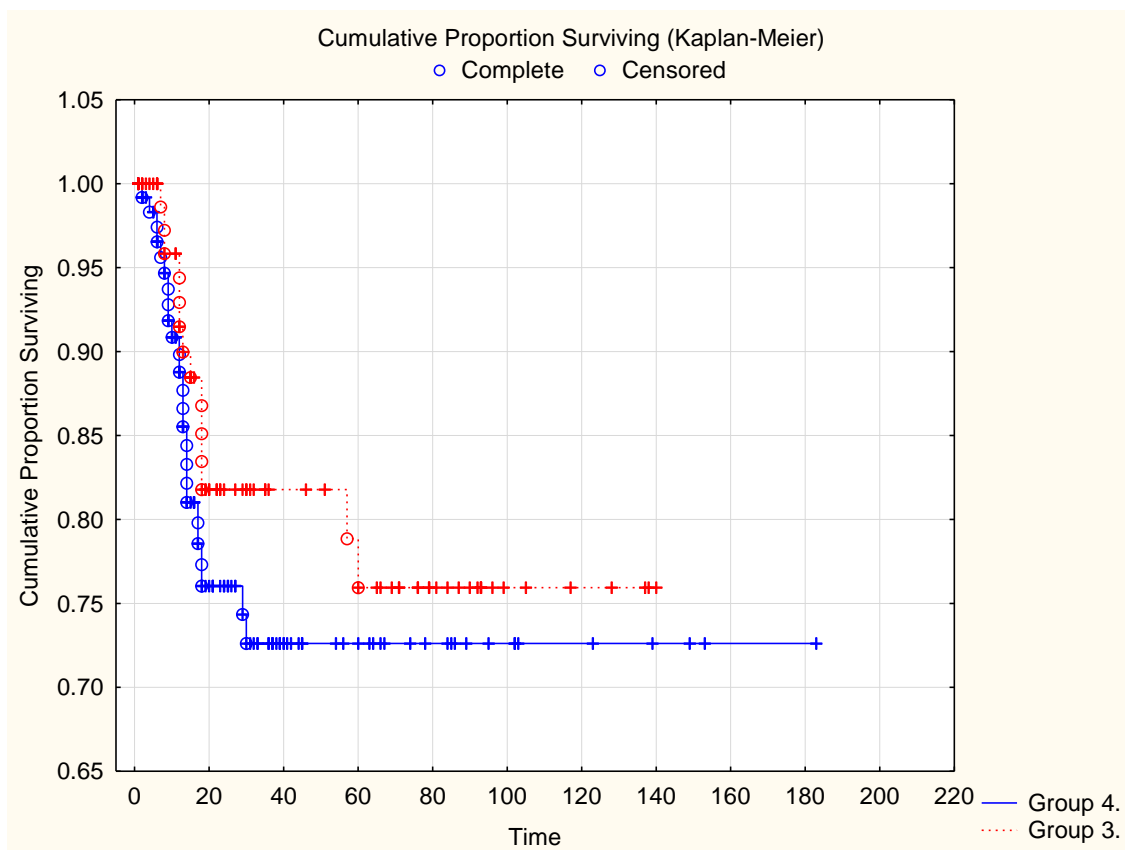
**Grafikon 27. Odnos između preživljanja bez znakov bolesi (DFI) i T stadijuma**



Na osnovu Log-Rank testa, zaključili smo da postoji statistički značajna razlika u DFI po pitanju ispitivane kategorije ( $p=0,00963$ ).

U daljem ispitivanju, analizirali smo povezanost između pojave lokalnog recidiva i T stadijuma bolesti. Razlike između dve kategorije pacijenata podeljene prema T stadijumu prikazane su na **Grafikonu 28**.

**Grafikon 28. Razlike u lokalnom recidivu (LR) kod pacijenata sa T3 i T4 kolorektalnim karcinomom.**

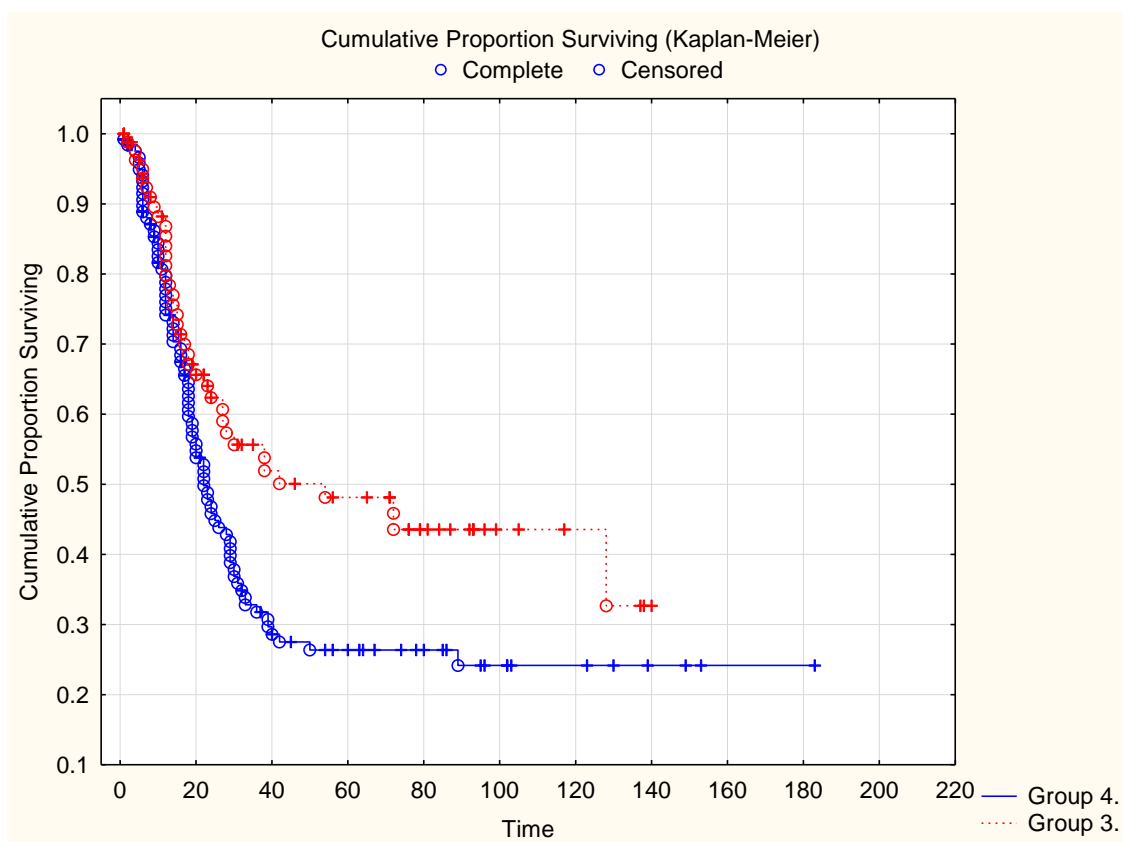


Testiranjem smo ustanovili da razlika na nivou petogodišnjeg lokalnog recidiva između grupa sa T3 i T4 karcinomima nije značajna (Log-Rank test  $p=0,30751$ ). Ovo je izuzetno interesantno zapažanje, koje između ostalog govori u prilog činjenice da hirurško lečenje T4 tumora ima uporište u specifičnim onkološkim rezultatima.

Što se tiče razlike u procentu udaljenih metastaza, između pomenutih grupa pacijenata, razlike su prikazane na **Grafikonu 29**.



**Grafikon 29. Odnos između grupa sa T3 i T4 tumorima u odnosu na udaljene metastaze (DM)**

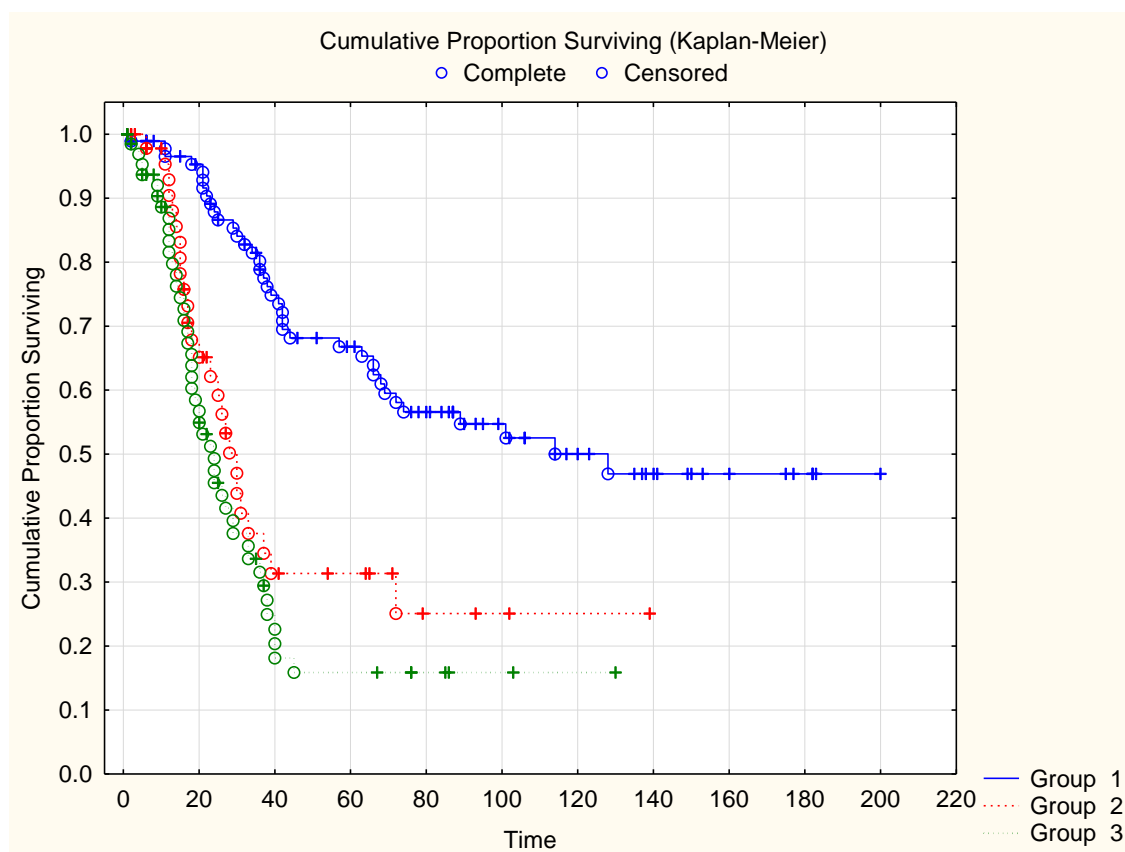


Testiranjem razlike, došli smo do zaključka da postoji statistički značajna razlika između ovih grupa. (Log-Rank test  $p=0,01587$ ) Zaključujemo da je, generalno gledano u odnosu na T stadijum, onkološki ishod ipak povoljniji kod pacijenata sa T3 tumorima.

## *Povezanost N stadijuma sa parametrima onkološkog ishoda lečenja*

Povezanost N stadijuma sa ukupnim preživljavanjem prikazana je na **Grafikonu 30**.

**Grafikon 30. Odnos između ukupnog preživljavanja (OS) i N statusa**

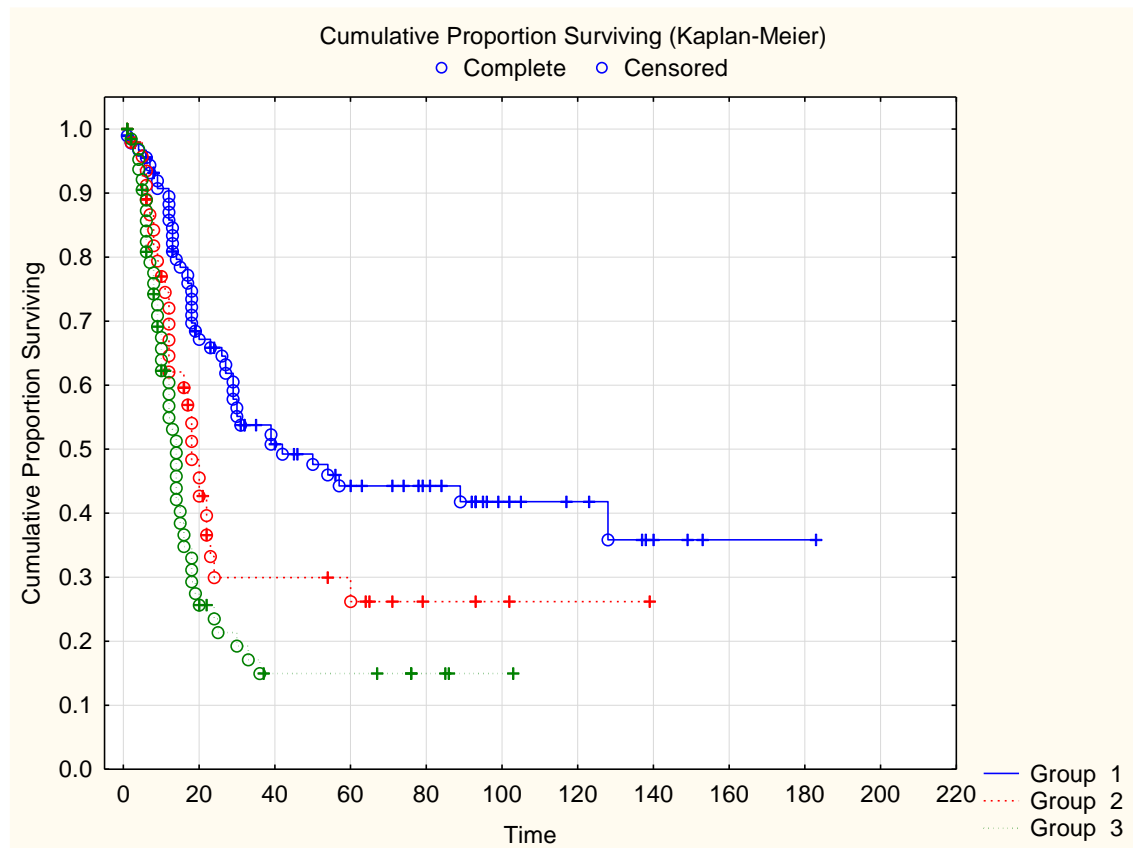


Analizom razlika ustanovili smo da postoji statistički značajna razlika između 3 grupe u odnosu na N status po pitanju ukupnog preživljavanja. (Log-Rank test p=0,0000).

Upadljiva je razlika u OS kod N0 i N pozitivnih pacijenata. Kod N0 grupe petogodišnje preživljavanje iznosilo je 66, 71%, dok je kod ostale dve grupe, tj. kod N1 i N2 statusa iznosilo 31,2 i 15, 8% respektivno.

Preživljavanje bez znakova bolesti je takođe analizirano u odnosu na N status, a prikazano na **Grafikonu 31**.

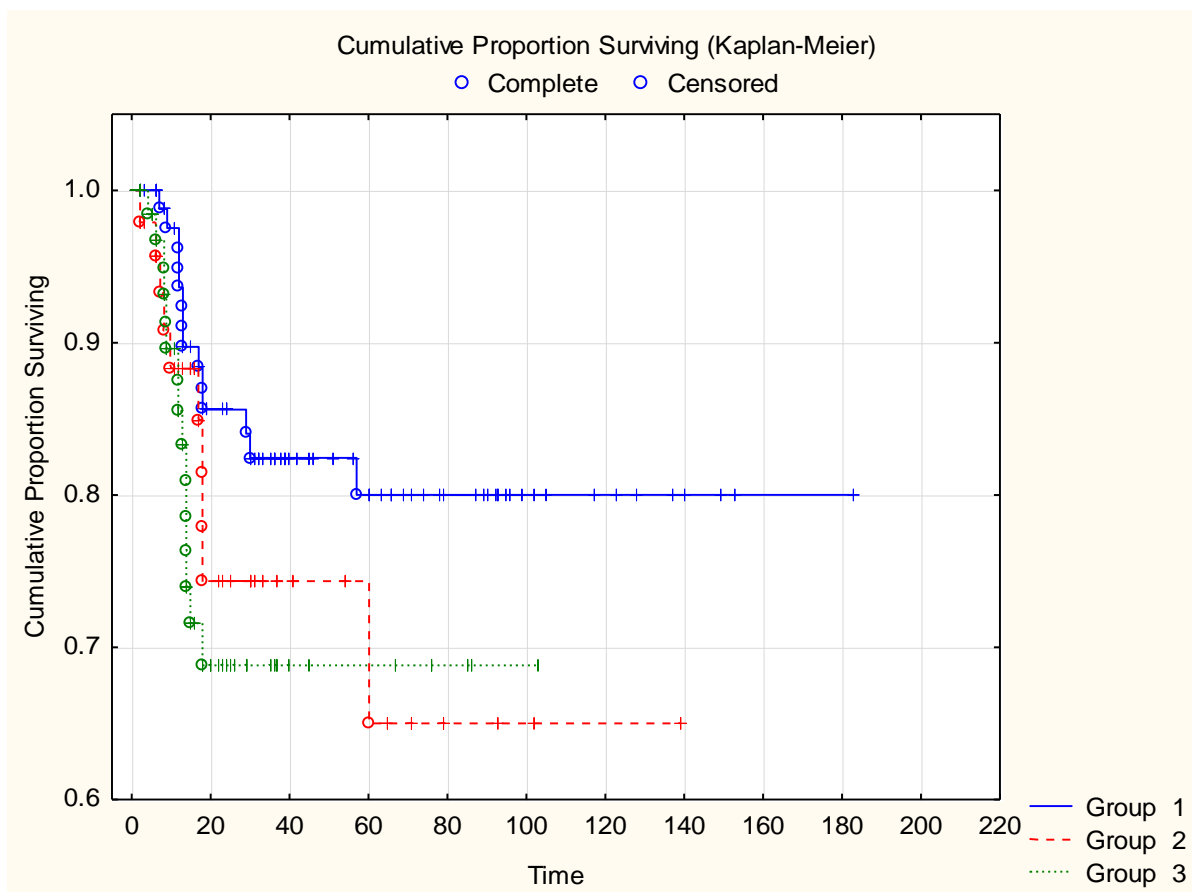
**Grafikon 31. Preživljavanje bez znakova bolesti (DFI) u odnosu na N status**



Analizom dobijenih rezultata ustanovili smo da i u ovoj kategoriji postoji statistički značajna razlika između grupa formiranih u odnosu na N status. (Log-Rank test  $p=0,0000$ ), a trend je veoma sličan prethodno navedenim i komentarisanim vrednostima.

U daljem istraživanju razmatrali smo i odnos između nodalnog statusa i pojave lokalnog recidiva, **Grafikon 32**.

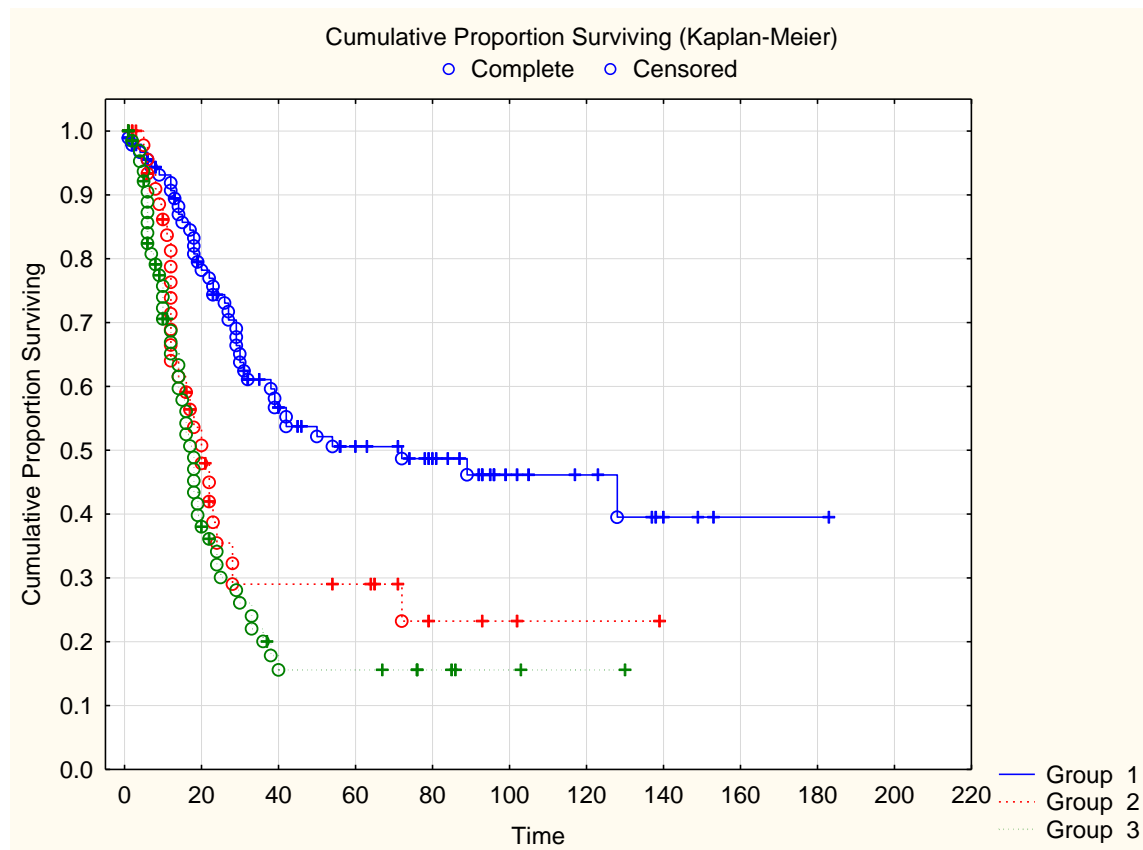
**Grafikon 32. Odnos između lokalnog recidiva (LR) i N statusa**



Analizom rezultata smo ustanovili da postoji razlika između ispitivanih grupa koja je na granici statističke značajnosti. ( $p=0,07794$ ).

Potom smo razmatrali vezu između nodalnog tj. N statusa i udaljenih metastaza, **Grafikon 33.**

**Grafikon 33. Odnos između N statusa i pojave udaljenih metastaza**



Ustanovili smo statistički izuzeno jaku povezanost između datih varijabli u ispitivanoj populaciji ( $p=0,0000$ ).

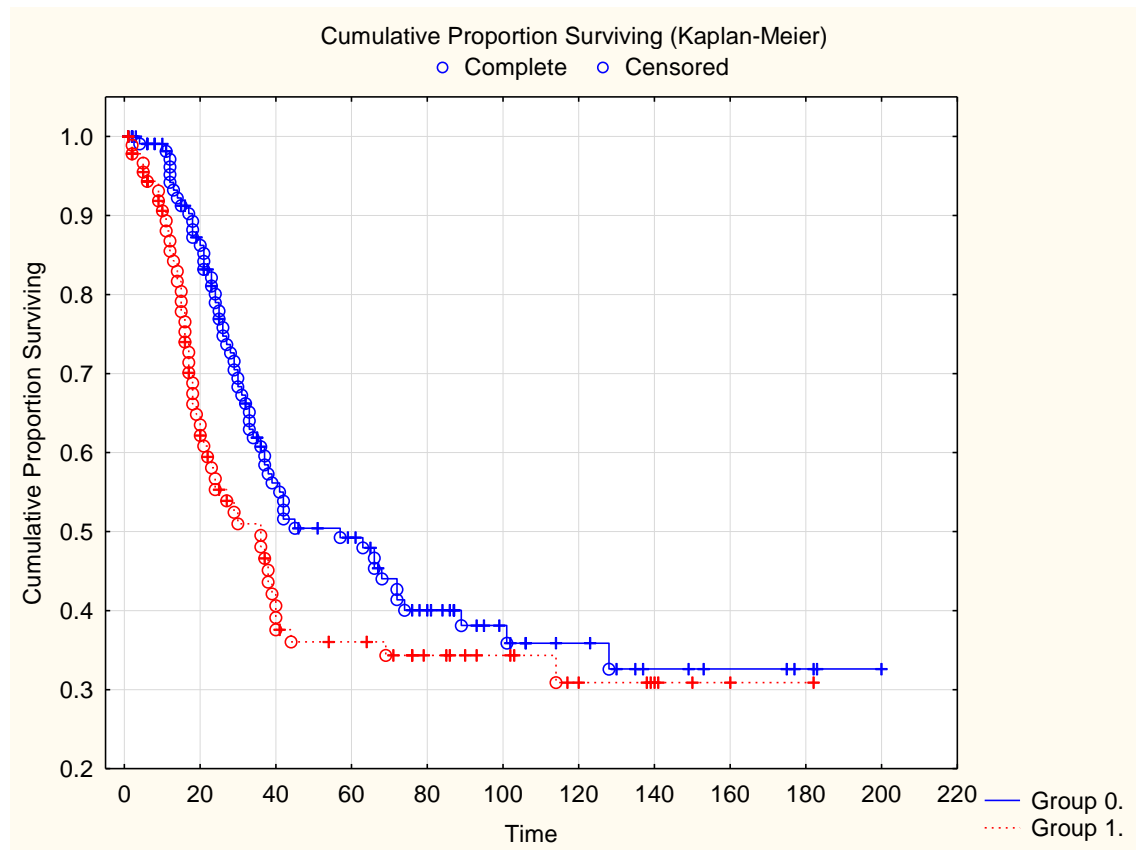
Petogodišnji procenat udaljenih metastaza u N0 stadijumu je bio 49,54%, dok je u N1 i N2 stadijumu iznosio respektivno 71,34 i 84,49%, što je izuzetno loš onkološki rezultat.

### *Povezanost V statusa sa parametrima onkološkog ishoda lečenja*

Prema daljoj logici ispitivanja pokušali smo da ustanovimo vezu između venske invazije i onkološkog ishoda lečenja.

Odnos ukupnog preživljavanja (OS) i venske invazije prikazan je na **Grafikonu 34**.

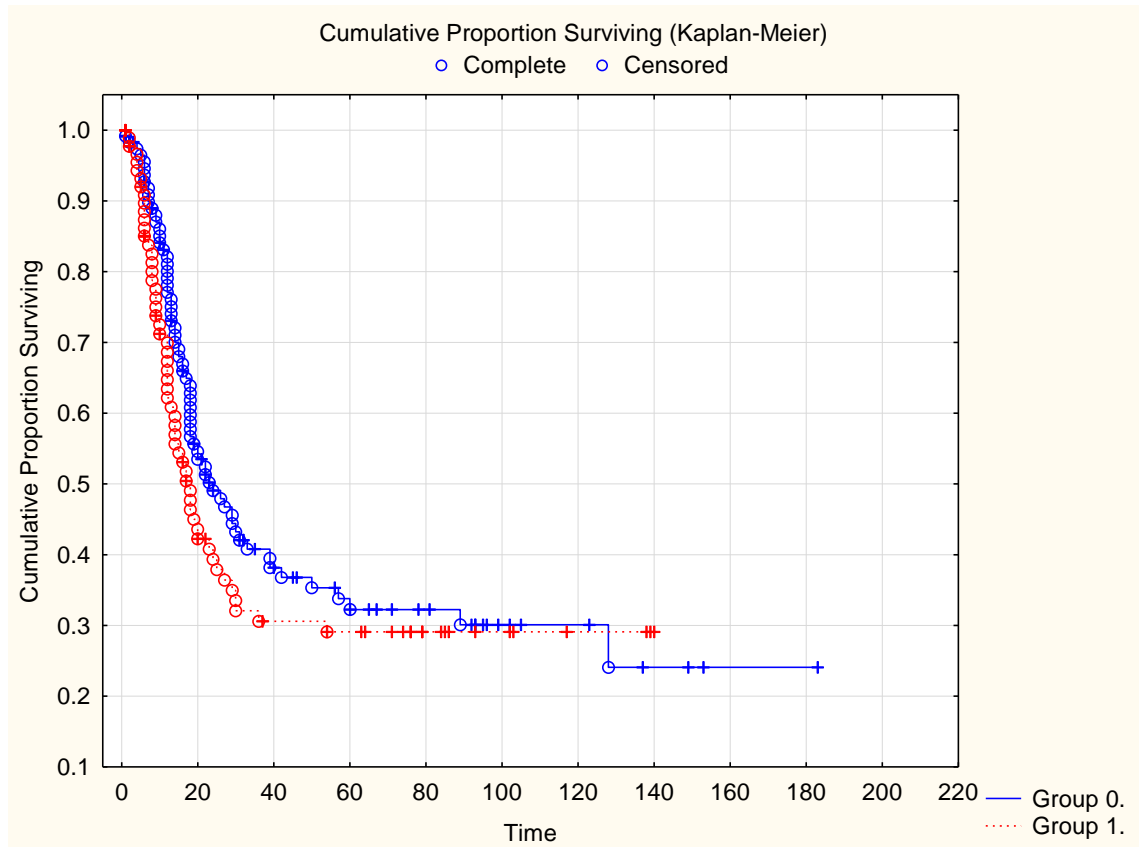
**Grafikon 34. Odnos između V statusa i ukupnog preživljavanja u ispitivanoj populaciji**



Analizom je ustanovljeno da je razlika između ispitivanih grupa nešto iznad granice statističke značajnosti (Log-Rank test p-0,07402).

Istu analizu smo sproveli u cilju utvrđivanja veze između V statusa i preživljavanja bez znakova bolesti (DFI), **Grafikon 35**.

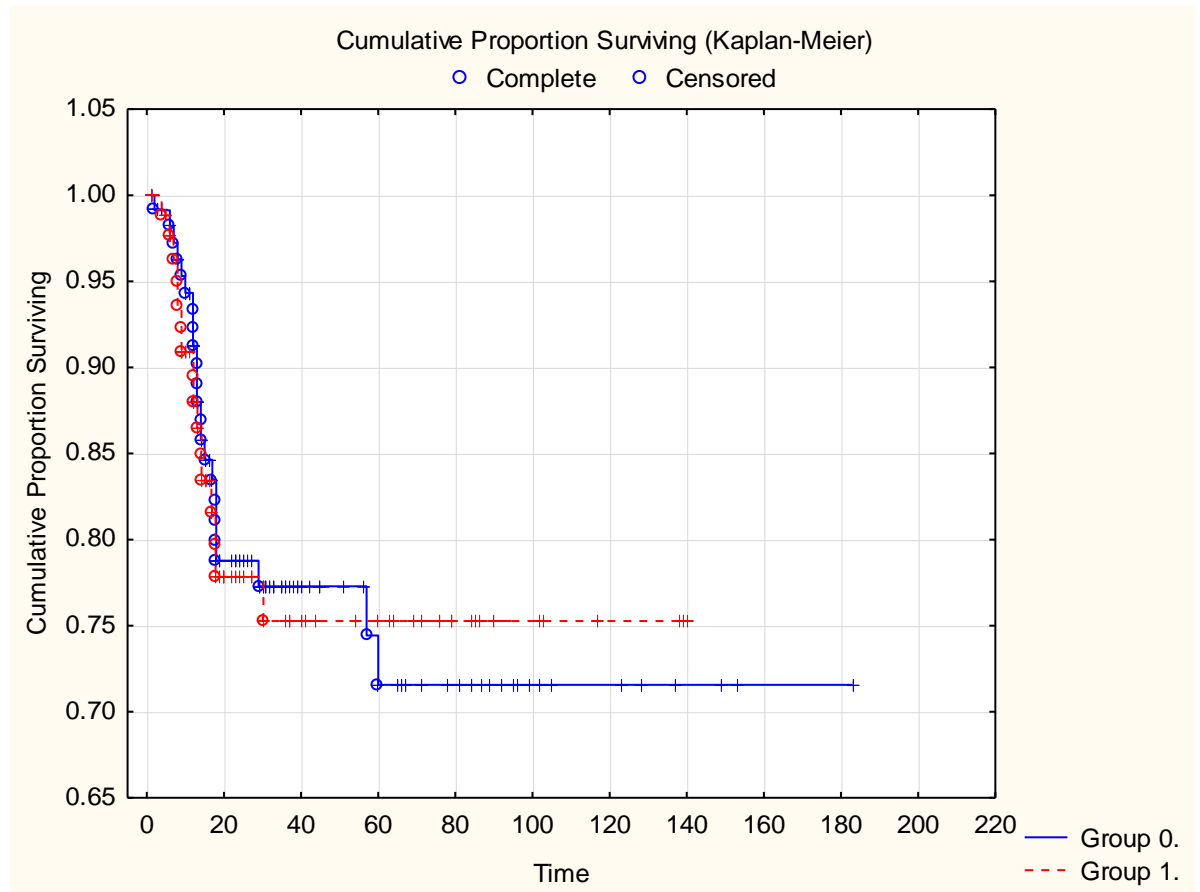
**Grafikon 35. Odnos između grupa sa i bez vaskularne invazije u pogledu preživljavanja bez znakova bolesti (DFI)**



Uvidom u rezultate testova, ustanovili smo da ne postoji statistički značajna povezanost između V statusa i preživljavanja bez znakova bolesti. (Log-Rank test  $p=0,21956$ )

Analizirali smo i odnos između V statusa i lokalnog recidiva **Grafikon 36**.

**Grafikon 36. Odnos između lokalnog recidiva i V statusa u ispitivanoj populaciji**

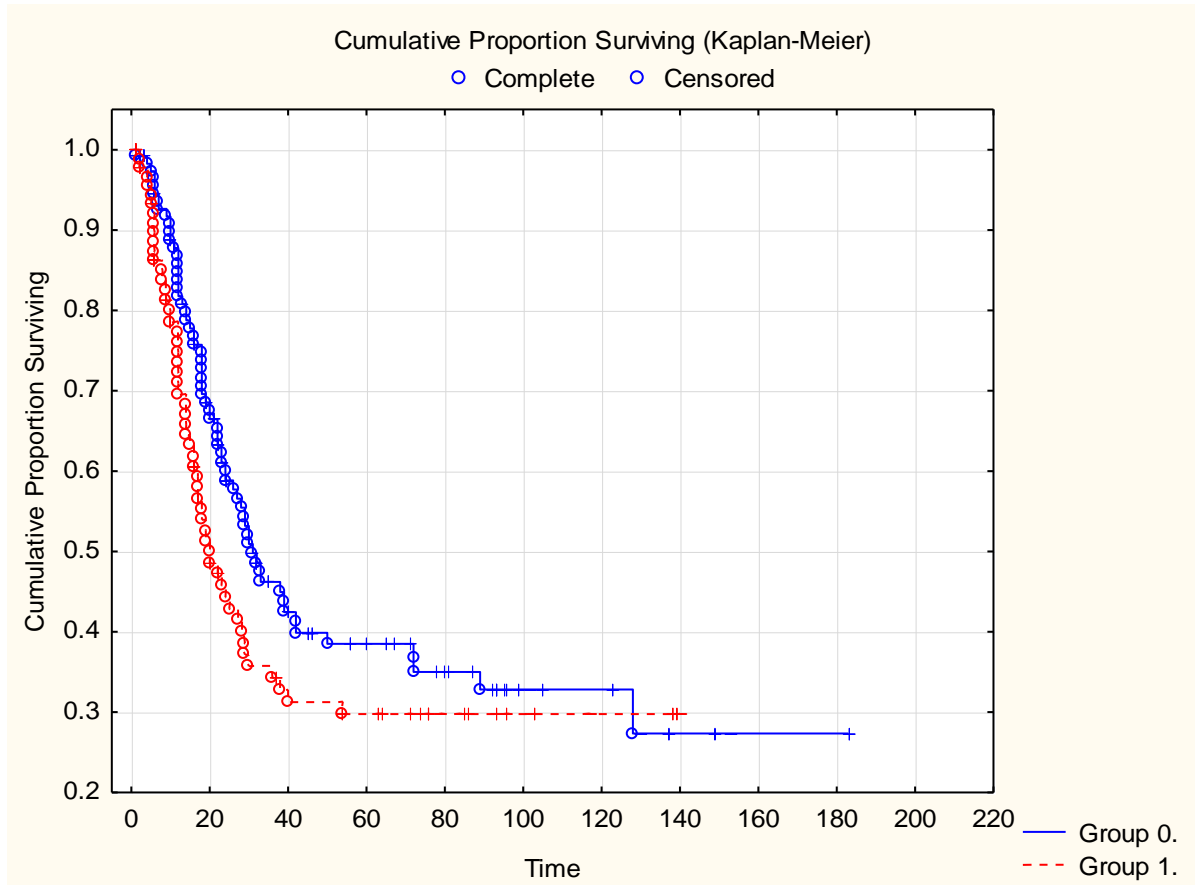


Rezultati su pokazali da ne postoji statistički značajna veza između V statusa i lokalnog recidiva. ( $p=0,90325$ ).



Analizom odnosa između vaskularne invazije i pojave udaljenih metastaza, ustanovljeno je da ne postoji statistički značajna razlika između dve ispitivane grupe (Log-Rank test  $p = 0,10895$ ) **Grafikon 37.**

**Grafikon 37. Odnos između vaskularne invazije (V) i udaljenih metastaza**



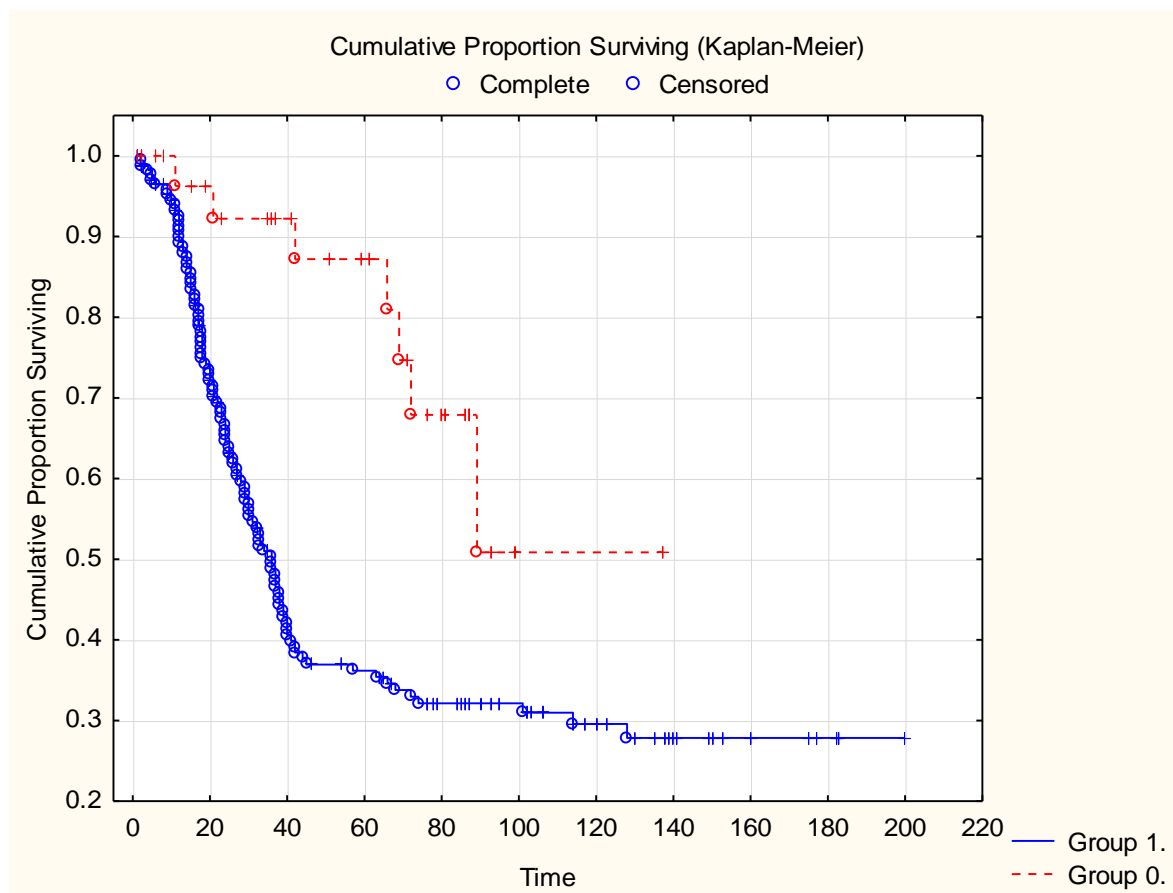
### *Povezanost Ly statusa sa parametrima onkološkog ishoda lečenja*

U daljem istraživanju smo spitalivali odnos između Ly statusa, tj. invazije limfatika i onkološkog ishoda bolesti.

Prvo smo ispitivali odnos između invazije limfatika i ukupnog preživljavanja (OS)

#### **Grafikon 38.**

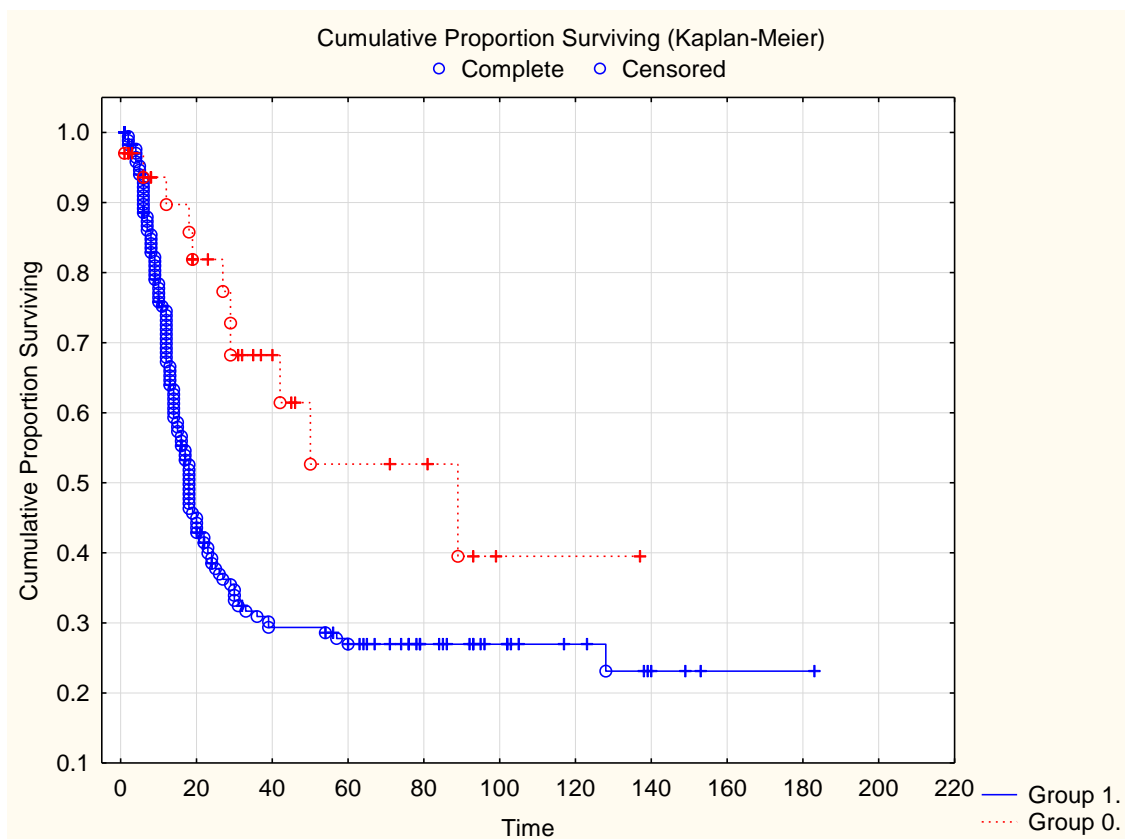
**Grafikon 38. Odnos između Ly statusa i ukupnog preživljavanja (OS)**



Uvidom u rezultate analiza, zaključili smo da postoji visoko značajna povezanost između ukupnog preživljavanja i Ly statusa. (Log-Rank test p=0,00032)

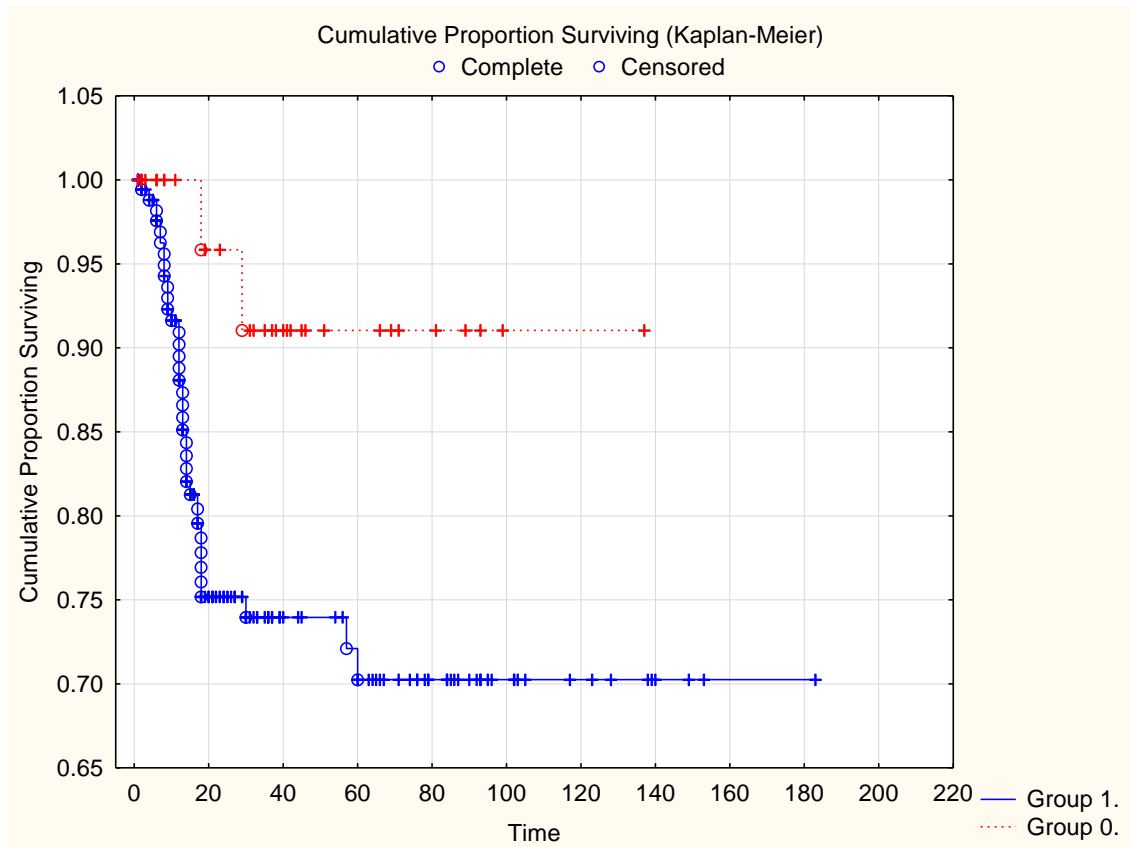
Što se tiče preživljavanja bez znakova oboljenja (DFI) i invazije limfatika, ustanovili smo da između ove dve varijable postoji statistički značajna razlika (Log-Rank test  $p=0,00191$ ) **Grafikon 39**.

**Grafikon 39. Odnos između preživljavanja bez znakova oboljenja (DFI) i invazije limfatika**



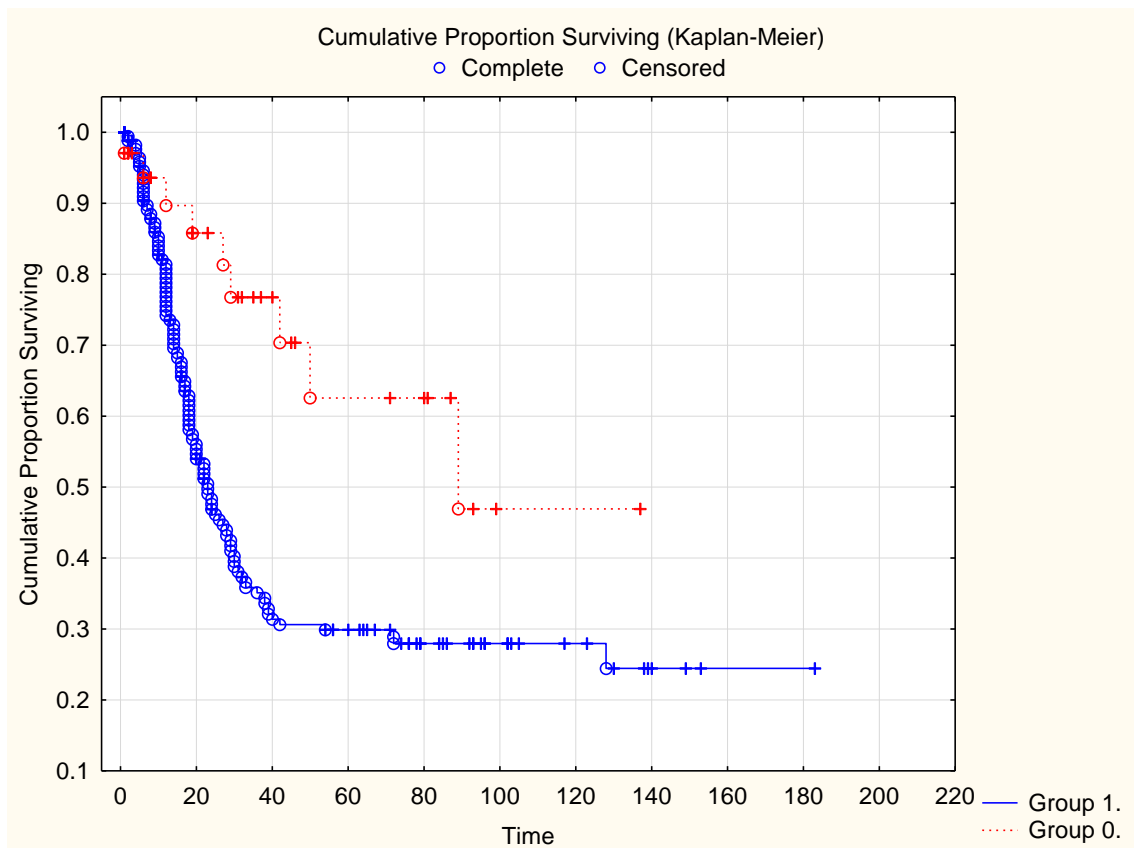
Dalje je ispitivan odnos između invazije limfatika i pojave lokalnog recidiva. Analizom podataka, ustanovljeno je da postoji značajna povezanost između dve navedene varijable (Log-Rank test  $p=0,03324$ ) **Grafikon 40.**

**Grafikon 40. Uticaj invazije limfatika na pojavu lokalnog recidiva (LR)**



Daljim logičkim tokom, ispitali smo i odnos invazije limfatika i pojave udaljenih metastaza. Statističkom analizom smo ustanovili da postoji značajna veza između dve posmatrane varijable. (Log-Rank test  $p=0,00121$ ), **Grafikon 41**.

**Grafikon 41. Relacija između pojave udaljenih metastaza i invazije limfatika**

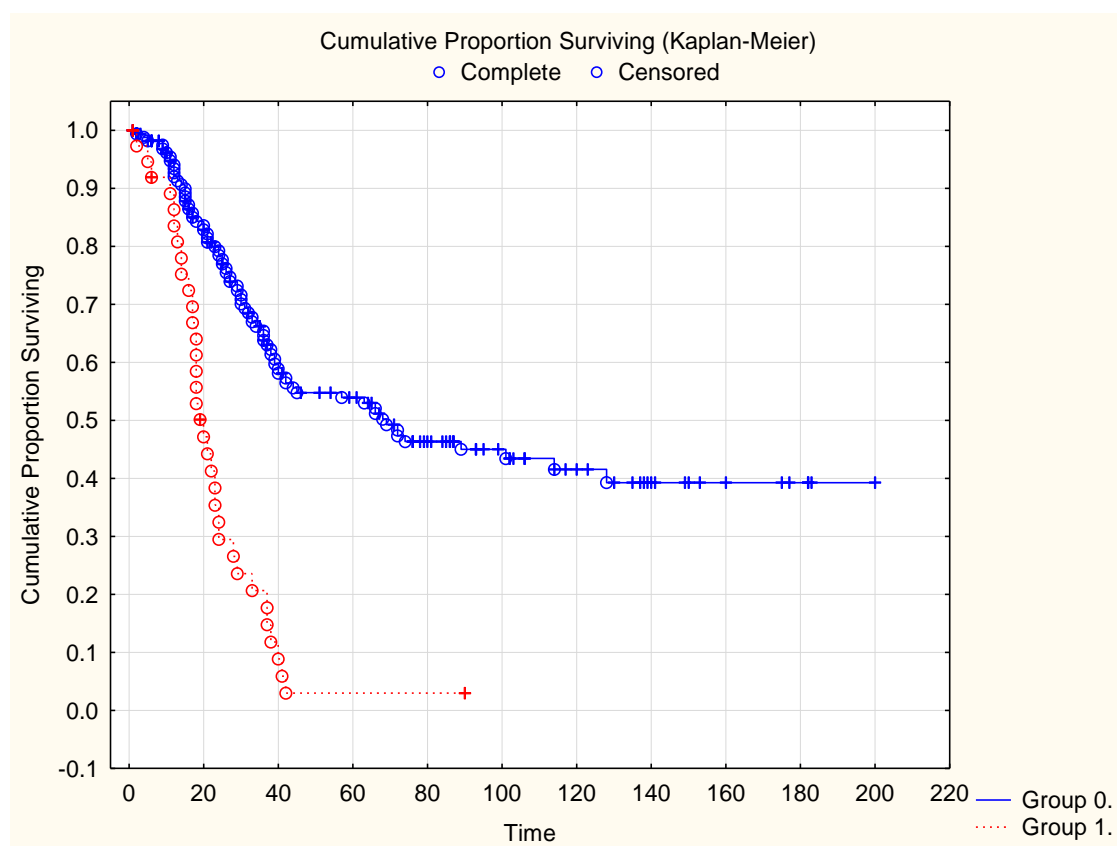


### *Povezanost R statusa sa parametrima onkološkog ishoda lečenja*

Jedan od najvažnijih aspekata ovog istraživanja je bila procena rezidualnog statusa i njegovog uticaja na onkološki ishod lečenja. Često postavljano pitanje smisla ovih procedura i eventualni procent resekcija koje nisu u potpunosti radikalne i dalje je tema debate u svetskoj literaturi.

Odnos između R statusa i ukupnog preživljavanja prikazan je na **Grafikon 42**.

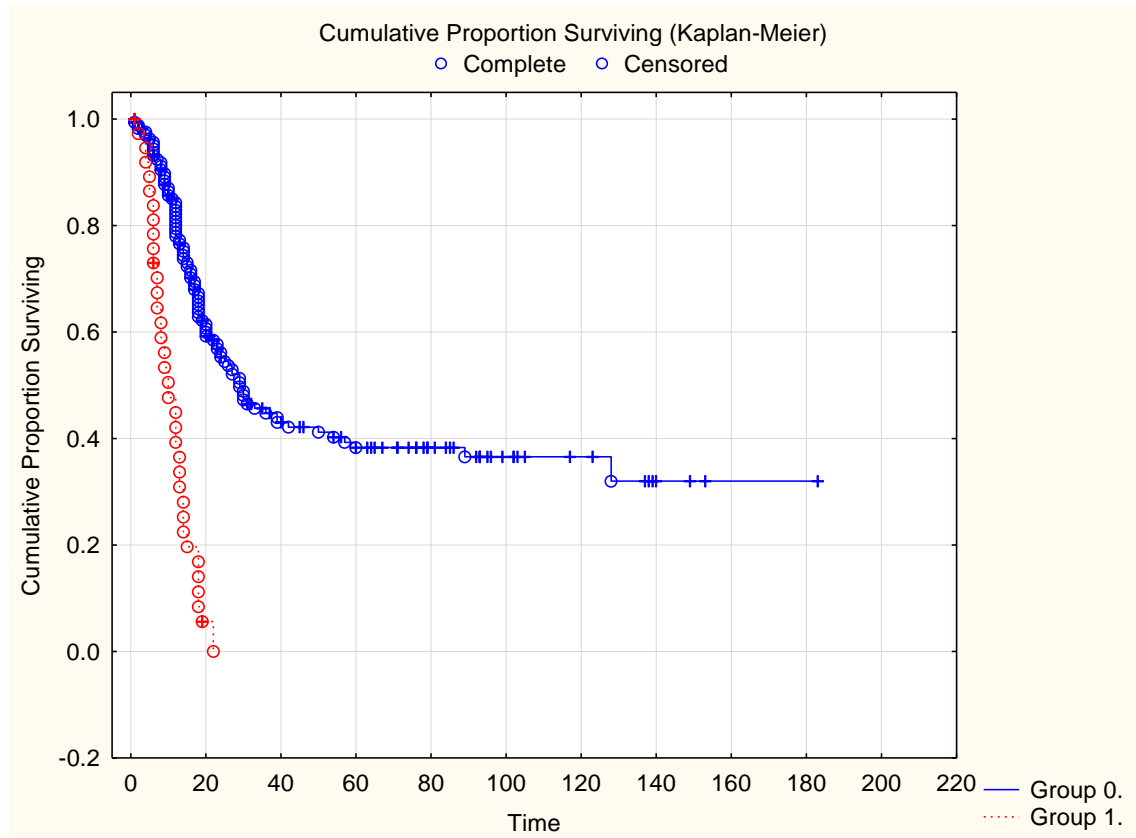
**Grafikon 42. Prikazana povezanost između R statusa i ukupnog preživljavanja (OS)**



Statističkom analizom (Log-Rank test) ustanovili smo jaku povezanost između ove dve varijable gde je konstatovana statistički visoko značajna razlika ( $p=0,0000$ ). Šta više, i bez detaljne statističke analize, evidentno je da preživelih u R1 grupi i nema posle oko 40 meseci praćenja, što je pored nodalnog statusa, najupadljivija varijabla po pitanju međusobnih odnosa.

Ista relacija je ispitivana i u pogledu preživljavanja bez znakova bolesti DFI, a prikazana na **Grafikonu 43**.

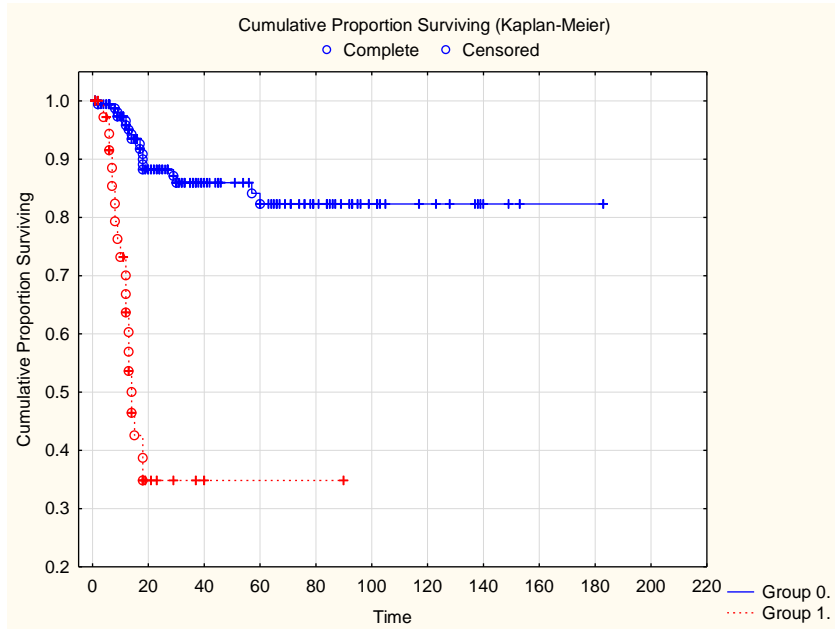
**Grafikon 43. Odnos R statusa i preživljavanja bez znakova bolesti (DFI)**



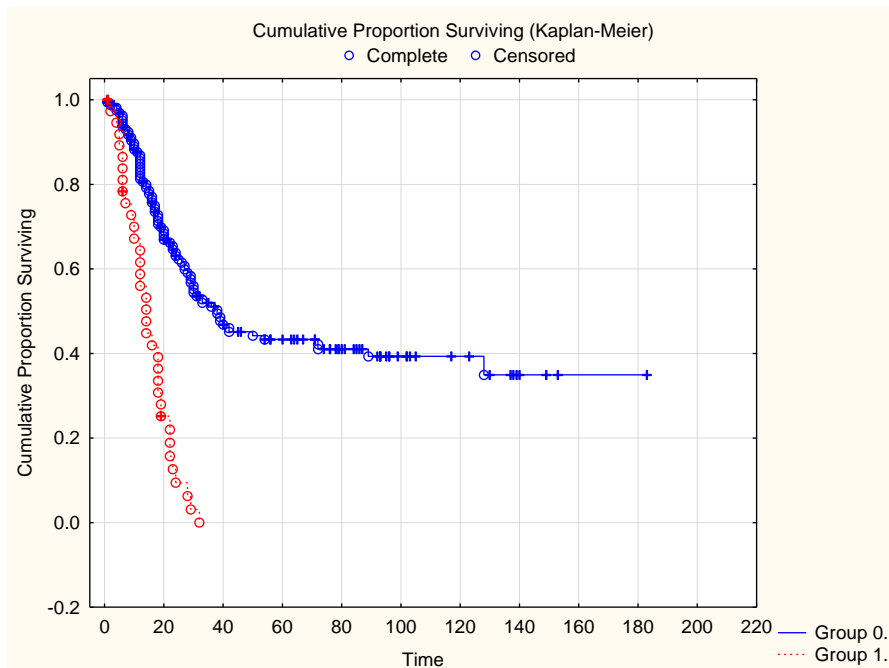
Evidentno je da i u ovom slučaju postoji statistički visoko značajna povezanost (Log-Rank test  $p=0,0000$ ) Analizom preživljavanja je konstatovano da praktično nema preživelih pacijenata u R1 kategoriji koji su živeli duže od 20 meseci.

Dalji onkološki aspekti lečenja tj. lokalni recidiv i pojava udaljenih metastaza su ispitivani u ovom kontekstu, **Grafikoni 44 i 45.**

**Grafikon 44. Odnos R statusa i lokalnog recidiva u posmatranoj populaciji.**



**Grafikon 45. Odnos između radikalnosti resekcije (R statusa) i pojave udaljenih metastaza.**





Analizom oba onkološka ishoda (Log-Rank test) ustanovili smo trendove koji su slični tj. prate one ustanovljene u pogledu preživljavanja. Pacijenti sa R1 resekcijom su imali visoko signifikantno lošiji onkološki rezultat lečenja u odnosu na R0 resekcije (p-0,0000).

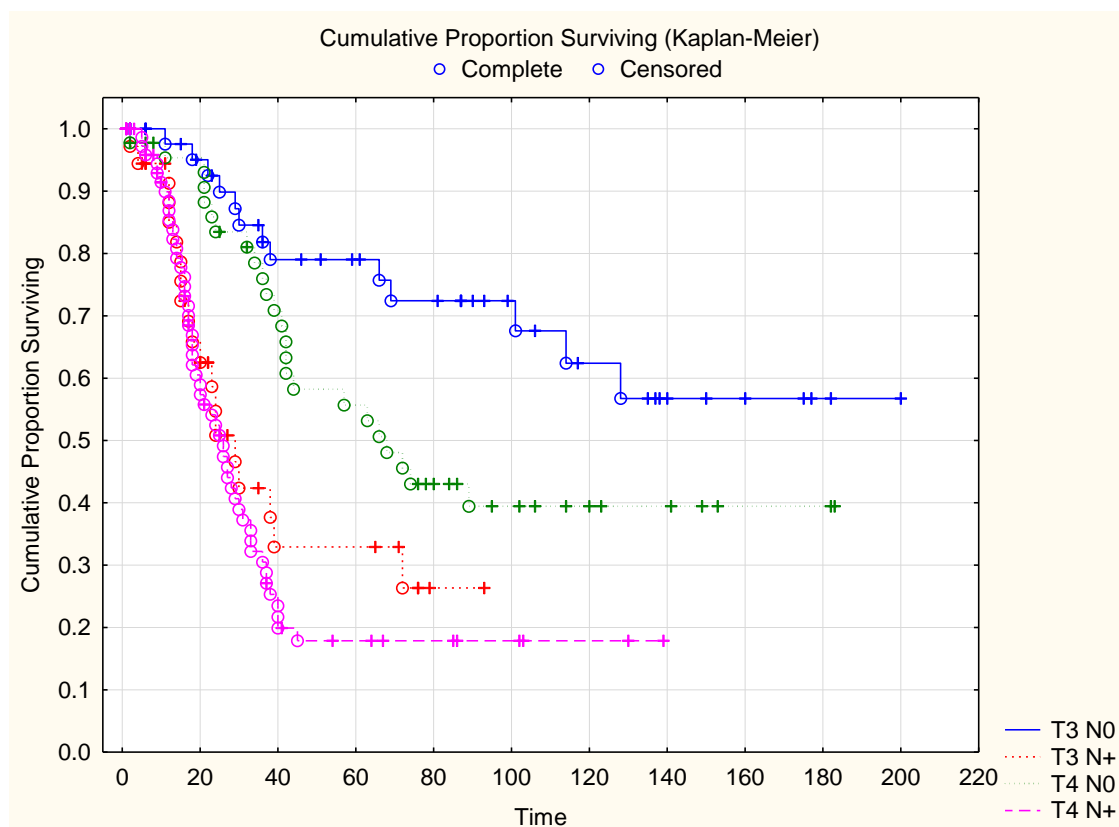
### *Analiza onkološkog ishoda po T i N stadijumu*

Uvidom u dobijene rezultate u daljoj analizi smo pokušali u vezu da dovedemo više procenjivanih faktora, da bi uvideli pravi efekat lečenja ispitivane grupe. Konkretnije, udružili smo neke od faktora koji su se u prikazanim rezultatima pokazali kao visoko značajni. Zajedno smo analizirali pacijente po T i N stadijumu u odnosu na onkološki ishod lečenja, a potom smo u analizu uveli i R status.

U odnosu na TN stadijum ispitivali smo pokazatelje onkološkog ishoda lečenja:

Ukupno preživljavanje (OS) po TN stadijumu prikazano je na **Grafikonu 46**.

**Grafikon 46. Ukupno preživljavanje (OS) u odnosu na TN stadijum**



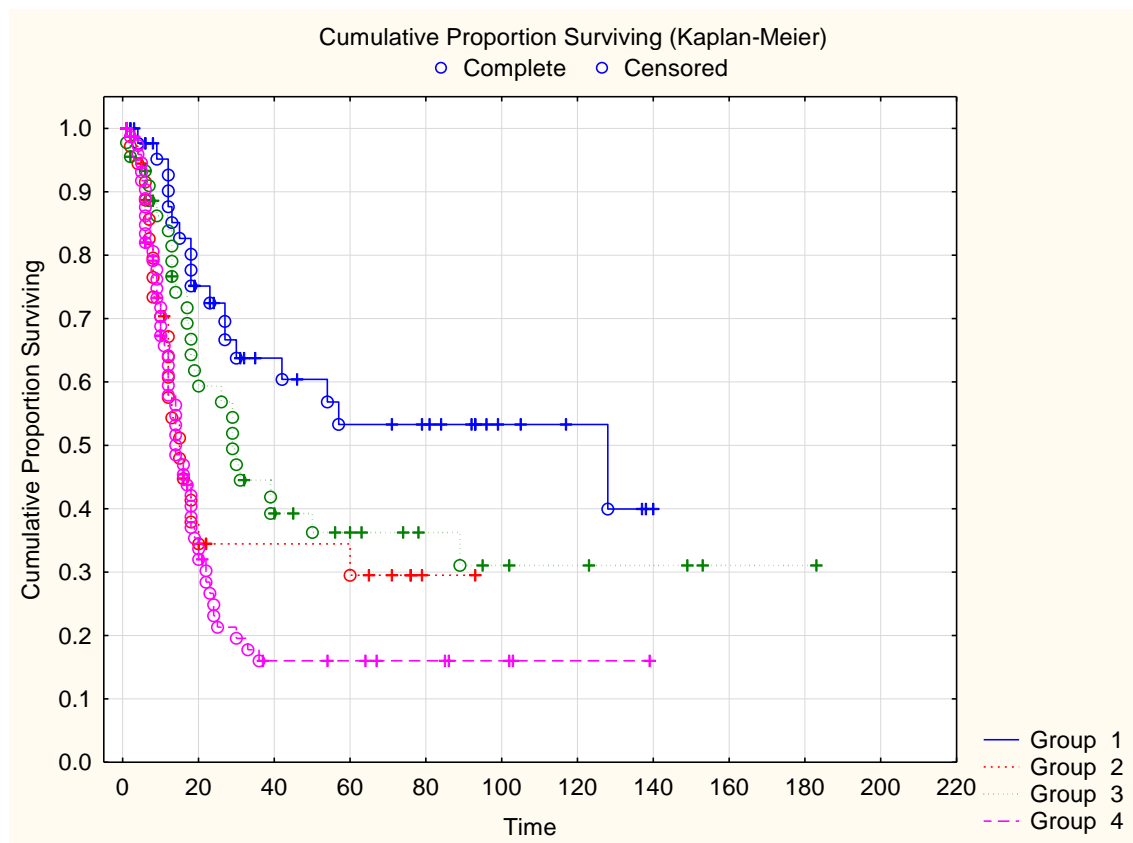
Analizom dobijenih rezultata ustanovili smo da postoji visoko značajna razlika između posmatranih grupa ( $p < 0,00000$ ), a dodatno je ustanovljeno da je N status izuzetno značajan u onkološkom ishodu lečenja. Naime, grupa pacijenata sa T3

N+ stadijumom bolesti je imala lošije ukupno preživljavanje u odnosu na grupu u T4 N0 stadijum, a imajući u vidu da smo u nešto ispod 50% pacijenata konstatovali N0 status, ovaj pokazatelj je od značaja za procenu ukupnog efekta lečenja.

Istu analizu smo odvojeno primenili i na pacijente sa tumorima kolona i rektuma, gde je uočen isti trend. Kod grupe pacijenata sa karcinomom rektuma, dodatno je uočeno da se ukupno preživljavanje T3 N+ grupe posle 70 meseci praćenja praktično izjednačava sa T4 N+ grupom, koja se ujedno pokazala kao najnepovoljnija za ukupno preživljavanje.

Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na posmatrane TN grupe je prikazano na **Grafikonu 47**.

**Grafikon 47. Preživljavanje bez znakova bolesti (DFI) u odnosu na TN status**

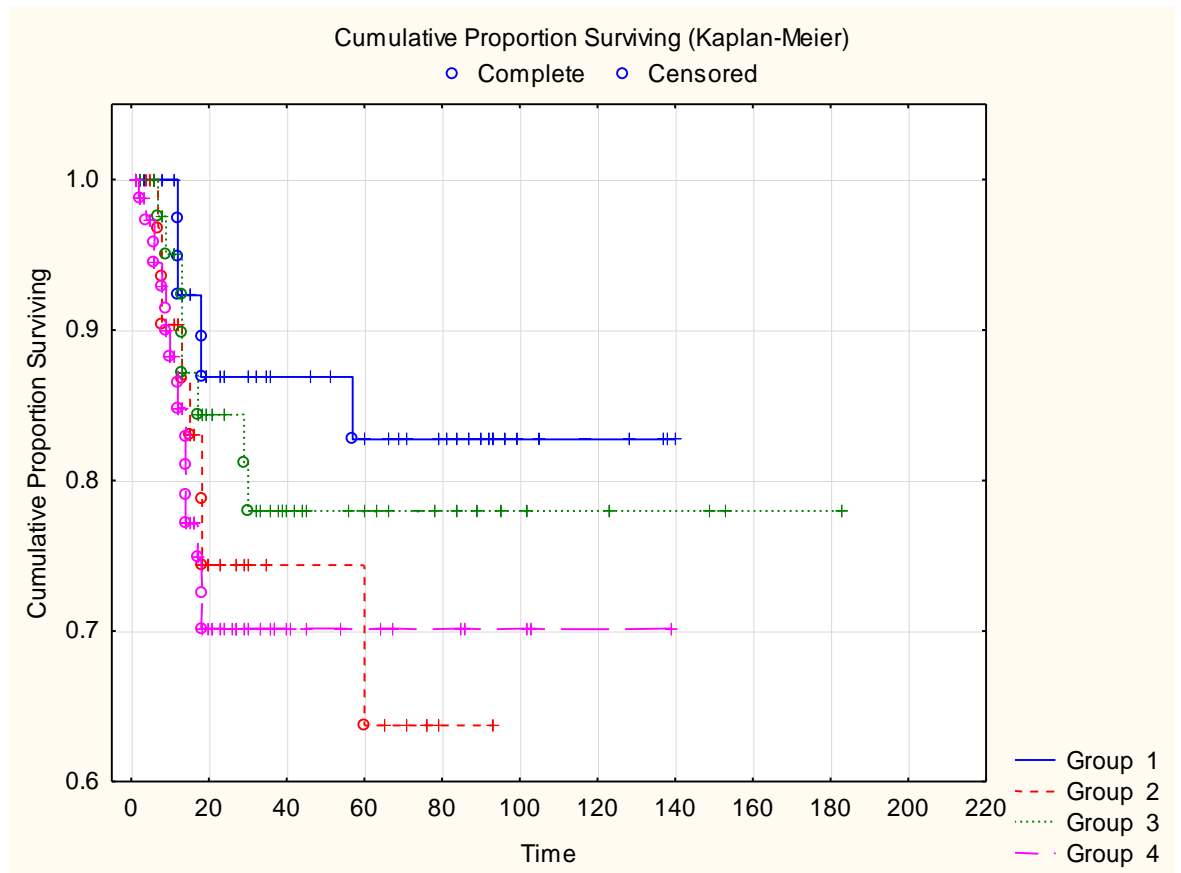


Kao što je uočljivo, trend DFI je sličan trendu ukupnog preživljavanja, te smo i u ovom slučaju potvrdili zaključke dobijenim na analizi OS.

Statističke razlike između posmatranih grupa su se pokazale kao visoko značajne ( $p=0,00002$ ).

Sledeći protokol istraživanja pratili smo trend lokalnog recidiva i udaljenih metastaza po TN statusu.

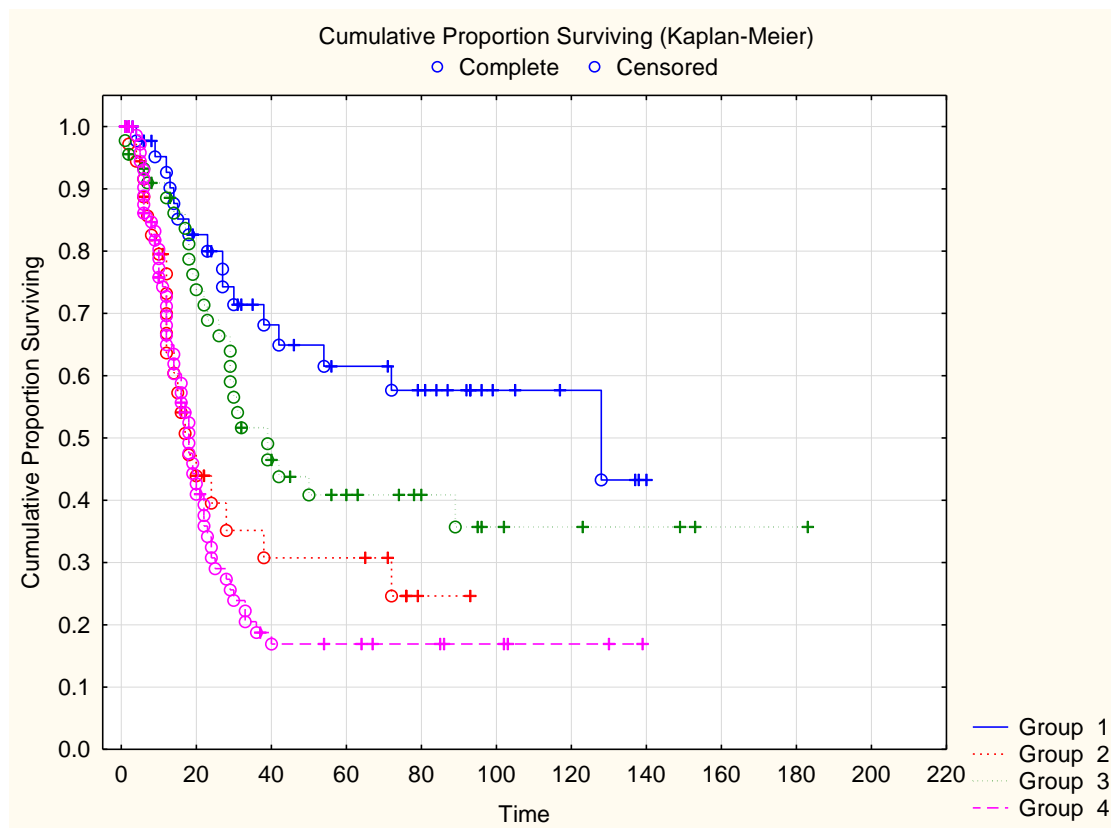
**Grafikon 48. Zastupljenost lokalnog recidiva u odnosu na TN stadijum**



Kao što je pokazano na **Grafikonu 48.** trend lokalnog recidiva u velikoj meri prati trend OS i DFI, međutim uočeno je da je po ovom parametru T3N+ grupa najnepovoljnijeg ishoda, ali razlike po ovom parametru nisu dosegle statističku značajnost ( $p=0,15019$ ).

Što se tiče ishoda lečenja po pitanju udaljenih metastaza, dobili smo rezultat prikazan na **Grafikonu 49**.

**Grafikon 49. Odnos između pojave udaljenih metastaza i TN stadijuma**



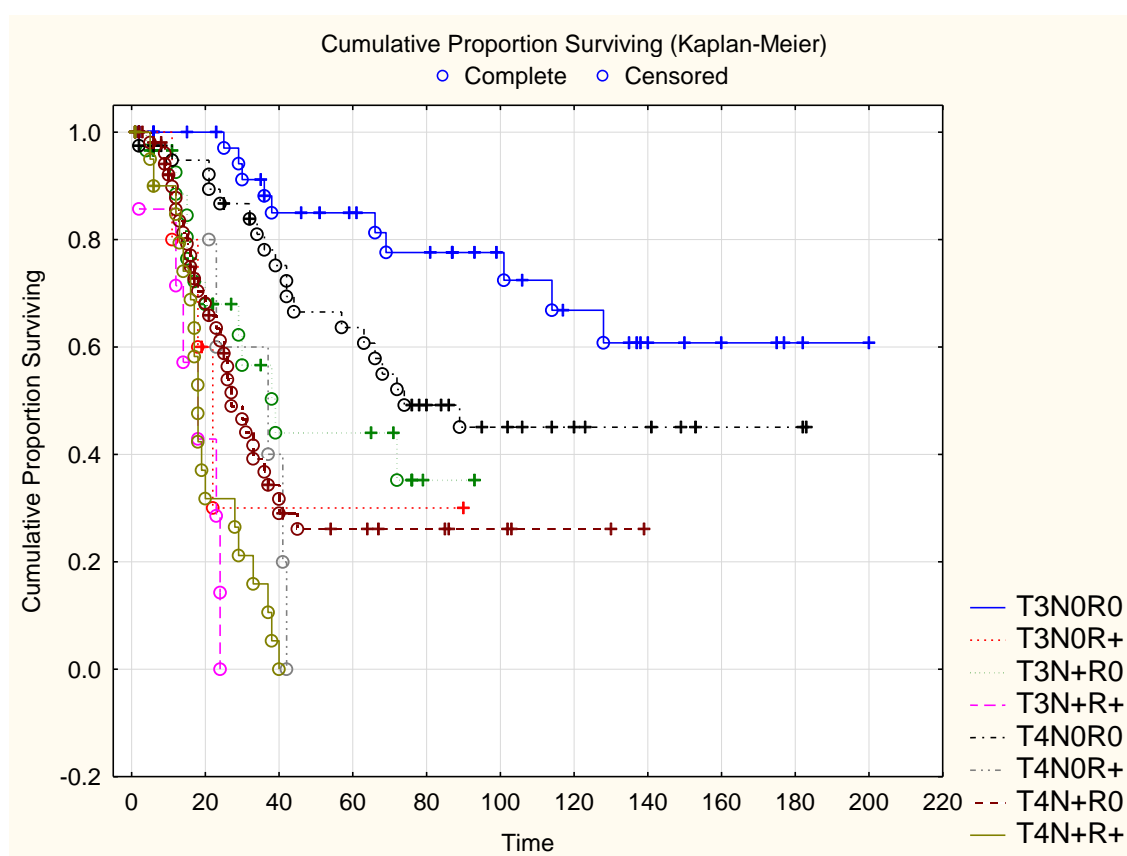
I u ovom slučaju, analiza je pokazala sličan trend, tj. grupa pacijenta T3N+ se pokazala prognostiki nepovoljnija u odnosu na T4N0 grupu, što još jednom potvrđuje značaj N statusa u prognozi onkološkog ishoda lečenja.

### *Analiza onkološkog ishoda po T, N i R statusu*

U analizu smo pored T i N statusa dodali i R status, koji se prethodno takođe pokazao kao prognostički visoko značajan faktor, te smo grupe pacijenata podělili prema T, N i R statusu na: T3N0R0, T3N0R+, T3N+R0, T3N+R+ i T4N0R0, T4N0R+, T4N+R0 i T4N+R+

Ukupno preživljavanje po navedenim grupama je prikazano na **Grafikonu 50**.

**Grafikon 50. Ukupno preživljavanje u odnosu na TNR stadijum**

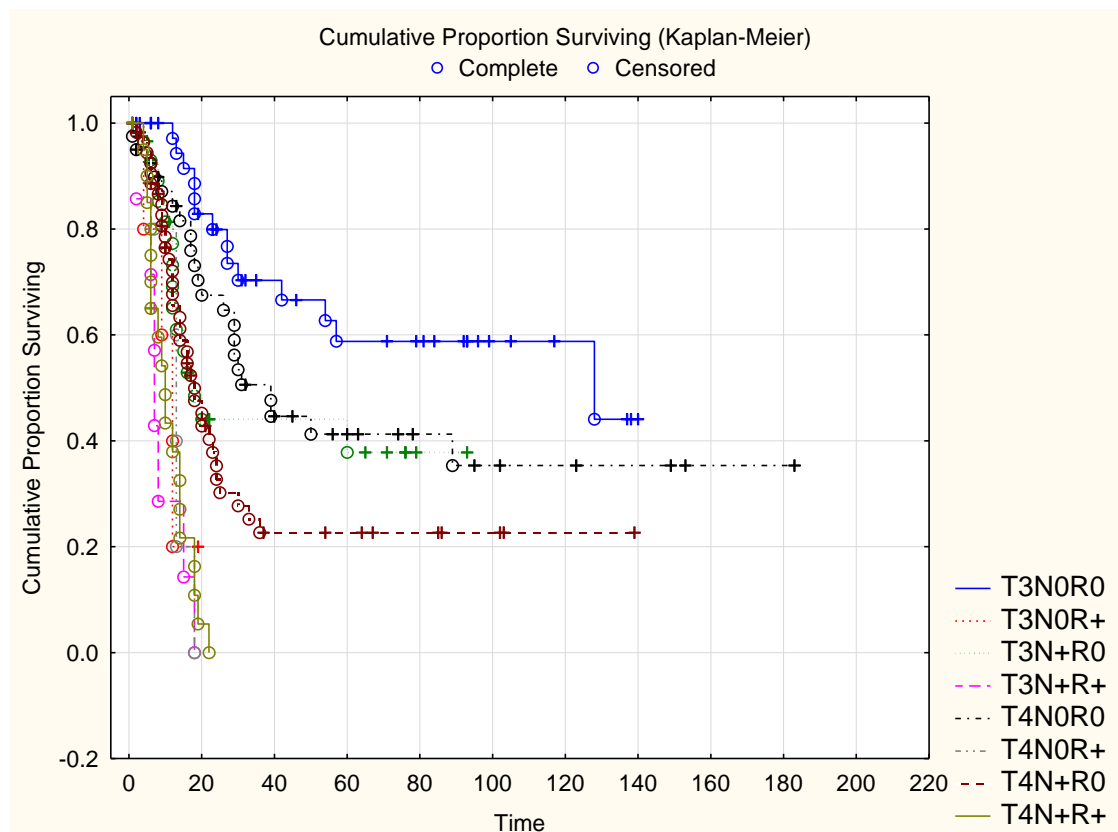


Analizom dobijenih rezultata ustanovljeno je da je kombinacija R+ i N+ statusa nepovoljna u smislu ukupnog preživljavanja bez obzira na T status, dodatno međutim je ustanovljeno da R+ pacijenti u T3N0 stadijumu nemaju toliko loš ishod kao kategorije T3N+R+ i T4N+R+ i T4N0R+. Najvažniji zaključak ovog razmatranja bi bio da pacijenti sa T4 tumorima, bez obzira na N status, u slučaju

R1 resekcije imaju izuzetno nepovoljnu prognozu po pitanju ukupnog preživljavanja. (p-0,0000).

Dalje smo analizirali navedene grupe po preživljavanju bez znakova bolesti (DFI), **Grafikon 51**.

**Grafikon 51. Preživljavanje bez znakova bolesti (DFI) u odnosu na TNR stadijum.**



Trendovi ustanovljeni na ukupnom preživljavanju su se u velikoj meri poklopili sa trendovima analiziranim na DFI. Statističke razlike između grupa su se pokazale kao značajno povezane (p-0,0000).

Sličan trend se ponovio i u analizi po pitanju lokalnog recidiva i udaljenih metastaza, a statističke razlike su bile značajne. (p-0,0000).

Radi boljeg poređenja sa standardnim procedurama odvojeno smo prikazali onkološke rezultate za pronostički najpovoljniju grupu, tj T3N0R0

Ukupno preživljavanje za navedenu grupu kada je u pitanju karcinom kolona, na petogodišnjem nivou, iznosilo je 82,63%, a za karcinom rektuma 87,50%, što su



rezultati koji se i mogu očekivati od ove povoljne prognostičke kategorije, a govore u prilog adekvatne onkološke hirurgije.

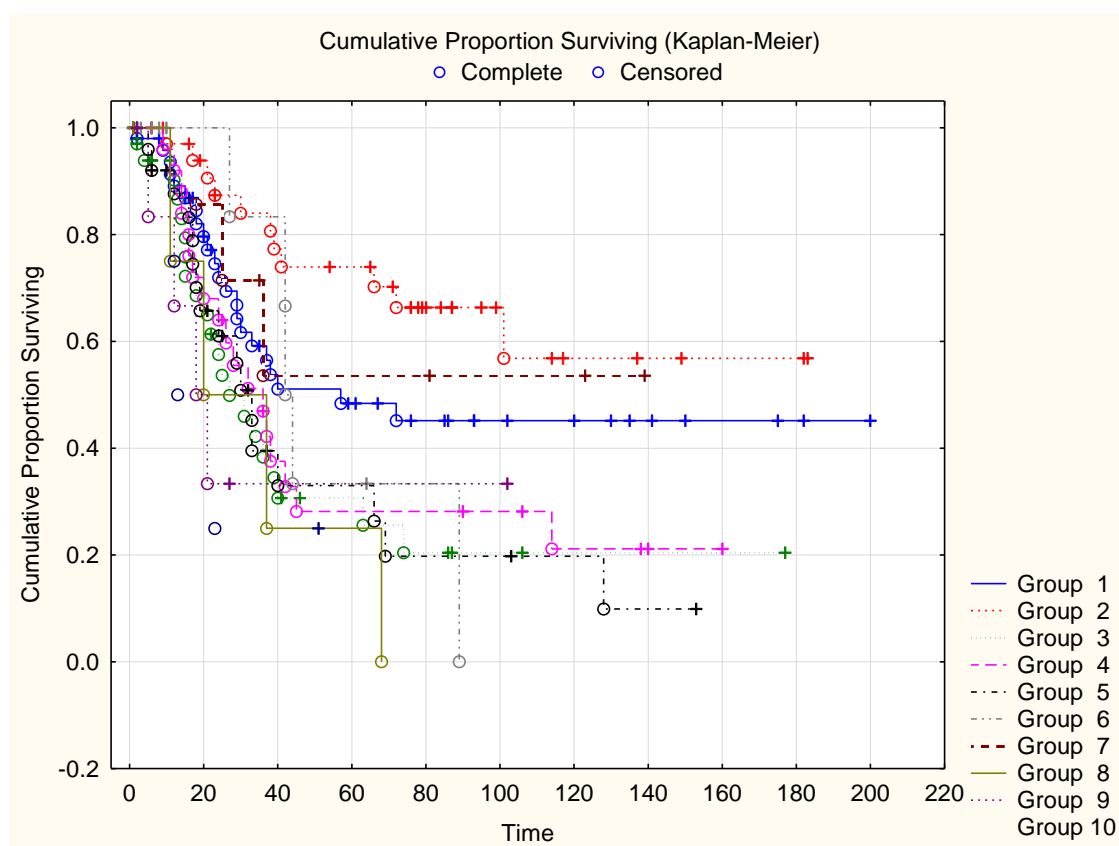
### 4.3.3 Povezanost karakteritika lečenja sa ukupnim preživljavanjem (OS), preživljavanjem bez znakova bolesti (DFS), lokalnim recidivom i udaljenim metastazama

U daljoj analizi smo upoređivali praćene parametre onkološkog ishoda lečenja sa modalitetima tretmana posmatrane grupe i to u odnosu na: tip hirurške procedure, broj odstranjenih organa i za bolesnike sa karcinomom rektuma, u odnosu na primenu neoadjuvantne terapije.

#### *Analiza onkološkog ishoda u odnosu na tip hirurške procedure*

Ukupno preživljavanje u odnosu na primenjenu proceduru je prikazano na **Grafikonu 52**.

#### **Grafikon 52. Ukupno preživljavanje u odnosu na tip hirurške procedure**

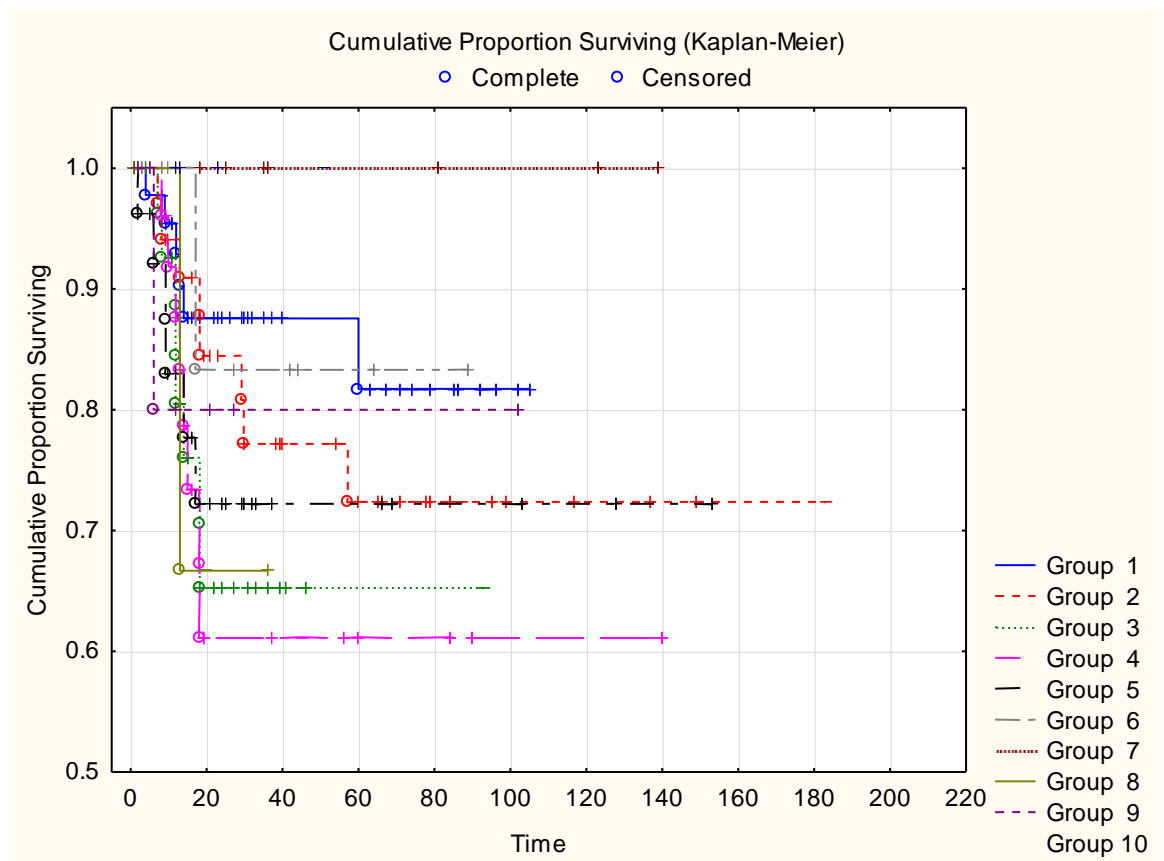


Kodovi operacija su dati u **Tabeli 4**. Analizom podataka, zaključujemo da je ukupno preživljavanje najpovoljnije bilo u grupi pacijenata, gde je kao osnovna operacija učinjena gornja resekcija rektuma, dok su prognostički, najnepovoljnije

bile abdominoperinealna amputacija rektuma i totalna pelvična egzentereza. Razlike u ukupnom preživljavanju su se pokazale kao značajne ( $p=0,00411$ ) analizom preživljavanja bez znakova bolesti (DFI) ustanovljeni su slični trendovi sa statistički značajnom razlikom. ( $p=0,00532$ )

Lokalni recidiv u odnosu na tip operacije prikazan je na Error! Reference source not found. **Grafikonu 53.**

**Grafikon 53. Kumulativna proporcija lokalnog recidiva u odnosu na tip učinjene procedure**



Analizom dobijenih podataka ustanovili smo da su procedure po Hartmann u i abdominoperinealna amputacija rektuma najnepovoljnije po posmatranom ishodu tj. lokalnom recidivu. Međutim, statističke razlike između operacija nisu dosegle nivo značajnosti. ( $p=0,37519$ ).

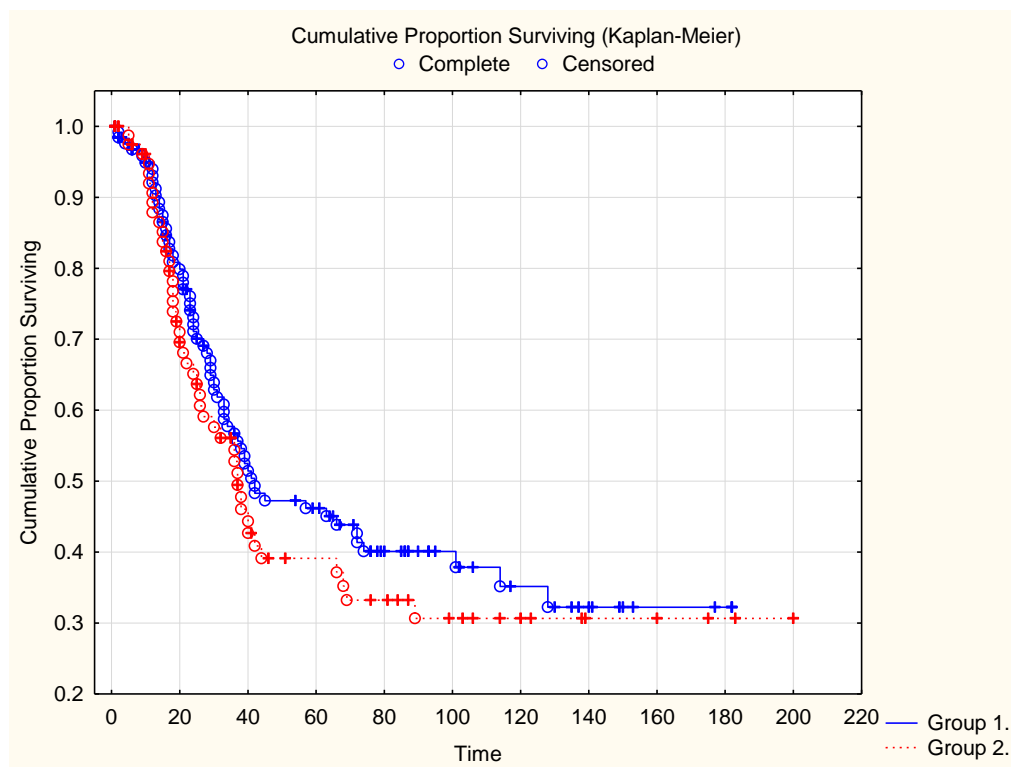
Udaljene metastaze u odnosu na tip operacije su takođe ispitivane gde je distribucija bila veoma slična navedenim, a leva hemikolektomija i parcijalna tj atipična resekcija kolona su bile prognostički najnepovoljnije za posmatranu varijablu. statističke razlike po ovom obeležju su bile statistički značajne ( $p=0,00046$ ).

### *Analiza onkološkog ishoda u odnosu na broj reseciranih organa*

U daljem ispitivanju uticaja lečenja na onkološki ishod u posmatranoj grupi, analizirali smo broj reseciranih organa. Strukturu reseciranih organa u ovom kontekstu nismo ispitivali, obzirom na mali broj pojedinačnih slučajeva, gde tako doneti zaključci ne bi bili konkluzivni. Radi lakše i preglednije analize, pacijente smo prema broju reseciranih organa/struktura podelili u dve grupe tj, grupa onih gde je resecirano samo jedan organ/struktura i one sa više reseciranih organa u toku iste intervencije.

Ukupno preživljavanje u dve ovako formirane grupe, prikazano je na **Grafikonu 54**.

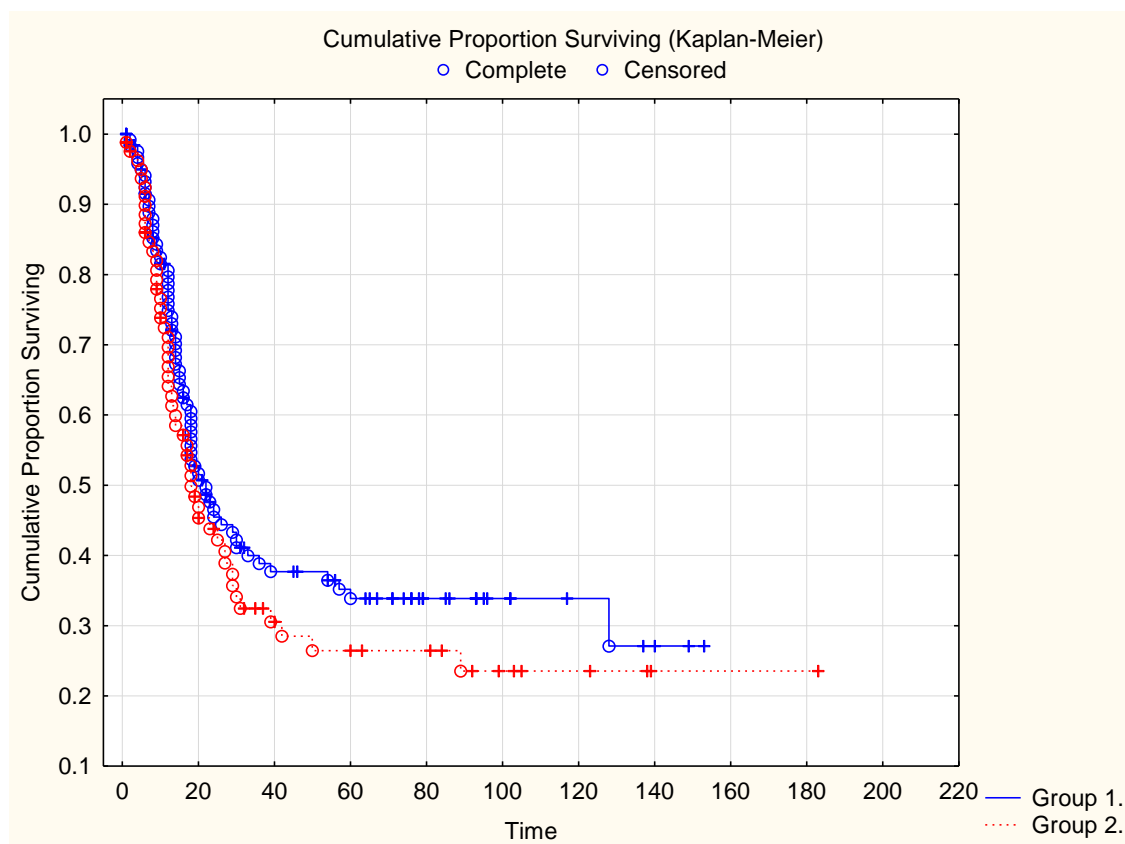
**Grafikon 54. Ukupno preživljavanje u odnosu na broj reseciranih organa**



Analizom rezultata pokazano je da je ukupno preživljavanje lošije kod pacijenata sa više odstranjenih organa, ali ta razlika nije dostigla statističku značajnost ( $p=0,37006$ ).

DFI interval je takođe ispitivan po navedenoj podeli. Rezultat je prikazan na **Grafikonu 55**.

**Grafikon 55. Odnos u DFI između grupa sa jednim i više reseciranih organa.**



Razlika ni u ovom slučaju nije bila statistički značajna ( $p=0,23160$ ), ali za razliku od ukupnog preživljavanja, DFI je duže vremena održavao viši nivo u odnosu na grupu pacijenata gde je resecirano više organa.

Analiziran je i odnos između lokalnog recidiva i udaljenih metastaza između dve pomenute grupe, gde je trend bio veoma sličan prikazanom na prethodnom grafikonu, a razlike takođe nisu dosegle statističku značajnost. ( $p=0,38492$  i  $p=0,17479$  respektivno).

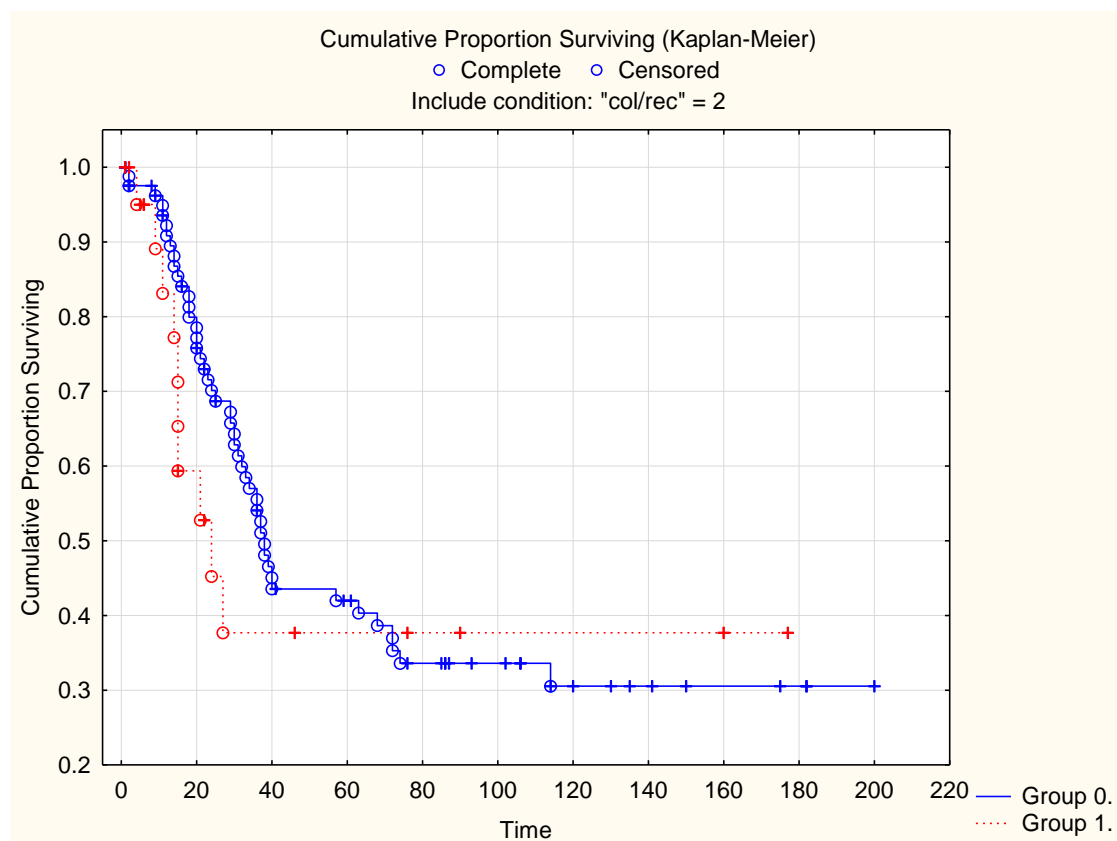
### *Analiza onkološkog ishoda u odnosu na primenu neoadjuvantne terapije*

Preoperativna radioterapija, kao danas veoma važan segment lečenja bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma, je takođe ispitivana u našoj studiji. Od 106 pacijenata sa tumorom rektuma kod njih 20 (20,75%) je primenjena preoperativna terapija u formi samo zračne ili kombinovano hemioradioterapije.

U daljoj analizi, shodno tome, proučavani su samo pacijenti sa karcinomom rektuma kod koji je izvedena multivisceralna resekcija.

Ukupno preživljavanje u odnosu na preoperativnu terapiju je prikazano na **Grafikonu 55**.

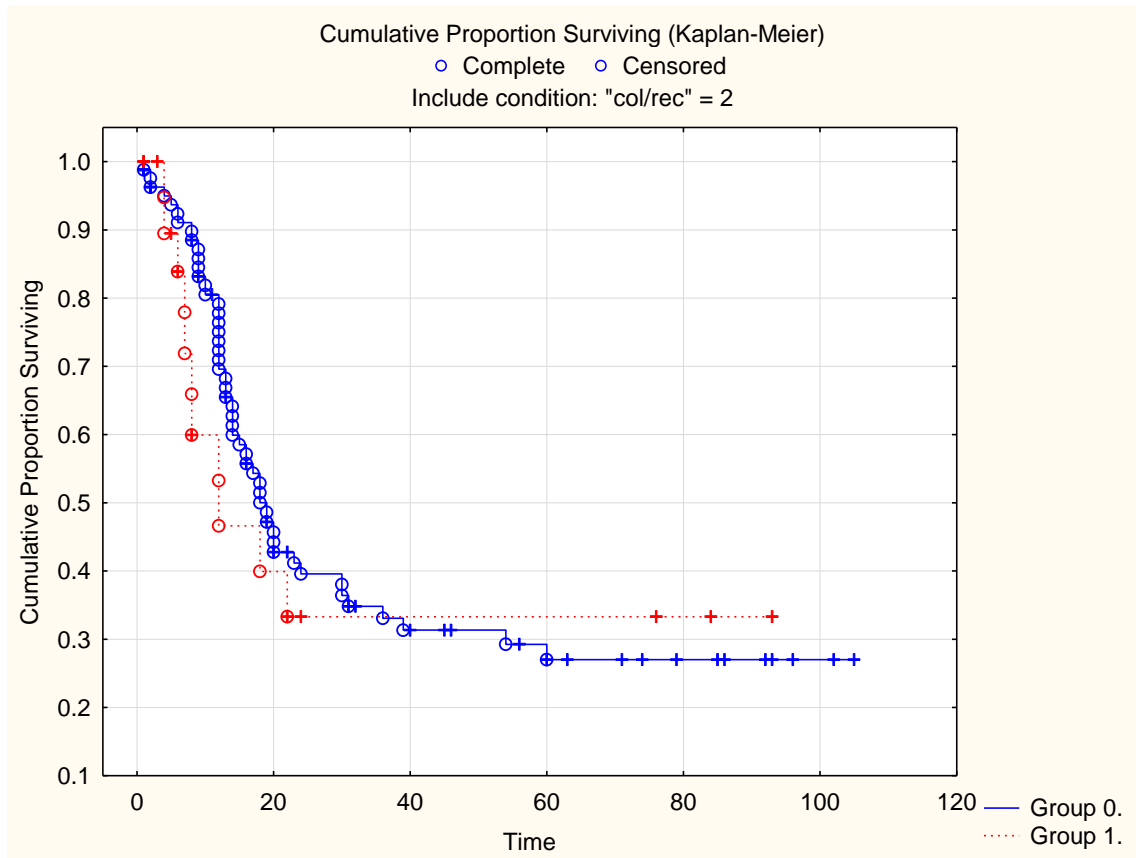
**Grafikon 55. Ukupno preživljavanje pacijenata sa karcinomom rektuma u odnosu na preoperativnu radioterapiju**



Analizom rezultata, ustanovljeno je da nema statistički značajne razlike između posmatranih grupa u odnosu na preoperativnu terapiju ( $p=0,19874$ ).

Preživljavanje bez znakova bolesti (DFI) je takođe ispitivano. Rezultati su prikazani na **Grafikonu 57**.

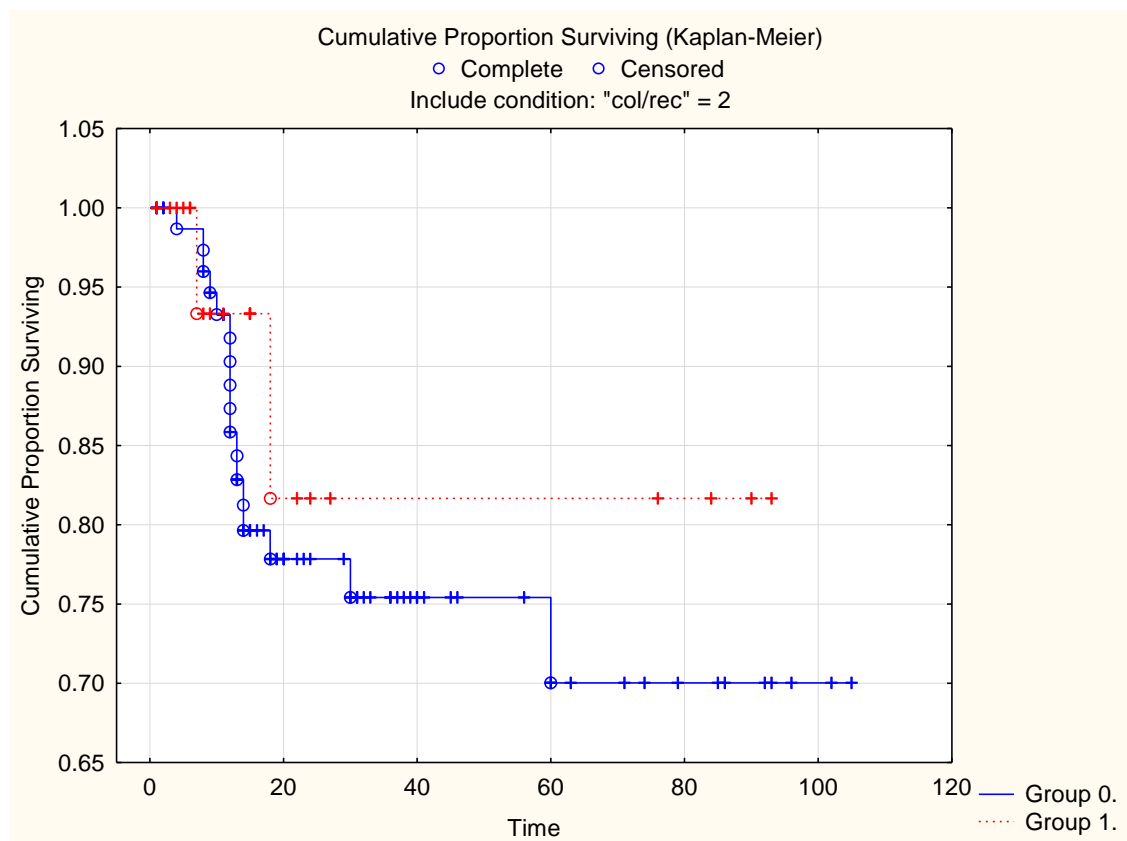
**Grafikon 57. DFI u odnosu na zračnu terapiju kod pacijenata sa karcinomom rektuma**



Obzirom na veoma slične trendove ni ovom analizom nismo ustanovili statistički značajne razlike između posmatranih grupa (Log-Rank test p-0,83910).

Segment koji je najvažniji u proceni efekta preoperativne terapije kod karcinoma rektuma jeste zastupljenost lokalnog recidiva između posmatranih grupa, a prikazana je na **Grafikonu 58**.

**Grafikon 58. Prikazana distribucija lokalnog recidiva između grupa pacijenata podeljenih u odnosu na primenjenu radioterapiju**



Rezultat ukazuje da nije bilo statistički značajne razlike između posmatranih grupa. (p-0,54656)

Distribucija udaljenih metastaza između grupa podeljenih u odnosu na primenjenu neoadjuvantnu terapiju je slična već prikazanim, a razlika između grupa nije dostigla statističku značajnost (p-0,11155).



## 5. DISKUSIJA

Lečenje kolorektalnog karcinoma je prošlo kroz velike promene u poslednjih trideset godina. Veliki napredak je postignut u razumevanju same geneze bolesti, kao i u naporima da se bolest otkrije u najranijem mogućem momentu. Sve pomenuto je imalo za posledicu smanjenje procenta uznapredovalih formi bolesti<sup>1</sup>, a samim tim i poboljšanje ishoda lečenja, gde se procenat umrlih od ove bolesti postepeno smanjuje. Ovo je slučaj u zemljama gde je kolorektalni karcinom najzastupljeniji, a to su tzv. industrijski razvijene zemlje. Na žalost, kolorektalni karcinom kao uzrok smrti je i dalje jedan od vodećih maligniteta kod pacijenata oba pola.

Hirurško lečenje i dalje ima dominantnu ulogu u terapiji kolorektalnog karcinoma. Ostale forme lečenja tj. neo i adjuvantna terapija poboljšavaju ukupni ishod, ali u slučaju neadekvatne hirurgije, efekat ostalih terapijskih modaliteta izostaje<sup>101</sup>.

Uprkos pomentutim naporima da se putem organizovanih „screening“ programa što više tumora otkrije u najranjem, asimptomatskom stadijumu, i dalje imamo prilično veliki broja pacijenata sa izraženim simptomima. U stadijumu bolesti kada su simptomi prisutni, više od 50% tumora probija zid creva, daje lokalne i udaljene metastaze ili infiltriše okolne organe i struture<sup>4</sup>. Tumori kolona i rektuma koji infiltrišu okolne organe ili struture se javljaju u oko 5-17% bolesnika<sup>5</sup>. U ovim slučajevima potrebno izvesti proceduru koja je ekstenzivnija od standardne onkološke operacije, a u cilju postizanja „negativnih“ margina resekcije. Ove operacije podrazumevaju *en bloc* resekciju angažovanih organa/strukture i mogu biti izuzetno ekstenzivne, poput totalne karlične egzentereze, a mogu se završiti i kao standardna onkološka operacija uz manju parcijalnu resekciju trbušnog zida ili moračne beške<sup>102</sup>.

Još polovinom prošlog veka, većina lokalno odmaklih tumora rektuma je klasifikovana kao inoperabilna, a perspektiva ovih pacijenata je bila izuzetno loša, praktično bez petogodišnjeg preživljavanja. Još tada su zabeleženi pokušaji

hirurga da izvedu pionirske procedure i daju neku šansu pacijentima sa lokalno odmaklim kolorektalnim karcinomima. Grey Turner je 1929. god. publikovao slučaj prve duodenalne resekcije kod karcinoma kolona koji je infiltrisao duodenum<sup>103</sup>. Van Prohaska je 1953. god. uradio prvu duodenopankreatektomiju, kod pacijenta gde je karcinom desnog kolona infiltrisao duodenum i pankreas<sup>3, 104</sup>. A. Braunschwing je 1946. god. uradio prvu pelvičnu egzenterezu kod uznapredovalog karcinoma rektuma. Preživljavanje je bilo zadovoljavajuće, ali je morbiditet bio jako visok<sup>105</sup>. Shugarbaker je prvi objavio rad koji je obuhvatao kohortu pacijenata kod kojih je učinjena MVR zbog lokalno uznapredovalog kolorektalnog karcinoma 1946. god. sa odličnim rezultatima, gde je petogodišnji procenat preživljavanja bez znakova bolesti bio čak 56%<sup>106</sup>.

Samo proučavanje fenomena MVR kod lokalno uznapredovalog kolorektalnog karcinoma nije lako. Imajući u vidu prirodu i način lečenja ovih tumora, ograničeni smo na razmatranje pojedinačnih manjih serija retrospektivne prirode, gde je nivo dokaza nizak, obzirom da je u ovim slučajevima nemoguće sprovesti randomizovane kontrolisane studije.

Naša studija je sprovedena na način sličan broju radova objavljenih na ovu temu. Kada razmatramo sam broj ispitanika, uvidećemo da je naše istraživanje uključilo, za ovu pojavu, veliku populaciju operisanih<sup>107</sup>.

Poređenje ispitanika po broju operisanih je, takođe, diskutabilno. Kriterijumi uključivanja u studiju u objavljenoj literaturi znatno variraju. Neki radovi uključuju bolesnike sa udaljenim metastazama<sup>108</sup>, potom one kod kojih je multivisceralna resekcija izvedena zbog recidivnog, a ne primarnog kolorektalnog karcinoma. Neke studije su se ograničile na one sa karcinomom rekuma ili kolona<sup>87</sup>. Radikalnost resekcije takođe varira u objavljenim radovima, gde neki uključuju i pacijente sa R2 resekcijom, a drugi ne<sup>7, 107</sup>.

Pacijenti sa recidivnim tumorima, udaljenim metastazama u momentu operacije ili oni kod kojih se dogodila fragmentacija tumora tokom operacije nisu bili predmet naše studije te su isključeni iz daljeg razmatranja. Po isključivanju navedenih kategorija, u dalje razmatranje smo uveli 213 pacijenata.

Imajući uvid u veliki broj savremenih radova objavljenih na ovu temu, možemo potvrditi konstataciju da je uzorak pacijenata u našoj studiji jedan od najvećih<sup>107</sup>,

te se zaključci izvedeni na ovoj populaciji mogu smatrati komparabilnim sa ostalim studijama.

Raspodela po polu u objavljenoj literaturi nije uniformna, imajući u vidu i cilj istraživanja pojedinih radova, može se reći i da je očekivana, ali u radovima koji obrađuju tematiku veoma sličnu našoj preovladava podjednaka raspodela po polu<sup>109-111</sup>, što je slučaj i u našoj studiji (119 (55.87%) muškaraca i 94 (44.13%) žena). Približno podjednak broj ispitanika oba pola je i očekivan, obzirom da smo obrađivali lokalno odmakle kolorektalne karcinome svih lokalizacija.

Prosečna starost ispitivane populacije u našoj studiji je bila 59,89 godina, a medijana 60. Slične rezultate su postigle i druge objavljene studije gde se prosečna starost ispitivane populacije kretala između 52 i 71 godine<sup>87, 107, 112</sup>. Uslovno „mlada“ populacija pacijenata kod kojih se izvodi MVR nije iznenađujuća i uslovljena je strogim kriterijumima za uspešno izvođenje velikih i često izuzetno agresivnih procedura, rezervisanih za pacijente u dobroj kondiciji.

Imajuću u vidu razmerno veliki broj ispitanika, zaključili smo da je populacija ravnomerno raspoređena po polu i starosnim grupama, koje smo formirali radi lakše analize. Starosnu granicu za podelu prema ovim grupama smo odredili na osnovu proseka godina i činjenice da se pacijenti iznad i ispod ove grance biološki različito ponašaju. **Grafikon 1.**

U razmatranju karakteristika samog tumora, naglasili smo da su sve operacije izvedene zbog primarnog karcinoma kolona i rektuma. Ovo je očigledno, veoma bitan podatak, obzirom da se MVR procentualno daleko češće izvode u pokušajima radikalnog otklanjanja lokalnog recidiva bolesti, a koji po svojoj prirodi ima daleko veću sklonost ka infiltraciji okolnih struktura i/ili organa<sup>110, 113</sup>. Razlike između dve pomenute forme bolesti su velike, kako u pogledu morbiditeta i mortaliteta, tako i u pogledu onkološkog ishoda<sup>107</sup>.

U istraživanju rezultata MVR smo uključili pacijente sa karcinomom kolona i rektuma. Ovo je zbog samog broja ispitanika i uvida u problematiku lečenja dobro, ali moramo da naglasimo da su adenokarcinomi ove dve lokalizacije, osim po mestu javljanja, različiti u mnogo čemu. Postoje radovi koji su se bavili ovom problematiom zaključili da se tumori rektuma biološki drugačije ponašaju od tumora kolona<sup>2</sup>. Prognoza pacijenata sa lokalno unapređivalim karcinomom rektuma je po mnogim podacima lošija nego kod bolesnika sa tumorom kolona u

ovom stadijumu. Osim navednog, postoje velike razlike u pristupu ovim grupama pacijenata. Preoperativni „staging“ je prva bitna razlika. Kod gotovo svih pacijenata sa karcinomom rektuma, danas se lečenje ne može na ispravan način započeti bez obavljenog MRI pregleda u visokoj rezoluciji<sup>4</sup>, što su i mnoge druge studije i vodiči dobre kliničke prakse dokazali na velikom broju pacijenata. Sistematska primena ove dijagnostičke metode danas svodi na minimum moguće neočekivane intraoperativne nalaze i odluke. Na žalost, u vreme izvođenja našeg istraživanja ova dijagnostička metoda u punom obimu nije bila dostupna svim pacijentima. Ovo je evidentno ograničenje izvedene studije sa jedne strane, ali u drugom smislu ima svoju naučnu vrednost. Uvidom u naše podatke, imamo retku priliku da sagledamo posledice neadekvatnog „staging-a“ bolesti, a sa druge strane ovo je prilika da uvidimo pravu vrednost adekvante hirurgije, čak i u nepovoljnim okolnostima, što je dragoceno za sve koji se bave ovom problematikom. Značaj se ogleda u činjenici da se MVR ne izvode samo u elektivnim okolnostima, već razmerno često i u hitnim situacijama, kao što su perforacija, opstrukcija ili krvarenje uzrokovano tumorom. Tada dolazi do izražaja iskustvo i umešnost hirurga da proceni koja je vrsta hirurgije u datom momentu optimalna<sup>87, 114</sup>.

Pored toga, primenom MRI visoke rezolucije, u prvom redu vršimo selekciju pacijenata za neoadjuvantnu terapiju, što je izuzetno važan momenat u lečenju lokalno odmaklih karcinoma rektuma.

Preoperativni „staging“ karcinoma kolona se u određenoj meri razlikuje<sup>115</sup>. Vodiči dobre prakse većinom preporučuju MSCT pregled grudnog koša, abdomena i male karlice uz endoskopski i histološki dokaz bolesti kod bolesnika sa karcinomom kolona. PET-CT i MRI pregled su rezervisani samo za specifične slučajeve, mada su sve učestaliji radovi gde bi MRI pregled mogao da postane zlatni standard za utvrđivanje stadijuma bolesti kod pacijenata sa karcinomom kolona<sup>116</sup>. U našoj studiji većina ispitanika jeste imala MSCT abdomena i male karlice, ali ne i grudnog koša, što je od značaja za isključivanje onih sa plućnim metastazama, što u određenoj meri može objasniti veliki procenat pacijenta kojima su relativno rano u postoperativnom praćenju otkriveni udaljeni depoziti, što je opet bitno uticalo na ukupne rezultate lečenja.

Generalno govoreći, za preoperativno određivanje stadijuma bolesti se koristi veliki broj dijagnostičkih procedura, od kojih su najčešće: klinički pregled, rektoskopija, endorektalni ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija (CT), nuklearna magnetna rezonanca (NMR), FDG PET i merenje nivoa tumorskih markera.

Pacijenti sa uznapredovalim tumorima mogu da ispoljavaju širok spektar različitih simptoma. Prisustvo tumora u maloj karlici ili abdomenu može dovesti do bola, opstipacije, lažnih poziva, rektalnog ili vaginalnog krvarenja, hematurije i pneumaturije<sup>115, 117</sup>. Proces dijagnostike se standardno započinje uzimanjem detaljne anamneze i fizikalnim pregledom.

I pored veoma efikasnih radioloških procedura, uloga pažljivog kliničkog pregleda rektuma i male karlice ima veliki značaj. Većina tumora rektuma je na dohvata prsta, tako da iskusni hirurrg može proceniti veličinu tumora, stepen fiksiranosti za okolne organe i zidove karlice, udaljenost tumora od anokutane linije, njegovu orijentaciju. Udaljenost tumora od anokutane linije se najpreciznije određuje rigidnom rektoskopijom. Pored planiranja operativnog lečenja, ove informacije mogu koristiti i onkolozi u donošenju odluke o eventualnoj preoperativnoj terapiji. Kolonoskopija je takođe korisna u otkrivanju potencijalnih sinhronih lezija u kolonu.

Pored svega rečenog, i danas, postoji dilema u kom momentu koju dijagnostički metodu optimalno upotrebiti.

Postoji puno studija koje ukazuju da je MSCT abdomena veoma značajan i koristan u otkrivanju udaljenih metastaza i u proceni veličine tumora, ali ova metoda nije tako sigurna u razlikovanju T3 i T4 tumora. Preciznost CT-a u preoperativnoj proceni lokalno uznapredovalih tumora je u opsegu između 55% i 72%<sup>118-120</sup>. U poslednjih desetak godina, sve popularniji je MRI pregled kojim smo u stanju da preciznije konstatujemo angažovanje okolnih struktura/organa i čak odredimo prirodu te promene (infiltracija ili samo peritumorska fibroza).

U studijama je pokazano da u slučajevima T3 i T4 tumora eventualna infiltracija mezorektalne fascije je odlično procenjena NMR pregledom. Senzitivnost ove metode je bila 80%, a specifičnost 84%, sa negativnom prediktivnom vrednošću od 96%<sup>121</sup>. MRI je, takođe, metoda koja može sa visokom preciznošću (83 %) odrediti podobnost pacijenata za egzenterezu male karlice<sup>122</sup>.

U studiji Bipata, iz 2004, vidi se, da što se tiče senzitivnosti i specifičnosti u proceni invazije organa tumorom rektuma, na prvom mestu je MRI, nakon toga MSCT i na kraju endorektalni ultrazvuk (ERUZ)<sup>123</sup>.

Rani i mobilni tumori se mogu precizno ispitati uz pomoć ERUZ-a<sup>124</sup>. Međutim, u slučajevima lokalno uznapredovalih tumora ERUZ nije tako pouzdan<sup>121</sup> zato što ima tendenciju da umanjuje stadijum bolesti zbog male rezolucije<sup>125</sup>. Bitno je naglasiti da je preciznost ERUZ-a kao i ostalih dijagnostičkih metoda bitno umanjena posle zračne terapije kao posledica edema, inflamacije, nekroze i fibroze. Studije su pokazale da je preciznost ERUZ-a posle iradijacione terapije u određivanju T stadijuma samo 50% sa 40% slučajeva gde je stadijum bolesti precenjen<sup>125</sup>.

Intraoperativni nalaz i procena hirurga je veoma značajna, ali ne bez prethodne detaljne dijagnostike. Balbay i autori su 1999.god.<sup>126</sup>, upoređivali nekoliko dijagnostičkih procedura kod tumora rektuma sa potencijalnom invazijom mokraćne bešike. Kod cistoskopije senzitivnost je bila 57%, specifičnost 44%, kod MSCT pregleda senzitivnost 69%, a specifičnost 44%, dok je kod intraoperativnog nalaza senzitivnost bila najviša i to 70%, ali specifičnost samo 38%. Zaključak studije je da upotrebom obe dijagnostičke procedure (MSCT-a i intraoperativnog nalaza), povećavamo senzitivnost na 90%. Na osnovu rečenog, zaključak bi bio da kombinacija većeg broja dijagnostičkih metoda daje najprecizniji stadijum bolesti. Ovo se potvrđuje i kod eventualnih infiltracija želuca i duodenuma, gde je nalaz MSCT abdomena poželjno dopuniti gornjom endoskopijom i/ili kontrastnim snimkom gastroduodenuma<sup>127, 128</sup>.

Pozitronska emisiona tomografija uz pomoć fluoro-deoksiglukoze (FDG-PET) je procedura koja ima značaj u preoperativnoj proceni stadijuma lokalno odmaklih tumora rektuma. FDG-PET je moćno, neinvazivno sredstvo za procenu metaboličke aktivnosti i može da se koristi za ispitivanje promena u metabolizmu tumora<sup>129</sup>.

Procena nodalnog statusa bolesti je i dalje izazov u savremenoj dijagnostici. Prospektivna studija Llamas-Elvire i saradnika je pokazala da u pređenju FDG-PET-a i standardnog CT-a daleku veću preciznost u dijagnostikovanju udaljenih metastaza ima FDG-PET<sup>130</sup>. Međutim ni FDG-PET ni CT pregled nisu pokazali zadovoljavajuću senzitivnost u proceni nodalnog statusa (21 i 25% respektivno).

Kao zaključak možemo reći da trenutno nema idealnog dijagnostičkog sredstva za određivanje stadijuma lokalno uznapredovalih tumora. Uzimajući u obzir brz napredak tehnologije, kao i veći broj radova koji nagoveštavaju nove dijagnostičke metode, možemo se nadati bitnom napretku u ovom polju. Jedna od metoda koja obećava je svakako PET-CT, koji je pokazao inicijalno dobre rezultate u određivanju stadijuma lokalno uznapredovalih karcinoma kolona i rektuma<sup>131</sup>, ali se i dalje ne preporučuje u standardnoj dijagnostici svih uznapredovalih lezija<sup>132</sup>.

Razmatranjem raspodele kolon/rektum, vidimo da je naša populacija bolesnika veoma ravnomerno raspoređena (kolon 107 (51,23%), rektum 106 (49,77%)). U studijama koje su obrađivale ovu tematiku, raspodela po lokalizaciji varira, ali je u većini sličnih istraživanja raspodela po ovom obeležju približna, bez značajnih odstupanja<sup>107, 114</sup>.

Jedan od ključnih elemenata većine studija obavljenih na ovu temu jeste procenat stvarne invazije okolnih organa/strukture tumorom kolona ili rektuma. Kao je već napomenuto, *en bloc* resekcija se savetuje kod svakog nalaza gde je tumor intimno pripojen nekoj strukturi. Tek na definitivnom patohistološkom pregledu se vidi sama priroda priraslica. Pregledom literature se uočava da je taj procenat okvirno između 34 i 58%<sup>6, 87, 107, 111, 114</sup>. U sistematskom pregledu literature Mohana i saradnika iz 2013. god. zbirnom analizom većine objavljenih rezultata dolazi se do procenta od 54,13% stvarne tumorske infiltracije organa<sup>107</sup>. Između ostalog ovo i jeste osnovni argument za odustajanje od bilo kakvog pokušaja separacije struktura, ili „iskustvene“ procene prirode peritumorskih priraslica.

Analizom našeg uzorka dobili smo podatak, da je stvarna infiltracija okolnih struktura ili organa potvrđena u 59,15% slučajeva, što je procenat koji odgovara velikoj većini objavljenih studija, te potvrđuje da je odluka o *en bloc* resekciji u ovakvim situacijama jedina ispravna. Naravno, postavlja se pitanje, da li svaki hirurrg u datoj situaciji treba da postupi prateći ovaj stav i da se upusti u operaciju koja je potencijalno predozirana kako za pacijenta tako i hirurga, čitav tim u operacionoj sali, pa i ustanovu? Odgovor na ovo pitanje možda daje populaciona studija koja se bavila ovom problematikom<sup>133</sup>. Od 8380 pacijenata sa lokalno adherentnim kolorektalnim karcinomima u samo 33,3% pacijenata je izvedena MVR. Ovo je praćeno veoma nepovoljnim rezultatima lečenja što govori u prilog

konstatacije, da u slučaju da se neočekivano naiđe na nalaz lokalno uznapredovalog tumora, posebno važi za karcinome rektuma, ili kolona gde operacija podrazumeva ekstenzivne resekcije pankreasa ili doudenuma, nije pogrešno odustati od radikalne operacije u tom momentu i u drugom aktu, sa boljom pripremom i eventualno neoadjuvantnom terapijom nastaviti lečenje, zato što separacija okolnih struktura od tumora, neizbežno vodi lošim onkološkim rezultatima.

Pored T statusa, jedan od najbitnijih prognostičkih pokazatelja je i N status. Opšte je poznato da metastaze u limfnim žlezdama nisu prognostički faktor dobrog ishoda, bez obzira na T stadijum. Ova činjenica važi i za pacijente operisane standardnim procedurama, ali kod onih gde je izvedena MVR, to je možda još izraženije, čemu u prilog govore rezultati objavljenih studija za uznapredovali karcinom kolona, gde su izvedene MVR<sup>72, 134</sup>.

Studije su čak izolovale nodalni status kao najbitniji nezavisni faktor rizika za sve aspekte onkološkog ishoda lečenja, tj. lokalni i udaljeni recidiv bolesti, kao i ukupno i kancer specifično preživljavanje. Kod pacijenta sa pozitivnim limfnim žlezdama, petogodišnje preživljavanje bez znakova bolesti je u najboljem slučaju iznosilo nešto preko 60%. Kod pacijenta sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma, nodalni status je podjednako važan kao kod karcinoma kolona. U većini studija koje su se bavile ovom problematikom nodalni status, na multivarijantnoj analizi, je izolovan kao nezavisan faktor za loš onkološki ishod<sup>102, 108, 135, 136</sup>. De Rici i saradnici navode da su nodalne metastaze bile prisutne kod 35, tj. 61.4% pacijenata. Petogodišnje preživljavanje za pacijente bez nodalnih metastaza je bilo 74%, a za one sa pozitivnim žlezdama je iznosilo 43%<sup>135</sup>. Napomenćemo da je u većini studija kod bolesnika sa karcinomom rektuma u bar 50% slučajeva primenjena neoadjuvantna terapija, o kojoj će kasnije biti više reči. U našoj seriji, imali smo, bez obzira na T stadijum, 44,60% pacijenata bez depozita u limfnim žlezdama, što je u saglasnosti sa većinom radova objavljenih na ovu temu. Statistički značajna povezanost između T i N stadijuma je bila očekivana, gde smo konstatovali veći broj nodus pozitivnih pacijenata u T4 kategoriji. Interesantnu povezanost smo otkrili između stepena radikalnosti resekcije tj. R statusa i broja uklonjenih limfatika, gde smo značajno više žlezda uklanjali kod R0 resekcija. Pomenutim odnosom broja žlezda i radikalnosti procedure se bavilo



malo studija<sup>72</sup>, te ovaj podatak može poslužiti kao polazna tačka za dalju analizu naših rezultata. Prosečan broj žlezda, uklonjenih na operaciji (28,42) zadovoljava aktuelne onkološke standarde sa faktorom 2, te možemo reći da je najveći broj operacija u našoj studiji učinjen po svim pravilima moderne onkološke hirurgije. Nešto veći prosečan broj uklonjenih žlezda, u našoj studiji kod operacija vezanih za karcinom kolona, je očekivan u odnosu na sam opseg učinjene resekcije creva. Venska i limfna invazija su jedan od prognostičkih patohistoloških parametara kod obolelih od kolorektalnog karcinoma. Postoji niz radova na datu temu, gde se ovi parametri uglavnom koriste kao pomoć u svrstavanju pacijenata u grupu gde postoji veći rizik za relaps bolesti, uglavnom udaljene metastaze i lošije ukupno i preživljavanje bez znakova bolesti<sup>137-142</sup>. Na žalost, nije uspostavljen konsenzus o načinu dijagnostikovanja ovih pojava, kao ni o njihovom pravom značaju za pacijente obolele od kolorektalnog karcinoma. Različiti su zaključci kada govorimo o ranim i uznapredovalim tumorima, nodalnom statusu i potencijalu za razvoj lokalnog recidiva ili udaljenih metastaza. Podaci daju i različite zaključke kada se razmatraju odvojeno pacijenti sa karcinomom rektuma ili kolona. R status takođe igra bitnu ulogu u ishodu objavljenih istraživanja. Činjenica jeste da, kada nemamo druge značajne faktore rizika za loš onkološki ishod lečenja, venska i limfna invazija definitivno pomažu u eventualnoj selekciji pacijenata za neoadjuvantnu terapiju. Naša studija možda i nije idealan teren za ispitivanje konkretnog onkološkog značaja limfovaskularne invazije iz više razloga: zajedno smo razmatrali pacijenta sa tumorima kolona i rektuma u mnogim aspektima, radikalnost resekcije u našem istraživanju takođe nije uniformna, tj. razmatrani su pacijenti sa R0 i R1 resekcijom i konačno, nodalni status naše ispitivane grupe je obuhvatao čitav dijapazon od N0 do N2. Imajući sve navedeno u vidu, teško je analizirati konkretan prognostički efekat limfne i venske invazije. U našim rezultatima, evidentno postoji razlika u ispitivanim onkološkim ishodima lečenja tj. ukupnom, preživljavanju bez znakova bolesti, pojavi lokalnog i udaljenog recidiva. Pacijenti sa limfnom i venskom invazijom su imali lošiji onkološki ishod, ali je kod limfne invazije ta razlika bila upadljivo veća i statistički značajna, što je u nekom segmentu saglasno sa rezultatima pojedinih svetskih istraživanja<sup>143</sup>.

Od patohistoloških karakteristika razmatranih u našoj studiji, a koja govori više o kvalitetu hirurgije nego o prirodi samog tumora jeste rezidualni tj. R status. Nema potrebe naglašavati važnost ove kategorije u onkološkoj hirurgiji, obzirom da je to glavni preduslov svake operacije koja pretenduje da bude kurativna. U slučaju lokalno uznapredovalih tumora kolona i rektuma, R status je ključni faktor u proceni prognoze ovih pacijenata. Već pomenuta *en bloc* resekcija i jeste usmerena ka postizanju linija resekcije bez elemenata tumora. Pored ovog cilja, naravno, *en bloc* resekcije umanjuju rizik od potencijalnog rasipanja malignih ćelija prilikom eventualne fragmentacije tumora, a što se nekada, na definitivnom pregledu može protumačiti kao R0 kategorija.

Većina svetskih studija, kao glavni podatak koji govori o kvalitetu lečenja upravo navodi R status<sup>6, 72, 107, 114, 135</sup>.

Pre detaljijeg razmatranja naših i svetskih rezultata koji se bave prognostički značajem R statusa, treba razgraničiti pitanje R2 resekcija, tj. operacija gde je postoje makroskopski znaci rezidualnog tumora. Ove operacije, sa jedne strane i nemaju onkološko opravdanje obzirom da je većina studija saglasna sa činjenicom da pacijenti sa R2 resekcijom nemaju petogodišnje preživljavanje<sup>135</sup>. Još jedan problematičan aspekt ovih resekcija jeste procena zastupljenosti lokalnog recidiva, gde ovu grupu, u tom kontekstu i nema smisla upoređivati. Vođeni ovim idejama, naše istraživanje je dizajnirano tako da pacijente sa R2 resekcijom isključi. Međutim, u ovom razmatranju treba napomenuti da i R2 resekcije imaju svoj značaj. Po nekim autorima<sup>144</sup>, kratkoročno preživljavanje i kvalitet života pacijenata posle R2 multivisceralnih resekcija jesu bolji nego kod neoperisanih.

R status, izuzimajući R2 pacijente, se u velikom broju radova pojavljuje kao jedan od glavnih, nezavisnih prognostičkih faktora, i to ne samo kod multivisceralnih resekcija<sup>145</sup>. A kod ovih kompleksnih procedura R status ima još veći značaj, pošto praktično opravdava moderan pristup ovom problemu. Upravo želja da se u što većem procentu postigne R0 resekcija jeste opravdanje za *en bloc* pristup, kada god nije moguće lako dobiti očekivani hirurški sloj između struktura. U većini radova na ovu temu, autori su se detaljno bavili R statusom. Rezultat je oko 79% pacijenata sa R0 resekcijom<sup>107</sup>. Nije uočena velika varijacija u procentu R0 resekcija između objavljenih velikih serija koji se kretao između 72 i 91%, bez obzira na lokalizaciju primarnog tumora. Naši rezultati su saglasni sa već

navedenima. U našoj seriji je postignuto 81,22% R0 resekcija, što je čak iznad navedenog proseka od 79%.

Kao i u drugim radovima, R1 resekcija se pokazala kao nezavistan prognostički parametar za onkološki ishod multivisceralnih resekcija. Svi posmatrani pokazatelji onkološkog ishoda su bili značajno povezani sa stepenom radikalnosti operacije. Grupa pacijenata sa R1 resekcijom je imala izuzetno nepovoljan ishod lečenja. Pored statistički visoko značajne razlike u procentu petogodišnjeg ukupnog, preživljavanja bez znakova bolesti kao i lokalnog i udaljenog recidiva, bitno je napomenuti da praktično nije bilo pacijenata sa R1 resekcijom koji su preživeli 5 godina posle operacije.

Ovo je takođe saglasno sa brojem objavljenih radova<sup>72</sup>, i ostali parametri, pa i nodalni status, nisu bili od značaja u slučajevima R0 resekcije. i ovaj zaključak opravdava potrebu za *en bloc* resekcijom, zato što kod pacijenata bez nodalnih metastaza, imamo prihvatljive onkološke rezultate, koji se mogu porediti sa onima gde je učinjena standardna operacija, ali u slučaju R1 statusa, ishod je izuzetno loš. te svako insistiranje na R0 resekciji ima izuzetan značaj.

U ranijem izlaganju je već pokazano, kako u našim, tako i u inostranim rezultatima, da su pacijenti sa T3 tumorima u boljoj prognostičkoj kategoriji od onih sa patohistološki dokazanim T4 malignitetima, međutim, postavlja se pitanje, kakav uticaj ima nodalni status na prognozu pacijenata iz pomenute dve grupe. Shodno tome smo formirali 4 podgrupe pacijenata prema T i N statusu (**Grafikoni 47-50.**) i došli do interesantnog zaključka, da je onkološki ishod povoljniji kod pacijenata bez nodalnih metastaza, bez obzira na T stadijum tj. T4N0 podgrupa je bila statistički značajno povoljnijeg onkološkog ishoda od T3N+ kategorije. Ako se pri tom ima na umu da je u čitavoj populaciji pacijenata bilo 44,6% onih bez nodalnih metastaza, očigledno je da multivisceralne resekcije imaju veliki onkološki značaj, zato što pacijenti u N0 stadijumu mogu očekivati dobar ishod, bez obzira na ostale varijable. Naši zaključci su u ovom segmentu potpuno saglasni sa rezultatima sličnih svetskih studija<sup>146</sup>.

Da bi upotpunili analizu međusobnog uticaja prognostičkih faktora na ishod lečenja, pomenutim grupama smo kao faktor dodali i R tj. rezidualni status. Očekivano, u bilo kom stadijumu bolesti po pitanju samog tumora ili metastaza u limfaticima, rezidualni status je imao visoko značajan uticaj, tj. R1 kategorija u

bilo kojoj kombinaciji je rezultovala veoma lošim onkološkim ishodom po svim ispitivanim varijablama (**Grafikoni 50 i 51.**). Ovo potvrđuje prethodno elaboriranu tvrdnju da je R0 *en bloc* resekcija jedini način da se postigne dobar onkološki ishod. Sa druge strane, na osnovu dobijenih rezultata o posmatranim parametrima onkološkog ishoda, uočljivo je da su najpovoljnije prognostičke grupe tj. T3N0R0 i T4N0R0 postigle rezultate koji su komparabilni sa rezultatima standardnih operacija<sup>7, 147</sup>.

Kada govorimo o tipovima operativnih procedura, postoji niz teškoća u klasifikovanju. Multivisceralne operacije, naročito kada govorimo o karcinomima kolona i rektuma, predstavljaju izuzetno heterogenu grupu. Obzirom da se pored osnovne kolorektalne operacije sprovodi i niz heterogenih, opsežnih procedura nije lako da takve operacije međusobno poredimo. Iz tog razloga, u većini radova sa ovom problematikom se operacije svrstavaju na osnovu kolorektalne procedure, čime se gubi deo informacija o opsežnosti ili drugim detaljima koji mogu uticati kako na onkološki tako i na ukupni rezultat lečenja.

Kriterijumi korišćeni za procenu onkološkog kvaliteta operacija su najčešće broj limfnih žlezda uklonjenih u toku operacije i procenta R0 resekcija<sup>3, 6, 72, 135, 146</sup>. Kako smo već elaborirali naša serija po pitanju R0 resekcija i prosečnog broja limfnih žezda po proceduri zadovaljava standarde i uklapa se u rezultate objavljene u literaturi. Postoji interesantan fenomen koji je obrađen samo u pojedinim radovima, a to je širenje tumora u limfotok infiltrisanog organa<sup>148</sup>. Ueno i saradnici su saopštili da od 783 pacijenta kod kojih je učinjena operacija zbog kolorektalnog karcinoma u 11,5% slučajeva je zahtevana resekcija zahvaćenog organa, a od njih u 22 pacijenta izvedena resekcija tankog creva. U tri slučaja su pronađene pozitivne žlezde u mezenterijumu tankog creva<sup>149</sup>. Skoriye je objavljen rad gde je tumor transverzuma sa infiltracijom želuca imao metastaze u žlezdama uz malu krivinu<sup>150</sup>. Sa duge strane, u radovima koji su ovaj fenomen istraživali kod infiltracije bešike uterusa ili jajnika, ovaj fenomen nije potvrđen. Kao zaključak možemo reći da, na osnovu raspoloživih podataka, nije opravdano da se limfadenektomija sliva zahvaćenog organa radi rutinski. Ona je preporučljiva samo u slučajevima kada postoje makroskopski izmenjeni limfatici u slivu zahvaćenog organa.

Kod lokalno uznapredovalih tumora kolona, sa infiltracijom okolnih organa, tanko crevo je veoma često infiltrirano<sup>72</sup>. Duodenum i pankreas su u nekim slučajevima takođe infiltrirani tumorom kolona. *En bloc* resekcija ili pankreatikoduodenektomija po Whipple-u jeste velika i rizična procedura, ali ako se izvodi u centrima velikog volumena, morbiditet i mortalitet posle ovih procedura je uporediv sa multivisceralnim resekcijama kod tumora drugih lokalizacija<sup>151-156</sup>. Bešika je još jedan organ koji je često zahvaćen uznapredovalim tumorima kolona najčešće sigme i cekuma<sup>114, 157-160</sup>. I kod karcinoma rektuma u lokalno odmaklom stadijumu, jedan od najčešće infiltriranih organa je mokraćna bešika. U 21 – 73% adhezija tumora rektuma za mokraćnu bešiku je maligne prirode<sup>161-165</sup>. Obzirom na poznati *en bloc* pristup, gotovo uvek reseciramo deo ili celu bešiku zajedno sa primarnim tumorom. Postavlja se pitanje najbolje tehnike, ali i odluke da li je dovoljno uraditi parcijalnu cistektomiju ili je u cilju radikalnosti neophodno žrtvovati celu bešiku i učiniti totalnu cistektomiju. Odluka o totalnoj ili parcijalnoj cistektomiji donosi se u zavisnosti od lokalizacije infiltracije, tj. adhezije.

Tokom godina, tehnika, tehnologija i hirurško iskustvo su došli do tačke na kojoj totalna pelvična (karlična) egzentereza (TPE) predstavlja realnu šansu sa dobar onkološki ishod i zadovoljavajući kvalitet života<sup>117, 166</sup>. Vermaas i sar.<sup>167</sup> su objavili rezultate posle ovakvih operacija u kojima je petogodišnje preživljavanje bilo 88% i lokalna kontrola bolesti 52% kod bolesnika sa primarnim, lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Morija<sup>136</sup>, navodi da je mokraćna bešika bila najčešće infiltrirana tumorom rektuma. Kod 81 bolesnika je zbog invazije urinarnog trakta u 50% bila urađena poštedna resekcija bešike. Patohistološkim pregledom je ustanovljena maligna infiltracija u 44% slučajeva. Totalna cistektomija u sklopu TPE je učinjena kod 38 bolesnika. Kod muškaraca je češće neophodna TPE zbog invazije prostate i trigonuma bešike. Mnogi autori smatraju da je sasvim dovoljno izvesti parcijalnu resekciju ukoliko tumor samo delimično zahvati prostatu ili mokraćnu bešiku<sup>126, 168, 169</sup>. Zbog nemogućnosti da se postigne radikalnost parcijalnom resekcijom, u Morijinoj seriji je kod polovine muškaraca urađena TPE. Samo kod 49% pronađena je maligna invazija prostate ili bešike. U sličnoj studiji<sup>126</sup>, patohistološka potvrda maligniteta je bila ustanovljena kod 61% bolesnika.

Totalna cistektomija kod infiltracije mokraćne bešike tumorom rektuma je očigledno mnogo radikalnija operacija od parcijalne cistektomije. Međutim, Gao<sup>169</sup> je u studiji na 33 bolesnika pokazao da nema značajne razlike u javljanju lokalnog recidiva i petogodišnjem preživljavanju između totalne i parcijalne cistektomije. Naprotiv, morbiditet kod totalne cistektomije je bio značajno viši, na osnovu čega se došlo do zaključka da je parcijalna cistektomija dovoljna operacija i ne treba je izbegavati u cilju veće radikalnosti, pogotovo ako se ima u vidu da je maligna invazija ustanovljena kod 54.5% bolesnika. Kao zaključak, parcijalna cistektomija se pokazala kao onkološki zadovoljavajuća operacija, sa znatno nižim morbiditetom<sup>6, 160, 170</sup>.

Kod totalne cistektomije, zbog boljeg kvaliteta života bolesnika, preporučuju se rekonstruktivne operacije, kao što su ilealna neobešika, kolonična neobešika, ilealni konduit; one su praćene morbiditetom od 5 - 30%, za razliku od operacija na rektumu gde je on 6 – 16%<sup>171-174</sup>. Tome treba dodati i urinarnu disfunkciju koja se javlja u do 30% slučajeva.

Pojedini autori<sup>102</sup> zagovaraju egzenterezu zbog potencijalno pozitivnih limfnih žlezda. Poznato je da, bolesnici sa pozitivnim žlezdama imaju daleko kraće preživljavanje (0 – 11%)<sup>163, 175-177</sup>, od onih bez limfonodalnih metastaza (37 – 76%). Hida i sar. su radikalnom operacijom koja obuhvata i lateralnu limfadenektomiju uz prihvatljiv morbiditet od 22% i mortalitet od 6%, postigli petogodišnje preživljavanje bolesnika sa pozitivnim nodusima od 54.6%, a bez pozitivnih nodusa 82.4%, što predstavlja izuzetan rezultat<sup>102</sup>.

Na veoma velikoj retrospektivnoj seriji Moriya<sup>136</sup> analizira 93 bolesnika sa pelvičnom egzenterezom. Lokalni recidiv je bio 8.1% , a petogodišnje preživljavanje 52%. Lokalni recidiv je značajno bio veći kod bolesnika sa pozitivnim žlezdama, kao i kod sa CEA nivoom iznad 10 mg/dL. Treba napomenuti da je lateralna limfadenektomija osiguravala veći procenat R0 resekcija. Metastaze u lateralnim žlezdama, značajno utiču na sniženje petogodišnjeg preživljavanja, te se kod bolesnika u ovom stadijumu preporučuje nHRT.

Tumori koji infiltrišu pelvični zid, posle probijanja mezorektalne fascije, imaju veoma lošu prognozu. Neoadjuvantna terapija utiče na resektabilnost takvih tumora; statistički resektabilnost je značajno veća kod bolesnika koji su primali

neoadjuvantnu terapiju od onih koji nisu (87% prema 33%). Takođe je primećeno da je preživljavanje u tesnoj vezi sa infiltracijom pelvičnog zida. Kod ovako uznapredovalih tumora preživljavanje je bilo 31%, prema tumorima koji infiltrišu pelvične organe, gde je preživljavanje bilo čak i 70% nakon radikalne hirurške intervencije.

Nije retka pojava da posle opsežnih MVR zaostanu mikroskopski delovi tumora u maloj karlici. Lokalna kontrola bolesti u ovakvim slučajevima, gde očekujemo pojavu recidiva, može se unaprediti postoperativnim zračenjem ali i intraoperativnim zračenjem gde za to postoje uslovi, naročito kod tumora koji infiltrišu pelvični zid<sup>178, 179</sup>.

Kao zaključak ovog razmatranja, možemo reći da je jedini bitan faktor za izlečenje karcinoma rektuma i danas ostaje potpuno uklanjanje tumora sa negativnim makroskopskim i mikroskopskim linijama resekcije. Međutim, kombinovana terapija je često najbolji metod u postizanju ovog cilja.

## 6. ZAKLJUČCI

- Rezultati istraživanja većim delom potvrđuju prvu hipotezu da tumorski (T) status značajno utiče na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija kod lokalno odmaklog kolorektalnog karcinoma i to tako da postoji značajna razlika u pogledu ukupnog, kancer specifičnog preživljavanja i pojave udaljenih metastaza u korist pacijenata sa T3 tumorima, ali nismo uspjeli da pokažemo da postoji statistički značajna razlika između pacijenata po pitanju pojave lokalnog recidiva, mada je pokazano da je zastupljenost ove pojave manja u grupi sa T3 karcinomima.
- Rezultati potvrđuju drugu hipotezu istraživanja da nodalni (N) status značajno utiče na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija kod lokalno odmaklog tj. uznapređovalog kolorektalnog karcinoma. U ovom slučaju je u većini posmatranih varijabli bila statistički visoko značajna razlika između tri grupe pacijenata podeljenih u odnosu na nodalni status. Po pitanju razlike između grupa u odnosu na pojavu lokalnog recidiva, primećena razlika je bila na granici statističke značajnosti, mada je važno da se istakne da je najupadljivija razlika, to jest najbolji onkološki rezultat po svim posmatranim varijablama ostvaren u grupi pacijenata sa N0 statusom.
- Rezultati istraživanja potvrđuju treću hipotezu da rezidualni (R) status značajno utiče na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija. Razlika u onkološkom ishodu R0 i R1 grupa pacijenata je ujedno najizraženija uočena u našem istraživanju. Pored statistički visoko značajnih razlika, primećeno je da pacijenti sa R1 kategorijom resekcija praktično nemaju preživljavanje duže od okvirno dve godine.



- Rezultati istraživanja u potpunosti potvrđuju četvrtu hipotezu da invazija limfatika (Ly) značajno utiče na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija.
- Rezultati istraživanja nisu uspjeli da potvrde petu hipotezu istraživanja da venska invazija (V) značajno utiče na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija.
- Rezultati istraživanja nisu uspjeli da potvrde šestu hipotezu istraživanja da broj i struktura reseciranih organa značajno utiču na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija. Strukturu reseciranih organa u ovom kontekstu nismo ispitivali, obzirom na mali broj pojedinačnih slučajeva, gde tako doneti zaključci ne bi bili konkluzivni, ali posredno, na osnovu prognoze pojedinih operativnih procedura, što smo takođe analizirali, možemo da zaključimo da resekcija zidova male karlice ima negativni prognostički uticaj. Što se broja reseciranih organa tiče, ustanovljeno je da je onkološki ishod nepovoljniji u grupi pacijenata gde je resecirano više organa, ali dobijene razlike nisu dosegle statističku značajnost.
- Rezultati istraživanja nisu uspjeli da potvrde sedmu hipotezu istraživanja da neoadjuvantna terapija značajno utiče na pojavu lokalnog, udaljenog recidiva bolesti, kao i na sveukupno, kancer specifično preživljavanje pacijenata operisanih metodom multivisceralnih resekcija kod lokalno odmaklog tj. uznapredovalog karcinoma rektuma. Ovaj rezultat treba uzeti sa rezervom, imajući u vidu ograničenja naše studije u pogledu primene neoadjuvantne hemioradioterapije kod uznapredovlih karcinoma rektuma.

## 7. LITERATURA:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
2. Nakaji S, Umeda T, Shimoyama T, Sugawara K, Tamura K, Fukuda S, et al. Environmental factors affect colon carcinoma and rectal carcinoma in men and women differently. *International Journal of Colorectal Disease*. 2003;18(6):481-6.
3. Krivokapić Z. Multivisceralne resekcije kod karcinoma rektuma u odmaklom stadijumu. In: Krivokapić Z, editor. *Karcinom rektuma*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2012. p. 297-315.
4. Brown G. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: Prospective observational study. *British Medical Journal*. 2006;333(7572):779-82.
5. Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG. Surgery of colorectal cancer: Surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients - Monoinstitutional experience. *World Journal of Surgery*. 2002;26(1):59-66.
6. Fujisawa M, Nakamura T, Ohno M, Miyazaki J, Arakawa S, Haraguchi T, et al. Surgical management of the urinary tract in patients with locally advanced colorectal cancer. *Urology*. 2002;60(6):983-7.
7. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: An analysis of prognostic factors in 201 patients. *Annals of Surgery*. 2002;235(2):217-25.
8. Pittam MR, Thornton H, Ellis H. Survival after extended resection for locally advanced carcinomas of the colon and rectum. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1984;66(2):81-4.

9. Polk Jr HC. Extended resection for selected adenocarcinomas of the large bowel. *Annals of Surgery*. 1972;175(6):892-9.
10. Andreae VB. *de Humani corporis fabrica*. . De Recti intestini musculis. 1543;1st ed:228.
11. Wendell-Smith CP. *Studies on the Morphology of the Pelvic Floor*. Ph D thesis, University of London 1967.
12. Thompson P. *The myology of the pelvic floor. A contribution to human and comparative anatomy*. McCorquodale, London. 1899.
13. Elftman HO. The evolution of the pelvic floor of primates. *Am J Anat*. 1932;51:307-46.
14. Nano M, Dal Corso HM, Lanfranco G, Ferronato M, Hornung JP. Contribution to the surgical anatomy of the ligaments of the rectum. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2000;43(11):1592-8.
15. Milligan ETC, Morgan CN. Surgical anatomy of the anal canal with special reference to anorectal fistulae. *Lancet*. 1934;2:1150-6.
16. Ayoub SF. Arterial supply to the human rectum. *Acta Anatomica*. 1978;100(3):317-27.
17. Sato K, Sato T. The vascular and neuronal composition of the lateral ligament of the rectum and the rectosacral fascia. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 1991;13(1):17-22.
18. Takenaka A, Leung RA, Fujisawa M, Tewari AK. Anatomy of autonomic nerve component in the male pelvis: The new concept from a perspective for robotic nerve sparing radical prostatectomy. *World journal of urology*. 2006;24(2):136-43.
19. Nivatvongs S GP. *Surgical Anatomy*. In: Santhat Nivatvongs PG, editor. *Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus*. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007.
20. Fraser ID, Condon RE, Schulte WJ, Decosse JJ, Cowles VE. Longitudinal Muscle of Muscularis Externa in Human and Nonhuman Primate Colon. *Archives of Surgery*. 1981;116(1):61-3.
21. Topor B, Acland RD, Kolodko V, Galandiuk S. Omental transposition for low pelvic anastomoses. *American Journal of Surgery*. 2001;182(5):460-4.

22. Kumar D, Phillips SF. The contribution of external ligamentous attachments to function of the ileocecal junction. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1987;30(6):410-6.
23. Griffiths JD. Surgical anatomy of the blood supply of the distal colon. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1956;19(4):241-56.
24. Sonneland J, Anson BJ, Beaton LE. Surgical anatomy of the arterial supply to the colon from the superior mesenteric artery based upon a study of 600 specimens. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1958;106(4):385-98.
25. Mahadevan V. Anatomy of the rectum and anal canal. *Surgery (United Kingdom)*. 2017;35(3):121-5.
26. Slack WW. The anatomy, pathology, and some clinical features of diverticulitis of the colon. *British Journal of Surgery*. 1962;50(220):185-90.
27. Griffiths JD. Extramural And Intramural Blood-Supply Of Colon. *British Medical Journal*. 1961;1(5222):323-6.
28. Sierocinski W. Arteries supplying the left colic flexure in man. *Folia Morphologica*. 1975;34(2):117-24.
29. Goligher JC. The blood-supply to the sigmoid colon and rectum with reference to the technique of rectal resection with restoration of continuity. *British Journal of Surgery*. 1949;37(146):157-62.
30. Fisher Jr DF, Fry WJ. Collateral mesenteric circulation. *Surgery Gynecology and Obstetrics*. 1987;164(5):487-92.
31. Goligher JC. The adequacy of the marginal blood-supply to the left colon after high ligation of the inferior mesenteric artery during excision of the rectum. *British Journal of Surgery*. 1954;41(168):351-3.
32. Yamaguchi S, Kuroyanagi H, Milsom JW, Sim R, Shimada H. Venous anatomy of the right colon: Precise structure of the major veins and gastrocolic trunk in 58 cadavers. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2002;45(10):1337-40.
33. Fenoglio CM, Kaye GI, Lane N. Distribution of Human Colonic Lymphatics in Normal, Hyperplastic, and Adenomatous Tissue: Its relationship to metastasis from small carcinomas in pedunculated adenomas, with two case reports. *Gastroenterology*. 1973;64(1):51-66.

34. Okike N, Weiland LH, Anderson MJ, Adson MA. Stromal Invasion of Cancer in Pedunculated Adenomatous Colorectal Polyps: Significance for Surgical Management. *Archives of Surgery*. 1977;112(4):527-30.
35. Whitehead R. Rectal polyps and their relationship to cancer. *Clinics in Gastroenterology*. 1975;4(3):545-61.
36. Jamieson JK, Dobson JP. The Lymphatics of the Colon. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1909;2:149-74.
37. Finamore PS, Goldstein HB, Whitmore KE. Pelvic floor muscle dysfunction: A review. *Journal of Pelvic Medicine and Surgery*. 2008;14(6):417-22.
38. Williams PL WR, Dyson M, Bannister LH. *Gray's Anatomy 37th ed*. New York: Churchill Livingstone; 1989.
39. Versi E, Cardozo LD, Studd JWW. Internal urinary sphincter in maintenance of female continence. *British Medical Journal*. 1986;292(6514):166-7.
40. Burnett AL. Nitric oxide control of lower genitourinary tract functions: A review. *Urology*. 1995;45(6):1071-83.
41. Walz J, Burnett AL, Costello AJ, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy Related to Optimization of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy. *European Urology*. 57(2):179-92.
42. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. *Prostate*. 1983;4(5):473-85.
43. Kolbeck SC, Steers WD. Origin of neurons supplying the vas deferens of the rat. *Journal of Urology*. 1993;149(4):918-21.
44. Parkin DM BF, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94(2):153-6.
45. Berrino F DAR, Sant M, et al. *Lancet, Oncol*. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007;8:773-83.

46. Angell-Andersen E TS, Coleman MP, et al. . Colorectal cancer survival trends in Norway 1958–97. *Eur J Cancer*. 2004;40:734-42.
47. Pålman L BM, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg*. 2007;94:1285-92.
48. O’Connell JB. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *Am Surg*. 2003;69(10):866–72.
49. Burkitt DP. Related disease--related cause? *Lancet*. 1969;2(7632):1229-31.
50. Jemal A SR, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007. 2007;57(1):43-66.
51. Jones RA. The use of validated questionnaires to assess female sexual dysfunction. *World journal of urology*. 2002;20(2):89-92.
52. Johns LE HR. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2992–3003.
53. Sandhu MS WI, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(5):439–46.
54. Norat T BS, Ferrari P, et al. . Meat, fish and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. . *JNCI*. 2005;97:906-16.
55. Longnecker M. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 1990;1(1):59-68.
56. Cho E. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004;140(8):603-13.
57. Faiz O. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) – Audit and Outcome Reporting. *Colorectal Disease*. 2017;19:71-3.
58. Micev M. Patološka ispitivanja kolorektalnog karcinoma. In: Krivokapić Z, editor. *Karcinom rektuma*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2012. p. 361-74.
59. Wood TF, Nora DT, Morton DL, Turner RR, Rangel D, Hutchinson W, et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: Detection of missed micrometastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2002;6(3):322-30.

60. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathology*. 2017;30(9):1299-311.
61. Reggiani Bonetti L, Barresi V, Bettelli S, Domati F, Palmiere C. Poorly differentiated clusters (PDC) in colorectal cancer: What is and ought to be known. *Diagnostic Pathology*. 2016;11(1).
62. Galon J, Pagès F, Marincola FM, Angell HK, Thurin M, Lugli A, et al. Cancer classification using the Immunoscore: A worldwide task force. *Journal of Translational Medicine*. 2012;10(1).
63. Guinet C BJ, Ghossain MA et al. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative staging of rectal cancer. *Arch Surg*. 1990;125.
64. Maldjian C SR, Kilger A, et al. Endorectal surface coil MR imaging as a staging technique for rectal carcinoma: a comparison study to rectal endosonography. *Abdom Imaging*. 2000;25:75-80.
65. Hunter C, Brown G. Pre-operative staging of rectal cancer: a review of imaging techniques. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;10(9):1011-25.
66. Beyond TMEC. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *The British journal of surgery*. 2013;100(8):1009-14.
67. Capirci C VV, Cionini L, et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008:12–3 [Epub ahead of print].
68. Schmoll HJ, Van cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. Esmo consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology*. 2012;23(10):2479-516.
69. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: Complete mesocolic excision and central ligation - Technical notes and outcome. *Colorectal Disease*. 2009;11(4):354-64.

70. Heald RJ, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982;69(10):613-6.
71. Tilney PPT. Extending the horizons of restorative rectal surgery: intersphincteric resection for low rectal cancer. *Colorectal Disease.* 2006;10:3-16.
72. Croner RS, Merkel S, Papadopoulos T, Schellerer V, Hohenberger W, Goehl J. Multivisceral resection for colon carcinoma. *Diseases of the Colon and Rectum.* 2009;52(8):1381-6.
73. Rödel C VV, Minsky B. Rectal cancer. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors *Clinical radiation oncology* "nd Edition Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 2007:1113-43.
74. Camma C GM, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a metaanalysis. *JAMA.* 2000;284:1008-15.
75. Bosset JF CL, Calais G, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1114-23.
76. Gerard JP CT, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24:4620-5.
77. Glimelius B GH, Jarnhult J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol.* 2003;42:476-92.
78. Bosset JF HJ, Hamers HP, et al. Postoperative pelvic radiotherapy with or without elective irradiation of paraaortic nodes and liver in rectal cancer patients. A controlled clinical trial of the EORTC Radiotherapy Group. *Radiother Oncol.* 2001;61:7-13.
79. O'Connell MJ MJ, Weiland HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med.* 1994;331:502-7.
80. Pählman L GB. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 1990;211:187-95.
81. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New England Journal of Medicine.* 2004;351(17):1731-40+810.



82. Krishnamurty DM, Hawkins AT, Wells KO, Mutch MG, Silveira ML, Glasgow SC, et al. Neoadjuvant Radiation Therapy in Locally Advanced Colon Cancer: a Cohort Analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2018;22(5):906-12.
83. Martenson Jr JA, Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: Results of intergroup protocol 0130. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(16):3277-83.
84. Agbamu DA, Day N, Walsh CJ, Hendrickse CW, Langman G, Pallan A, et al. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: The pilot phase of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(11):1152-60.
85. Radosavljević D, Stojanović S. Adjuvantna terapija karcinoma rektuma: kome, kada, koliko? In: Krivokapić Z, editor. *Karcinom rektuma*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2012. p. 483-91.
86. Devine RM, Dozois RR. Surgical management of locally advanced adenocarcinoma of the rectum. *World Journal of Surgery*. 1992;16(3):486-9.
87. Klaver CEL, Gietelink L, Bemelman WA, Wouters MWJM, Wiggers T, Tollenaar RAEM, et al. Locally advanced colon cancer: Evaluation of current clinical practice and treatment outcomes at the population level. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017;15(2):181-90.
88. Heald B. Autonomic nerve preservation in rectal cancer surgery --the forgotten part of the TME message a practical "workshop" description for surgeons. *Acta chirurgica Iugoslavica*. 2008;55(3):11-6.
89. Krivokapic Z, Barisic G, Markovic V, Popovic M, Antic S, Jovanovic D, et al. Critical points in technique of TME. *Proktologia*. 2007;8(1):31-2.
90. Church JM, Raudkivi PJ, Hill GL. The surgical anatomy of the rectum - A review with particular relevance to the hazards of rectal mobilisation. *International Journal of Colorectal Disease*. 1987;2(3):158-66.
91. Heald RJ. The 'Holy Plane' of rectal surgery. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1988;81(9):503-8.

92. Quah HM, Jayne DG, Eu KW, Seow-Choen F. Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer. *British Journal of Surgery*. 2002;89(12):1551-6.
93. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *Journal of Urology*. 1982;128(3):492-7.
94. Fazio VW, Fletcher J, Montague D. Prospective study of the effect of resection of the rectum on male sexual function. *World Journal of Surgery*. 1980;4(2):149-52.
95. Holm T, Ljung A, HÅggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2007;94(2):232-8.
96. Kuzu MA, Ismail E, Çelik S, Şahin MF, Güner MA, Hohenberger W, et al. Variations in the Vascular Anatomy of the Right Colon and Implications for Right-Sided Colon Surgery. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2017;60(3):290-8.
97. Matsuda T, Sumi Y, Yamashita K, Hasegawa H, Yamamoto M, Matsuda Y, et al. Anatomy of the Transverse Mesocolon Based on Embryology for Laparoscopic Complete Mesocolic Excision of Right-Sided Colon Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(12):3673.
98. Toyota S, Ohta H, Anazawa S. Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1995;38(7):705-11.
99. Wanebo HJ, Marcove RC. Abdominal sacral resection of locally recurrent rectal cancer. *Annals of Surgery*. 1981;194(4):458-70.
100. Temple WJ, Ketcham AS. Sacral resection for control of pelvic tumors. *American Journal of Surgery*. 1992;163(4):370-4.
101. Franke AJ, Parekh H, Starr JS, Tan SA, Iqbal A, George TJ. Total Neoadjuvant Therapy: A Shifting Paradigm in Locally Advanced Rectal Cancer Management. *Clinical Colorectal Cancer*. 2017.
102. Hida JI, Yasutomi M, Maruyama T, Nakajima A, Uchida T, Wakano T, et al. Results from pelvic exenteration for locally advanced colorectal cancer with lymph node metastases. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1998;41(2):165-8.
103. Turner GG. Cancer of the colon. *Lancet*. 1929;1:1017-23.

104. Van Prohaska J, Govostis MC, Wasick M. Multiple organ resection for advanced carcinoma of the colon and rectum. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1953;97(2):177-82.
105. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma. A one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer*. 1948;1(2):177-83.
106. Sugarbaker ED. Coincident removal of additional structures in resections for carcinoma of the colon and rectum. *Annals of surgery*. 1946;123:1036-46.
107. Mohan HM, Evans MD, Larkin JO, Beynon J, Winter DC. Multivisceral resection in colorectal cancer: A systematic review. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20(9):2929-36.
108. Rizkallah Nahas CS, Nahas SC, Ribeiro-Junior U, Bustamante-Lopez L, Sparapan Marques CF, Pinto RA, et al. Prognostic factors affecting outcomes in multivisceral en bloc resection for colorectal cancer. *Clinics*. 2017;72(5):258-64.
109. Park S, Lee YS. Analysis of the prognostic effectiveness of a multivisceral resection for locally advanced colorectal cancer. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*. 2011;27(1):21-6.
110. Jimenez RE, Shoup M, Cohen AM, Paty PB, Guillem J, Wong WD. Contemporary Outcomes of Total Pelvic Exenteration in the Treatment of Colorectal Cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2003;46(12):1619-25.
111. Gezen C, Kement M, Altuntas YE, Okkabaz N, Seker M, Vural S, et al. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: An analysis on clinical and pathological t4 tumors. *World Journal of Surgical Oncology*. 2012;10.
112. López-Cano M, Mañas MJ, Hermosilla E, Espín E. Multivisceral resection for colon cancer: Analysis of prognostic factors. *Digestive Surgery*. 2010;27(3):238-45.
113. Yang HY, Park SC, Hyun JH, Seo HK, Oh JH. Outcomes of pelvic exenteration for recurrent or primary locally advanced colorectal cancer. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2015;89(3):131-7.

114. Hoffmann M, Phillips C, Oevermann E, Killaitis C, Roblick UJ, Hildebrand P, et al. Multivisceral and standard resections in colorectal cancer. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2012;397(1):75-84.
115. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson Iii AB, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. Colon cancer. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2009;7(8):778-831.
116. Nerad E, Lambregts DMJ, Kersten ELJ, Maas M, Bakers FCH, Van Den Bosch HCM, et al. MRI for Local Staging of Colon Cancer: Can MRI Become the Optimal Staging Modality for Patients with Colon Cancer? *Diseases of the Colon and Rectum*. 2017;60(4):385-92.
117. Pawlik TM, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA. Pelvic exenteration for advanced pelvic malignancies. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13(5):612-23.
118. Cance WG, Cohen AM, Enker WE, Sigurdson ER. Predictive value of a negative computed tomographic scan in 100 patients with rectal carcinoma. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1991;34(9):748-51.
119. Salom EM, Penalver MA. Pelvic exenteration and reconstruction. *Cancer Journal*. 2003;9(5):415-24.
120. Sasson AR, Sigurdson ER. Management of locally advanced rectal cancer. *Surgical Oncology*. 2000;9(4):193-204.
121. Klaassen RA, Nieuwenhuijzen GAP, Martijn H, Rutten HJT, Hospers GAP, Wiggers T. Treatment of locally advanced rectal cancer. *Surgical Oncology*. 2004;13(2-3):137-47.
122. Popovich MJ, Hricak H, Sugimura K, Stern JL. The role of MR imaging in determining surgical eligibility for pelvic exenteration. *American Journal of Roentgenology*. 1993;160(3):525-31.
123. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Rectal cancer: Local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging - A meta-analysis. *Radiology*. 2004;232(3):773-83.
124. Lopez MJ. Multivisceral resections for colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2001;76(1):1-5.

125. Siddiqui AA, Fayiga Y, Huerta S. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation of rectal cancer. *International Seminars in Surgical Oncology*. 2006;3.
126. Balbay MD, Slaton JW, Trane N, Skibber J, Dinney CPN. Rationale for bladder-sparing surgery in patients with locally advanced colorectal carcinoma. *Cancer*. 1999;86(11):2212-6.
127. Koea JB, Conlon K, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM. Pancreatic or duodenal resection or both for advanced carcinoma of the right colon: Is it justified? *Diseases of the Colon and Rectum*. 2000;43(4):460-5.
128. Cirocchi R, Partelli S, Castellani E, Renzi C, Parisi A, Noya G, et al. Right hemicolectomy plus pancreaticoduodenectomy vs partial duodenectomy in treatment of locally advanced right colon cancer invading pancreas and/or only duodenum. *Surgical Oncology*. 2014;23(2):92-8.
129. Cascini GL, Avallone A, Delrio P, Guida C, Tatangelo F, Marone P, et al. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2006;47(8):1241-8.
130. Llamas-Elvira JM, Rodríguez-Fernández A, Gutiérrez-Sáinz J, Gomez-Rio M, Bellon-Guardia M, Ramos-Font C, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2007;34(6):859-67.
131. Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R. Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13(3):397-404.
132. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the treatment of colon cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2017;60(10):999-1017.
133. Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, Rabeneck L, Smith AJ, Law CHL. Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(20):1474-81.

134. Radespiel-Tröger M, Hohenberger W, Reingruber B. Improved Prediction of Recurrence after Curative Resection of Colon Carcinoma using Tree-Based Risk Stratification. *Cancer*. 2004;100(5):958-67.
135. Derici H, Unalp HR, Kamer E, Bozdog AD, Tansug T, Nazli O, et al. Multivisceral resections for locally advanced rectal cancer. *Colorectal Disease*. 2008;10(5):453-9.
136. Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S. Aggressive surgical treatment for patients with T4 rectal cancer. *Colorectal Disease*. 2003;5(5):427-31.
137. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: Prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012;118(3):628-38.
138. Bayar S, Saxena R, Emir B, Salem RR. Venous invasion may predict lymph node metastasis in early rectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2002;28(4):413-7.
139. Desolneux G, Burtin P, Lermite E, Bergamaschi R, Hamy A, Arnaud JP. Prognostic factors in node-negative colorectal cancer: A retrospective study from a prospective database. *International Journal of Colorectal Disease*. 2010;25(7):829-34.
140. Liang P, Nakada I, Hong JW, Tabuchi T, Motohashi G, Takemura A, et al. Prognostic significance of immunohistochemically detected blood and lymphatic vessel invasion in colorectal carcinoma: Its impact on prognosis. *Annals of Surgical Oncology*. 2007;14(2):470-7.
141. Ptok H, Meyer F, Steinert R, Vieth M, Ridwelski K, Lippert H, et al. No prognostic impact of isolated lymphovascular invasion after radical resection of rectal cancer - Results of a multicenter observational study. *International Journal of Colorectal Disease*. 2007;22(7):749-56.
142. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2008;51(5):503-7.
143. Bhangu A, Fitzgerald JEF, Slessor A, Northover JM, Faiz O, Tekkis P. Prognostic significance of extramural vascular invasion in T4 rectal cancer. *Colorectal Disease*. 2013;15(11):e665-e71.

144. Gebhardt C, Meyer W, Ruckriegel S, Meier U. Multivisceral resection of advanced colorectal carcinoma. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 1999;384(2):194-9.
145. How P, Shihab O, Tekkis P, Brown G, Quirke P, Heald R, et al. A systematic review of cancer related patient outcomes after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer in the total mesorectal excision era. *Surgical Oncology*. 2011;20(4):e149-e55.
146. Yun SH, Yun HR, Lee WS, Cho YB, Lee WY, Chun HK. The clinical outcome and prognostic factors after multi-visceral resection for advanced colon cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2009;35(7):721-7.
147. Laurence G, Ahuja V, Bell T, Grim R, Ahuja N. Locally advanced primary recto-sigmoid cancers: Improved survival with multivisceral resection. *American Journal of Surgery*. 2017;214(3):432-6.
148. Takiyama A, Nozawa H, Ishihara S, Takiyama H, Murono K, Yasuda K, et al. Secondary metastasis in the lymph node of the bowel invaded by colon cancer: A report of three cases. *World Journal of Surgical Oncology*. 2016;14(1).
149. Ueno M, Ohta H, Azekura K, Seki M, Momono Y, Suzuki H, et al. Combined resection of adjacent organs in the treatment of colon cancer. *Journal of the Japan Society of Colo-Proctology*. 1990;43(6):1198-204.
150. Hiraga R, Koide N, Komatsu D, Yoshizawa A, Miyagawa S. A transverse colon cancer invading the stomach with no. 3-node metastasis at the gastric angle. *Japanese Journal of Gastroenterological Surgery*. 2012;45(5):544-51.
151. Bhandari RS, Lakhey PJ, Mishra PR. En bloc pancreaticoduodenectomy with colectomy for locally advanced right sided colon cancer. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2015;53(200):301-3.
152. Costa SRP, Henriques AC, Horta SHC, Waisberg J, Speranzini MB. En-bloc pancreatoduodenectomy and right hemicolectomy for treating locally advanced right colon cancer (T4): A series of five patients. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2009;46(2):151-3.
153. Curley SA, Evans DB, Ames FC. Resection for cure of carcinoma of the colon directly invading the duodenum or pancreatic head. *Journal of the American College of Surgeons*. 1994;179(5):587-92.

154. Hakimi AN, Rosing DK, Stabile BE, Petrie BA. En Bloc resection of the duodenum for locally advanced right colon adenocarcinoma. *American Surgeon*. 2007;73(10):1063-6.
155. Iwasaki Y, Moriya Y, Miyake H, Akasu T, Fujita S. En bloc surgery for colon cancer: Report of a case. *Surgery Today*. 2000;30(2):191-4.
156. Perez RO, Coser RB, Kiss DR, Iwashita RA, Jukemura J, Monteiro Cunha JE, et al. Combined resection of the duodenum and pancreas for locally advanced colon cancer. *Current Surgery*. 2005;62(6):613-7.
157. Harris DA, Davies M, Lucas MG, Drew P, Carr ND, Beynon J. Multivisceral resection for primary locally advanced rectal carcinoma. *British Journal of Surgery*. 98(4):582-8.
158. Fuhrman GM, Talamonti MS, Curley SA. Sphincter-preserving extended resection for locally advanced rectosigmoid carcinoma involving the urinary bladder. *Journal of Surgical Oncology*. 1992;50(2):77-80.
159. Harada KI, Sakai I, Muramaki M, Kurahashi T, Yamanaka K, Hara I, et al. Reconstruction of urinary tract combined with surgical management of locally advanced non-urological cancer involving the genitourinary organs. *Urologia Internationalis*. 2006;76(1):82-6.
160. Talamonti MS, Shumate CR, Carlson GW, Curley SA. Locally advanced carcinoma of the colon and rectum involving the urinary bladder. *Surgery Gynecology and Obstetrics*. 1993;177(5):481-7.
161. Gall FP, Tonak J, Altendorf A. Multivisceral resections in colorectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1987;30(5):337-41.
162. McGlone TP, Bernie WA, Elliott DW. Survival following extended operations for extracolonic invasion by colon cancer. *Archives of Surgery*. 1982;117(5):595-9.
163. Poeze M, Houbiers JGA, Van de Velde CJH, Wobbes T, Von Meyenfeldt MF. Radical resection of locally advanced colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 1995;82(10):1386-90.
164. Orkin BA, Dozois RR, Beart Jr RW, Patterson DE, Gunderson LL, Ilstrup DM. Extended resection for locally advanced primary adenocarcinoma of the rectum. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1989;32(4):286-92.



165. Siva Prasad G, Chacko KN, Antony D, Lionel G, Kekre NS, Gopalakrishnan G. Bladder-sparing surgery in locally advanced nonurological pelvic malignancy. *Urologia Internationalis*. 2006;77(1):18-21.
166. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Kovacevic PA, Sepetkovski AV, Ceranic MS, Stamenkovic AB. Management of advanced pelvic cancer by exenteration. *European Journal of Surgical Oncology*. 2003;29(9):743-6.
167. Vermaas M, Ferenschild FTJ, Verhoef C, Nuyttens JJME, Marinelli AWKS, Wiggers T, et al. Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2007;33(4):452-8.
168. Carne PWG, Frye JNR, Kennedy-Smith A, Keating J, Merrie A, Dennett E, et al. Local Invasion of the Bladder with Colorectal Cancers: Surgical Management and Patterns of Local Recurrence. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2004;47(1):44-7.
169. Gao F, Cao YF, Chen LS, Zhang S, Tang ZJ, Liang JL. Outcome of surgical management of the bladder in advanced colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. 2007;22(1):21-4.
170. Weinstein RP, Grob BM, Pachter EM, Soloway S, Fair WR. Partial cystectomy during radical surgery for nonurological malignancy. *Journal of Urology*. 2001;166(1):79-81.
171. DeCosse JJ, Cennerazzo W. Treatment options for the patient with colorectal cancer. *Cancer*. 1992;70(5 SUPPL.):1342-5.
172. Cawthorn SJ, Parums DV, Gibbs NM, A'Hern RP, Caffarey SM, Broughton CIM, et al. Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer. *Lancet*. 1990;335(8697):1055-9.
173. Havenga K, Enker WE, McDermott K, Cohen AM, Minsky BD, Guillem J. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *Journal of the American College of Surgeons*. 1996;182(6):495-502.
174. McNamara DA, Fitzpatrick JM, O'Connell PR. Urinary tract involvement by colorectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2003;46(9):1266-76.

175. Eisenberg SB, Kraybill WG, Lopez MJ. Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery*. 1990;108(4):779-86.
176. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Total pelvic exenteration for locally advanced colorectal carcinoma. *British Journal of Surgery*. 1996;83(1):32-5.
177. Heslov SF, Frost DB. Extended resection for primary colorectal carcinoma involving adjacent organs or structures. *Cancer*. 1988;62(8):1637-40.
178. Yiu R, Wong SK, Cromwell J, Madoff RD, Rothenberger DA, Garcia-Aguilar J. Pelvic wall involvement denotes a poor prognosis in T4 rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2001;44(11):1676-81.
179. Janjan NA, Crane CN, Feig BW, Cleary K, Dubrow R, Curley SA, et al. Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2000;47(3):713-8.

## **SPISAK SKRAĆENICA**

- APR** - abdominoperinealna resekcija rektuma
- BMI** - body mass index (indeks telesne mase)
- CAT** - katalaza
- CEA** - karcinoembrionalni antigen
- CME** - complete mesocolic excision (totalna mezokolična ekscizija)
- CRM** - cirkumferentna resekciona margina
- CSS** - kancer specifično preživljavanje
- CVL** - centralna vaskularna ligacija
- DFS** - preživljavanje bez znakova bolesti
- DM** - udaljene metastaze
- DNK** - dezoksiribonukleinska kiselina
- ERUZ** - endrektalni ultrazvuk
- FAP** - familijarna adenomatozna polipoza
- FDG** - fluorodeoksiglukoza
- HT** - hemioterapija
- KRK** - kolorektalni karcinom
- LR** - lokalni recidiv
- Ly** - limfatična invazija
- MRI** - magnetna rezonanca
- MSCT** - multislajsna kompjuterizovana tomografija
- MSI** - mikrosatelitna nestabilnost
- MVR** - multivisceralne resekcije
- NANC** - neadrenergička, neholinergička komponenta
- nHRT** - neoadjuvantna hemioradio terapija
- OS** - ukupno preživljavanje
- PET** - pozitronska emisiona tomografija

**PN** - perineuralna invazija

**RT** - radioterapija

**SOD** - superoksiddizmutaza

**TD** - tumorski depoziti

**TME** - totalna mezorektalna ekscizija

**TPE** - totalna pelvična egzentereza

**TRG** - tumor regresioni gradus

**V** - invazija venula

## **BIOGRAFIJA AUTORA**

Ivan (Božidara) Dimitrijević rođen je 14. 07. 1976. godine u Beogradu. Osnovnu školu i gimnaziju je završio sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1995. godine, a diplomirao 29.03.2002. godine sa srednjom ocenom 9,71.

Opšti lekarski staž obavio je u DZ „Voždovac“. državni ispit položio 29.04.2003. Poslediplomske studije iz oblasti hirurške anatomije upisao je 2003.godine. Magistarsku tezu pod nazivom "Značaj očuvanja karličnih vegetativnih nerava u hirurgiji karcinoma rektuma", odbranio je sa odličnim uspehom u julu 2010. godine. (Mentor Prof. Dr Zoran Krivokapić, Komentor Prof. dr Milena Blagotić članovi komisije: Prof Dr Radoje Čolović, Prof Dr Predrag Peško, Prof. Dr Cane Tulić )

Na Medicinskom fakultetu u Beogradu prijavljuje temu za izradu doktorske disertacije pod nazivom: "Procena faktora koji utiču na onkološke rezultate lečenja bolesnika operisanih multivisceralnim resekcijama kod lokalno uznapredovalog kolorektalnog karcinoma" , koja je odobrena od strane Nastavno-naučnog veća

Specijalizaciju iz opšte hirurgije je upisao 2008. godine, a specijalistički ispit je položio u januaru 2013. godine sa odličnom ocenom.

Zaposlen je kao hirurg specijalista na III odeljenju (odeljenje za kolorektalnu hirurgiju) Prve hirurške klinike, Kliničkog centra Srbije. U stalnom radnom odnosu od 16.10.2006.

Izabran je u zvanje Kliničkog asistenta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, za užu naučnu oblast Hirurgija sa anesteziologijom (opšta hirurgija) dana 28.01.2015.godine, a reizabran u isto zvanje u januaru 2018. godine.

Dominantna oblast stručnog rada i naučnog interesovanja i istraživanja kandidata Dr Ivana Dimitrijevića je problematika kolorektalne hirurgije.

Uz obavljanje redovnih poslova na mestu hirurga specijaliste na III odeljenju Klinike za digestivnu hirurgiju, prezentovao je više radova na sekcijama i kongresima koloproktologa i hirurga u zemlji i inostranstvu.

Do sada je objavio ukupno 70 štampanih stručnih publikacija.

Do sada uesnik tri projektna ciklusa Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj.  
Član i nacionalni delegat ECSP (European Society of Coloproctology), blagajnik  
Društva koloproktologa Jugoslavije.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a \_\_\_\_\_ Ivan Dimitrijević \_\_\_\_\_

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**"Procena faktora koji utiču na onkološke rezultate lečenja bolesnika operisanih multivisceralnim resekcijama kod lokalno uznapredovalog kolorektalnog karcinoma"**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranta**

U Beogradu, 25.06.2018.



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora \_\_\_\_\_ Ivan Dimitrijević \_\_\_\_\_

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada \_\_\_\_\_ Procena faktora koji utiču na onkološke rezultate lečenja bolesnika operisanih multivisceralnim resekcijama kod lokalno uznapreovalog kolorektalnog karcinoma \_\_\_\_\_

Mentor \_\_\_\_\_ Prof. dr Zoran Krivokapić \_\_\_\_\_

Potpisani \_\_\_\_\_


izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranta**

U Beogradu, \_\_\_\_\_ 25.06.2018. \_\_\_\_\_





Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**"Procena faktora koji utiču na onkološke rezultate lečenja bolesnika operisanih multivisceralnim resekcijama kod lokalno uznapredovalog kolorektalnog karcinoma"**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

**Potpis doktoranta**

U Beogradu, \_\_\_\_\_ 25.06.2018. \_\_\_\_\_

