

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Srđan S. Nikolić

**ISPITIVANJE ZNAČAJA CITOREDUKTIVNE
HIRURGIJE I INTRAOPERATIVNE
ZAGREJANE HEMIOTERAPIJE U LEČENJU
KARCINOZE PERITONEUMA KOD
KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2013.

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Srđan S. Nikolić

**ISPITIVANJE ZNAČAJA CITOREDUKTIVNE
HIRURGIJE I INTRAOPERATIVNE
ZAGREJANE HEMIOTERAPIJE U LEČENJU
KARCINOZE PERITONEUMA KOD
KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2013.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Srđan S. Nikolić

**EXAMINE THE IMPORTANCE OF
CYTOREDUCTIVE SURGERY AND HEATED
INTRAOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN
TREATMENT OF COLORECTAL
PERITONEAL CARCINOSIS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013.

Mentor: Dr Radan Džodić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu,
Medicinski fakultet

Komisija u sastavu:

Dr Dragan Radovanović, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu,
Medicinski fakultet

Dr Marija Đurić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski
fakultet

Dr Božina Radević, redovni profesor u penziji, Univerzitet u Beogradu,
Medicinski fakultet

Datum odbrane doktorske disertacije:

APSTRAKT

Uvod: Cilj ovog istraživanja bio je da se ispituju ukupno preživljavanje (OS) i preživljavanje bez znakova bolesti (DFS) kod pacijenata sa peritonealnom karcinomom porekla kolorektalnog karcinoma (PC-CRC) lečenih citoreduktivnom hirurgijom (CRS) i intraoperativnom hipertermičkom hemioterapijom (HIPEC), kao i da se analizira prognostički značaj faktora vezanih za karakteristike pacijenta, oboljenja i lečenja.

Materijal i metode: Studijom je obuhvaćen 61 pacijent sa PC-CRC potvrđenom histopatološki ili CT pregledom, a koji su lečeni kombinovanjem CRS i HIPEC od 2005. do 2012. godine. Peritonealni Cancer Index (PCI) skor je korišćen za kvantitativnu procenu raširenosti PC-CRC. CRS je učinjena prema Sugarbakerovim principima kod svih pacijenata sa $PCI \leq 20$ i kod 3/61 (4.92%) pacijenata sa $PCI > 20$. HIPEC (41°C Oxaliplatin u 2000mL izotoničnog rastvora) je izveden pomoću RanD Performer® HT perfuzionog sistema, u trajanju od 30 do 60 minuta. Coxova regresiona analiza je korišćena za određivanje faktora od značaja za OS i DFS.

Rezultati: Period praćenja u našoj studiji kretao se od 1 do 83 meseca. Medijana OS iznosila je 51 (>22) meseca. Medijana DFS za pacijente bez rezidualne bolesti (57/61, 93.44%) iznosila je 23 (>16) meseca. Jednogodišnje, dvogodišnje i šestogodišnje OS (DFS) iznosili su 78.6% (68.3%), 58.7% (46.7%) i 50.5% (38.1%), respektivno. Do kraja istraživanja, 55.74% pacijenata su bili živi. Coxova multivarijantna analiza ukazala je na PCI skor kao parametar od prognostičkog značaja za pacijente lečene CRS i HIPEC. Pacijenti sa $PCI < 13$ (vs. $PCI \geq 13$) imaju duže OS i DFS, što je potvrđeno i za PCI-potkategorije ($PCI < 7$ vs. $7 \leq PCI < 13$ vs. $PCI \geq 13$). Svi pacijenti sa $PCI < 7$ su još uvek živi.

Zaključak: Naše istraživanje je pokazalo da CRS i HIPEC značajno poboljšavaju preživljavanje pacijenata sa PC-CRC. Ovaj modalitet lečenja trebalo bi uzeti u obzir kao najpogodniji kod dobro selektovanih pacijenata sa ovom bolešću.

Ključne reči: Kolorektalni karcinom, Citoreduktivna hirurgija, HIPEC, Peritonealna karcinoma

SUMMARY

Purpose: The aim of this research was to examine overall survival (OS) and disease free survival (DFS) in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis (CRC-PC), treated with cytoreductive surgery (CRS) and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), as well as to analyze factors of prognostic significance.

Methods: We included 61 patients with pathological/CT confirmation of CRC-PC, treated with CRS+HIPEC from 2005 to 2012. Peritoneal Cancer Index (PCI) score was used for quantitative assessment of the CRC-PC extent. We performed CRS following Sugarbaker's principles in all patients with $PCI \leq 20$ and only 3/61 (4.92%) patients with $PCI > 20$. HIPEC (41°C Oxaliplatin in 2000mL isotonic solution) was performed using RanD Performer® HT perfusion system during 30-60minutes. Cox proportional hazard regression was used to determine significant factors for OS and DFS.

Results: Follow-up period was 1-83 months. Median OS was 51 (>22) months. Median DFS for patients without residual disease (57/61, 93.44%) was 23 (>16) months. One-, two- and six-years OS (DFS) were 78.6% (68.3%), 58.7% (46.7%) and 50.5% (38.1%), respectively. By the end of the research, 55.74% of patients are still alive. Cox multivariate analysis indicated PCI-score as parameter of prognostic significance for patients treated with CRS+HIPEC. Patients with $PCI < 13$ (vs. $PCI \geq 13$) have longer OS and DFS, also confirmed for PCI-subcategories ($PCI < 7$ vs. $7 \leq PCI < 13$ vs. $PCI \geq 13$). All patients with $PCI < 7$ are still alive.

Conclusion: Our research indicates that CRS+HIPEC significantly improves the survival of CRC-PC patients. This treatment modality should be considered as the most suitable in well-selected patients with this disease.

Key words: Colorectal cancer, Cytoreductive surgery, HIPEC, Peritoneal carcinomatosis

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. ANATOMIJA PERITONEUMA	2
1.1.1. Peritonealni prostori	3
1.1.1.1. Supramezokolični prostori	3
1.1.1.2. Inframezokolični prostori	4
1.2. FIZIOLOGIJA PERITONEUMA I PERITONEUMSKE ŠUPLJINE	5
1.3. MEHANIZAM PERITONEALNE DISEMINACIJE	6
1.4. ISTORIJAT LEČENJA PERITONEALNE KARCINOZE	8
1.4.1. Čelijske promene tokom hipertermije	8
1.4.2. Molekularne promene tokom hipertermije	8
1.5. KURATIVNI TRETMAN PERITONEALNE KARCINOZE	10
1.5.1. Gilly peritoneal carcinomatosis staging	11
1.5.2. Peritoneal Cancer Index (PCI)	11
1.6. PRINCIPI CITOREDUKTIVNE HIRURGIJE	13
1.7. RAZLOZI PRIMENE HIPERTERMIČNE INTRAPERITONEALNE HEMIOTERAPIJE	17
1.8. MORBIDITET I MORTALITET NAKON CRS+HIPEC	20
1.8.1. Svetski rezultati u preživljavanju nakon CRS+HIPEC	20
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	22
3. PACIJENTI I METODOLOGIJA RADA	23
3.1. KARAKTERISTIKE PACIJENATA	23
3.2. KARAKTERISTIKE DIJAGNOSTIČKIH PROCEDURA	23
3.3. KARAKTERISTIKE LEČENJA	24
3.4. ADJUVANTNA TERAPIJA	25
3.5. KONTROLE I PRAĆENJE PACIJENATA	25
3.6. PARAMETRI OD ZNAČAJA ZA ISTRAŽIVANJE	26
3.7. STATISTIČKA METODOLOGIJA	27
4. REZULTATI	29
4.1. KARAKTERISTIKE PACIJENATA, OBOLJENJA I LEČENJA	30
4.1.1. Opšte karakteristike pacijenata	30
4.1.2. Karakteristike primarnog tumora	31
4.1.3. Karakteristike karcinoze	32
4.1.4. Karakteristike lečenja	35
4.2. UKUPNO PREŽIVLJAVANJE I PREŽIVLJAVANJE BEZ ZNAKOVA BOLESTI KOD PACIJENATA SA CRS I HIPEC	41
4.3. POVEZANOST KARAKTERISTIKA PACIJENATA, OBOLJENJA I LEČENJA SA UKUPNIM PREŽIVLJAVANJEM I PREŽIVLJAVANJEM BEZ ZNAKOVA BOLESTI	43
4.3.1. Povezanost opštih karakteristika pacijenata sa OS i DFS	43
4.3.1.1. Pol	43
4.3.1.2. Starost	45
4.3.1.3. Preoperativni simptomi	46
4.3.2. Povezanost karakteristika primarnog tumora sa OS i DFS	48

4.3.2.1. Lokalizacija primarnog tumora	48
4.3.2.2. Mucinozni primarni tumor	50
4.3.3. Povezanost karakteristika karcinoze sa OS i DFS	51
4.3.3.1. Sinhrona/metahrona karcinoza	51
4.3.3.2. Vreme od primarne dijagnoze do metahrone karcinoze	53
4.3.3.3. Veličina nodula karcinoze	55
4.3.3.4. Karcinoza – zahvaćenost regiona	59
4.3.3.5. Obim peritonealne diseminacije (PCI indeks)	82
4.3.3.5.1. <i>Uticaj kategorija veličine PCI (<7, 7≤PCI<13, PCI≥13) na OS i DFS</i>	<i>84</i>
4.3.3.5.2. <i>Uticaj obima resekcije regije peritoneuma na OS i DFS</i>	<i>86</i>
4.3.4. Povezanost karakteristika lečenja sa OS i DFS	88
4.3.4.1. Obim peritonealne resekcije	88
4.3.4.2. Visceralne resekcije	98
4.3.4.2.1. <i>Uticaj prisustva resta na OS i DFS, kao i njegov obim</i>	<i>124</i>
4.3.4.3. Postoperativne komplikacije	127
4.3.4.4. Postoperativna hemioterapija	129
4.4. POVEZANOST OBIMA PERITONEALNE DISEMINACIJE (PCI) SA KARAKTERISTIKAMA PACIJENATA, OBOLJENJA I LEČENJA	131
4.4.1. Povezanost obima peritonealne diseminacije (PCI indeks) sa opštim karakteristikama pacijenata	131
4.4.2. Povezanost obima peritonealne diseminacije (PCI indeks) sa karakteristikama primarnog tumora	132
4.4.3. Povezanost obima peritonealne diseminacije (PCI indeks) sa karakteristikama karcinoze	132
4.4.4. Prikaz parametra zahvaćenosti regiona u odnosu na obim PCI ..	133
4.4.5. Povezanost veličine PCI u odnosu na organ	135
5. DISKUSIJA	136
6. ZAKLJUČAK	145
7. LITERATURA	147
8. SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU	157
9. BIOGRAFIJA	158

1. UVOD

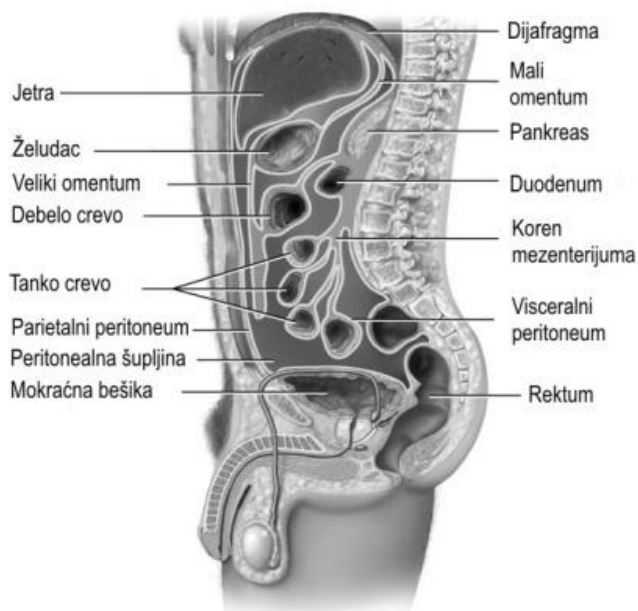
Kurativni tretman kod selektovane grupe pacijenata sa peritonealnom karcinomom jedan je od poslednjih terapijskih modaliteta razvijenih u okviru onkološke hirurgije. Tretman se zasniva na kompletnom odstranjenju makroskopskih znakova bolesti, što se postiže citoreduktivnom hirurgijom i odstranjenjem mikroskopskih sekvela bolesti intraperitonealnom hemioterapijom. Fundamentalni princip ove metode je jednak fundamentalnom principu onkološke hirurgije, a to je da jedino kompletno odstranjenje maligne bolesti predstavlja potencijalnu mogućnost za izlečenje.

Peritoneum, uz jetru, predstavlja najčešće mesto metastaziranja kolorektalnog karcinoma. Kod otprilike 10% pacijenata peritonealna karcinoza je prisutna u trenutku dijagnostikovanja kolorektalnog karcinoma¹. Peritonealna karcinoza je prisutna kod 30% pacijenata sa rekurentnom bolešću, bilo kao deo generalizovane ili kao jedino mesto metastatske bolesti. U 40% slučajeva je jedino mesto metastatske bolesti.² Peritonealna karcinoza predstavlja udaljene metastaze i u stažiranju se označava kao M1. Daskoro je tretman bio limitiran na palijativnu hirurgiju i sistemska hemioterapiju, kada medijana preživljavanja iznosi između 4 i 12 meseci.³ Pacijenti sa karcinomom imaju kraće preživljavanje nego pacijenti sa metastazama na drugim mestima, kao na primer jetri, a razlog tome je najverovatnije teško dijagnostikovanje, odnosno vizuelizacija karcinoze i rana pojava opstrukcije creva čak i kod male veličine nodula karcinoze.

Tokom poslednje decenije povećano je interesovanje za lečenje peritonealne karcinomatoze. Nova otkrića o biologiji tumora, njihovom intraperitonealnom širenju bez sistemske diseminacije pospešilo je primenu novih terapijskih pristupa. Novi terapijski pristupi fokusirani na abdominalnu i pelvičnu šupljinu mogu da eradikiraju karcinomu i omogućće dugo preživljavanje kod strogo selektovane grupe pacijenata.⁴ Poznavanje anatomije, fiziologije i patofiziologije peritoneuma omoguććava uvođenje novih terapijskih metoda.

1.1. ANATOMIJA PERITONEUMA

Peritoneum je najveća i najkomplikovanije građena serozna membrana u telu, koja kod muškaraca formira zatvorenu šupljinu a kod žena komunicira sa spoljnom sredinom preko otvora Falopijevih tuba. Peritonealna šupljina je potencionalni prostor između parijetalnog peritoneuma, koji oblaže abdominalni zid, i visceralnog peritoneuma koji oblaže abdominalne organe. Ona se sastoji od glavnog regiona ili velike šupljine i manjeg divertikuluma ili burse omentalis koja se nalazi iza želuca i malog omentuma. Ova dva prostora međusobno komuniciraju preko epiploičnog foramena (Winslowi). Slobodne površine peritoneuma imaju sloj mezotelijalnih ćelija koje održavaju vlažnost i glatkoću tankim filmom serozne tečnosti.



Slika 1. Peritoneum i peritonealni prostori

Potencijalni peritonealni prostori i peritonealne strukture, kao i put kretanja peritonealne tečnosti, determinišu puteve širenja patoloških procesa unutar abdominalne šupljine. Putevi kretanja tečnosti uslovljeni su prvenstveno gravitacijom ka najnižoj tački,

ali postoji i u cefaličnom pravcu zbog postojanja negativnog intraabdominalnog pritiska koji se stvara u gornjem abdomenu kod respiratornih pokreta. Peritonealni ligamenti, mezenterijum i omentum služe kao granice u širenju bolesti, ali i formiraju prostore u kojima se bolest najčešće rasprostire.

1.1.1. Peritonealni prostori

Peritonealna šupljina je podeljena na dva glavna prostora transverzalnim kolonom i njegovom peteljkom koji ga povezuje sa zadnjim abdominalnim zidom i to na:

- a) supramezokolični prostor
- b) inframezokolični prostor

1.1.1.1. Supramezokolični prostor

Supramezokolični prostor je podeljen na desni i levi peritonealni prostor koji su podeljeni u više potprostora koji međusobno komuniciraju ali često mogu biti odvojeni adhezijama.

Desni supramezokolični prostor ima tri potprostora:

- 1) Desni subfrenični prostor, koji se prostire između dijafragmalne površine desnog lobusa jetre pruža se ka desnom koronarnom ligamentu posterioinferiorno i levo ka faliciformnom ligamentu koji ga odvaja od levog subfreničnog prostora.
- 2) Desni subhepatični prostor koji se deli na prednji i zadnji predeo. Prednji predeo je dole ograničen kolonom i mezenterijumom. Zadnji deo ovog prostora, poznat kao hepatorenalna fosa ili Morrisonov prostor, prostire se pozadi do parietalnog peritoneuma koji prekriva desni bubreg. Odozgo su oba prostora ograničena donjom površinom desnog lobusa jetre. Oba prostora, desni subfrenični i desni subhepatični, komuniciraju slobodno preko desnog parakoličnog prostora.
- 3) Bursa omentalis se prostire iza želuca i malog omentuma, a ispred pankreasa i komunicira sa ostatkom peritonealnog prostora kroz epiploični foramen (Winslow).

Levi supramezokolični prostor ima četiri potprostora koji međusobno komuniciraju

- 1) Levi prednji perihepatični prostor je ograničen lateralno faliciformnim ligamentom, pozadi površinom jetre, a napred dijafragmom.

- 2) Levi posteriorni perihepatički prostor, takođe nazvan gastrohepatičnim recessusom, prati donju površinu lateralnog segmenta levog hepatičnog lobusa.
- 3) Levi anteriorni subfrenični prostor nalazi se između prednjeg zida želuca i leve hemidijafragme i komunicira put dole sa levim anteriornim perihepatičnim prostorom.
- 4) Posteriorni subfrenični (perisplenični) prostor zauzima prednju i inferolateralnu površinu slezine.

Frenokolični ligament se prostire od splenične fleksure kolona do dijafragme, delimično odvajajući perisplenični prostor od ostatka peritonealne šupljine. On formira delimičnu barijeru za širenje tečnosti iz levog parakoličnog prostora u levi subfrenični prostor pa je to razlog zašto su kolekcije mnogo češće sa desne strane kolona.

1.1.1.2. Inframezokolični prostor⁵

Inframezokolični prostor podeljen je pripojem korena mezenterijuma tankog creva koji se pruža od duodenojejunalne fleksure do ileocekalnog spoja u dva nejednaka trouglasta prostora:

- 1) Manji desni infrakolični prostor ograničen je inferiorno mezenterijumom tankog creva i prostire se od duodenojejunalne fleksure do ileocekalnog ušća.
- 2) Veći levi infrakolični prostor slobodno komunicira se malom karlicom, izuzev na mestu gde je ograničen sigmoidnim mezokolonom.

Parakolični prostor predstavlja peritonealne recesuse na zadnjem abdominalnom zidu lateralno od ascendentnog i descendentnog kolona. Desni parakolični prostor je veći od levog i povezan je sa desnim subhepatičnim i subfreničnim prostorom. Oba parakolična prostora su u komunikaciji sa peritonealnim prostorom male karlice. Inferiorno peritoneum prelazi preko fundusa bešike i pozadi preko materice kod žena i prednjeg dela rektuma. Kod žena postoje dva potencijalna prostora: iza bešike (uterovezikalni špag) i prostor iza uterusa (rekto-uterini špag ili špag Douglas). Kod muškaraca postoji samo jedno potencijalno mesto sakupljanja tečnosti, a to je iza bešike u rektovezikalnom špagu. Mokraćna bešika deli malu karlicu na desni i levi paravezikalni prostor.

1.2. FIZIOLOGIJA PERITONEUMA I PERITONEUMSKE ŠUPLJINE

Peritoneum je sastavljen od mezotelijalnih ćelija koje leže na bazalnoj membrani podržanih redovima dobro vaskularizovanog vezivnog tkiva. Ukupna površina peritoneuma je oko $1,8\text{m}^2$, što odgovara površini kože kod odraslog čoveka. Utvrđeno je da povećanje debljine peritoneuma za 1mm može da uslovi sekvestraciju oko 18 litara tečnosti. Otprilike jedna polovina peritoneuma 1m^2 funkcioniše kao semipermeabilna membrana za vodu, elektrolite i makromolekule. Pod normalnim uslovima <50ml sterilne tečnosti se nalazi u peritonealnoj duplji. Intraperitonealna tečnost je po svom sastavu slična limfi i ima malu specifičnu težinu, sadrži proteine i <3000 ćelija po mm^3 .

Najveći deo peritonealne tečnosti apsorbuje se u limfatičnu cirkulaciju preko površine peritoneuma kroz dijafragmalne limfne sudove. Klirens partikula, ćelija i mikroorganizama koji se nalaze u peritonealnoj tečnosti zavisi od veličine limfatičnih puteva na dijafragmi. Intracelularni prostori ili *stomati* nalaze se između mezotelijalnih ćelija. Veličina stomata je varijabilna i zavisi od kontrakcija i opuštanja dijafragme i varira od 4 do 12 μm . Kroz stomate tečnosti i partikule dospevaju u dijafragmalne limfne sudove koji se nazivaju *lakune*. Tokom respiratornih ciklusa relaksacijom dijafragme otvaraju se stomati i pune se lakune. Kod inspirijuma, kontrakcijom dijafragme prazne se lakune u eferentne limfne kanale. Negativan intratorakalni pritisak omogućava prelazak limfe u cirkulaciju kroz ductus toracikus, što je veoma značajno za patologiju i širenje malignih procesa iz abdominalne šupljine.

Kolekcija tečnosti u peritoneumu je najčešći pokazatelj patološkog stanja u abdomenu i peritoneumu. Slobodna tečnost ili *ascit* može biti u vidu eksudata zbog karcinoze, peritonitisa ili pankreatitisa ili transudata zbog hipoproteinemije, kongestivnog popuštanja srca ili ciroze.

1.3. MEHANIZAM PERITONEALNE DISEMINACIJE

Relativno se malo zna o mehanizmu pritonealne diseminacije u karcinozi kod kolorektalnog karcinoma. Razvoj karcinoze odvija se kroz nekoliko međusobno povezanih koraka koji podrazumevaju:

- 1) Odvajanje ćelija od primarnog tumora
- 2) Izbegavanje ćelijske smrti
- 3) Vezivanje za peritoneum i razviće

Odvajanje od primarnog tumora se postiže narušavanjem ćelijskog adhezionog molekula i promenama u citoskeletu kao što je ekstenzija lamelipodia i filopodia.⁶ Fenotipske alteracije koje se dešavaju tokom malignog procesa redukuju adhezivnost ćelija i povećavaju njihovu pokretljivost.^{7,8}

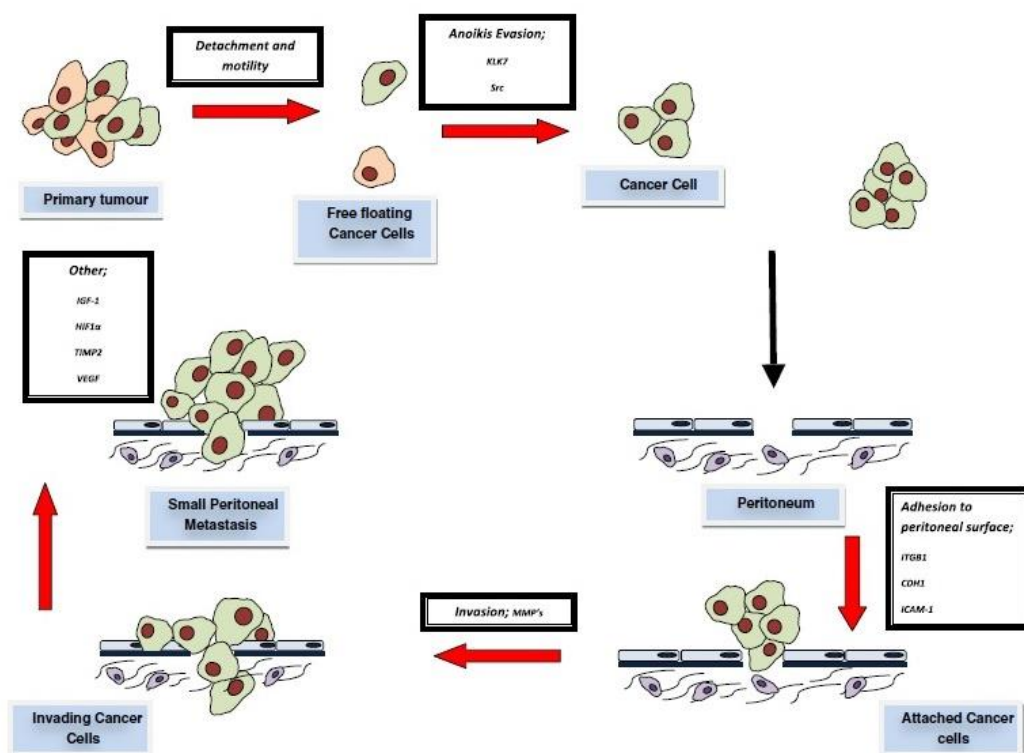
Ćelijska smrt (apoptoza) je programirani proces koji se dešava kada se ćelija odvoji od okolnog ekstracelularnog matriksa. Kod normalnih ćelija to je ključni faktor u prevenciji proliferacije ćelija na neadekvatnim mestima.⁹ Izbegavanje ćelijske smrti je stanje ključno u razvoju i diseminaciji maligne ćelije i ključni korak u metastaziranju.¹⁰ To je, takođe, značajan korak u formiranju peritonealne karcinoze gde pojedinačne ćelije počinju same da se razvijaju bez međućelijskog signaliziranja koje je neophodno za preživljavanje normalnih ćelija.¹¹ Kod pojave peritonealnih metastaza tumorske ćelije formiraju klustere i tako zadržavaju mogućnost da proliferišu.¹²

Vezivanje malignih ćelija za peritoneum nakon izbegavanja ćelijske smrti i njihova dalja "kolonizacija" peritoneuma zavisi od interakcije malignih ćelija sa ekstracelularnim matriksom i njegovim komponentama kao što su integrini (receptori koji igraju značajnu ulogu u vezivanju i signaliziranju ćelija), cadehrini i intracelularni adhezioni molekul.¹³

Nakon vezivanja, maligna ćelija, kao i sve ostale ćelije, ima potrebu za prehranom radi preživljavanja; 150—180 μ m je maksimalna udaljenost za snabdevanje ćelije hranljivim materijama putem dijapedeze iz krvnog suda. Iznad ove udaljenosti tumorske ćelije ne mogu da proliferišu bez aktiviranja procesa angiogeneze zbog apoptoze indukovane hipoksijom.¹⁴ Jedan od mehanizama da se prevaziđe apoptoza je indukcija

neoangiogeneze, procesa koji omogućava stvaranje patoloških krvnih sudova uz pomoć gena: Hpxyia idducibile factor 1 i vaskularnog endotelnog faktora rasta.¹⁵

Tumorske ćelije se kreću kroz peritonealnu šupljinu i skupljaju u određenim regionima kao posledica gravitacije i koncentracije normalnih ćelija na mestima normalnog apsorbovanja peritonealne tečnosti. Peritonealna tečnost se maksimalno resorbuje u predelu velikog i malog omentuma i peritoneuma desne strane dijafragme. To je razlog za najveće i najčešće nakupljanje karcinoze u subfreničnom prostoru i Morisonovom špagu, kao i u maloj karlici, zbog slivanja tečnosti.¹⁶ Kada tumor ne proizvodi tečnost, maligne ćelije se najčešće implantiraju blizu ishodišta. Najčešće u ranim fazama diseminacije nisu zahvaćene seroze tankog creva i površina mezenterijuma zbog peristatičkih pokreta, dok su statični delovi creva kao što su duodenum, ileo-cekalni kao i rekto-sigmoidni prelaz obično zahvaćeni najvećim volumenom karcinoze.¹⁷



Slika 2. Uloga različitih molekula u peritonealnom metastaziranju kod kolorektalnog karcinoma

1.4. ISTORIJAT LEČENJA PERITONEALNE KARCINOZE

Početakom 1930. Meigs je bio prvi koji je zagovarao citoreduktivnu hirurgiju i adjuvantnu radioterapiju.¹⁸ Koncept citoreduktivne hirurgije je prvi put optimizovan 1960. i 1970. godine kada su Munnell i Griffiths odvojeno demonstrirali poboljšanje u preživljavanju uz pomoć agresivne hirurgije i dokazali da je veličina rezidualne bolesti najvažniji prognostički faktor.^{19,20}

Postoji veliki broj eksperimentalnih i u kliničkoj praksi dokazanih pokazatelja koji ukazuju da se maligne ćelije selektivno uništavaju na temperaturi između 41 i 43°C. Mnoge studije su pokazale ćelijske i molekularne promene koje se dešavaju tokom izloženosti uslovima hipertermije.

1.4.1. Ćelijske promene tokom hipertermije

Posle perioda izloženosti hipertermiji u malignoj ćeliji dolazi do povećanja broja lizozoma i povećavanja aktivnosti lizozomalskih enzima, što rezultira povećavanjem destruktivnog kapaciteta unutar ćelije. U malignoj ćeliji pod uticajem hipertermije dolazi do smanjenja mikrocirkulacije ili čak do vaskularne staze, što je u suprotnosti sa odgovorom normalne ćelije na hipertermiju.²¹

1.4.2. Molekularne promene tokom hipertermije

Pod uticajem hipertermije dolazi do značajne depresije sinteze RNK-a. To vodi do značajnog smanjenja sinteze DNK i proteina. Promene u sintezi nukleinskih kiselina su reverzibilne i potrebno je nekoliko dana da bi se vratile u normalu. Overgaard je 1977. godine pokazao da promene u ćelijskoj respiraciji kod maligne ćelije indukovane hipertermijom u kombinaciji sa smanjenjem pH povećavaju aktivnost lizozoma i dovode do ćelijske smrti.²²

Tabela 1 — Efekti hipertermije na maligne i normalne ćelije i tkiva

	Maligna ćelija tkiva	Normalna ćelija tkiva
Ćelijska smrt (41—43°C)	da	ne
Ćelijsko disanje	smanjen oksidativni metabolizam	normalna
RNA sinteza	inhibira (reverzibilna) zarobljena	inhibira (reverzibilna)
Mitoza	(reverzibilna)	zarobljena (reverzibilna)
Lizozomi	povećana	blagi porast
Labilnost lizozoma	povećana	normalna
Mikrocirkulacija	smanjen protok	povećan protok
Mikrookruženje	mlečna kiselina, nizak pH	minimalna promena

Hipertermija povećava efikasnost hemioterapije na nekoliko načina. Sinergizam između temperature i citostatika je zavistan od mnogih faktora koji uključuju povećanje permeabilnosti membrane, a samim tim i veći unos citostatika u ćeliju.²³ Takođe, postoje dokazi da hipertermija dovodi do promene u farmakokinetici i izlučivanju leka, što sa promenom ćelijskog metabolizma vodi ka povećanju citotoksičnosti određenog leka.²⁴

Kombinovanjem rezultata dobijenih u ispitivanju efekata hipertermije na ljude, efekata hipertermije primenjene u lečenju tumora i peritonealne primene hemioterapije prema dizajnu dr John S. Spratta konstruisan je prvi sistem za intrakavitarnu perfuziju 1977. godine. Nakon pretkliničkih ispitivanja na psima, 1979. godine, metoda zagrejanje intraperitonealne hemioterapije je prvi put primenjena na ljudima kod 35-godišnjeg pacijenta obolelog od pseudomyxoma peritonei.²⁵ Daljem razvoju ovog metoda najviše je doprineo dr Sugarbaker iz vašingtonskog Kancer instituta, koji je istražio i dokazao efikasnost primene ovog metoda kod pacijenata sa peritonealnom karcinomom porekla različitih abdominalnih malignoma.²⁶ 1989. godine Beaujard et.al. konstruiše novi HIPEC aparat, a 1994. izvodi prvu prospektivnu nerandomizovanu studiju faze II i rezultate objavljuje 2000. kada prikazuje benefit kod pacijenata lečenih ovom metodom.²⁷ Sugarbaker 1995. godine u potpunosti definiše indikacije i hirurške tehnike citoreduktivne hirurgije (CRS) i peritonektomijske procedure.²⁸ Od tada se citoreduktivna hirurgija i

zagrejana intraperitonealna hirurgija razvijaju u primeni kod različitih malignoma koji zahvataju peritoneum.

1.5. KURATIVNI TRETMAN PERITONEALNE KARCINOZE

Kurativni tretman peritonealne karcinoze porekla kolorektalnog karcinoma sastoji se iz dva komplementarna procesa. Prvi predstavlja lečenje makroskopski prisutne karcinoze i izvodi se uz pomoć citoreduktivne hirurgije (CRS), a drugi proces koji ima za cilj da uništi mikroskopske rezidue bolesti je u ispiranju zagrejanom intraperitonealnom hemioterapijom (Hypertermic intraperitoneal chemotherapy — HIPEC).²⁹

U okviru citoreduktivne hirurgije hirurg mora da poznaje veliki broj intraperitonealnih procedura, jer je nekad potrebno i 10—12 različitih abdominalnih procedura (operacija) uraditi tokom jedne citoreduktivne hirurške intervencije.²⁸ Ovakve vrste hirurških intervencija su dugotrajne i mogu trajati i više od 12 časova. Suština ovih procedura je da se odstrani makroskopski prisutna karcinoza i da eventualna rezidualna bolest bude mikroskopska. Ekstenzivna CRS bez prateće perioperativne zagrejane hemioterapije (HIPEC) može nauditi pacijentu i predstavlja ozbiljnu stručnu grešku. Obimno uklanjanje peritoneuma bez HIPEC-a omogućava da se rezidualne ćelije implantiraju u dublje slojeve abdominalnog zida i male karlice, što uslovljava ozbiljnu infiltrisanost retroperitonealnih struktura i bolju penetraciju malignih ćelija u sistemsku cirkulaciju, koja od jedne relativno lokalizovane bolesti (intraabdominalne) pravi sistemsku diseminaciju.

Radi dobre preoperativne procene o podobnosti pacijenata za ove obimne hirurške zahvate potrebno je kvantifikovati proširenost i veličinu peritonealne diseminacije (karcinomatoze). Postoji nekoliko stejdžing sistema:

- Gilly peritoneal carcinomatosis staging
- Dutch simplified peritoneal carcinomatosis assesment
- Carcinomatosis staging of the Japanese Research Society for Gastric Cancer
- Peritoneal Cancer Index

1.5.1. Gilly peritoneal carcinomatosis staging

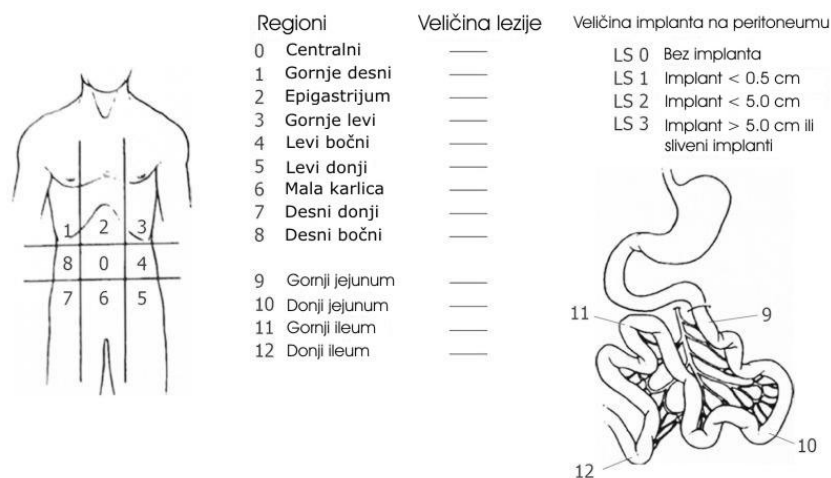
Gilly peritoneal carcinomatosis staging je prvi put opisan 1994. godine i izračunava se iz odnosa veličine malignih implanta i njihove distribucije unutar peritoneuma.³⁰ Opisuje 4 stadijuma peritonealne karcinoze:

- Stadijum 0: nema makroskopske bolesti
- Stadijum 1: maligni implantanti manji od 5mm lokalizovani u jednom delu abdomena
- Stadijum 2: maligni implantanti manji od 5mm difuzno raspoređeni u celom abdomenu
- Stadijum 3: maligni implantanti 5mm — 2cm
- Stadijum 4: maligni implantanti veći od 2cm

Gillyjev stejdžing sistem se u praksi pokazao kao jednostavan način da se predvidi prognoza, a samim tim i način lečenja pacijenata.

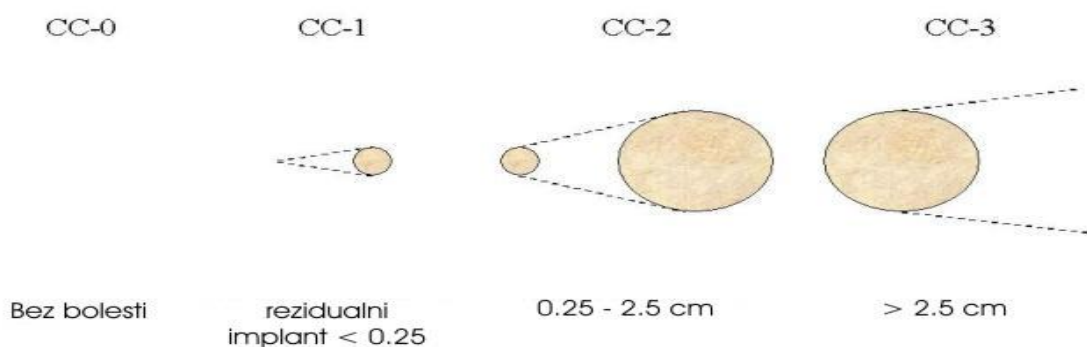
1.5.2. Peritoneal Cancer Index (PCI)

Peritoneal Cancer Index (PCI) je izrađen od strane Sugarbakera i Jacqueta i prikazuje kvantitativni odnos distribucije kancerskih implanata i njihove veličine u abdomenu i maloj karlici. Distribucija u abdomino-pelvičnoj regiji ima značajan uticaj na kompletnost hirurgije.³¹ Prema Sugarbakeru abdomino-pelvična regija podeljena je sa dve uzdužne i dve sagitalne linije u devet regiona (regioni od 0 do 8). Regioni 9 i 10 su gornji i donji deo jejunuma, a regioni 11 i 12 su gornji i donji deo ileuma.



Slika 3. Peritonealni kancer indeks – Sugarbakerova podela

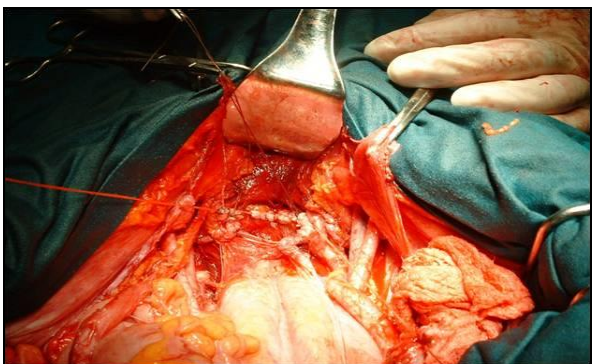
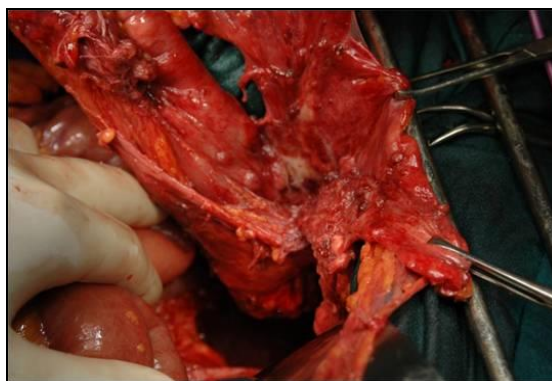
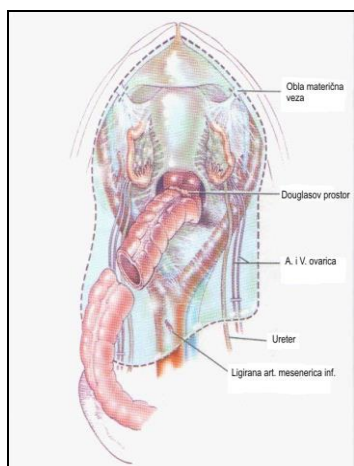
Veličina implantata bodovana je poenima od 0 do 3. Veličina **0** podrazumeva da u određenom regionu nema malignih depozita. Veličina **1** su implantanti do 0,5cm, veličina **2** implantanti od 0,5cm do 5cm i veličina **3** su implantanti preko 5cm. PCI kombinuje veličinu implanata i njihovu distribuciju tako što se svaki region boduje, a zatim se ti bodovi sabere tako da PCI može biti u rasponu od 0 do 39. Pacijenti sa PCI skorom većim od 16 u najvećem broju slučajeva imaju jako lošu prognozu. Kod pacijenata sa PCI > 20 tretman je isključivo palijativni i HIPEC ne treba primenjivati. Kvalitet hirurgije odražava citoreduktivni skor (CC skor) i ukazuje na veličinu preostalih implantata koji nisu mogli biti odstranjeni. CC-0 znači da nema rezidualnih implantata, CC-1 da su rezidualni implantanti manji od 2,5mm, CC-2 implantanti su između 2,5mm i 2,5cm i CC-3 rezidualni implantanti su veći od 2,5cm.



Slika 4. Citoreduktivni skor

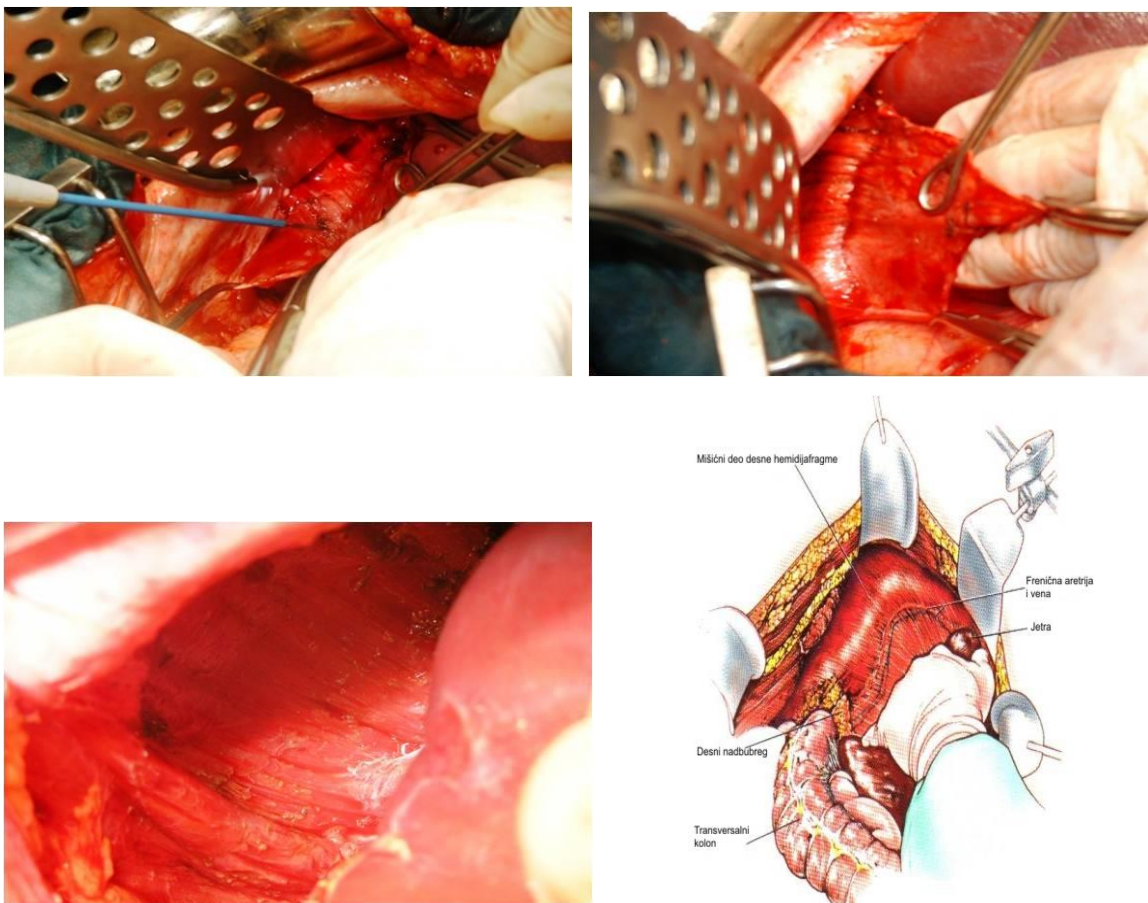
1.6. PRINCIPI CITOREDUKTIVNE HIRURGIJE

Radi uspešnosti lečenja maligniteta peritoneuma potrebno je obimno hirurško znanje. Pacijent je postavljen u litotomijski položaj radi mogućnosti sinhronog izvođenja abdominalnog i perinealnog dela hirurške intervencije. Kod pacijenta se radi incizija od ksifoidnog nastavka do pubisa po središnjoj liniji da bi se omogućila najbolja ekspozicija abdominalne šupljine. Operacija počinje odstranjenjem peritoneuma sa prednjeg trbušnog zida, a zatim se nastavlja kroz parakolične sulkuse. Nakon odstranjenja peritoneuma nastavlja se resekcija peritoneuma u maloj karlici i ispred mokraćne bešike sve do cerviksa kod žena ili vezikula seminales kod muškaraca. U bloku sa peritoneumom male karlice odstranjuje se i deo rektuma, sigme i materice i jajnika ukoliko su zahvaćeni karcinomom.



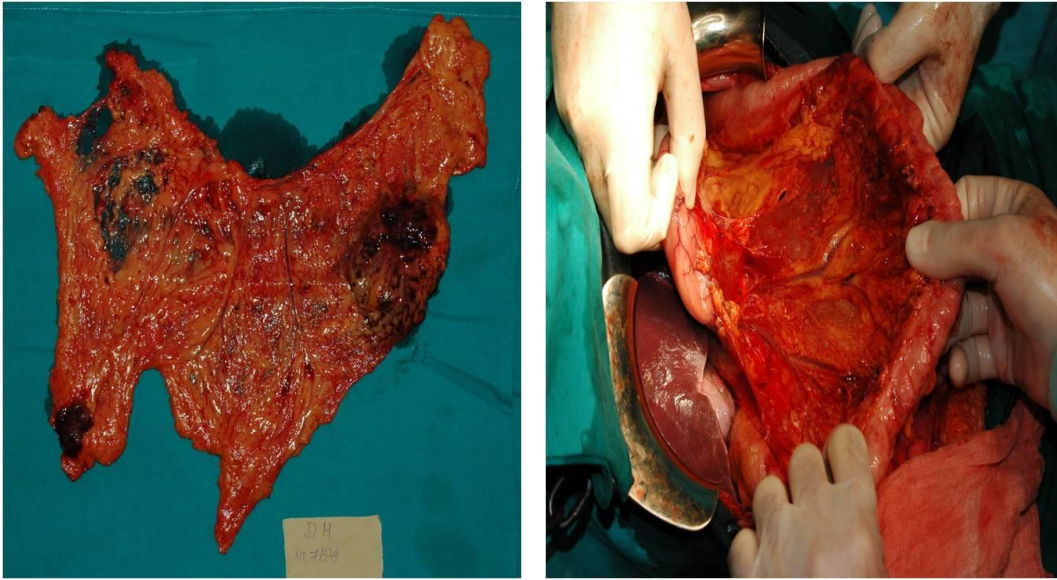
Slika 5. Ekscizija peritoneuma male karlice u bloku sa organima male karlice

Peritonektomija se zatim nastavlja odstranjenjem peritoneuma koji pokriva levu i desnu hemidijafragmu.



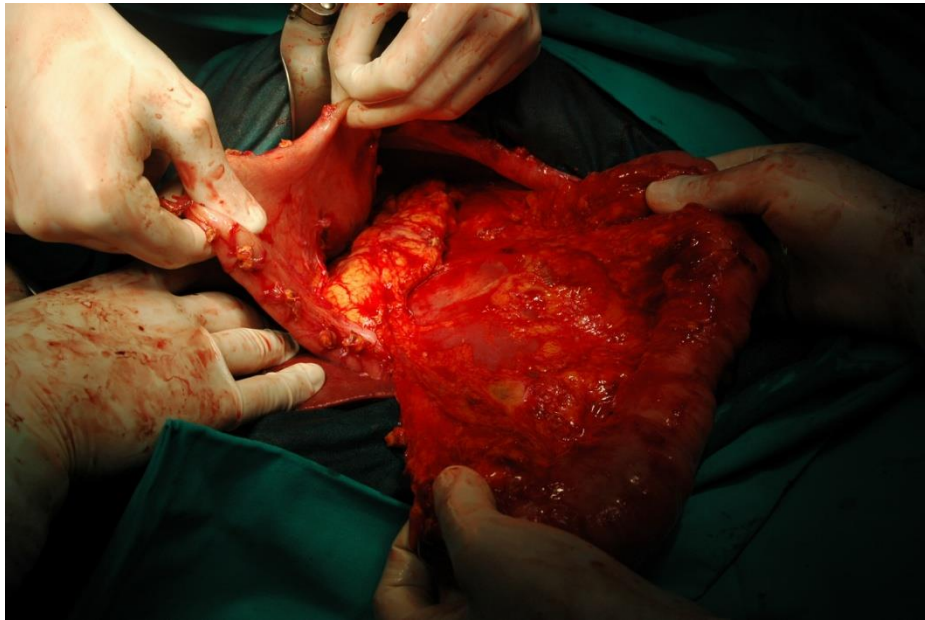
Slika 6. Hirurški princip peritonektomije desne hemidijafragme

Splenična fleksura kolona se otpušta i ulazi se u prostor između peritoneuma i leve hemidijafragme, gde se resekcija mora vršiti elektrokauterom radi hemostaze brojnih malih krvnih sudova koji izlaze iz dijafragme. Nakon toga, prelazi se na omentektomiju i splenektomiju, koji se najčešće uklanjaju u bloku sa peritoneumom leve hemodijafragme.



Slika 7. Omentektomija

Takođe, u istom aktu se odstranjuje i peritoneum koji prekriva pankreas i na taj način se uradi i burzektomija (odstranjenje karcinoze u bursi omentalis).



Slika 8. Burzektomija

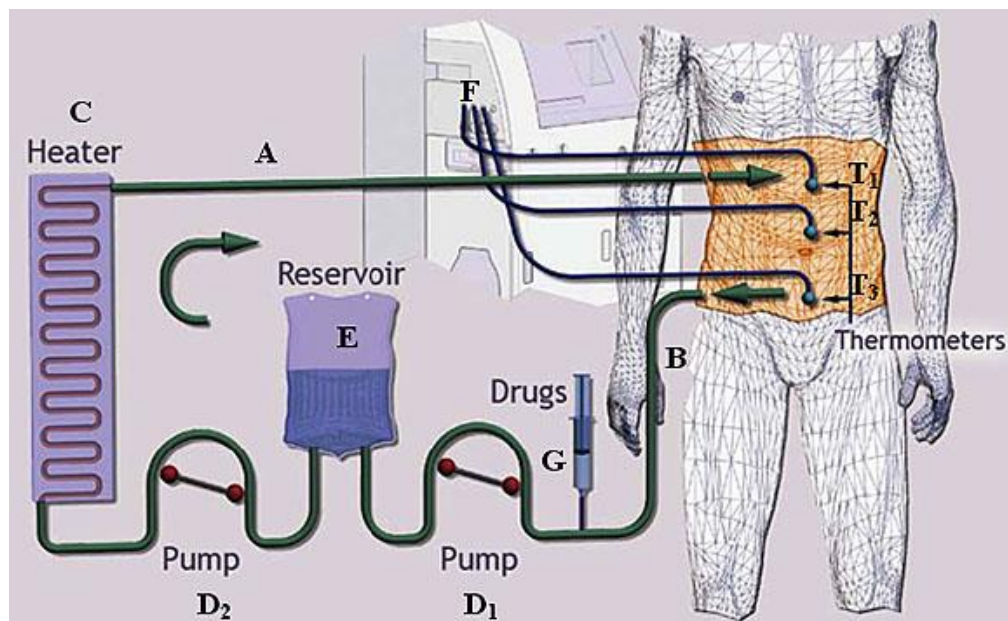
Mora se voditi računa da ne dođe do povrede leve gastične arterije i vene da se ne bi poremetila vaskularizacija želuca.

Operacija se zatim nastavlja odstranjenjem peritoneuma sa desne hemidijafragme i sa površine jetre odstranjivanjem Glisonove kapsule. Prilikom odstranjenja peritoneuma sa desne hemidijafragme poželjno je prezervirati i sačuvati freničnu arteriju i venu. Desna hepatična vena i vena kava se, takođe, nalaze u toj zoni i mora se voditi računa da ne dođe do njihove lezije. Odstranjenje žučne kese se radi u bloku sa odstranjenjem peritoneuma koji pokriva hepatoduodenalni ligament, a takođe se odstranjuje i ceo mali omentum uz poštedu leve gastične arterije i živaca koji se pružaju uz nju da ne bi došlo do poremećaja motiliteta želuca. Najčešće mesto nakupljanja karcinoze je Douglasov špag, tako da se vrlo često radi pelvična peritonektomija koja podrazumeva u bloku odstranjivanje rektosigmoidnog kolona, uterusu, lateralnih peritoneuma male karlice, Douglasovog špaga i peritoneuma koji prekriva mokraćnu bešiku uz resekciju vagine. Sve rekonstruktivne procedure u smislu uspostavljanja kontinuiteta digestivnog ili urinarnog trakta treba raditi nakon završenog HIPEC-a, jer se na taj način prevenira implantacija malignih ćelija u predelu anastomoza. Radi primene HIPEC-a u abdomen se nakon završene hirurgije plasiraju najčešće četiri drena, gde se kroz gornja dva ubacuje zagrejani citostatik, a iz donja dva odstranjuje isti.

Da bi se postigao optimalan sinergizam između citotoksičnosti leka i hipertermije, temperatura u abdomenu mora da bude između 41 i 43°C.³² Da bi se dostigla ta temperatura, perfuzat sa citostatikom mora da bude zagrejan na temperaturu od 43—45°C, a to se postiže korišćenjem posebnih aparatura za hemoperfuziju. Aparat se sastoji od pumpi, termostata i grejača koji održavaju konstantnu temperaturu rastvora citostatika. Koriste se i četiri silikonska katetera, i to dva kroz koje se aplikuje citostatik i dva kroz koje se odstranjuje iz trbušne duplje. Aparati za perfuziju poseduju softver za kontinuirano praćenje protoka volumena perfuzata i temperature i stalno održavaju zadate vrednosti. Preporučeni protok perfuzata kroz peritonealnu šupljinu je 400—800ml/min.

Postoje dve metode aplikacije HIPEC-a:

1. zatvorena metoda
2. otvorena metoda



Slika 9. Zatvoreni sistem za aplikaciju HIPEC-a
(slika preuzeta iz *Surgical Oncology Clinics* – Paul Sugarbaker)

Zatvorena metoda podrazumeva da se kroz drenove nakon završene hirurške intervencije aplikuje HIPEC, a otvorena metoda da se pre zatvaranja trbuha aplikuje HIPEC, a zatim da se “ručno“ organi abdomena kupaju u citostatiku. Obe metode se podjednako primenjuju u svetu.³³

1.7. RAZLOZI PRIMENE HIPERTERMIČNE INTRAPERITONEALNE HEMIOTERAPIJE

Primenu HIPEC-a uslovljava ispunjenost nekoliko kriterijuma definisanih konsenzusom 2004. godine na IV International Workshopu održanom u Madridu. Da bi se primenio HIPEC, mora biti kompletno urađena citoredukcija pre aplikovanja hemioterapije, temperatura citostatika ne sme da prelazi 39°C do 42°C, dužina procesa treba da bude od 60 do 120 minuta.³⁴ Postoje mnoge prednosti aplikovanja leka na ovaj način. Prva je da je aktivna koncentracija citostatika u regionu mnogo veća nego ako bi se davao putem

sistemske cirkulacije. Neželjeni efekti leka su mnogo manji, iako se lek daje u mnogo većim koncentracijama nego u sistemskom davanju. Pod uticajem hipertermije povećava se penetracija leka u tkivo do dubine 3—4mm, dok kod sistemskog davanja leka citostatik penetrira u abdominalnoj duplji svega 1—2 ćelijska reda. Dodatkom hipertermije povećava se i citotoksični efekat samog leka i permeabilnost samog tkiva za lek.³⁵ Klinički i eksperimentalno je dokazano da se maligne ćelije selektivno uništavaju sa hipertermijom od 41°C do 43°C i sa svakim stepenom povećanja raste i stepen uništenja ćelija. Ipak temperature preko 44°C mogu da prouzrokuju nekrozu zida creva, pa je potreban konstantni monitoring temperature tokom HIPEC-a. Više lekova se koristi u intraperitonealnoj hemioterapiji. Najčešće se koriste lekovi koji imaju velike molekule, jer oni omogućavaju da se lek duže zadrži u peritonealnoj duplji.

Dedrick je 1978. dokazao da je peritonealni klirens obrnuto proporcijalan kvadratu molekularne veličine partikula u peritonealnoj duplji.³⁶

Takođe su istraživanja pokazala da koncentracija leka koji se daje kroz peritonealnu duplju ostaje veoma dugo značajno viša u peritonealnoj šupljini nego u plazmi, što i omogućava davanje značajno većih doza leka u intraperitonealnoj primeni.³⁷ Razlog za intraoperativnu primenu citostatika je to što se citostatik aplicira pre pojave priraslica u abdomenu koje bi izolovale maligne ćelije i onemogućile penetraciju leka, kao i to što je pacijent u opštoj anesteziji i samim tim se preveniraju eventualne bolne senzacije koje su posledice hipertermije.

Postoji mnoštvo lekova koji su se koristili u intraperitonealnoj hemioterapiji. Da bi lek našao primenu u HIPEC-u, moraju biti zadovoljene određene karakteristike. Citostatik mora da poseduje velike molekule i da je rastvorljiv u vodi, da ima sporu resorpciju iz peritonealne šupljine. Mora da ima značajan i brz hepatični klirens da bi se minimalizovala sistemska toksičnost i sinergički efekat sa hipertermijom.³⁸ Kao rastvor uz pomoću koga se citostatik distribuira u peritonealnu šupljinu najčešće se koristi izotonični slani rastvor ili rastvor za peritonealnu dijalizu na bazi dekstroze.³⁹

U intraperitonealnoj hemioterapiji do sada je korišćeno mnogo različitih citostatika. Najzastupljeniji su protokoli sa Mytomicinom i Oxaliplatinom.

Oxaliplatina je citostatik koji danas predstavlja osnovu u HIPEC-u za kolorektalni karcinom kod većine timova koji se bave ovom metodom lečenja.

Oxaliplatina je platinski preparat sa diaminocyclohexan platinijumskim (DACH) nosačem liganda koji izaziva citotoksičnost tako što inhibira DNK sintezu i reparaciju DNK lanca.⁴⁰ To je jedini platinijumski analog koji je pokazao dejstvo kod kolorektalnog karcinoma. Pokazano je da je izuzetno aktivan i kod drugih solidnih tumora sa razvijenom rezistencijom na druge platinijumske preparate.⁴¹ Činjenica da neslaganje u reparaciji kompleksa ne prepoznaje DACH je razlog zašto postoji citotoksičnost, koja postoji i kada se razvije rezistencija na cisplatinu i carboplatinu.⁴² Oxaliplatina sinergistički deluje sa drugim citostaticima a posebno sa 5FU.⁴³ Sinergički efekat je takođe prisutan kod pacijenata rezistentnih na 5FU sa HT29/FU ćelijskom linijom.⁴⁴ Platinijumska komponenta oxaliplatine povećava svoje citotoksično dejstvo pod uticajem hipertermije.⁴⁵ Postoji stalno i eksponencijalno povećavanje platinijumske koncentracije tokom peritonealne perfuzije. Polovina doze se apsorbuje u prvih 40 min. procedure. Maksimalna koncentracija (Cmax) je 25 puta veća u peritoneumu nego u plazmi. Koncentracija u tumorskom tkivu tokom HIPEC-a kod maksimalne doze od 460mg/m² je 17,8 puta veća nego u tkivu koje nije u kontaktu sa citostatikom.⁴⁶ Intraperitonealni hipotonični rastvori povećavaju akumulaciju oxaliplatine u ćelijama i povećavaju citotoksičnost.⁴⁷ Toksičnost tokom ovakvog načina administracije leka uprkos njegovoj velikoj količini i koncentraciji nije velika. Pojavljuju se minimalni i kratkotrajni toksični efekti, a najčešći je trombocitopenija.⁴⁸ Pacijenti koji su u okviru citoreduktivne hirurgije imali splenektomiju imaju statistički značajnu leukocitozu, a ne statistički značajniju trombocitozu.⁴⁹ Iako 5FU potencira dejstvo oxaliplatine, oni se ne mogu intraperitonealno davati zajedno zbog pH inkompatibilnosti, tako da se u nekim studijama 5FU daje intravenski 1 sat pre planirane citoreduktivne hirurgije i HIPEC-a sa oxaliplatinom.⁵⁰

1.8. MORBIDITET I MORTALITET NAKON CRS+HIPEC

Radikalna procedura kao što je CRS+HIPEC predstavlja tehnički posebno zahtevnu metodu i nije iznenađujuće što nosi određen procenat mortaliteta i morbiditeta. Različiti autori objavljuju svoje rezultate vezane za ovu problematiku koristeći različite kriterijume, što je onemogućavalo poređenje i multivarijantne analize. Od 2006. na 5th International Workshop on Peritoneals Surfact Malignancy usvojeno je da se komplikacije prate po Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) verziji 3,0.⁵¹ U institucijama koje su vodeće za ovu vrstu tretmana, morbiditet i mortalitet su niski i kreću se za morbiditet u rasponu od 12% do 15% i za mortalitet od 0,9 do 5,8%.⁵² Ovakav procenat komplikacija ne razlikuje se od drugih komplikovanih hirurških procedura. Rešavanje komplikacija kod CRS+HIPEC je kompleksnije jer postoperativne komplikacije mogu biti potencirane komplikacijama vezanim za toksične efekte hemioterapije. Najčešći uzrok perioperativnog mortaliteta je sepsa i multiorgansko otkazivanje kao posledica hirurških komplikacija. Najčešća hirurška komplikacija je curenje anastomoza (0—9%), fistule (0—23%), intestinalne perforacije (0—10%), intraperitonealna sepsa (0—14%), apscesi (0—37%) i ileusi.⁵³ Komplikacije vezane za samo intraperitonealno dejstvo citostatika su znatno manje nego procenat komplikacija koji se javlja kod intravenskog davanja. Najčešće su hematološka toksičnost (0—31%) koja se javlja zbog prolazne supresije koštane srži i renalna insuficijencija koja se javlja 0—7%.¹ Najčešća zajednička komplikacija koju uzrokuju i hirurgija i hemioterapija je duboka venska tromboza i embolija pluća.

1.8.1. Svetski rezultati u preživljavanju nakon CRS+HIPEC

Sistemska hemioterapija je do sada pokazala slabe rezultate u lečenju peritonealne karcinoze kod kolorektalnog karcinoma. Uprkos povećanom respons rate kod novih lekova nije pokazala poboljšanje u preživljavanju.¹ Standardni režimi sistemskom hemioterapijom sa irinotecanom, oxaliplatinom, kao i ciljanom biološkom terapijom nisu uspeli da omoguće preživljavanje ni 24 meseca.⁵⁴ U dve velike multicentrične randomizovane studije koje su uključile više od 500 pacijenata kod kojih je primenjena CRS+HIPEC postignuta je medijana preživljavanja veća od 30 meseci i 5-godišnje preživljavanje veće od 30%.⁵⁴

U Holandskoj randomizovanoj studiji faze III u kojoj je poređeno lečenje pacijenata sa kolorektalnom karcinomom standardnom metodom i lečenje sa CRS+HIPEC prikazan je benefit u preživljavanju pacijenata tretiranih ovom metodom (medijana preživljavanja 22 meseca vs 12,6 meseci) i dvogodišnje preživljavanje od 43% vs 16%.⁵⁵ Studija je dopunjena 2008. godine, nakon 8 godina praćenja, i pokazano je 5-godišnje preživljavanje od 20% za celu grupu CRS+HIPEC i 45% petogodišnjeg preživljavanja za grupu pacijenata koji su u okviru cele grupe imali kompletnu citoredukciju bez resta.⁵⁶

U najvećoj nerandomizovanoj studiji koja je uključila 506 pacijenata iz 28 različitih centara medijana preživljavanja je bila 19,2 meseca sa trogodišnjim preživljavanjem od 39% i petogodišnjim preživljavanjem od 19%. U zavisnosti od diseminovanosti karcinoze 3-godišnje i 5-godišnje preživljavanje kod pacijenata sa limitiranom karcinomom je bilo 50% i 33%, a kod onih sa ekstenzivnom karcinomom 22% i 11%.⁵⁷ Metaanaliza većine objavljenih studija dovodi do zaključka da kombinovana terapija CRS+HIPEC ima statistički značajnu prednost u preživljavanju u odnosu na standardnu metodu lečenja.⁵⁸

Na osnovu svih dosadašnjih iskustava i studija panel eksperata iz 16 zemalja i 46 vodećih onkoloških ustanova koji je održan u okviru godišnjeg sastanka Society of Surgical Oncology 2007. godine postigao je konsenzus da sistemska hemioterapija nije više prva linija tretmana za pacijente sa resektabilnom karcinomom i da su CRS+HIPEC najbolji tretman za ovaj stadijum bolesti.⁵⁹

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Obzirom da do sada nije sprovedena randomizovana studija za ovaj način lečenja bolesnika sa karcinomom porekla kolorektalnog karcinoma, što ima za posledicu da ovaj tretman još uvek nije prihvaćen u punoj meri u svim onkološkim centrima i da je ovu metodu potrebno precizno valorizovati, postavljeni su sledeći ciljevi u ovom istraživanju:

- 1) Utvrđivanje da li citoreduktivna hirurgija i HIPEC poboljšavaju preživljavanje pacijenata sa karcinomom porekla kolorektalnog karcinoma
- 2) Utvrđivanje prognostičkih faktora kod pacijenata lečenih CRS + HIPEC

Ovaj rad zasnovan je na analizi dosadašnje primene citoreduktivne hirurgije i intraperitonealne zagrejane hemioterapije kod pacijenata obolelih od karcinoma kolorektuma sa karcinomom peritoneuma. Svi pacijenti uključeni u ovaj rad operisani su na Klinici za onkološku hirurgiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u periodu od 2005. do 2012. godine.

Baza podataka, korišćena u ovom radu, načinjena je na osnovu individualnih podataka za sve uključene pacijente.

3. PACIJENTI I METODOLOGIJA RADA

U istraživanju se polazi od pretpostavke da je kompletnost citoreduktivne hirurgije i primena zagrejjane intraperitonealne terapije značajna za poboljšanje preživljavanja pacijenata sa karcinomom peritoneuma porekla kolorektalnog karcinoma.

3.1. KARAKTERISTIKE PACIJENATA

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u istraživanje su: pacijenti mlađi od 75 godina sa histopatološkom potvrdom ili CT-om dijagnostikovane peritonealne karcinomatose porekla kolorektalnog karcinoma koji ranije nisu bili tretirani ovom metodom lećenja, a u kondiciji su za obimne hirurške zahvate i potpisali su informisani pristanak pacijenta za učešće u studiji.

Kontrolna grupa pacijenata su: pacijenti koji imaju karcinomu peritoneuma verifikovanu bilo intraoperativno ili skenerom, a nisu tretirani ovom metodom, nego su tretirani samo hemioterapeutskim protokolima za taj stadijum bolesti.

Kriterijumi koji isključuju pacijente iz istraživanja su: trudne žene ili dojilje, pacijenti koji su ranije lećeni ovom metodom, pacijenti sa udaljenim metastazama na plućima, skeletu, CNS, sa neresektabilnom bolešću u jetri, pacijenti sa sekundarnim malignitetima, nestabilna kardiološka oboljenja, akutni infarkt miokarda unutar 6 meseci pre otpočinjanja lećenja ovom metodom, neurološki i mentalni poremećaji.

3.2. KARAKTERISTIKE DIJAGNOSTIČKIH PROCEDURA

Preoperativno dijagnostikovanje:

1. Standardne biohemijske analize i krvna slika
2. Mišljenje interniste o podobnosti za obimni hirurški zahvat

3. Mišljenje anesteziologa o podobnosti za obimni hirurški zahvat
4. Klinički pregled
5. Totalna kolonoskopija ili virtuelna kolonoskopija
6. CT toraksa, abdomena i male karlice
7. Tumor markeri CEA, Ca 19-9
8. Ginekološki pregled kod ženskih pacijenata
9. Cistoskopija u slučaju sumnje na penetraciju tumora u mokraćnu bešiku
10. Potpisivanje informisanog pristanka pacijenta

3.3. KARAKTERISTIKE LEČENJA

Nakon sprovedene dijagnostike pacijent se upućuje Konzilijumu za digestivni trakt gde onkološki hirurg, medikalni onkolog i radioterapeut donose odluku o modalitetu lečenja.

Sa odlukom Konzilijuma pacijent se prima na Kliniku za onkološku hirurgiju, gde se upoznaje sa predviđenim tretmanom i potpisuje Informaciju o lečenju i Pristanak na terapijski modalitet.

Preoperativna priprema sastoji se od korekcije statusa elektrolita, korekcije parametara krvne slike i hemostaze. Kod pacijenta se dan pred operativni zahvat ukida peroralna ishrana, sprovodi infuziona nadoknada elektrolita i ordinira antikoagulantna terapija. Priprema digestivnog trakta obavlja se Fortransom i klizmama, jedna uveče i jedna ujutru preoperativno.

Nakon uvoda u opštu endotrahealnu anesteziju obavezno je obezbediti centralnu vensku liniju plasiranjem centralnog venskog katetera i arterijsku liniju za merenje centralnog arterijskog pritiska, plasira se nazo-gastrična sonda i urinarni kateter. Dubina anestezije prati se BISS-om.

Pacijent se postavlja u litomijski položaj koji omogućava i abdominalni i perinealni pristup. Operativno polje se priprema na standardni način. Nakon medijalne laparotomije vrši se inspekcija abdominalne duplje i definiše se stepen diseminacije karcinoze, veličina

nodula. Na osnovu tih parametara formira se Peritonealni kancer indeks i odlučuje se o daljnjem toku operacije. Citoreduktivna hirurgija se sprovodi prema principima postavljenim od strane dr Sugarbakera.²⁸

Nakon završene CRS sprovodi se HIPEC oxaliplatinom 410 mg/m² zatvorenom metodom u trajanju od 60 min zagrejanom na 41°C. Citostatik se plasira u isotoničnom rastvoru 2000 ml kroz 4 drena uz pomoć RAND Performer aparata za perfuziju.

Postoperativno pacijent se prevodi u intenzivnu negu u kojoj se vrši parenteralna ishrana, regulacija elektrolitnog disbalansa, reguliše i održava funkcionisanje vitalnih parametara.

Pacijent boravi u intenzivnoj nezi do trenutka kada mu više nije potrebna parenteralna ishrana i kada je dovoljno rehabilitovan da mu nije potreban 24-časovni monitoring.

Otpust sa hirurškog odeljenja se vrši nakon konzilijarne odluke o daljnjem tretmanu pacijenta.

3.4. ADJUVANTNA TERAPIJA

Odluka o daljnjem tretmanu donosi se na multidisciplinarnom konzilijumu koji čine hirurg-onkolog, medikalni onkolog, radioterapeut i dijagnostičar. Odluka se donosi na osnovu podataka o obimnosti i radikalnosti hirurškog zahvata, definitivnog histopatološkog nalaza, ranije sprovedene terapije i opšteg stanja pacijenta.

Najčešći adjuvantni terapijski pristup je hemioterapijski, i to po FOLFOX režimu.

3.5. KONTROLE I PRAĆENJE PACIJENATA

Sistem redovnih kontrola se odvija na svaka tri meseca u prvih godinu dana, a zatim na 6 meseci naredne 4 godine. Nakon toga jedanput godišnje ili češće u slučaju pojave simptoma bolesti.

Minimum potrebnih nalaza za kontrolu u prvoj godini je snimak pluća, vrednost tumorskih markera CEA i Ca 19-9, krvna slika i biohemijski rezultati.

Dva puta godišnje u prve dve godine od hirurške intervencije radi se skener abdomena i male karlice, a jednom godišnje kontrolna kolonoskopija.

3.6. PARAMETRI OD ZNAČAJA ZA ISTRAŽIVANJE

Parametri koji su praćeni u ovom istraživanju:

- **zahvaćenost regiona abdomena karcinomom** se definiše prema Peritoneal Cancer Indexu (PCI) koji je definisan od strane Sugarbakera. Postoji ukupno 13 regiona i to: centralni, desni gornji, epigasrijum, levi gornji, levi medijalni, levi donji, pelvični, desni donji, desni lateralni, početni jejunalni, završni jejunalni, početni ilealni i završni ilealni region.
- **veličina nodula karcinoze** je definisana sa tri parametra i to: **0** — nema karcinoze, **1** — nodusi karcinoze $\leq 0,5\text{cm}$, **2** — nodusi karcinoze $>0,5\text{cm}$ a $\leq 5\text{cm}$ i **3** — nodusi $>5\text{cm}$.
- **kompletnost citoredukcije** definiše se prema Sugarbakerovim preporukama: CC0 — znači da nema rezidualne karcinoze (R0), CC1 — rest karcinoza $< 2,5\text{mm}$ (R1), CC2 — rest karcinoza $>2,5\text{mm}$ $<2,5\text{cm}$ (R2) i CC3 — rest karcinoza $>2,5\text{cm}$.
- **vreme pojave karcinoze** se računa kao sinhrono u slučaju da je detektovana tokom operacije primarnog tumora ili metahrono ako se kasnije pojavila.
- **vrsta hirurške intervencije** definiše se prema broju resekovanih regiona peritoneuma i obimu resekcije intraabdominalnih organa.
- **transfuzija homologe krvi** se meri prema količini krvi koju je pacijent primio u mililitrima.
- **transfuzija autologe krvi** odgovara količini primljene krvi sačuvane uz pomoć cell savera.
- **dužina aplikacije HIPEC-a** se meri u minutima od trenutka aplikacije do trenutka odstranjenja citostatika iz abdominalne šupljine.

- **postoperativne komplikacije** su sve one komplikacije koje su nastale kao posledica hirurške intervencije i aplikacije citostatika.

- **vremena od značaja (OS, DFS, DFI, TTP...)**

Svi od navedenih parametara, kao i histopatološki parametri su uz pomoć statističkih metoda analizirani u radu kako bi se ispitala njihova značajnost i utvrdili faktori prognoze za OS, DFI, DFS, TTP... koji određuju slobodni interval i ukupno preživljavanje.

U diskusiji ovog rada, dobijeni rezultati su poređeni sa dostupnim literaturnim podacima o pacijentima koji nisu lečeni CRS+HIPEC, već najčešće sistemskom hemioterapijom i palijativnom hirurgijom ili ostalim modalitetima lečenja.

3.7. STATISTIČKA METODOLOGIJA

Primenjena statistička metodologija:

- Za ispitivanje saglasnosti uzoračkih raspodela sa normalnom raspodelom, korišćeni su grafici: Normal Q-Q Plot i Histogram, kao i testovi: Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk.
- Za opis parametara od značaja a u zavisnosti od njihove prirode, korišćene su mere deskriptivne statistike: frekvencije, procenti, srednja vrednost (prosek), medijana, standardna devijacija (SD) i opseg (raspon).
- Za nivo statističke značajnosti usvojena je vrednost $\alpha=0.05$. U slučaju višestrukog testiranja nad istim setom podataka, korišćena je Bonferroni korekcija α -vrednosti ($\alpha_1=0.05/3=0.0167$).
- Za testiranje značajnosti razlika između ponovljenih merenja parametara od značaja unutar terapijskih grupa korišćen je Wilcoxon signed rank test with continuity correction.
- Za testiranje razlika između terapijskih grupa a u zavisnosti od prirode ispitivanih parametara, korišćeni su: Pearson χ^2 test; Fisher exact test; Kruskal—Wallis test;

Wilcoxon rank sum test with continuity correction, Exact Wilcoxon rank sum test i Asymptotic Wilcoxon rank sum test.

- Za ispitivanje linearne povezanosti parametara od značaja korišćen je Pearson's product-moment correlation koeficijent, Spearman's rank correlation koeficijent a za model njihove veze korišćena je linearna regresija.
- Za prikaz ukupnog preživljavanja, vremena do progresije bolesti, verovatnoće pojave lokorecidiva i verovatnoće do pojave udaljene metastaze korišćena je Kaplan—Meier product-limit metoda, a za njihov opis korišćene su medijane Survival Analysis i odgovarajući 95% intervali poverenja (95%CI). Za testiranje razlika u ukupnom preživljavanju, vremenu do progresije bolesti, verovatnoće pojave lokorecidiva i verovatnoće do pojave udaljene metastaze u odnosu na parametre od značaja, korišćen je Log-rank test.
- Za procenu uticaja faktora od značaja na ukupno preživljavanje i vremena do progresije bolesti, korišćen je Coxov proporcionalni hazardni model. Za ispitivanje statističke značajnosti korišćen je Likelihood ratio test.
- Analiza podataka je rađena u statističkom programu R version 2.15.1 (2012-06-22) — "Roasted Marshmallows" Copyright (C) 2012 The R Foundation for Statistical Computing ISBN 3-900051-07-0.
- Za grafički prikaz podataka korišćen je Microsoft Office Excel 2007.

4. REZULTATI

U ovo istraživanje su uključeni pacijenti koji su u periodu od 2005. do 2012. godine operisani zbog postojanja peritonealne karcinoze porekla kolorektalnog karcinoma i kod kojih je sprovedena citoreduktivna hirurgija (CRS) i intraoperativna i intraperitonealna zagrejana hemioterapija (HIPEC). Svi pacijenti su operisani na Klinici za onkološku hirurgiju IORS-a. Svi operisani pacijenti su činili primarnu grupu pacijenata, a kontrolna grupa je grupa pacijenata iz literature koja nije lečena ovom metodom već samo hemioterapijom ili hemioterapijom i palijativnom hirurgijom.

4.1. KARAKTERISTIKE PACIJENATA, OBOLJENJA I LEČENJA

4.1.1. Opšte karakteristike pacijenata

U analizu je uključen 61 pacijent čija se starosna dob određivala u trenutku izvođenja procedure, kao i njihov inicijalni performans status. Preoperativni simptomi su definisani kao simptomi nakon pojave karcinoze, a pre sprovođenja ovog tretmana.

Tabela 2 – Opšte karakteristike pacijenata

Karakteristika	N (%)
<i>Ukupno bolesnika</i>	61 (100%)
<i>Pol</i>	
Muški	11 (18.03%)
Ženski	50 (81.87%)
<i>Starost u momentu operacije (godine)</i>	
Srednja vrednost (SD)	53.51 (12.67)
Medijana (Opseg)	55 (27—76)
<i>Kategorije starosti u momentu operacije</i>	
≤ 55	31 (50.82%)
>55	30 (49.18%)
<i>Inicijalni PS (performans status)</i>	
ps.0=0	19 (31.15%)
ps.0=1	8 (13.11%)
ps.0=2	3 (4.92%)
bez podataka	31 (50.82%)
<i>Preoperativni simptomi</i>	
preop.simpt=0	23 (37.70%)
preop.simpt=1	30 (49.18%)
bez podataka	8 (13.11%)

Iz tabele 2 se vidi da je većina pacijenata bila ženskog pola. Prosečna starost pacijenata uključenih u istraživanje je oko 53 godine. Od ukupnog broja pacijenata 31% je bilo u performans statusu 0, a 49.18% je imalo neke od preoperativnih simptoma.

4.1.2. Karakteristike primarnog tumora

Od karakteristika primarnog tumora ispitivana je lokalizacija primarnog tumora, mucinozna komponentna primarnog tumora, pozitivnost regionalnih limfnih nodusa kod operacije primarnog tumora, broj ekstirpiranih i broj pozitivnih limfnih čvorova tokom inicijalnog lečenja karcinoma kolorektuma.

Tabela 3 – Karakteristike primarnog tumora

Karakteristike	N (%)
<i>Lokalizacija primarnog tumora</i>	
appendix	5 (8.2%)
colon	56 (91.8%)
<i>Mucinozni primarni tumor</i>	
Ne	48 (78.69%)
Da	13 (21.31%)
<i>Pozitivnost nodusa – primarni tumor</i>	
Ne	14 (22.95%)
Da	10 (16.39%)
bez podataka	37 (60.66%)
<i>Broj ekstirpiranih nodusa – primarni tumor</i>	
Srednja vrednost (SD)	19.75 (19.59)
Medijana (Opseg)	14 (3—66)
<i>Broj pozitivnih nodusa – primarni tumor</i>	
Srednja vrednost (SD)	5.22 (5.65)
Medijana (Opseg)	3 (18—38)

Iz tabele 3 se vidi da je najčešća lokalizacija primarnog tumora u kolonu i to 91.8%. Mucinozna komponentna je bila prisutna u svega 21.3% pacijenata. Prosečan broj ekstirpiranih limfnih nodusa tokom primarne operacije bio je oko 19.7 sa prosečnim brojem od 5 metastatskih limfnih nodusa.

4.1.3. Karakteristike karcinoze

U daljem toku ispitivanja praćeno je vreme pojave karcinoze u odnosu na primarni tumor i veličinu nodusa karcinoze.

Tabela 4 – Opšte karakteristike karcinoze

Karakteristike	N (%)
<i>Sinhrona/metahrona karcinoza</i>	
Sinhrona	27 (44.26%)
Metahrona	28 (45.90%)
bez podataka	6 (9.84%)
<i>Vreme od dijag. do metahrone karcinoze</i>	
Srednja vrednost (SD)	15.41 (12.87)
Medijana (Opseg)	12 (2—48)
<i>Veličina nodula karcinoze</i>	
≤ 0.5 cm	18 (29.51%)
>0.5 i ≤ 5 cm	34 (55.74%)
>5 cm	9 (14.75%)

Iz tabele 4 se vidi da je u našoj grupi pacijenata podjednako bila zastupljena sinhrona i metahrona pojava karcinoze koja se u proseku pojavljivala 15.41 mesec od početka primarnog lećenja kolorektalnog karcinoma, a najčešća veličina nodusa kretala se u opsegu od 0.5 cm do 5 cm sa procentualnom zastupljenošću od 55.74%.

Posebno je ispitivana zahvaćenost regiona abdomena karcinozom kao i prosečna veličina nodusa karcinoze da bi se utvrdilo da li to može predstavljati prognostički faktor u lećenju ove bolesti, što je prikazano u tabeli 5.

Tabela 5 – Zahvaćenost regiona karcinomom

Region	N (%)	Region	N (%)
Centralni		Desni donji	
Ne	30 (49.18%)	Ne	24 (39.34%)
Da	31 (50.82%)	Da	37 (60.66%)
≤ 0.5 cm	0 (0%)	≤ 0.5 cm	2 (3.28%)
>0.5 i ≤ 5 cm	17 (27.87%)	>0.5 i ≤ 5 cm	22 (36.07%)
>5 cm	14 (22.95%)	>5 cm	13 (21.31%)
Bez podataka	0 (0%)	Bez podataka	0 (0%)
Desni gornji		Desni središnji region	
Ne	44 (72.13%)	Ne	43 (70.49%)
Da	17 (27.87%)	Da	18 (29.51%)
≤ 0.5 cm	2 (3.28%)	≤ 0.5 cm	2 (3.28%)
>0.5 i ≤ 5 cm	11 (18.03%)	>0.5 i ≤ 5 cm	12 (19.67%)
>5 cm	4 (6.56%)	>5 cm	4 (6.56%)
Bez podataka	0 (0%)	Bez podataka	0 (0%)
Epigastrijum		Početni jejunum	
Ne	50 (81.97%)	Ne	55 (90.16%)
Da	11 (18.03%)	Da	6 (9.84%)
≤ 0.5 cm	6 (9.84%)	≤ 0.5 cm	1 (1.64%)
>0.5 i ≤ 5 cm	4 (6.56%)	>0.5 i ≤ 5 cm	5 (8.20%)
>5 cm	1 (1.64%)	>5 cm	0 (0%)
Bez podataka	0 (0%)	Bez podataka	0 (0%)
Levi gornji		Završni jejunum	
Ne	43 (70.49%)	Ne	51 (83.61%)
Da	18 (29.51%)	Da	10 (16.39%)
≤ 0.5 cm	4 (6.56%)	≤ 0.5 cm	3 (4.92%)
>0.5 i ≤ 5 cm	8 (13.11%)	>0.5 i ≤ 5 cm	5 (8.20%)
>5 cm	6 (9.84%)	>5 cm	2 (3.28%)
Bez podataka	0 (0%)	Bez podataka	0 (0%)
Levi središnji region		Početni ileum	
Ne	40 (65.57%)	Ne	54 (88.52%)
Da	21 (34.43%)	Da	7 (11.48%)
≤ 0.5 cm	5 (8.20%)	≤ 0.5 cm	1 (1.64%)
>0.5 i ≤ 5 cm	11 (18.03%)	>0.5 i ≤ 5 cm	5 (8.20%)
>5 cm	5 (8.20%)	>5 cm	1 (1.64%)
Bez podataka	0 (0%)	Bez podataka	0 (0%)
Levi donji		Završni ileum	
Ne	26 (43.62%)	Ne	44 (72.13%)
Da	35 (57.38%)	Da	17 (27.87%)
≤ 0.5 cm	3 (4.92%)	≤ 0.5 cm	6 (9.84%)
>0.5 i ≤ 5 cm	19 (31.15%)	>0.5 i ≤ 5 cm	10 (16.39%)
>5 cm	13 (21.31%)	>5 cm	1 (1.64%)
Bez podataka	0 (0%)	Bez podataka	0 (0%)
Mala karlica			
Ne	14 (22.95%)		
Da	47 (77.05%)		
≤ 0.5 cm	2 (3.28%)		
>0.5 i ≤ 5 cm	26 (42.625)		
>5 cm	19 (31.15%)		
Bez podataka	0 (0%)		

Kao jedan od najvažnijih prognostičkih faktora ispitivan je peritonealni kancer indeks (PCI), njegova prosečna veličina, kao i podgrupe u veličini da bi se pronašla značajnost za prognozu.

Tabela 6 – Peritonealni kancer indeks (PCI)

Karakteristike	N (%)
<i>PCI</i>	
Srednja vrednost (SD)	9.77 (6.05)
Medijana (Opseg)	8 (2—27)
<i>PCI – 2 kategorije</i>	
<13	42 (68.85%)
≥13	19 (31.15%)
<i>PCI – 3 kategorije</i>	
1—6	23 (37.70%)
7—12	19 (31.15%)
≥13	19 (31.15%)

Iz tabele 6 se vidi da je prosečna veličina PCI bila 9.77, što ukazuje da je grupa pacijenata koju smo mi lečili bila relativno rano dijagnostikovana, a da je grupa sa peritonealnom karcinomom manjom od 13 činila većinu i iznosila 68.85%.

4.1.4. Karakteristike lečenja

Ispitivanje je takođe sprovedeno u određivanju obima resekcije regiona abdomena zahvaćenih karcinomom, kao i učestalosti resekcija određenih regiona, što je prikazano u tabeli 7.

Tabela 7 – Obim peritonealne resekcije

Karakteristike	N (%)
<i>Obim peritonealne resekcije</i>	
1 regija	25 (40.98%)
2 regije	16 (26.23%)
3 i više regija	20 (32.79%)
<i>Obim peritonealne resekcije 1</i>	
regija 1 (DGK)	41 (67.21%)
ostalo	20 (32.79%)
<i>Obim peritonealne resekcije 2</i>	
regija 2 (DDK)	33 (54.1%)
ostalo	28 (45.9%)
<i>Obim peritonealne resekcije 3</i>	
regija 3 (LGK)	48 (78.69%)
ostalo	13 (21.31%)
<i>Obim peritonealne resekcije 4</i>	
regija 4 (LDK)	42 (68.85%)
ostalo	13 (21.31%)
<i>Obim peritonealne resekcije 5</i>	
regija 5 (mala karlica)	12 (19.67%)
ostalo	49 (80.33%)

DGK - desni gornji kvadrant

DDK - desni donji kvadrant

LGK - levi gornji kvadrant

LDK - levi donji kvadrant

Statistički je, takođe, obrađena učestalost organa koji su najčešće resekovani zbog karcinoze, što se može videti iz tabele 8.

Tabela 8 – Visceralne resekcije

Visceralne resekcije	N (%)	Visceralne resekcije	N (%)
<i>Colon</i>		<i>Jajnici</i>	
Ne	22 (36.07%)	Ne	34 (55.74%)
Da	39 (63.93%)	Da	25 (40.98%)
<i>Tanka creva</i>		<i>Bešika</i>	
Ne	37 (60.66%)	Ne	51 (83.61%)
Da	24 (39.34%)	Da	10 (16.39%)
<i>Želudac</i>		<i>Prostata</i>	
Ne	37 (60.66%)	Ne	60 (98.36%)
Da	24 (39.34%)	Da	1 (1.64%)
<i>Jetra</i>		<i>Dijafragma</i>	
Ne	55 (90.16%)	Ne	47 (77.05%)
Da	2 (3.28%)	Da	14 (22.95%)
<i>Slezina</i>		<i>Omentum</i>	
Ne	48 (78.69%)	Ne	24 (39.34%)
Da	13 (21.31%)	Da	37 (60.66%)
<i>Pankreas</i>		<i>Bursa omentalis</i>	
Ne	59 (96.72%)	Ne	55 (90.16%)
Da	2 (3.28%)	Da	6 (9.84%)
<i>Uterus</i>			
Ne	36 (59.02%)		
Da	25 (40.98%)		

U tabeli 9 prikazan je broj pacijenata koji su primili transfuziju i autotransfuziju, kao i prosečne količine.

Tabela 9 – Transfuzija

Karakteristike	N (%)
<i>Transfuzija</i>	
Ne	1 (1.64%)
Da	60 (98.36%)
<i>Transfuzija – količina (ml)</i>	
Srednja vrednost (SD)	964 (487.33)
Medijana (Opseg)	900 (220—2125)
Bez podataka	18
<i>Autotransfuzija – količina (ml)</i>	
Srednja vrednost (SD)	388.8 (303.02)
Medijana (Opseg)	273.5 (1—1200)
Bez podataka	33

Svi pacijenti su primili tokom operacije i neposredno u postoperativnom toku transfuziju i autotransfuziju krvi koja je skupljena tokom hirurške intervencije. Sva krv koja se davala tokom autotransfuzije bila je prethodno ozračena sa količinom od 50 Gy.

Tokom HIPEC-a primenjivani su Oxaliplatina i Mytomicin. Mytomicin je primenjivan na početku istraživanja kod 8 pacijenata, a zatim su svi ostali pacijenti primali Oxaliplatinu, što je preporuka ostalih istraživača koji se bave ovom metodom.

Tabela 10 – Citostatici korišćeni tokom HIPEC-a

Karakteristike	N (%)
<i>Citostatici</i>	
Oxaliplatina	53 (86.89%)
Mytomicin	8 (13.11%)
<i>Vreme aplikacije (minuti)</i>	
Srednja vrednost (SD)	48.25 (7.47)
Medijana (Opseg)	45 (30—60)
Bez podataka	4
<i>Vreme aplikacije u celoj grupi</i>	
30 minuta	1 (1.64%)
40 minuta	5 (8.20%)
45 minuta	36 (59.02%)
60 minuta	15 (24.59%)
Bez podataka	4 (6.56%)

Nakon hirurške intervencije posebno je praćen rest karcinoze i njegova veličina, što je prikazano u tabeli 11.

Tabela 11 – Rest nakon operacije

Karakteristike	N (%)
<i>Rest</i>	
Bez resta (R0)	57 (93.44%)
<2.5 mm (R1)	2 (3.28%)
>2.5 mm i <2.5 mm (R2)	2 (3.28%)
>2.5 mm	0 (0%)
Bez podataka	0 (0%)

U našoj grupi pacijenata u 93.44% urađena je R0 resekcija, što ukazuje na kvalitet hirurškog lečenja. Nije bilo pacijenata sa R2 resekcijom.

U tabeli 12 prikazan je prosečan boravak u bolnici nakon sprovedene procedure, kao i broj pozitivnih Igl nakon završene operacije zbog karcinoze i broj pozitivnih Igl u celoj grupi ispitanih pacijenata od početka primarnog lečenja.

Tabela 12 – Boravak u bolnici

Karakteristike	N (%)
<i>Boravak u bolnici</i>	
Srednja vrednost (SD)	17.48 (5.27)
Medijana (Opseg)	17 (9—35)
Bez podataka	0
<i>Broj pozitivnih Igl posle operacije karcinoze</i>	
Srednja vrednost (SD)	6.61 (6.87)
Medijana (Opseg)	5 (1—30)
Bez podataka	1
<i>Broj pozitivnih Igl posle operacije u celoj grupi</i>	
Negativan Igl	37 (60.66%)
Pozitivan Igl	23 (37.70%)
Bez podataka	1 (1.64%)

Prosečan boravak u bolnici iznosio je oko 17 dana, a kod većine pacijenata nije bilo pozitivnih limfnih čvorova u odstranjenom preparatu nakon našeg tretmana.

U tabeli 13 prikazane su najčešće postoperativne komplikacije.

Tabela 13 – Postoperativne komplikacije

Karakteristike	N (%)
<i>Postoperativne komplikacije</i>	
Ne	49 (80.33%)
Da	8 (13.11%)
Bez podataka	4 (6.56%)
<i>Vrste postoperativnih komplikacija</i>	
CVI, hemiplegija, afazija	1 (1.37%)
Febrilnost do 38.5 stepeni, malaksalost	1 (1.37%)
Grčevi	1 (1.37%)
Izolovani enterococ i klebsiela iz drena	1 (1.37%)
Muka, bolovi u trbuhu, povraćanje	1 (1.37%)
Peritonitis – hitna – TS i UCN	1 (1.37%)
Popuštanje anastomoze	1 (1.37%)
Sukrvičava sekrecija iz vagine	1 (1.37%)

Kod 80.33% pacijenata nije bilo postoperativnih komplikacija, što ukazuje na kvalitet hirurškog, a posebno anesteziološkog pristupa ovoj komplikovanoj metodi. Kod preostalih 13.11% pacijenata radilo se o manjim komplikacijama koje nisu vodile letalnom ishodu, od kojih su najčešće prikazane u tabeli 13.

Većina pacijenata je primala postoperativnu hemioterapiju, i to najčešće po Folfox režimu. Jedino pacijenti koji nisu prezentovani postoperativnom Konzilijumu našeg instituta ili im to opšte stanje nije dozvoljavalo nisu dobili postoperativnu hemioterapiju.

Tabela 14 – Postoperativna HEM Th

Karakteristike	N (%)
<i>Postoperativna HEM Th</i>	
Ne	11 (18.03%)
Da	41 (67.21%)
Bez podataka	9 (14.75%)
<i>Postoperativna HEM Th – vrsta</i>	
Folfox	33 (54.10%)
Folfiri	1 (1.64%)
5FU	6 (9.84%)
Bez podataka	21 (34.43%)
<i>Postoperativna HEM Th – broj ciklusa</i>	
Srednja vrednost (SD)	5.83 (3.2)
Medijana (Opseg)	6 (2—15)
Bez podataka	32

Kako se iz tabele 14 vidi, kod 54.1% pacijenata primenjena je postoperativna hemioterapija po Folfox režimu.

Tabela 15 – Prikaz postoperativne HEM Th – broj ciklusa u odnosu na postoperativnu HEM Th — vrsta

Karakteristike	N (%)
<i>Folfox</i>	
Srednja vrednost (SD)	6.04 (3.48)
Medijana (Opseg)	6 (2—15)
Bez podataka	31
<i>Folfiri</i>	
Srednja vrednost (SD)	4 (NA)
Medijana (Opseg)	4 (4—4)
Bez podataka	21
<i>5FU</i>	
Srednja vrednost (SD)	6 (0)
Medijana (Opseg)	6 (6—6)
Bez podataka	23

Iz tabele 15 se vidi da je najčešći broj ciklusa bio 6 kod pacijenata koji su primali postoperativno Folfox, a 4 ciklusa kod pacijenata koji su primali Folfiri.

U tabeli 16 prikazan je status pacijenata na kraju ovog istraživanja.

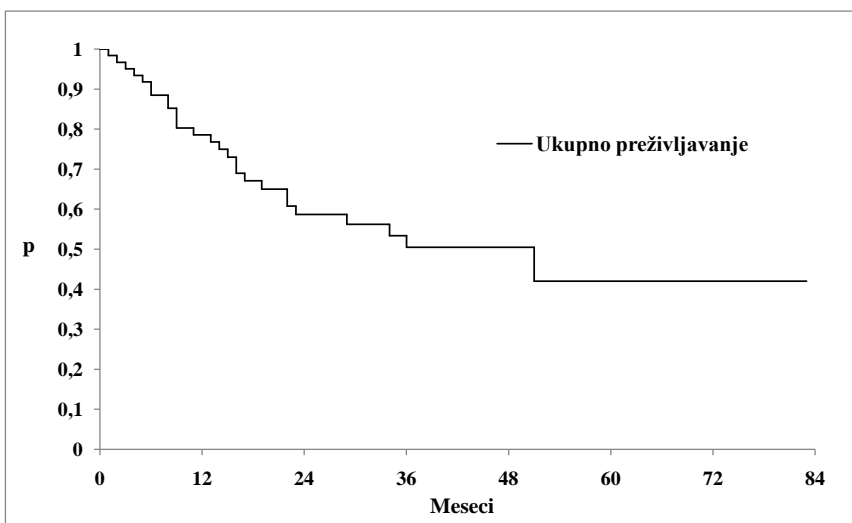
Tabela 16 – Status pacijenata na kraju istraživanja

Ishod	N (%)
Živi u praćenju	34 (55.74%)
Exitusi	27 (44.26%)

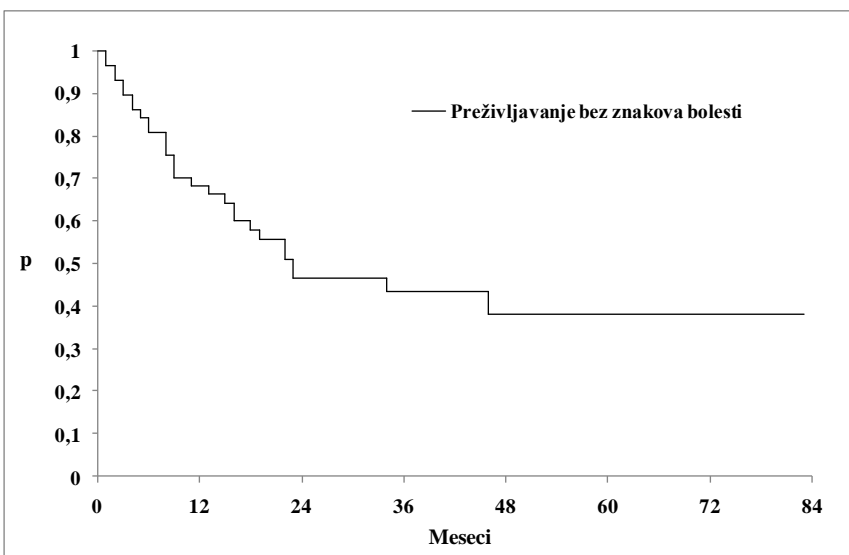
Na kraju ovog istraživanja i dalje je u praćenju 55.74% pacijenata, a letalni ishod je zabeležen kod 44.26% pacijenata.

4.2. UKUPNO PREŽIVLJAVANJE I PREŽIVLJAVANJE BEZ ZNAKOVA BOLESTI KOD PACIJENATA SA CITOREDUKTIVNOM HIRURGIJOM I HIPEC

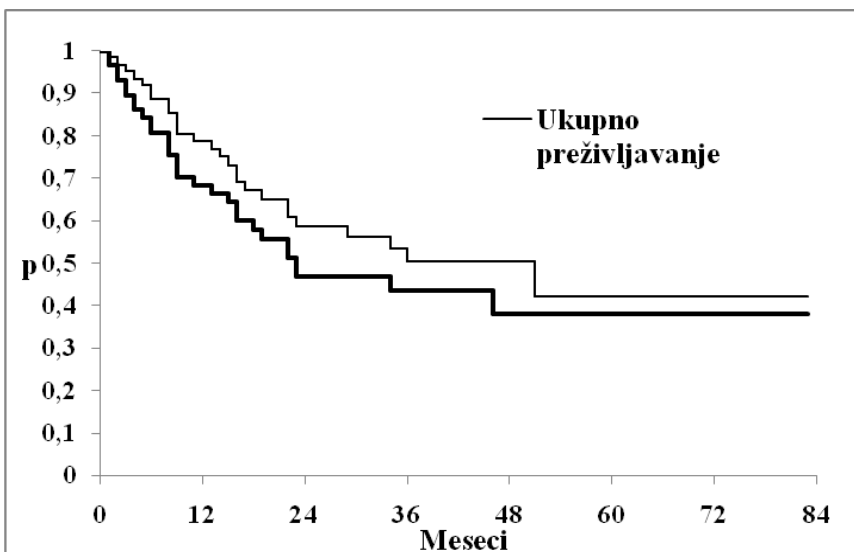
Ukupno preživljavanje (OS) i preživljavanje bez znakova bolesti (DFS) prikazani su (po Kaplan-Meier metodi) na grafikonima 1 i 2.



Grafikon 1. Ukupno preživljavanje (OS)



Grafikon 2. Preživljavanje bez znakova bolesti (DFS)



Grafikon 3. OS i DFS

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) prikazani su u tabeli 17.

Tabela 17 – Medijane OS i DFS (u mesecima)

Vreme	N (%)	Medijana (95%CI)
Ukupno preživljavanje (OS)	61 (100%)	51 (>22)
Preživljavanje bez znakova bolesti (DFS)	57 (93.44%)	23 (>16)

Odgovarajući procenti preživljavanja po godinama prikazani su u tabeli 18.

Tabela 18 – Medijane OS i DFS (u mesecima)

Vreme	OS	DFS
1. godina	78.6%	68.3%
2. godina	58.7%	46.7%
3. godina	50.5%	43.6%
4. godina	50.5%	38.1%
5. godina	50.5%	38.1%
6. godina	50.5%	38.1%

4.3. POVEZANOST KARAKTERISTIKA PACIJENATA, OBOLJENJA I LEČENJA SA UKUPNIM PREŽIVLJAVANJEM I PREŽIVLJAVANJEM BEZ ZNAKOVA BOLESTI

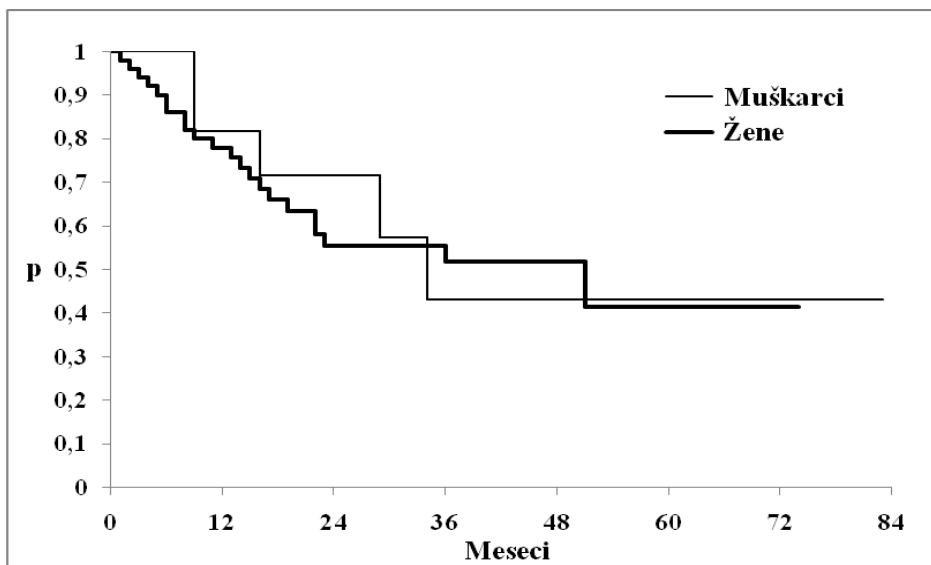
U okviru ovog istraživanja upoređivali smo karakteristike pacijenata, oboljenja i lečenja sa ukupnim preživljavanjem i preživljavanjem bez znakova bolesti.

4.3.1. Povezanost opštih karakteristika pacijenata sa OS i DFS

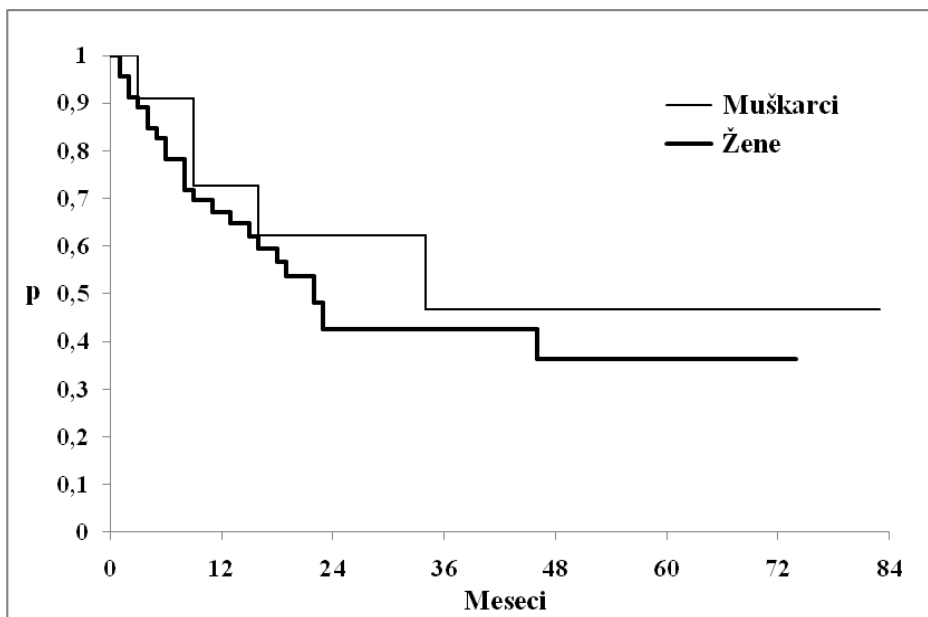
U okviru opštih karakteristika pacijenata ispitivani su pol, starost, inicijalni performans status i preoperativni simptomi i njihov uticaj na OS i DFS. Ukupno istraživanje za OS je sprovedeno nad 61 pacijentom, a DFS nad 57 pacijenata.

4.3.1.1. Pol

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS) i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na pol pacijenata prikazane su respektivno na grafikonima 4 i 5.



Grafikon 4 – Ukupno preživljavanje u odnosu na pol pacijenata



Grafikon 5 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na pol pacijenata

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na pol pacijenata, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 19.

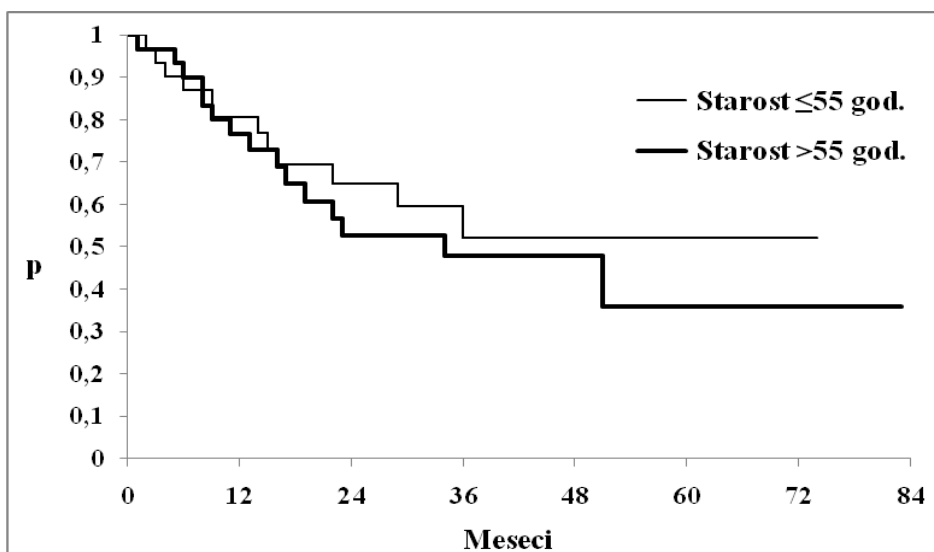
Tabela 19 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na pol pacijenata

Vreme	Pol pacijenta		Log-Rank test
	Muški	Ženski	
<i>OS</i>			
N (%)	11	50	$\chi^2_1=0.053$; p=0.82
Medijana (95%CI)	34 (>16)	51 (>22)	
<i>DFS</i>			
N (%)	11	46	$\chi^2_1=0.475$; p=0.49
Medijana (95%CI)	34 (>16)	22 (>15)	

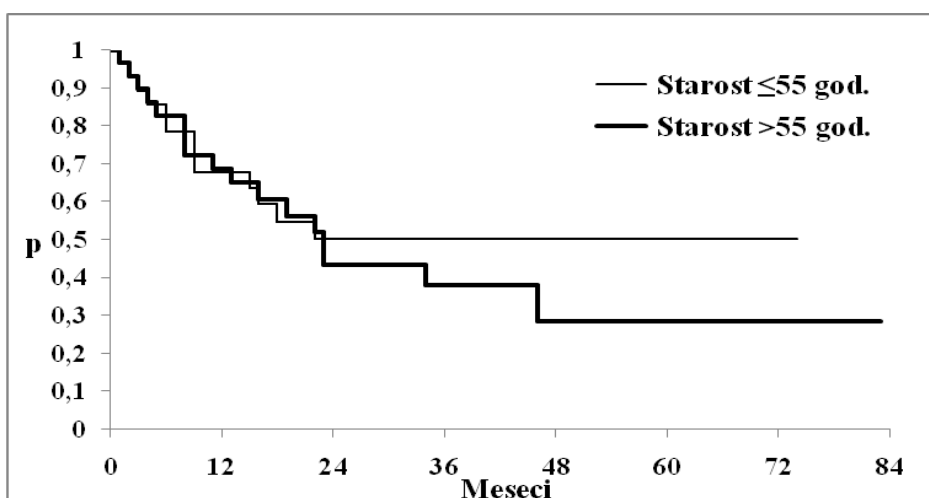
Kao što se vidi iz tabele 19 i grafikona 4 i 5, nema statistički značajne razlike između polova u ukupnom preživljavanju, kao ni u preživljavanju bez znakova bolesti.

4.3.1.2. Starost

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS) i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije starosti pacijenata prikazane su respektivno na grafikonima 6 i 7.



Grafikon 6 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije starosti pacijenata



Grafikon 7 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije starosti pacijenata

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije starosti pacijenata, kao i rezultati odgovarajuće statističke analize, prikazani su u tabeli 20.

Tabela 20 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategorije starosti pacijenata

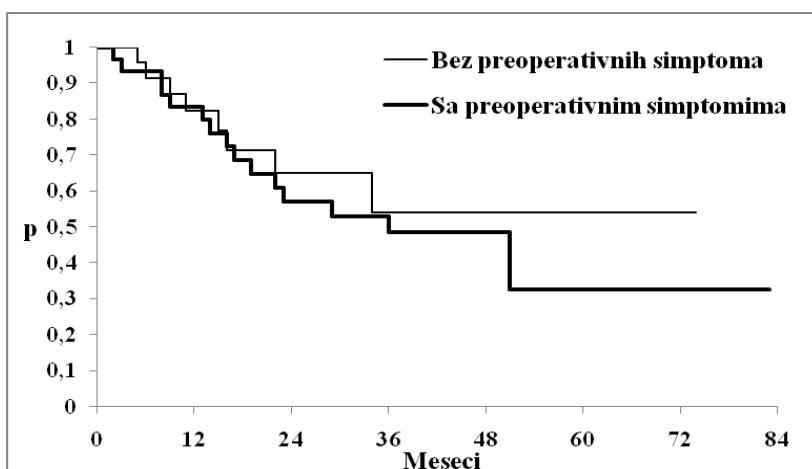
Vreme	Starost — kategorije		Log-Rank test
	≤55 god.	>55 god.	
<i>OS</i>			
N (%)	31	30	$\chi^2_1=0.338$; p=0.56
Medijana (95%CI)	#inf (>22)	34 (>17)	
<i>DFS</i>			
N (%)	28	29	$\chi^2_1=0.396$; p=0.53
Medijana (95%CI)	#inf (>15)	23 (>13)	

#Inf: medijana nije dostignuta

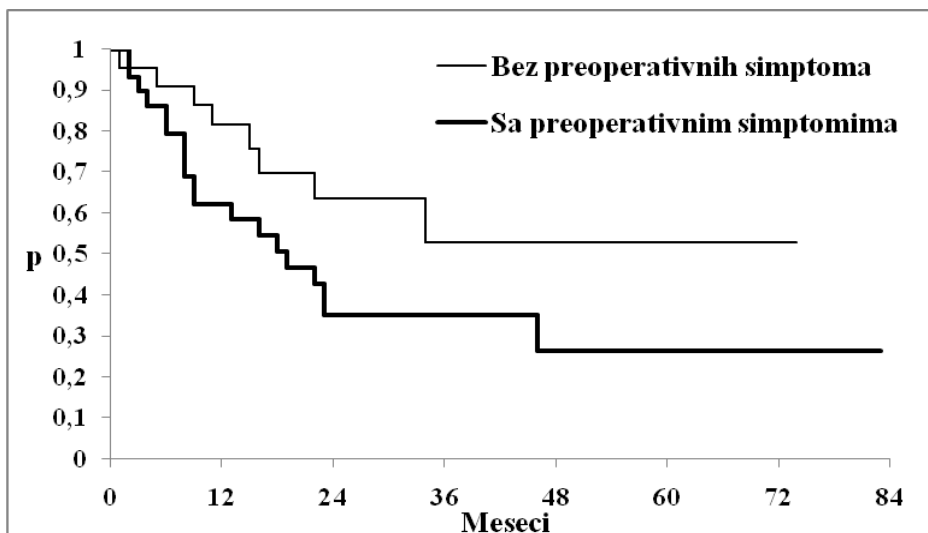
Kao što se vidi iz tabele 20 i grafikona 6 i 7, nema statistički značajne razlike u ukupnom preživljavanju, kao ni u preživljavanju bez znakova bolesti između kategorija starosti.

4.3.1.3. Preoperativni simptomi

Na grafikonima 8 i 9 prikazane su krive kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja i preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na preoperativne simptome.



Grafikon 8 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije preoperativnih simptoma



Grafikon 9 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije preoperativnih simptoma

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na prisustvo preoperativnih simptoma pacijenata, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 21.

Tabela 21 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategorije preoperativnih simptoma

Vreme	Preoperativni simptomi		Log-Rank test
	Bez	Sa	
<i>OS</i>			
N (%)	23	30	$\chi^2_{1}=0.337$; p=0.56
Medijana (95%CI)	#inf (>22)	36 (>19)	
<i>DFS</i>			
N (%)	22	29	$\chi^2_{1}=3.061$; p=0.08
Medijana (95%CI)	#Inf (>22)	19 (>9)	

#Inf: medijana nije dostignuta

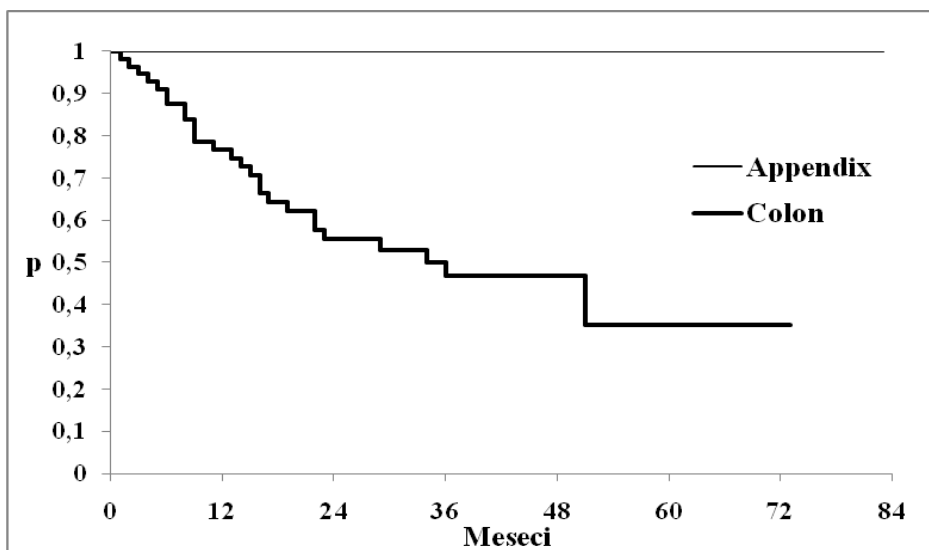
Kao što se vidi iz tabele 21 i grafikona 8 i 9, nema statistički značajne razlike između kategorija sa preoperativnim simptomima i bez njih u ukupnom preživljavanju, kao ni u preživljavanju bez znakova bolesti.

4.3.2. Povezanost karakteristika primarnog tumora sa OS i DFS

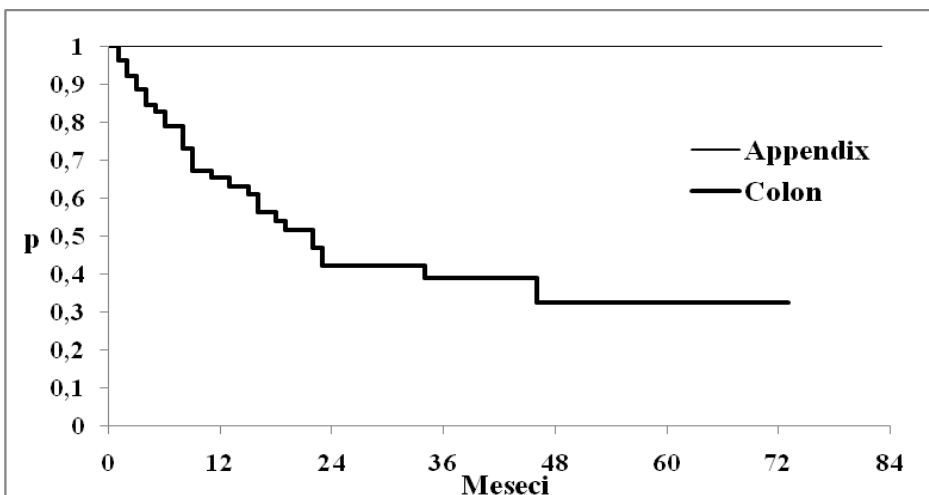
U okviru ispitivanja povezanosti karakteristika primarnog tumora sa OS i DFS, ispitivane su: lokalizacija, histološke karakteristike, zahvaćenost limfnih nodusa, broj pozitivnih limfnih nodusa. Analize za OS i DFS su sprovedene nad pacijentima koji su imali sve potrebne podatke.

4.3.2.1. Lokalizacija primarnog tumora

Na grafikonima 10 i 11 prikazane su krive kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja i preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na lokalizaciju primarnog tumora.



Grafikon 10 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije lokalizacije primarnog tumora



Grafikon 11 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije lokalizacije primarnog tumora

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije lokalizacije primarnog tumora prikazani su u tabeli 22.

Tabela 22 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategorije lokalizacije primarnog tumora

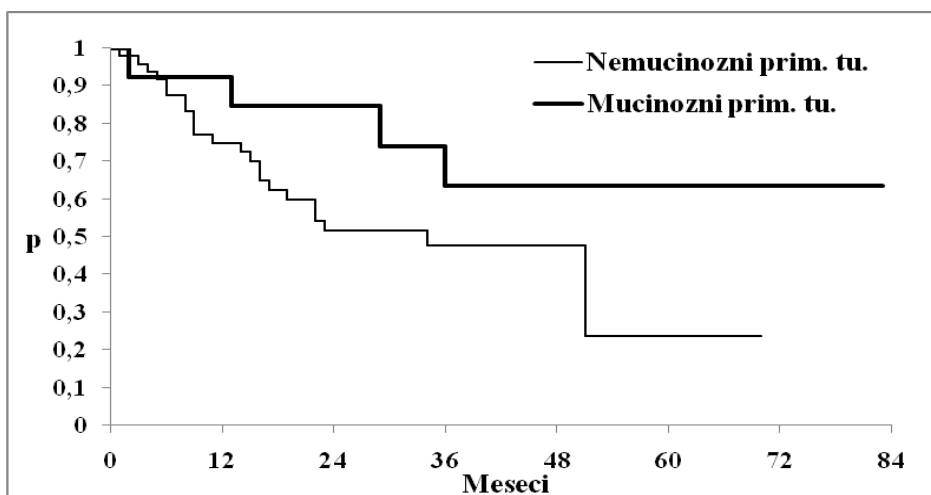
Vreme	Lokalizacija primarnog tumora		Log-Rank test
	Appendix	Colon	
<i>OS</i>			
N (%)	5	56	$\chi^2_1=3.157$; p=0.076
Medijana (95%CI)	#Inf (-)	36 (>22)	
<i>DFS</i>			
N (%)	5	52	$\chi^2_1=3.966$; p=0.046
Medijana (95%CI)	#Inf (-)	22 (>15)	

#Inf: medijana nije dostignuta

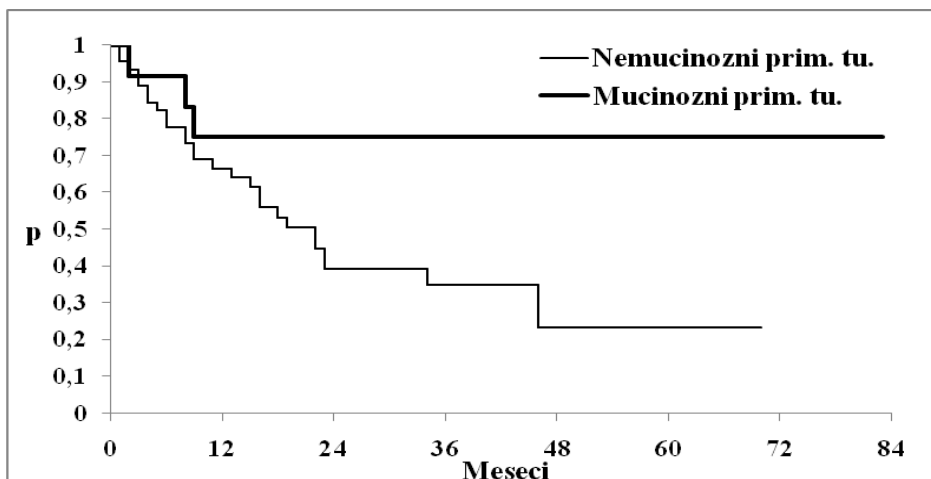
Iz table 22 i grafikona 10 i 11 se vidi da je statistički značajno bolje preživljavanje kod pacijenata sa lokalizacijom primarnog tumora u predelu Appendixa.

4.3.2.2. Mucinozni primarni tumor

Na grafikonima 12 i 13 prikazane su krive kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja i preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na komponentu mucinoznosti primarnog tumora.



Grafikon 12 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije mucinoznog primarnog tumora



Grafikon 13 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije mucinoznog primarnog tumora

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na mucinoznu kategoriju primarnog tumora prikazani su u tabeli 23.

Tabela 23 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategorije mucinoznog primarnog tumora

Vreme	<i>Mucinozni primarni tumor</i>		Log-Rank test
	Nemucinozni	Mucinozni	
<i>OS</i>			
N (%)	48	13	$\chi^2_1=2.135$; p=0.14
Medijana (95%CI)	34 (>17)	#Inf (>36)	
<i>DFS</i>			
N (%)	45	12	$\chi^2_1=4.09$; p=0.043
Medijana (95%CI)	22 (>15)	#Inf (-)	

#Inf: medijana nije dostignuta

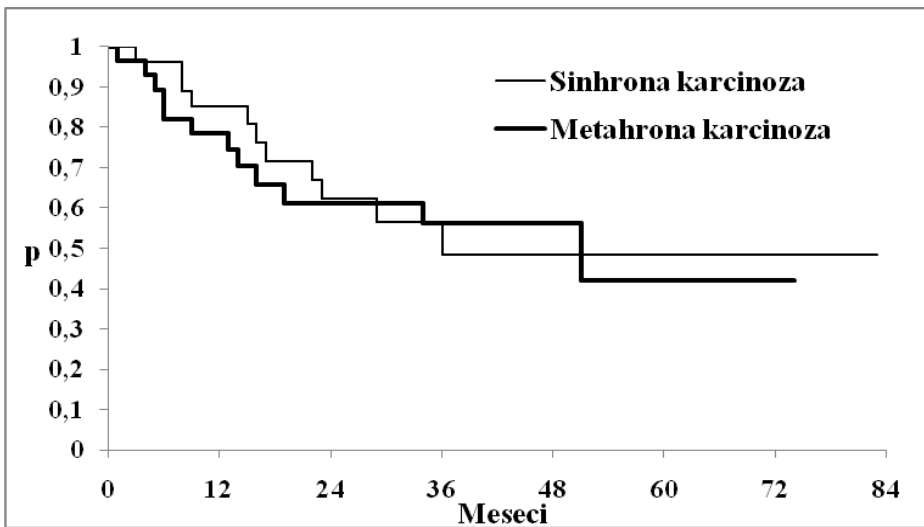
Iz Tabele 23 i garfikona 12 i 13 vidi se da je statistički značajno bolje preživljavanje bez znakova bolesti kod pacijenata sa mucinoznom komponentom primarnog tumora.

4.3.3. Povezanost karakteristika karcinoze sa OS i DFS

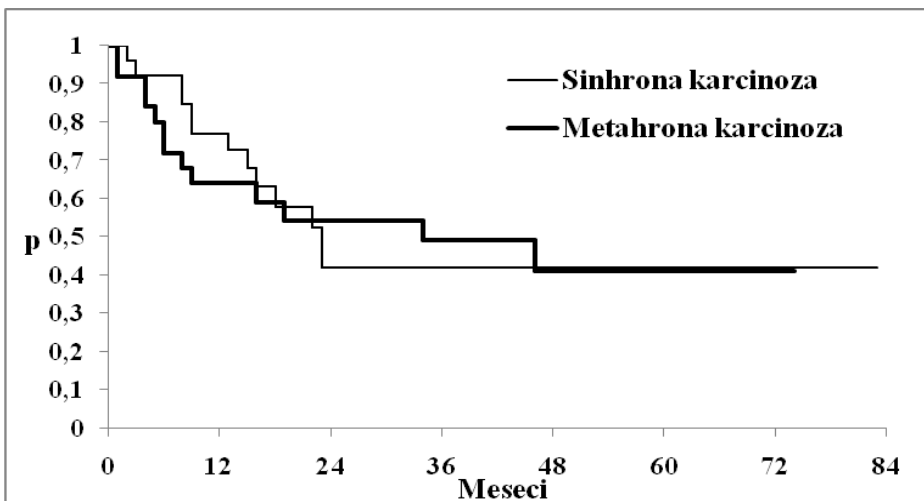
U okviru ispitivanja povezanosti karakteristika karcinoze sa OS i DFS, ispitivane su: vreme pojave karcinoze (sinhrona/metahrona karcinoza), vreme do pojave karcinoze od operacije primarnog tumora, veličina nodusa karcinoze, zahvaćenost regiona abdomena karcinomom, obim peritonealne diseminacije (PCI index), kao i obim peritonealne resekcije. Analize za OS i DFS su sprovedene nad pacijentima koji su imali sve potrebne podatke.

4.3.3.1. Sinhrona/metahrona karcinoza

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata sa sinhronom ili metahronom pojavom karcinoze, prikazane su respektivno na grafikonima 14 i 15.



Grafikon 14 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije sinhrono/metahrone karcinoze



Grafikon 15 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije sinhrono/metahrone karcinoze

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije sinhrono/metahrone karcinoze prikazani su u tabeli 24.

Tabela 24 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategorije sinhrona/metahrone karcinoze

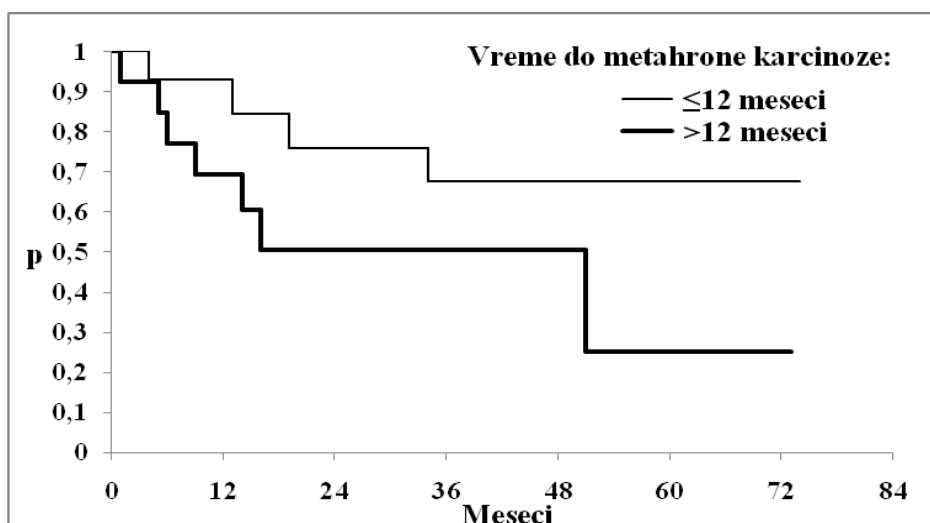
Vreme	Vrsta karcinoze		Log-Rank test
	Sinhrona	Metahrona	
<i>OS</i>			
N (%)	27	28	$\chi^2_1=0.033$; p=0.86
Medijana (95%CI)	36 (>23)	51 (>16)	
<i>DFS</i>			
N (%)	26	25	$\chi^2_1=0.008$; p=0.093
Medijana (95%CI)	23 (>16)	34 (>9)	

#Inf: medijana nije dostignuta

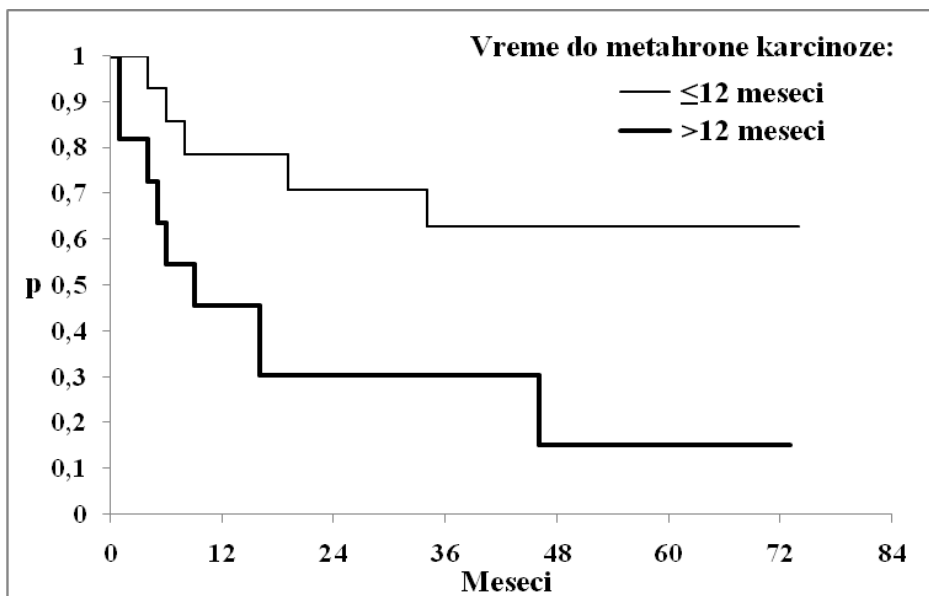
Nema razlike u preživljavanju između grupa pacijenata koji su inicijalno imali karcinozu i onih kod kojih se razvila tokom bolesti.

4.3.3.2. Vreme od primarne dijagnoze do metahrone karcinoze

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na vreme do pojave karcinoze od početka primarnog lečenja, prikazane su respektivno na grafikonima 16 i 17.



Grafikon 16 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije vremena do metahrone karcinoze



Grafikon 17 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije vremena do metahrone karcinoze

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije vremena do pojave karcinoze od početka primarnog lečenja, prikazani su u tabeli 25.

Tabela 25 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategorije vremena do metahrone karcinoze

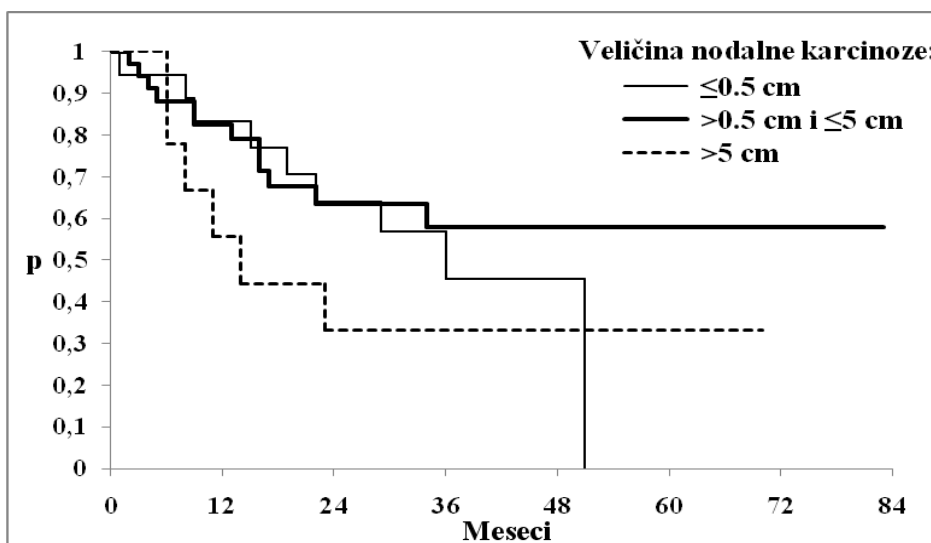
Vreme	Vreme do metahrone karcinoze		Log-Rank test
	≤12 meseci	>12 meseci	
<i>OS</i>			
N (%)	14	13	$\chi^2_{1}=2.222$; p=0.14
Medijana (95%CI)	#Inf (>34)	51 (>9)	
<i>DFS</i>			
N (%)	14	11	$\chi^2_{1}=4.897$; p=0.03
Medijana (95%CI)	#Inf (>34)	9 (>5)	

#Inf: medijana nije dostignuta

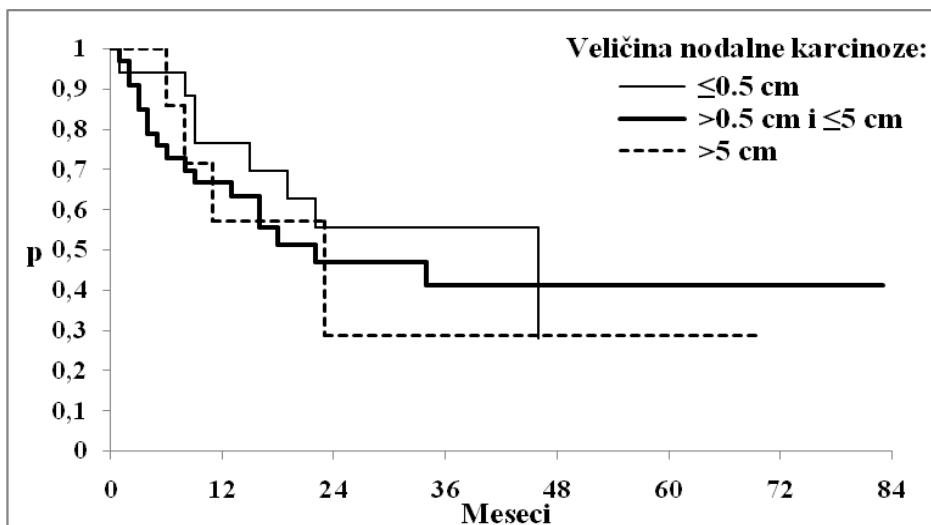
Uvidom u rezultate vidi se da nema statistički značajne razlike u ukupnom preživljavanju bez obzira da li se karcinoza pojavila u prvih 12 meseci od početka primarnog lečenja ili kasnije. Ali postoji značajna statistička razlika u preživljavanju bez bolesti u grupi pacijenata kod kojih se karcinoza pojavila u prvih 12 meseci od početka inicijalnog lečenja.

4.3.3.3. Veličina nodula karcinoze

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na veličinu nodalne karcinoze, prikazane su respektivno na grafikonima 18 i 19.



Grafikon 18 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije veličine nodula karcinoze



Grafikon 19 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije veličine nodula karcinoze

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije veličine nodula karcinoze, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 26.

Tabela 26 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategorije veličine nodula karcinoze

Vreme	Veličina nodalne karcinoze			Log-Rank test
	≤ 0.5 cm	0.5 cm < carc ≤ 5 cm	> 5 cm	
<i>OS</i>				
N	18	34	9	$\chi^2_2=2.204$; p=0.33
Medijana (95%CI)	36 (>22)	#Inf (>22)	14(>8)	
<i>DFS</i>				
N	17	33	7	$\chi^2_2=0.617$; p=0.73
Medijana (95%CI)	46 (>19)	22 (>13)	23(>8)	

#Inf: medijana nije dostignuta

Kao što se vidi iz tabele 26 i grafikona 18 i 19, između kategorija veličine nodalne karcinoze vidi se da nema statistički značajne razlike u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti. Rezultati testiranja razlika u preživljavanju bez znakova bolesti između parova kategorija veličine nodalne karcinoze dati su u tabeli 27.

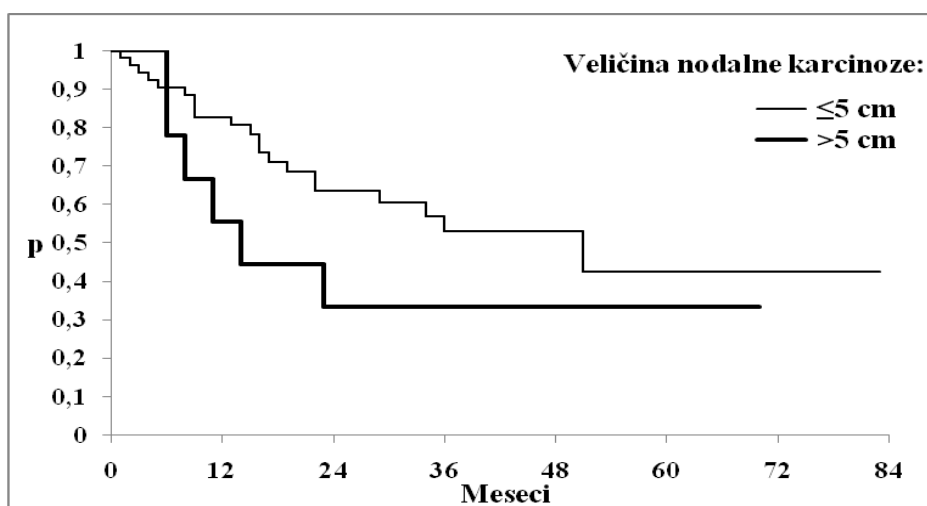
Tabela 27 — Rezultati testiranja razlika u preživljavanju bez znakova bolesti između parova kategorija veličine nodalne karcinoze

Grupe	Log-Rank test; χ^2_2	p [#]
OS		
≤ 0.5 vs 0.5 < carc ≤ 5	0.451	0.5017
≤ 0.5 vs > 5	0.627	0.4285
0.5 < carc ≤ 5 vs > 5	2.238	0.1346
DFS		
≤ 0.5 vs 0.5 < carc ≤ 5	0.414	0.5200
≤ 0.5 vs > 5	0.410	0.5219
0.5 < carc ≤ 5 vs > 5	0.067	0.7962

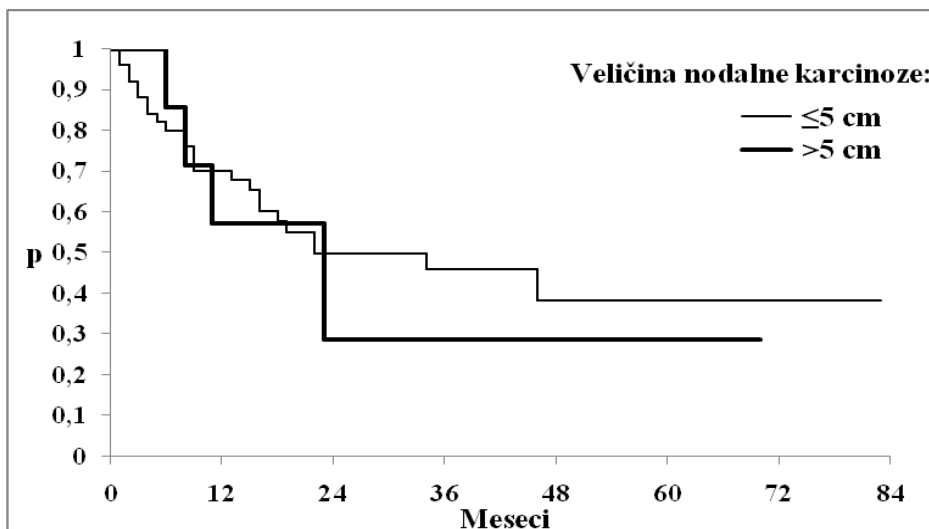
[#] značajnost p-vrednosti se određuje u odnosu na Bonferroni korekciju ($\alpha_1=0.05/3=0.0167$)

Iz tabele 27 se vidi da nema statistički značajne razlike u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti u testiranju između parova.

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS), u odnosu na kategorije pacijenata sa nodulima karcinoze manje ili veće od 5cm prikazane su na grafikonima 20 i 21.



Grafikon 20 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije veličine nodula karcinoze



Grafikon 21 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije veličine nodula karcinoze

Tabela 28 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategorije veličine nodula karcinoze

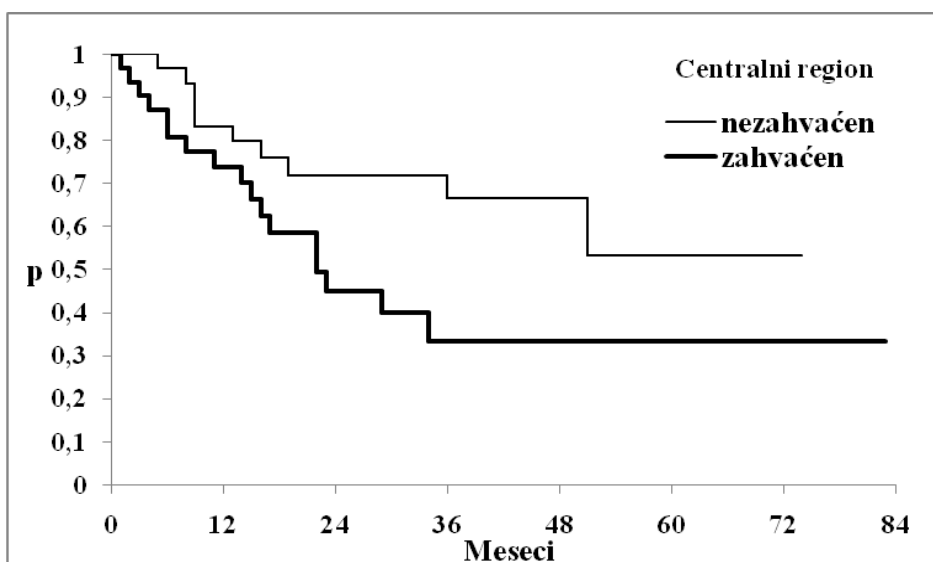
Vreme	Veličina nodalne karcinoze		Log-Rank test
	≤5 cm	>5 cm	
<i>OS</i>			
N (%)	9	52	$\chi^2_1=1.836$; p=0.18
Medijana (95%CI)	14 (>8)	51 (>29)	
<i>DFS</i>			
N (%)	7	50	$\chi^2_1=0.18$; p=0.67
Medijana (95%CI)	23 (>8)	22 (>16)	

Iz tabele 28 i grafikona 20 i 21 se vidi da veličine nodula karcinoze nemaju statistički značajan uticaj na preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti.

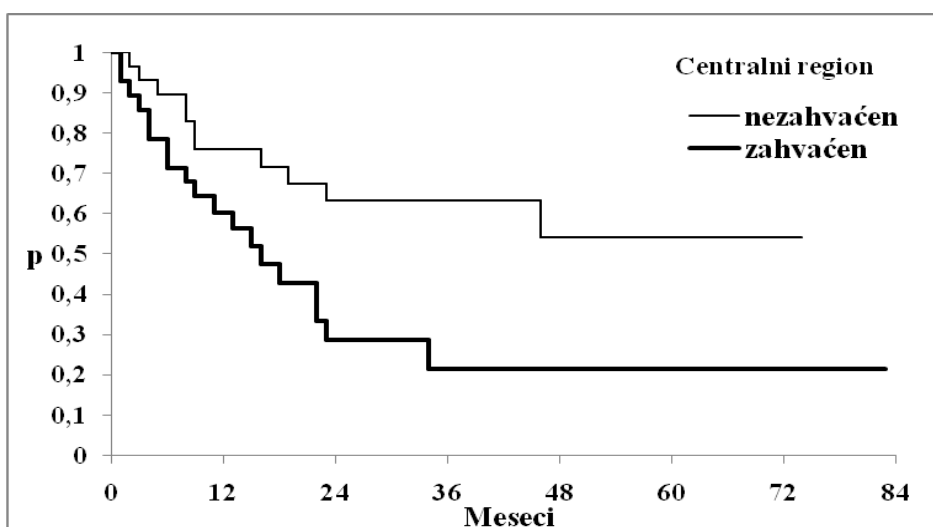
4.3.3.4. Karcinoza – zahvaćenost regiona

Region 1 (centralni region)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanju (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS), u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost centralnog regiona, prikazane su respektivno na grafikonima 22 i 23.



Grafikon 22 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije centralnog regiona



Grafikon 23 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije centralnog regiona

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije zahvaćenosti ili nezahvaćenosti centralnog regiona, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 29.

Tabela 29 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategorije centralnog regiona

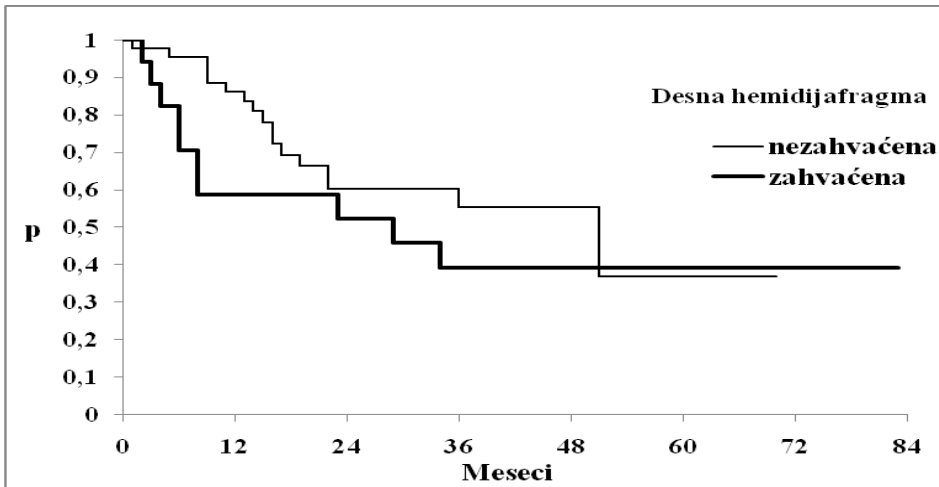
Vreme	Centralni region		Log-Rank test
	Nezahvaćen	Zahvaćen	
<i>OS</i>			
N (%)	30	31	$\chi^2_{1}=4.441$; p=0.04
Medijana (95%CI)	#Inf (>51)	22 (>16)	
<i>DFS</i>			
N (%)	29	28	$\chi^2_{1}=6.498$; p=0.01
Medijana (95%CI)	#Inf (>23)	16 (>9)	

#Inf: medijana nije dostignuta

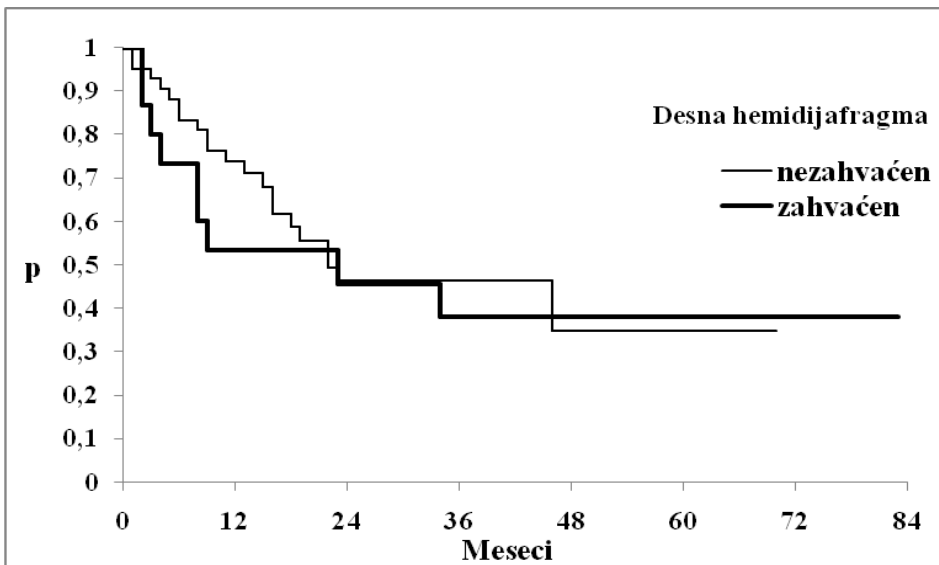
Kao što se iz tabele 29 vidi, postoji značajno bolja statistička razlika u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između grupa bolesnika koji imaju nezahvaćen i bolesnika koji imaju zahvaćen centralni region.

Region 2 (desna hemidijafragma)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost desne hemidijafragme, prikazane su respektivno na grafikonima 24 i 25.



Grafikon 24 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije desne hemidijafragme



Grafikon 25 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije desne hemidijafragme

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije desne hemidijafragme, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 30.

Tabela 30 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategorije desne hemidijafragme

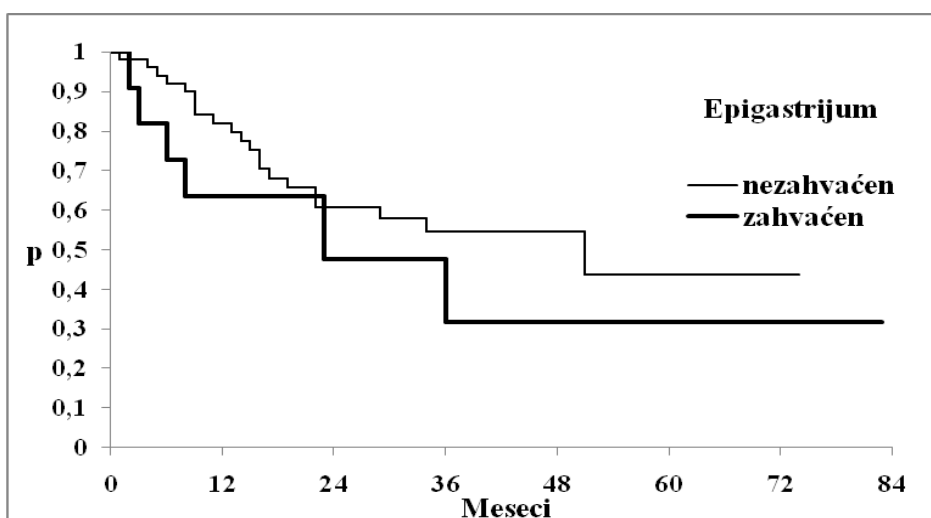
Vreme	Desna hemidijafragma		Log-Rank test
	Nezahvaćen	Zahvaćen	
<i>OS</i>			
N (%)	44	17	$\chi^2_1=1.386$; p=0.24
Medijana (95%CI)	51 (>22)	29 (>8)	
<i>DFS</i>			
N (%)	42	15	$\chi^2_1=0.224$; p=0.64
Medijana (95%CI)	22 (>16)	23 (>8)	

#Inf: medijana nije dostignuta

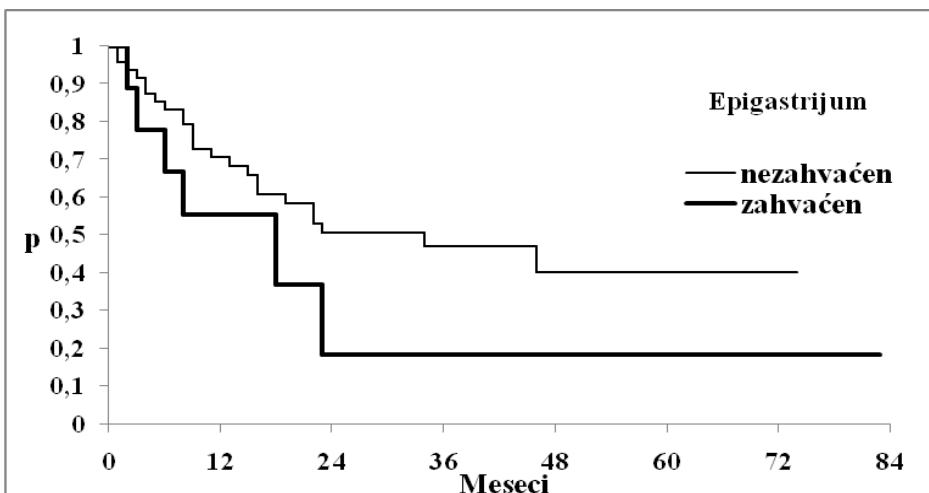
Iz tabele 30 se vidi da nema razlike u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između grupa pacijenata sa zahvaćenom, odnosno nezahvaćenom desnom hemidijafragmom.

Region 3 (epigastrijum)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost predela epigastrijuma, prikazane su respektivno na grafikonima 26 i 27.



Grafikon 26 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije epigastrijuma



Grafikon 27 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije epigastrijuma

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije zahvaćenosti epigastrijuma, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 31.

Tabela 31 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategorije epigastrijuma

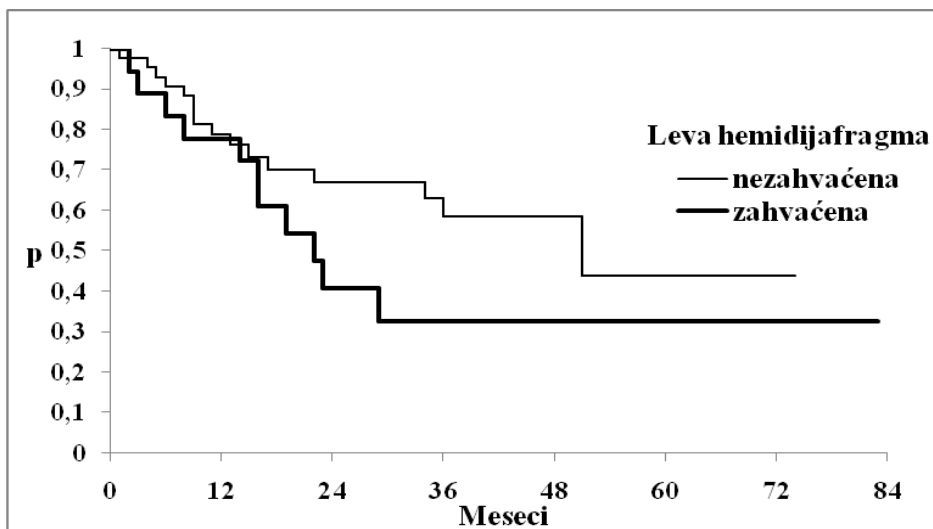
Vreme	Epigastrijum		Log-Rank test
	Nezahvaćen	Zahvaćen	
<i>OS</i>			
N (%)	50	11	$\chi^2_{1}=1.265$; p=0.26
Medijana (95%CI)	51 (>22)	23 (>8)	
<i>DFS</i>			
N (%)	48	9	$\chi^2_{1}=1.548$; p=0.21
Medijana (95%CI)	34 (>16)	18 (>6)	

#Inf: medijana nije dostignuta

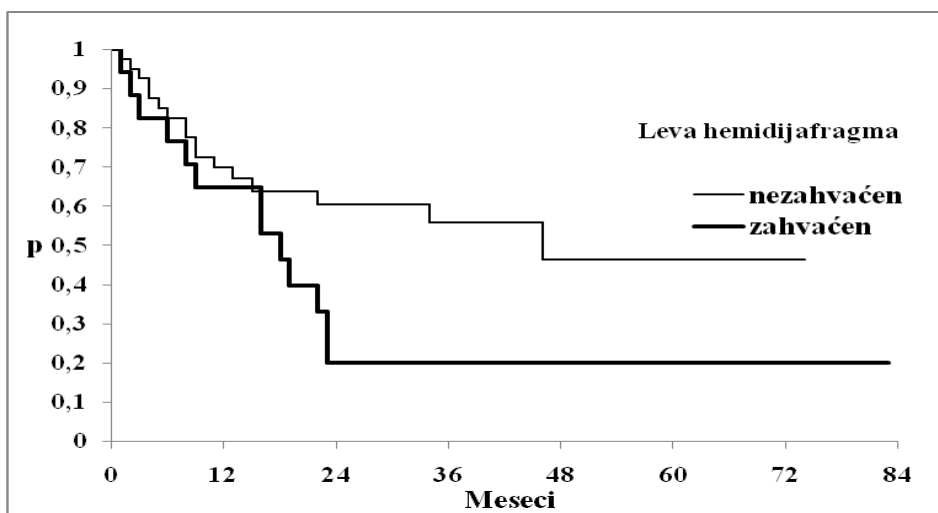
Iz tabele 31 se vidi da nema razlike u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između grupa pacijenata sa zahvaćenim, odnosno nezahvaćenim predelom epigastrijuma.

Region 4 (leva hemidijafragma)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost predela leve hemidijafragme, prikazane su respektivno na grafikonima 28 i 29.



Grafikon 28 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju leve hemidijafragme



Grafikon 29 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju leve hemidijafragme

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju leve hemidijafragme, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 32.

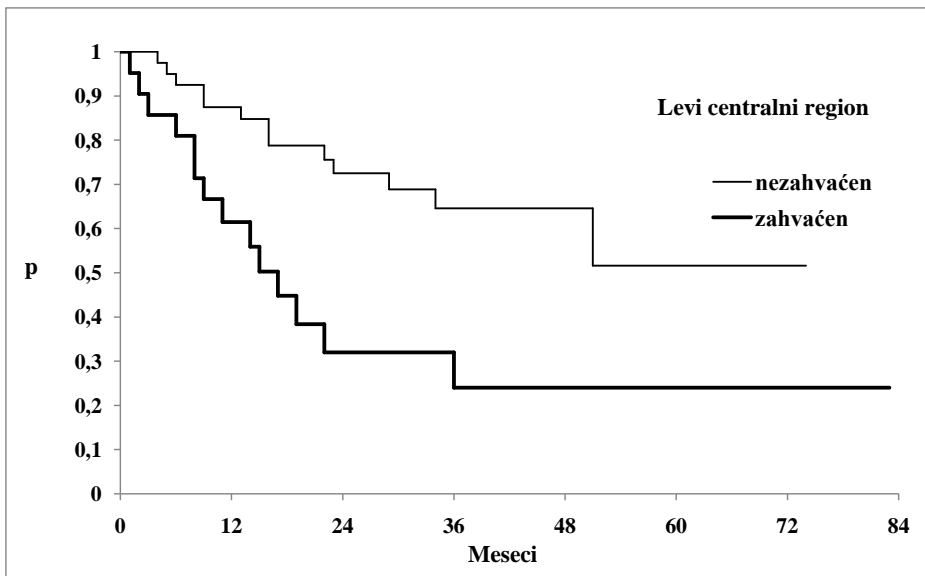
Tabela 32 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju leve hemidijafragme

Vreme	Leva hemidijafragma		Log-Rank test
	Nezahvaćen	Zahvaćen	
<i>OS</i>			
N (%)	43	18	$\chi^2_{1}=2.026$; p=0.15
Medijana (95%CI)	51 (>34)	34 (>16)	
<i>DFS</i>			
N (%)	40	17	$\chi^2_{1}=3.628$; p=0.06
Medijana (95%CI)	44 (>22)	18 (>9)	

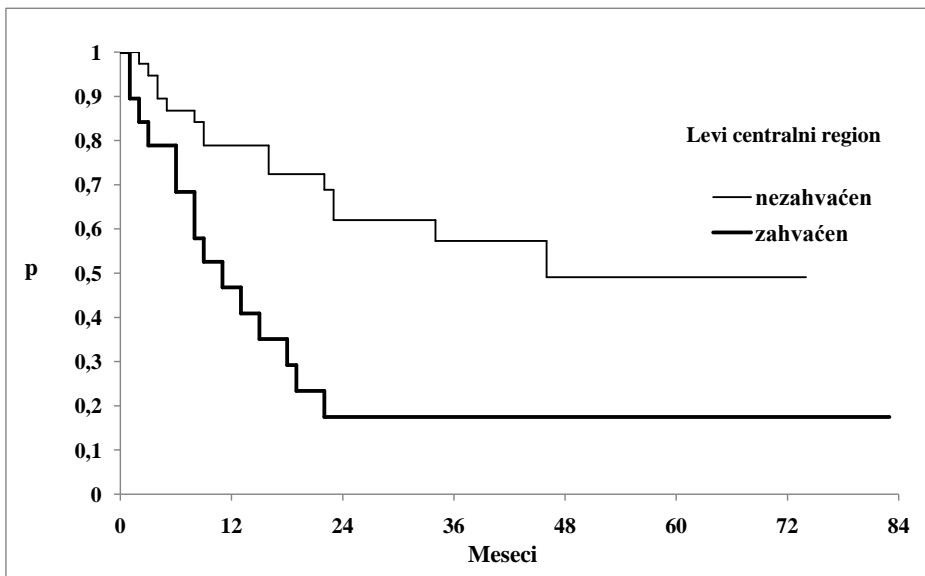
Iz tabele 32 se vidi da nema razlike u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između grupa pacijenata sa zahvaćenim, odnosno nezahvaćenim predelom leve hemidijafragme.

Region 5 (levi centralni region)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost predela levog centralnog regiona, prikazane su respektivno na grafikonima 30 i 31.



Grafikon 30 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju levog centralnog regiona



Grafikon 31 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju levog centralnog regiona

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju levog centralnog regiona, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 33.

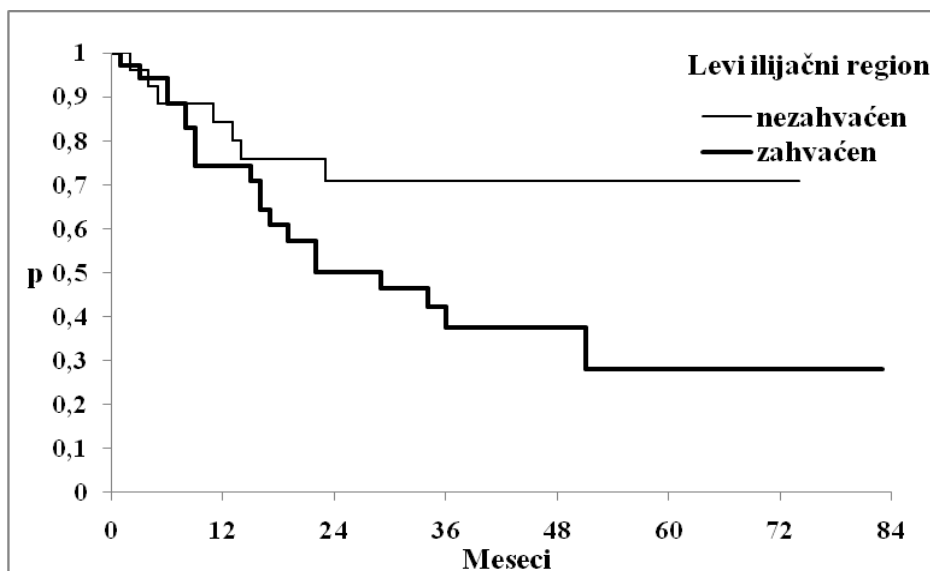
Tabela 33 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju levog centralnog regiona

Vreme	Levi centralni region		Log-Rank test
	Nezahvaćen	Zahvaćen	
<i>OS</i>			
N (%)	40	21	$\chi^2_1=9.352$; p=0.0022
Medijana (95%CI)	#Inf (>34)	17 (>9)	
<i>DFS</i>			
N (%)	38	19	$\chi^2_1=0.475$; p=0.49
Medijana (95%CI)	46 (>23)	11 (8—22)	

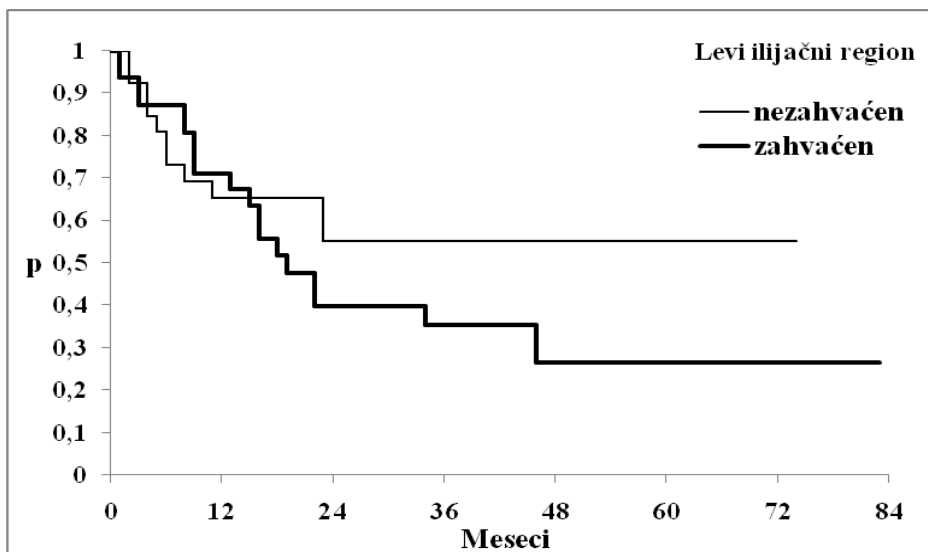
Iz tabele 33 se vidi da postoji statistički značajno bolje preživljavanje kod pacijenata koji nemaju zahvaćen levi centralni region u odnosu na pacijente koji imaju zahvaćen levi centralni region.

Region 6 (levi ilijačni region)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost predela levog ilijačnog regiona, prikazane su respektivno na grafikonima 32 i 33.



Grafikon 32 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju levog ilijačnog regiona



Grafikon 33 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju levog ilijačnog regiona

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju levog ilijačnog regiona, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 34.

Tabela 34 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju levog ilijačnog regiona

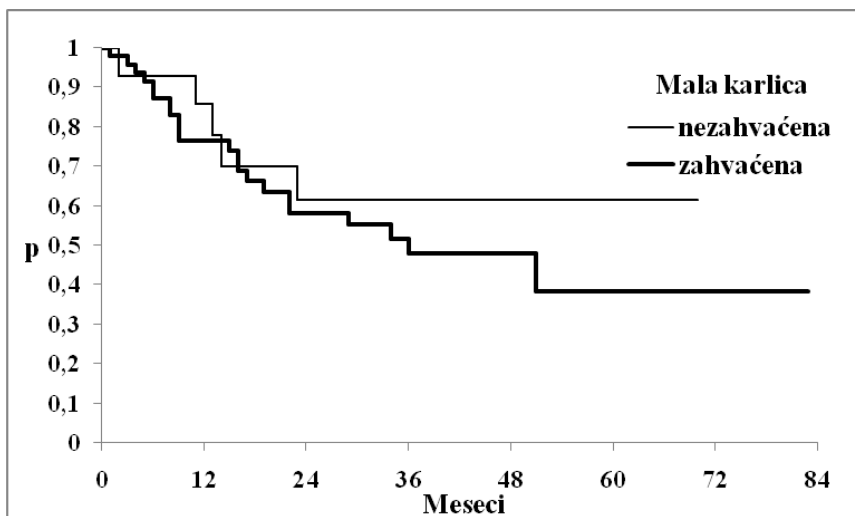
Vreme	Levi ilijačni region		Log-Rank test
	Nezahvaćen	Zahvaćen	
<i>OS</i>			
N (%)	26	35	$\chi^2_1=3.694$; p=0.05
Medijana (95%CI)	#Inf (-)	29 (>16)	
<i>DFS</i>			
N (%)	26	31	$\chi^2_1=1.125$; p=0.29
Medijana (95%CI)	#Inf (>11)	19 (>15)	

#Inf: medijana nije dostignuta

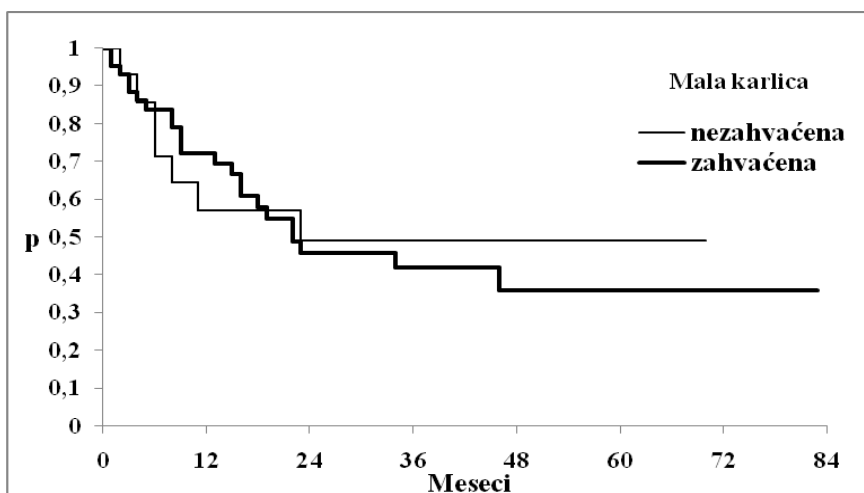
Iz tabele 34 se vidi da je ukupno preživljavanje u odnosu na zahvaćenost levog ilijačnog regiona na granici statističke značajnosti.

Region 7 (mala karlica)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost predela male karlice, prikazane su respektivno na grafikonima 34 i 35.



Grafikon 34 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju male karlice



Grafikon 35 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju male karlice

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju male karlice, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 35.

Tabela 35 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategoriju male karlice

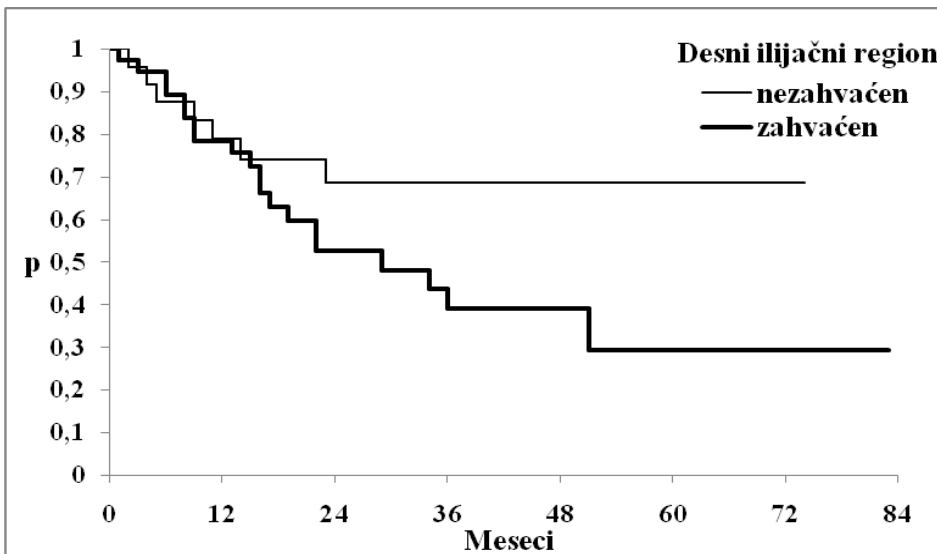
Vreme	Mala karlica		Log-Rank test
	Nezahvaćen	Zahvaćen	
<i>OS</i>			
N (%)	14	47	$\chi^2_1=0.341$; p=0.56
Medijana (95%CI)	#Inf (>14)	36 (>22)	
<i>DFS</i>			
N (%)	14	43	$\chi^2_1=0.007$; p=0.93
Medijana (95%CI)	23 (>8)	22 (>16)	

#Inf: medijana nije dostignuta

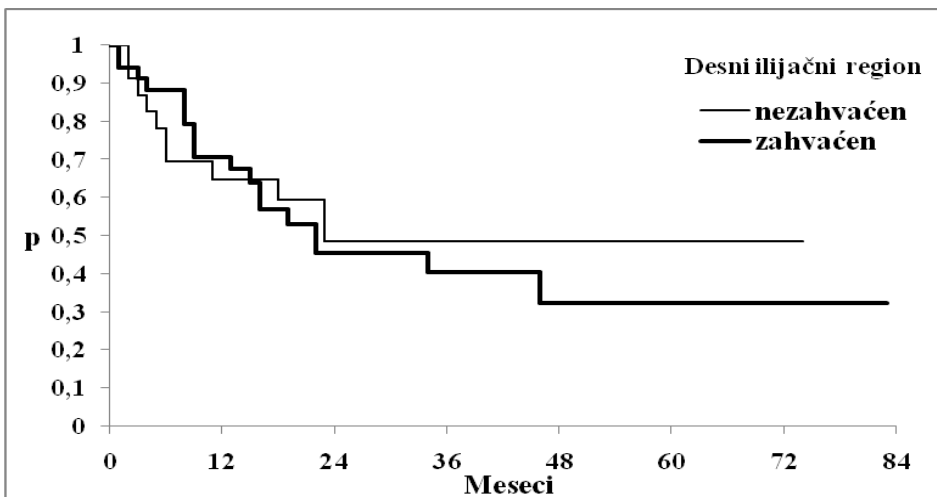
Iz tabele 35 se vidi da nema statistički značajne razlike u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost regiona male karlice.

Region 8 (desni ilijačni region)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost predela desnog ilijačnog regiona, prikazane su respektivno na grafikonima 36 i 37.



Grafikon 36 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije desnog ilijačnog regiona



Grafikon 37 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije desnog ilijačnog regiona

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije desnog ilijačnog regiona, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 36.

Tabela 36 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategorije desnog ilijačnog regiona

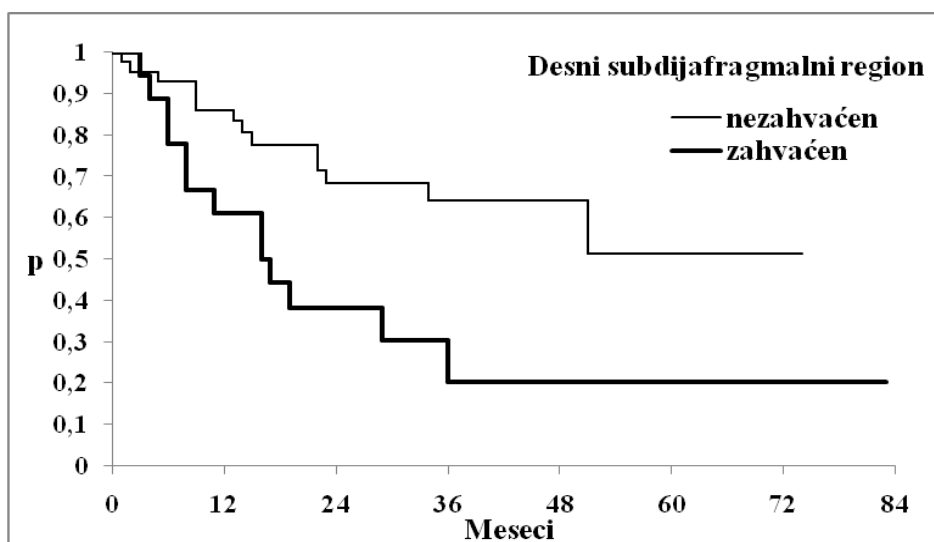
Vreme	Desni ilijačni region		Log-Rank test
	Nezahvaćen	Zahvaćen	
<i>OS</i>			
N (%)	24	37	$\chi^2_1=2.495$; p=0.11
Medijana (95%CI)	#Inf (-)	29 (>17)	
<i>DFS</i>			
N (%)	23	34	$\chi^2_1=0.126$; p=0.72
Medijana (95%CI)	23 (>11)	22 (>15)	

#Inf: medijana nije dostignuta

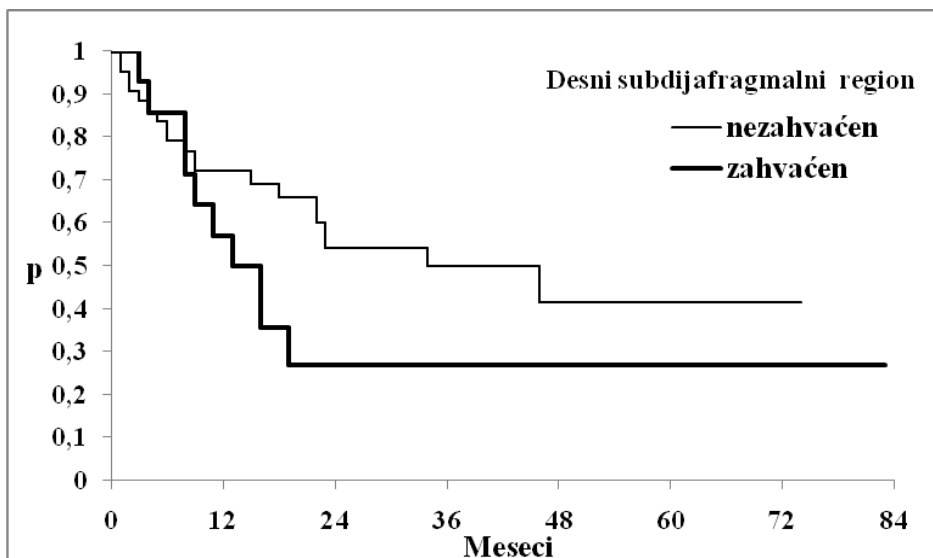
Iz tabele 36 se vidi da nema statistički značajne razlike u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti u odnosu na zahvaćenost desnog ilijačnog regiona.

Region 9 (desni centralni region)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost predela desnog centralnog regiona, prikazane su respektivno na grafikonima 38 i 39.



Grafikon 38 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije desnog centralnog regiona



Grafikon 39 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije desnog subdijafragmalnog regiona

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije desnog centralnog regiona, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 37.

Tabela 37 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategorije desnog centralnog regiona

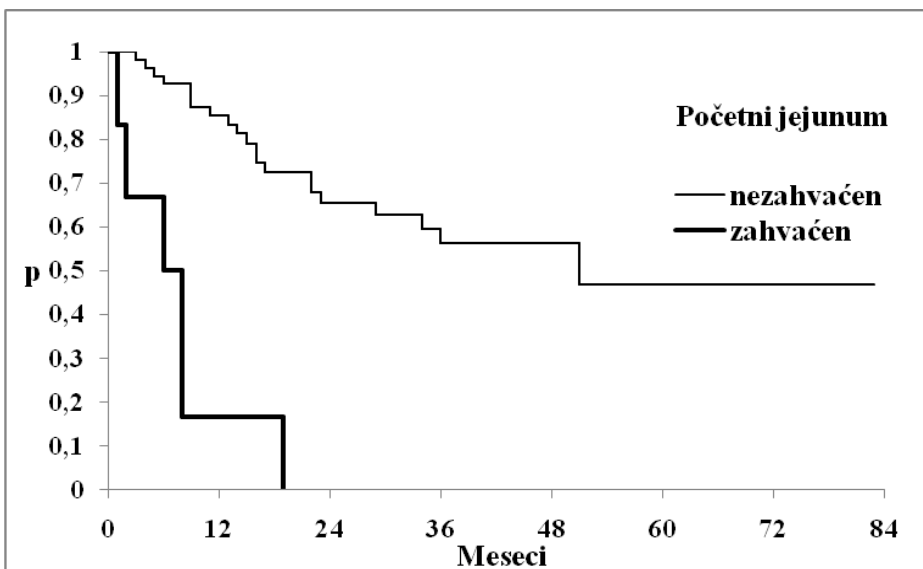
Vreme	Desni centralni region		Log-Rank test
	Nezahvaćen	Zahvaćen	
<i>OS</i>			
N (%)	43	18	$\chi^2_1=8.134$; p=0.0004
Medijana (95%CI)	#Inf (>51)	16.5 (>8)	
<i>DFS</i>			
N (%)	43	14	$\chi^2_1=2.33$; p=0.13
Medijana (95%CI)	34 (>22)	14.5 (>9)	

#Inf: medijana nije dostignuta

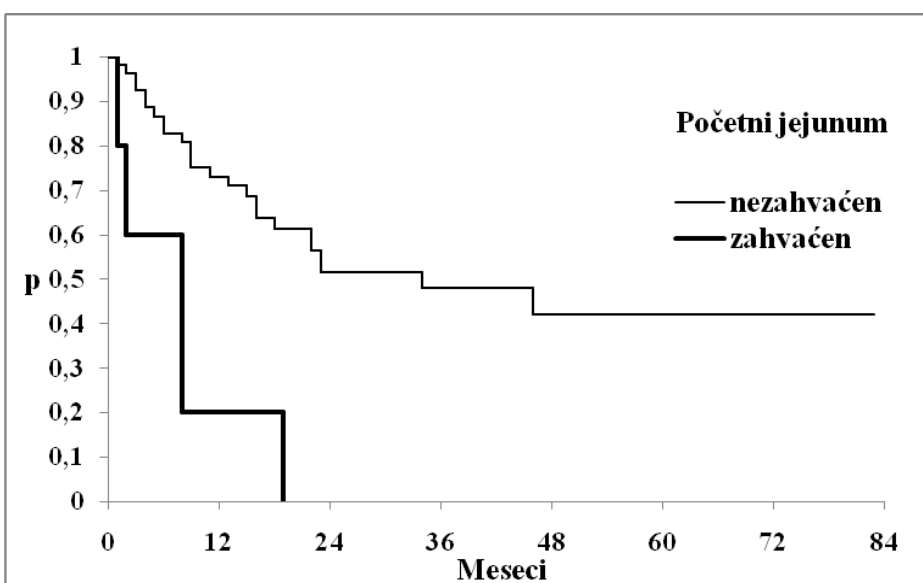
Iz tabele 37 se vidi da postoji statistički značajno bolje preživljavanje kod grupe pacijenata kod koje nije zahvaćen desni centralni region u odnosu na one kod kojih je zahvaćen.

Region 10 (početni jejunum)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost predela početnog jejunuma, prikazane su respektivno na grafikonima 40 i 41.



Grafikon 40 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju početnog jejunuma



Grafikon 41 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju početnog jejunuma

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju početnog jejunuma, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 21.

Tabela 38 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju početnog jejunuma

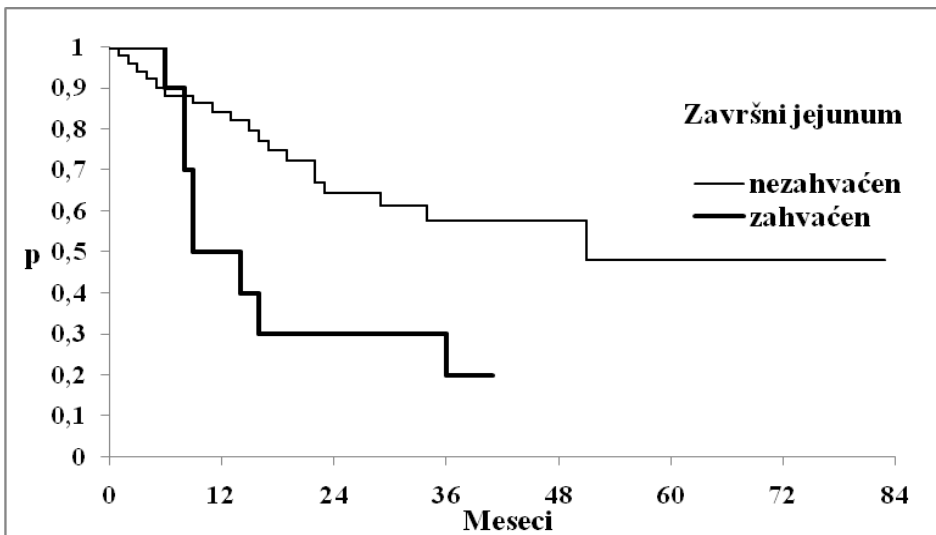
Vreme	Početni jejunum		Log-Rank test
	Nezahvaćen	Zahvaćen	
<i>OS</i>			
N (%)	55	6	$\chi^2_1=30.605; p=3.16*10^{-8}$
Medijana (95%CI)	51 (>34)	7 (>2)	
<i>DFS</i>			
N (%)	52	5	$\chi^2_1=12.528; p=4*10^{-4}$
Medijana (95%CI)	34 (>18)	8 (>2)	

#Inf: medijana nije dostignuta

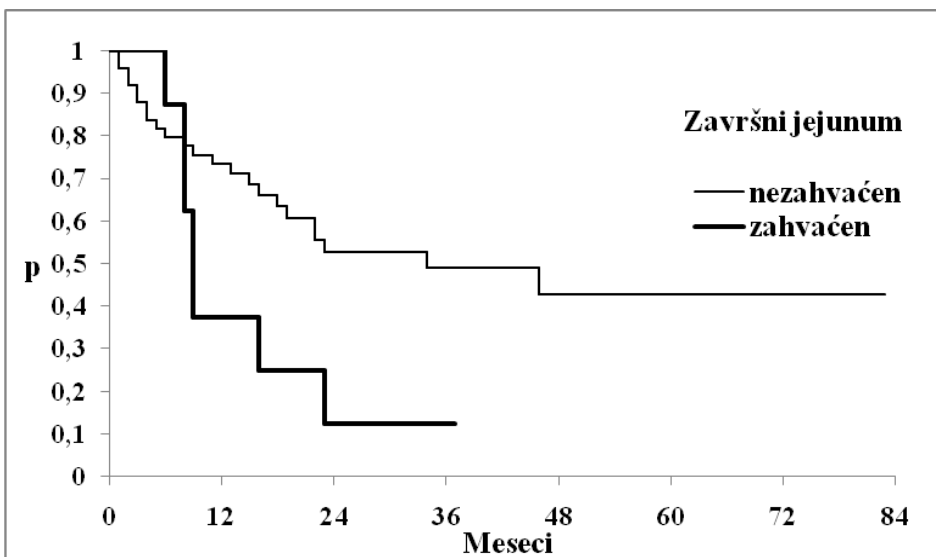
Iz tabele 38 se vidi da zahvaćenost početnog jejunuma statistički značajno smanjuje preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na grupu pacijenata kod kojih je nezahvaćen.

Region 11 (završni jejunum)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost predela završnog dela jejunuma, prikazane su respektivno na grafikonima 42 i 43.



Grafikon 42 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju završnog jejunuma



Grafikon 43 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju završnog jejunuma

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju zahvaćenosti završnog dela jejunuma, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 39.

Tabela 39 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju završnog jejunuma

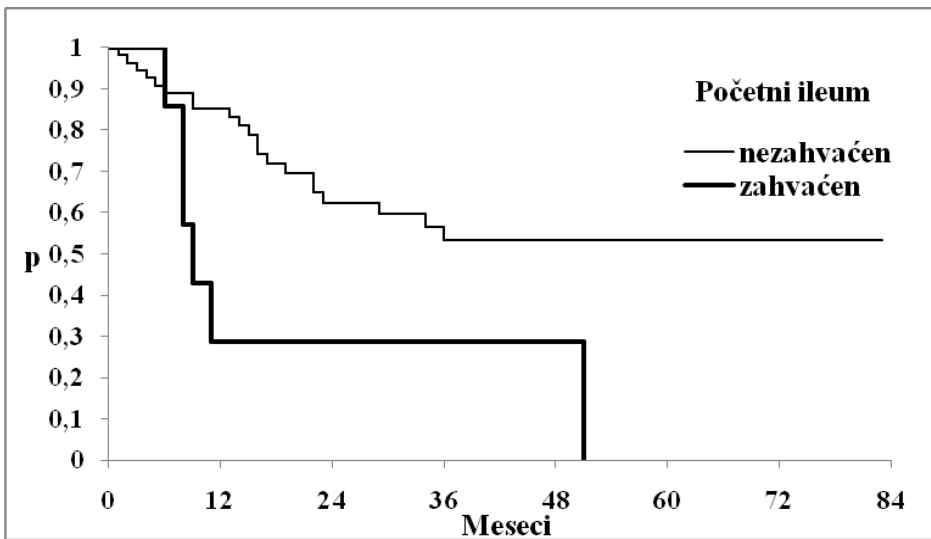
Vreme	Završni jejunum		Log-Rank test
	Nezahvaćen	Zahvaćen	
<i>OS</i>			
N (%)	51	10	$\chi^2_1=6.71$; p=0.01
Medijana (95%CI)	51 (>29)	11.5 (>8)	
<i>DFS</i>			
N (%)	49	8	$\chi^2_1=4.127$; p=0.04
Medijana (95%CI)	34 (>19)	9 (>8)	

#Inf: medijana nije dostignuta

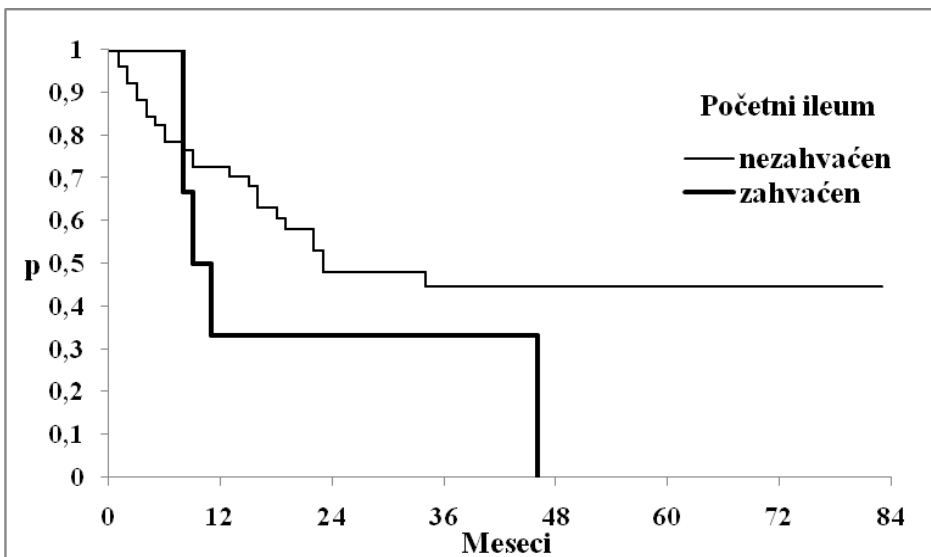
Iz tabele 39 se vidi da zahvaćenost završnog dela jejunuma statistički značajno smanjuje preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na grupu pacijenata kod kojih je nezahvaćen.

Region 12 (početni ileum)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost predela početnog dela ileuma, prikazane su respektivno na grafikonima 44 i 45.



Grafikon 44 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju početnog ileuma



Grafikon 45 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju početnog ileuma

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju početnog dela ileuma, kao i rezultati testiranja prikazani su u tabeli 40.

Tabela 40 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju početnog ileuma

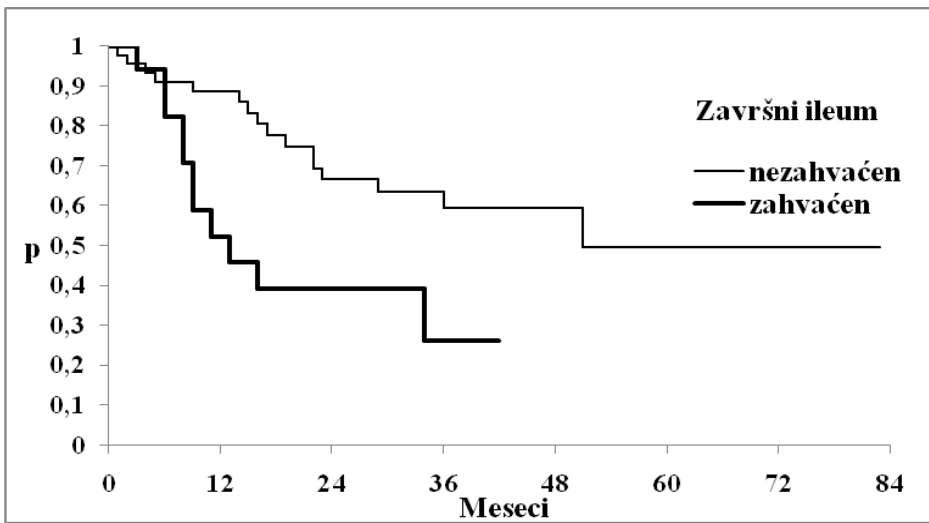
Vreme	Početni ileum		Log-Rank test
	Nezahvaćen	Zahvaćen	
<i>OS</i>			
N (%)	54	7	$\chi^2_{1}=7.017$; p=0.01
Medijana (95%CI)	#Inf (>23)	9 (>8)	
<i>DFS</i>			
N (%)	51	6	$\chi^2_{1}=1.646$; p=0.19
Medijana (95%CI)	23 (>18)	10 (>8)	

#Inf: medijana nije dostignuta

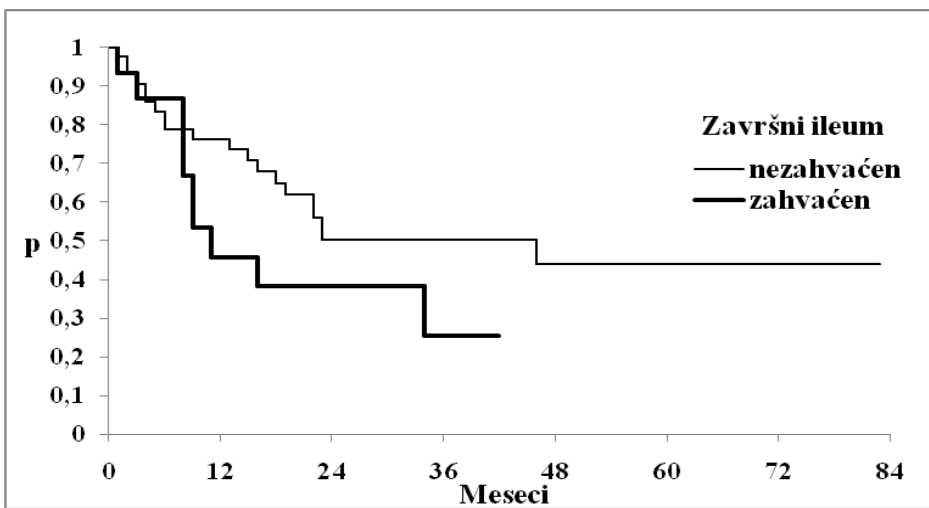
Iz tabele 40 se vidi da postoji statistički značajno bolje preživljavanje u grupi pacijenata kod kojih je deo početnog ileuma nezahvaćen karcinomom, a da ne postoji statistička razlika u preživljavanju bez znakova bolesti između grupe pacijenata sa zahvaćenim i nezahvaćenim početnim delom ileuma.

Region 13 (završni ileum)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na zahvaćenost ili nezahvaćenost predela završnog dela ileuma, prikazane su respektivno na grafikonima 46 i 47.



Grafikon 46 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju završnog ileuma



Grafikon 47 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju završnog ileuma

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju završnog dela ileuma, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 41.

Tabela 41 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju završnog ileuma

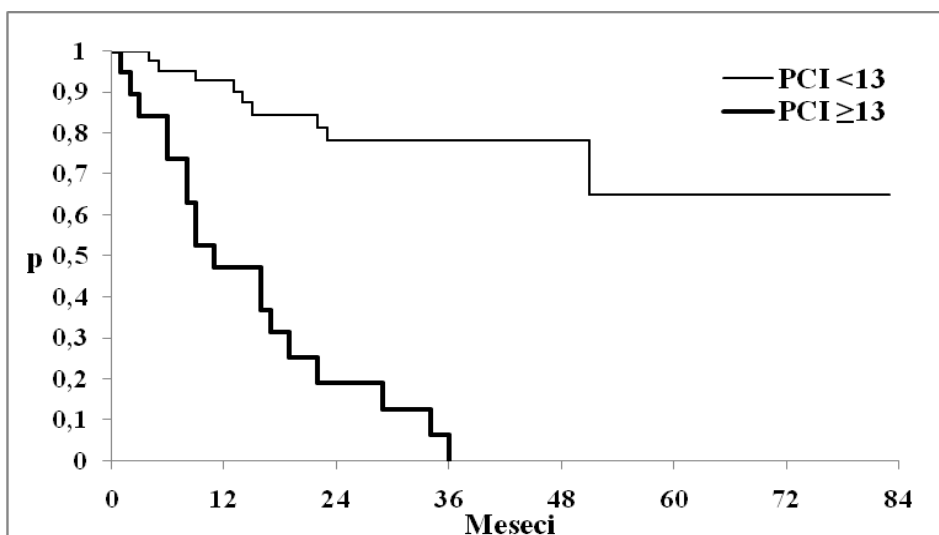
Vreme	Završni ileum		Log-Rank test
	Nezahvaćen	Zahvaćen	
<i>OS</i>			
N (%)	44	17	$\chi^2_{1}=7.688$; p=0.01
Medijana (95%CI)	51 (>29)	13 (>9)	
<i>DFS</i>			
N (%)	42	15	$\chi^2_{1}=2.452$; p=0.12
Medijana (95%CI)	46 (>19)	11 (>8)	

#Inf: medijana nije dostignuta

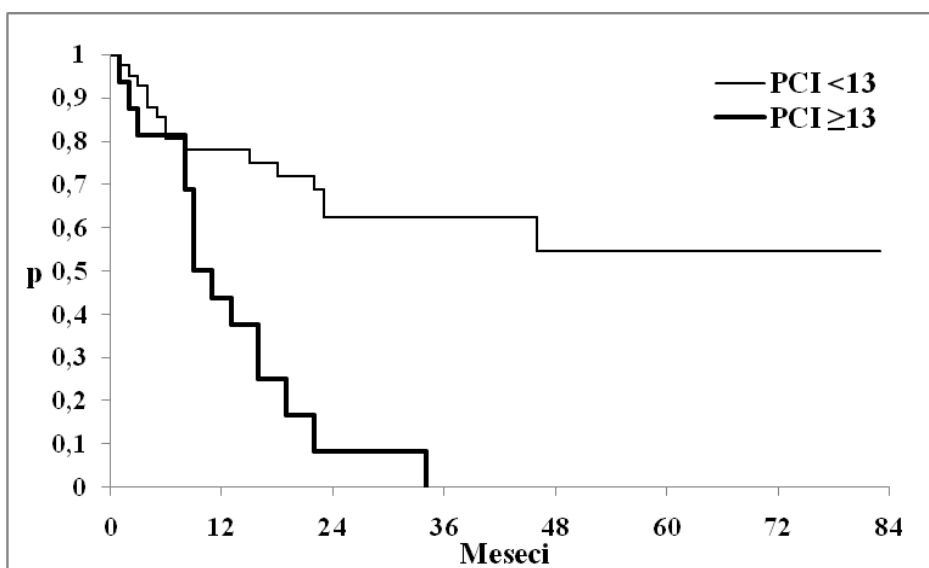
Iz tabele 41 se vidi da postoji statistički značajno bolje preživljavanje u grupi pacijenata kod kojih deo završnog ileuma nije zahvaćen karcinomom, a da ne postoji statistička razlika u preživljavanju bez znakova bolesti između grupa pacijenata sa zahvaćenim i nezahvaćenim završnim delom ileuma.

4.3.3.5. Obim peritonealne diseminacije (PCI indeks)

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata u odnosu na obim peritonealne diseminacije (PCI), prikazane su respektivno na grafikonima 48 i 49.



Grafikon 48 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije obima peritonealne diseminacije



Grafikon 49 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije obima peritonealne diseminacije

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije obima peritonealne diseminacije, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 42.

Tabela 42 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategorije obima peritonealne diseminacije

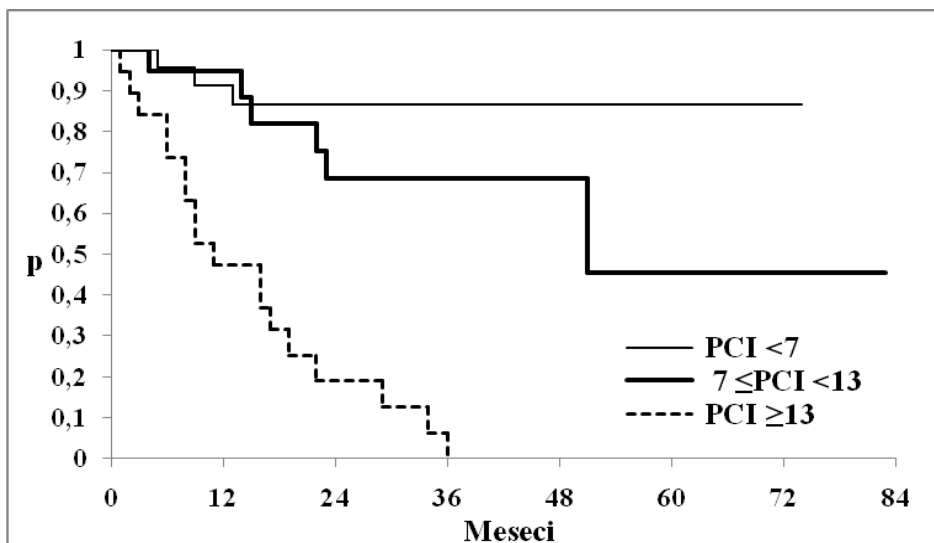
Vreme	PCi index		Log-Rank test
	>13	≥13	
<i>OS</i>			
N (%)	42	19	$\chi^2_1=36.503$; $p=1.52*10^{-9}$
Medijana (95%CI)	#Inf (>51)	11 (2—29)	
<i>DFS</i>			
N (%)	41	16	$\chi^2_1=17.511$; $p=2.86*10^{-5}$
Medijana (95%CI)	#Inf (>23)	10 (>8)	

#Inf: medijana nije dostignuta

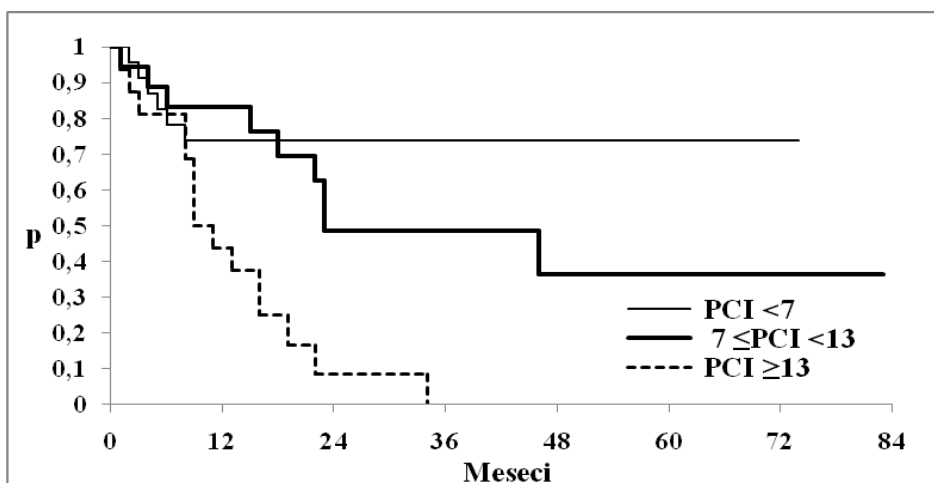
Iz tabele 42 se vidi da postoji statistički značajno bolje preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti u grupi pacijenata sa peritonealnim kancer indeksom manjim od 13 u odnosu na grupu kod kojih je peritonealni kancer indeks veći.

4.3.3.5.1. Uticaj kategorija veličine PCI ($PCI < 7$, $7 \leq PCI < 13$, $PCI \geq 13$) na OS i DFS

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije pacijenata sa različitom vrednošću peritonealnog kancer indeksa (PCI), prikazane su respektivno na grafikonima 50 i 51.



Grafikon 50 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije različitog PCI



Grafikon 51 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategorije različitog PCI

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije različitog PCI, prikazani su u tabeli 43.

Tabela 43 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategorije različitog PCI

Vreme	PCI index			Log-Rank test
	<7	7≤PCI<13	≥13	
<i>OS</i>				
N	23	19	19	$\chi^2_2=37.15;$ p=8.57*10 ⁻⁹
Medijana (95%CI)	#Inf (-)	51 (>23)	11 (2—29)	
<i>DFS</i>				
N	23	18	16	$\chi^2_2=18.391;$ p=1.01*10 ⁻⁴
Medijana (95%CI)	#Inf (-)	23 (>22)	10 (>8)	

#Inf: medijana nije dostignuta

Kao što se vidi iz tabele 43 i grafikona 50 i 51, između kategorija različitog PCI, postoje statistički značajne razlike u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti.

Rezultati testiranja razlika u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između parova kategorija različitih vrednosti PCI, dati su u tabeli 44.

Tabela 44 — Rezultati testiranja razlika u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između parova kategorija

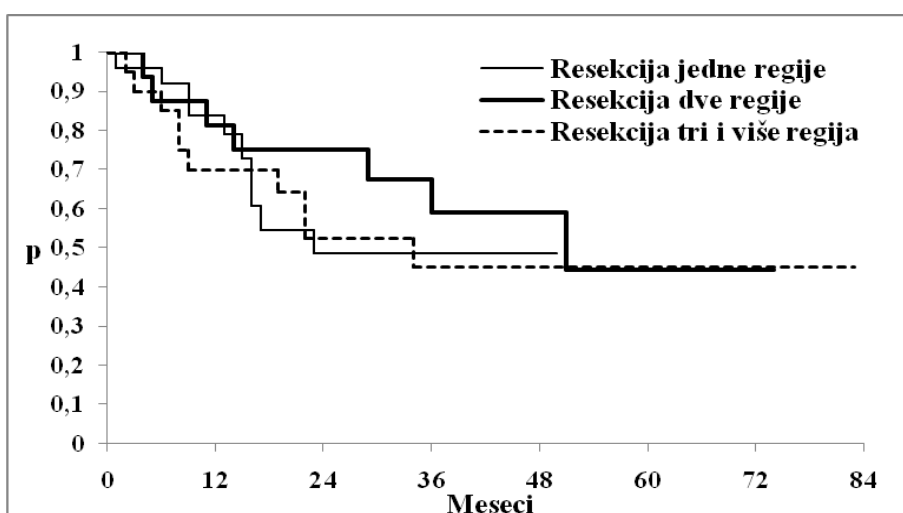
Grupe	Log Rank test; χ^2_2	p [#]
<i>OS</i>		
<7 vs 7≤PCI<13	1.589	0.2074
<7 vs ≥13	26.99	2.0446*10 ⁻⁷
7≤PCI<13 vs ≥13	18.614	1.6*10 ⁻⁵
<i>DFS</i>		
<7 vs 7≤PCI<13	1.451	0.2283
<7 vs ≥13	13.34	0.0002
7≤PCI<13 vs ≥13	11.21	8.15*10 ⁻⁴

#značajnost p-vrednosti se određuje u odnosu na Bonferroni korekciju ($\alpha_1=0.05/3=0.0167$)

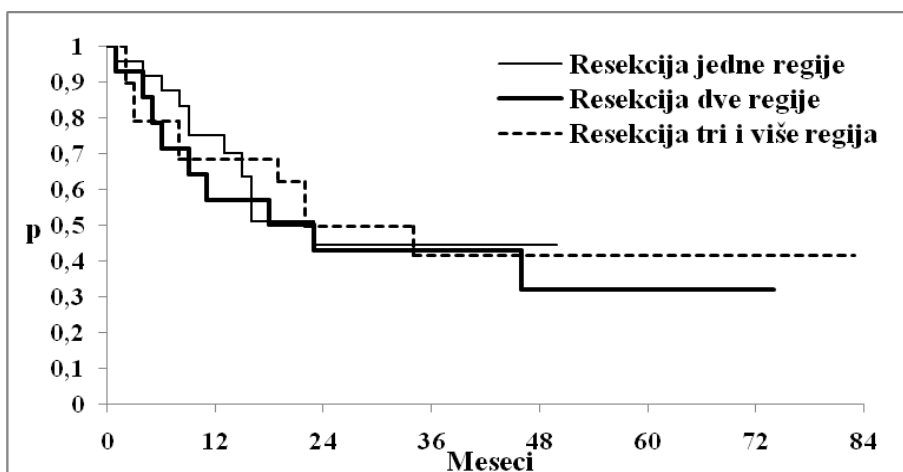
Iz tabele 44 se vidi da statistički značajno bolje preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti imaju pacijenti čiji je PCI manji od 7 u odnosu na grupu pacijenata gde se PCI kreće između vrednosti 7 i 13 i preko 13.

4.3.3.5.2. Uticaj obima resekcije regije peritoneuma na OS i DFS

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije obima resekcije zahvaćenih regiona peritoneuma, prikazane su respektivno na grafikonima 52 i 53.



Grafikon 52 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju obima peritonealne resekcije



Grafikon 53 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju obima peritonealne resekcije

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju obima peritonealne resekcije, kao i rezultati testiranja prikazani su u tabeli 45.

Tabela 45 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategoriju obima peritonealne resekcije

Vreme	Obim resekcije			Log-Rank test
	Jedna	Dve	Tri i više regija	
<i>OS</i>				
N	25	16	20	$\chi^2=0.562$; p=0.76
Medijana (95%CI)	21 (>16)	53 (>29)	34 (>19)	
<i>DFS</i>				
N	24	14	19	$\chi^2=0.258$; p=0.88
Medijana (95%CI)	23 (>15)	20.5 (>9)	22 (>19)	

#Inf: medijana nije dostignuta

Iz tabele 45 se vidi da nema statistički značajne razlike u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti u odnosu na obim peritonealne resekcije.

Rezultati testiranja razlika u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između parova kategorije broja regiona peritoneuma koji su resekovani, dati su u tabeli 46.

Tabela 46 — Rezultati testiranja razlika u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između parova

Grupe	Log Rank test; χ^2_2	p [#]
<i>OS</i>		
jedna vs dve	0.551	0.4581
jedna vs tri i više	0.043	0.8351
dve vs \geq tri i više	0.534	0.4651
<i>DFS</i>		
jedna vs dve	0.26	0.6103
jedna vs tri i više	0.002	0.9643
dve vs \geq tri i više	0.108	0.7423

#značajnost p-vrednosti se određuje u odnosu na Bonferroni korekciju ($\alpha_1=0.05/3=0.0167$)

Iz tabele 46 se vidi da nema statistički značajne razlike u testiranju između parova.

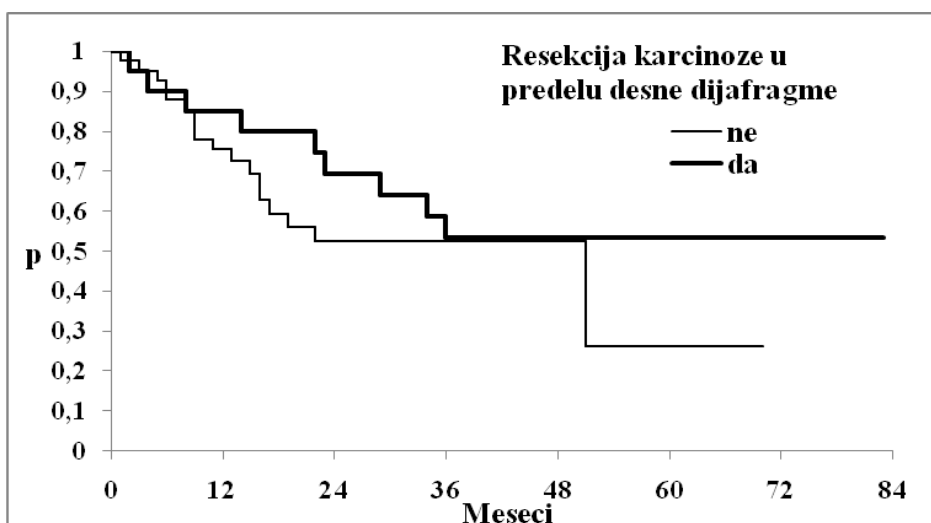
4.3.4. Povezanost karakteristika lečenja sa OS i DFS

U okviru ispitivanja povezanosti karakteristike lečenja karcinoze sa OS i DFS, ispitivani su: uticaj i obim resekcije peritoneuma u predelu 5 kvadranta abdomena, obim resekcije intraperitonealnih organa, kao i značaj postojanja postoperativnih komplikacija i primenjene postoperativne hemioterapije. Analize za OS i DFS su sprovedene nad pacijentima koji su imali sve potrebne podatke.

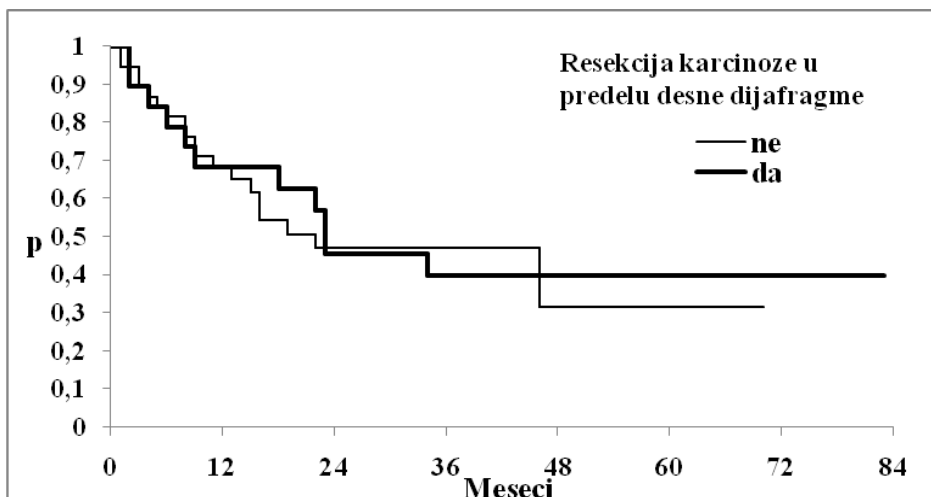
4.3.4.1. Obim peritonealne resekcije

Region 1

Na grafikonima 54 i 55 prikazane su krive kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije resekcije zahvaćene karcinoze predela desne dijafragme i poređene su sa krivama OS i DFS pacijenata kod kojih nije bilo karcinoze u predelu desne dijafragme.



Grafikon 54 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu desne dijafragme



Grafikon 55 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu desne dijafragme

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu desne dijafragme, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 46.

Tabela 46 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu desne dijafragme

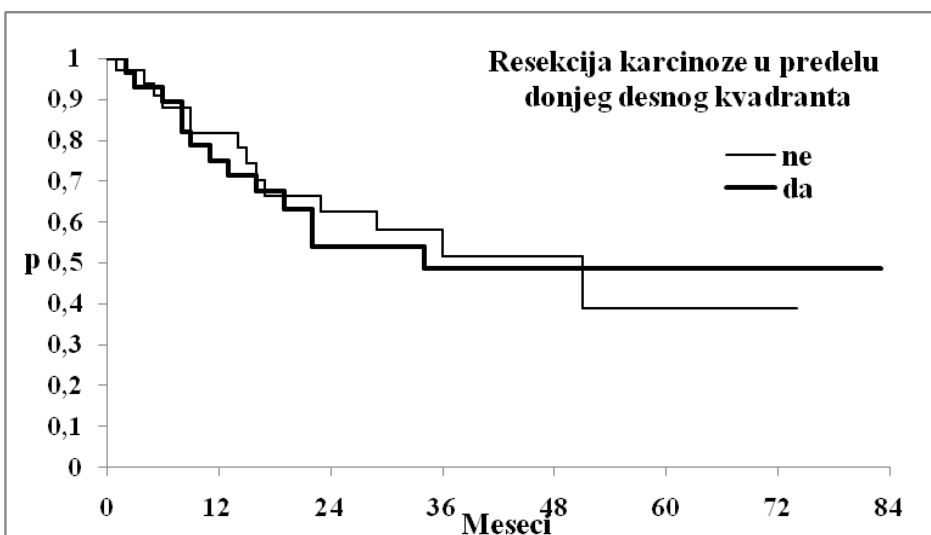
Vreme	Resekcija karcinoze u predelu desne dijafragme		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	41	20	$\chi^2_1=0.753$; p=0.36
Medijana (95%CI)	51 (>16)	#Inf (>29)	
<i>DFS</i>			
N (%)	38	19	$\chi^2_1=0.021$; p=0.88
Medijana (95%CI)	22 (>15)	23 (>18)	

#Inf: medijana nije dostignuta

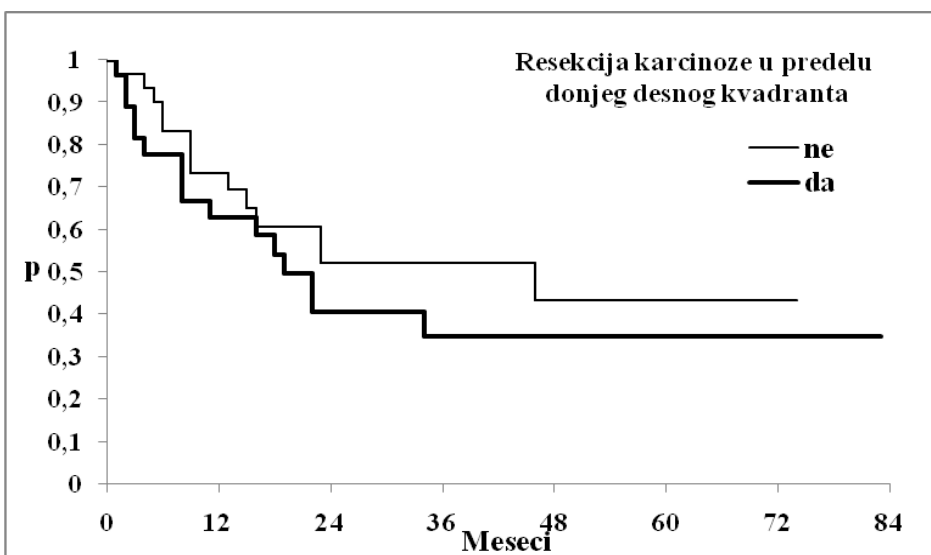
Iz table 46 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena resekcija karcinoze u predelu dijafragme jer je bila zahvaćena i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Region 2

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije resekcije karcinoze u predelu donjeg desnog kvadranta, prikazane su respektivno na grafikonima 56 i 57.



Grafikon 56 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu donjeg desnog kvadranta



Grafikon 57 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu donjeg desnog kvadranta

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu donjeg desnog kvadranta, kao i rezultati testiranja prikazani su u tabeli 47.

Tabela 47 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu donjeg desnog kvadranta

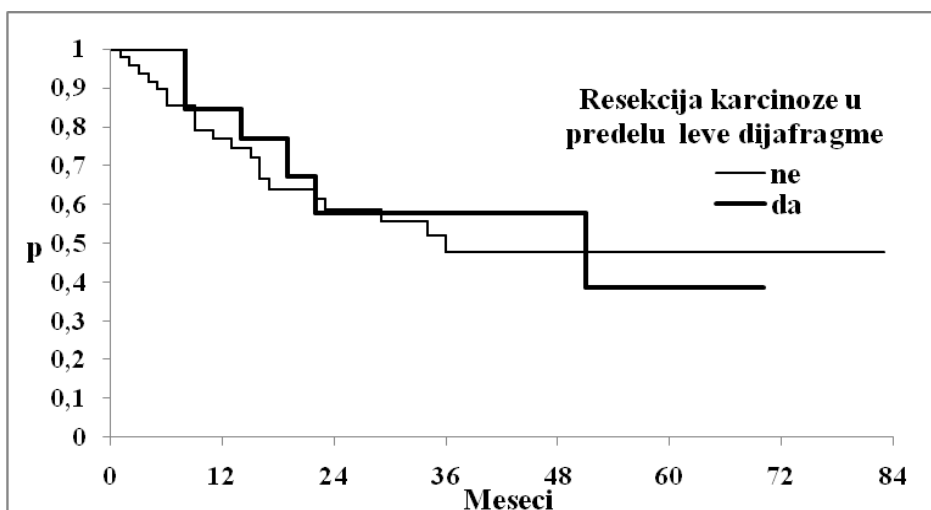
Vreme	Resekcija karcinoze u predelu donjeg desnog kvadranta		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	33	28	$\chi^2_1=0.065$; p=0.79
Medijana (95%CI)	51 (>23)	34 (>19)	
<i>DFS</i>			
N (%)	30	27	$\chi^2_1=0.985$; p=0.32
Medijana (95%CI)	46 (>15)	19 (>11)	

#Inf: medijana nije dostignuta

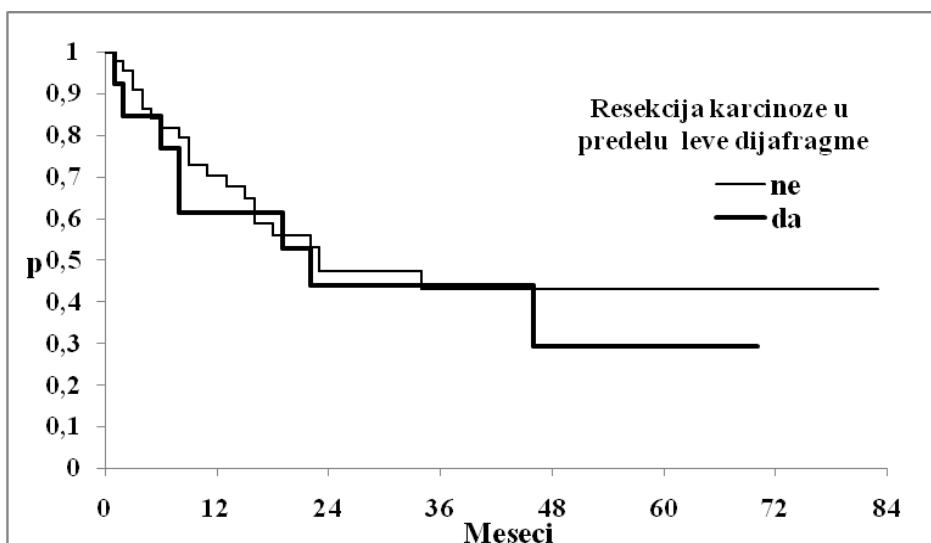
Iz tabele 47 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena resekcija karcinoze u predelu donjeg desnog kvadranta jer je bio zahvaćen i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Region 3

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije resekcije karcinoze u predelu leve dijafragme, prikazane su respektivno na grafikonima 58 i 59.



Grafikon 58 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu leve dijafragme



Grafikon 59 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu leve dijafragme

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu leve dijafragme, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 48.

Tabela 48 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu leve dijafragme

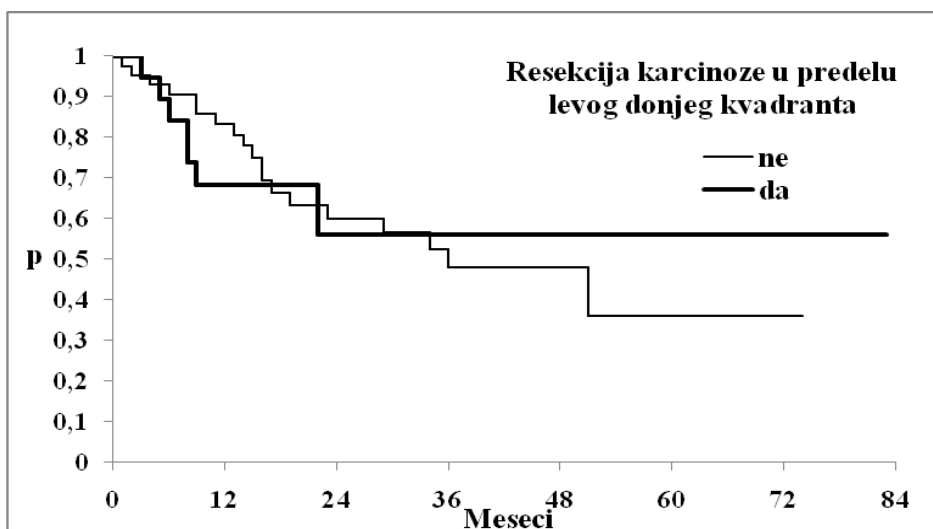
Vreme	Resekcija karcinoze u predelu leve dijafragme		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	48	13	$\chi^2_1=0.092$; p=0.76
Medijana (95%CI)	36 (>22)	51 (>19)	
<i>DFS</i>			
N (%)	44	13	$\chi^2_1=0.217$; p=0.64
Medijana (95%CI)	23 (>16)	22 (>8)	

#Inf: medijana nije dostignuta

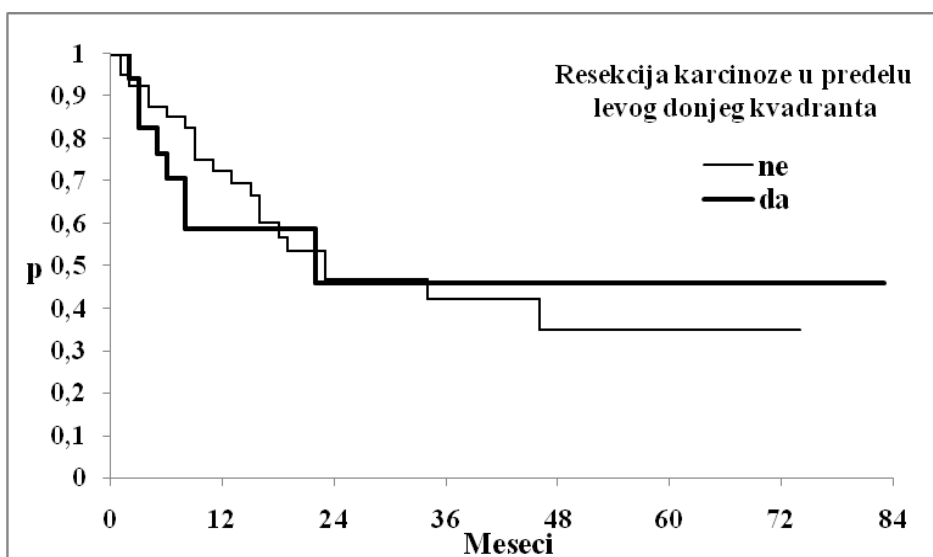
Iz tabele 48 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena resekcija karcinoze u predelu leve dijafragme jer je bila zahvaćena i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Region 4

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije resekcije karcinoze u predelu levog donjeg kvadranta, prikazane su respektivno na grafikonima 60 i 61.



Grafikon 60 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu levog gornjeg kvadranta



Grafikon 61 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu levog gornjeg kvadranta

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu levog gornjeg kvadranta, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 49.

Tabela 49 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu levog gornjeg kvadranta

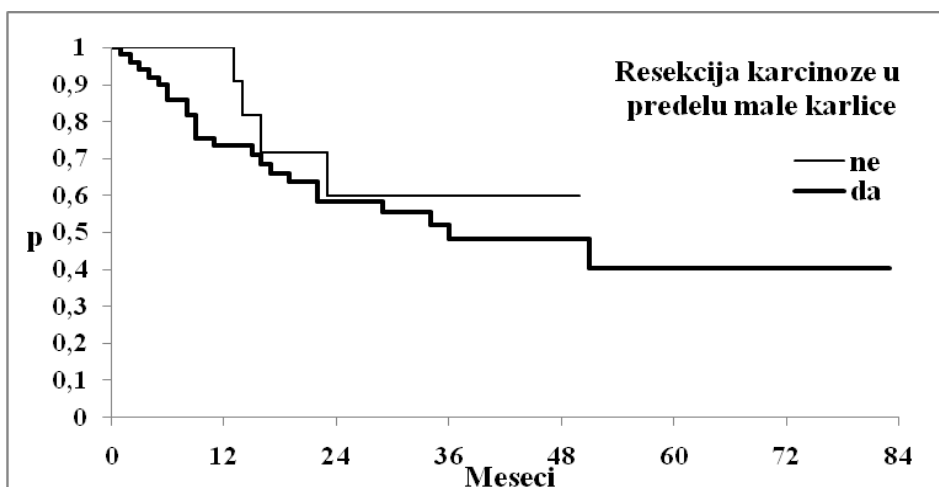
Vreme	Resekcija karcinoze u predelu levog donjeg kvadranta		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	42	19	$\chi^2_{1}=0.009$; p=0.93
Medijana (95%CI)	36 (>19)	#Inf (>22)	
<i>DFS</i>			
N (%)	40	17	$\chi^2_{1}=0.015$; p=0.90
Medijana (95%CI)	23 (>16)	22 (>8)	

#Inf: medijana nije dostignuta

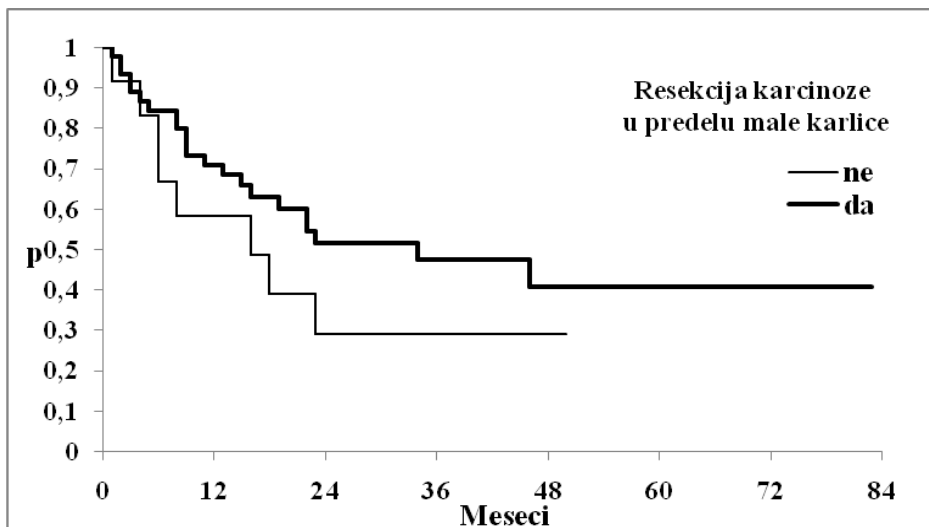
Iz tabele 49 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena resekcija karcinoze u predelu levog donjeg kvadranta jer je bio zahvaćen i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Region 5

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije resekcije karcinoze u predelu male karlice, prikazane su respektivno na grafikonima 62 i 63.



Grafikon 62 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu male karlice



Grafikon 63 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu male karlice

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu male karlice, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 50.

Tabela 50 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju resekcije karcinoze u predelu male karlice

Vreme	Resekcija karcinoze u predelu male karlice		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	12	49	$\chi^2_{1}=0.555$; p=0.46
Medijana (95%CI)	#Inf (>16)	36 (>22)	
<i>DFS</i>			
N (%)	12	45	$\chi^2_{1}=1.383$; p=0.24
Medijana (95%CI)	16 (>6)	34 (>19)	

#Inf: medijana nije dostignuta

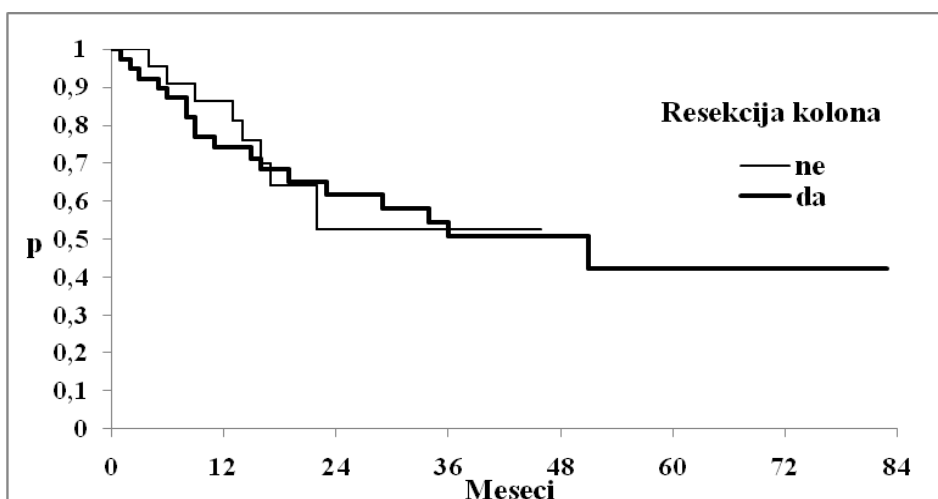
Iz tabele 50 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena resekcija karcinoze u predelu male karlice jer je bila zahvaćena i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

4.3.4.2. Visceralne resekcije

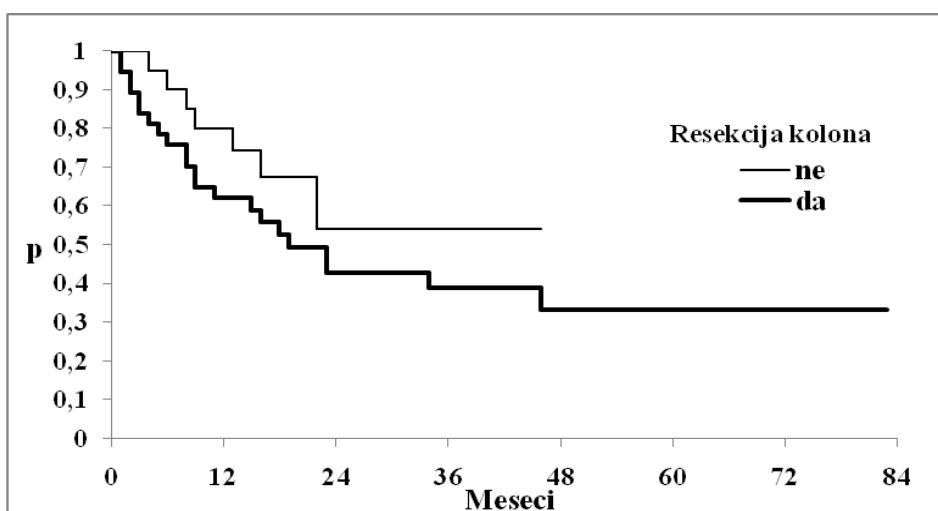
U našem radu ispitivan je uticaj resekcije abdominalnih organa na OS i DFS.

Colon

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije resekcije kolona, prikazane su respektivno na grafikonima 64 i 65.



Grafikon 64 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije kolona



Grafikon 65 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije kolona

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na na kategoriju resekcije kolona, kao i rezultati testiranja prikazani su u tabeli 51.

Tabela 51 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju resekcije kolona

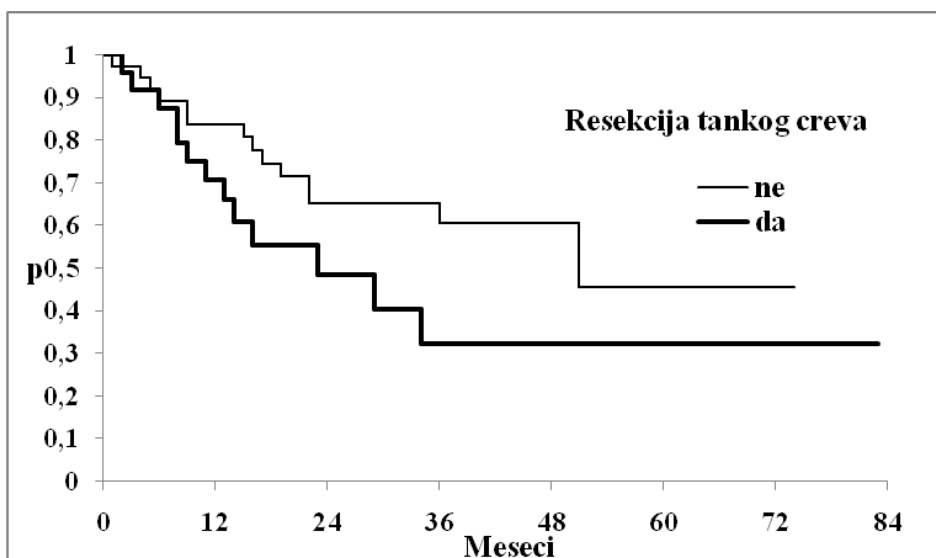
Vreme	Resekcija kolona		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	22	39	$\chi^2_1=0$; p=0.99
Medijana (95%CI)	#Inf (>17)	51 (>23)	
<i>DFS</i>			
N (%)	20	37	$\chi^2_1=1,358$; p=0.24
Medijana (95%CI)	#Inf (>16)	19 (>11)	

#Inf: medijana nije dostignuta

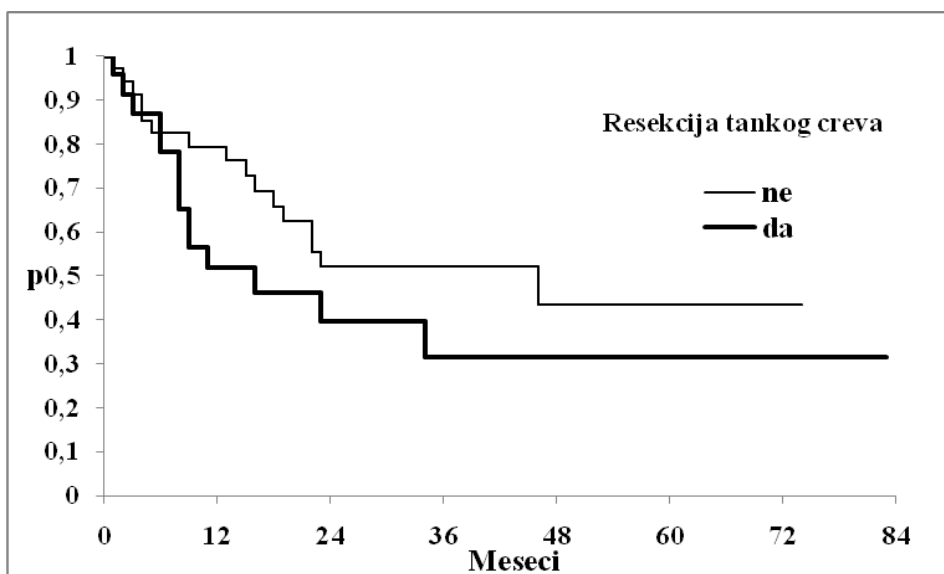
Iz tabele 51 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena resekcija kolona jer je bio zahvaćen i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Tanko crevo

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije resekcije tankog creva, prikazane su respektivno na grafikonima 66 i 67.



Grafikon 66 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije tankog creva



Grafikon 67 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije tankog creva

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije tankog creva, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 52.

Tabela 52 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategoriju resekcije tankog creva

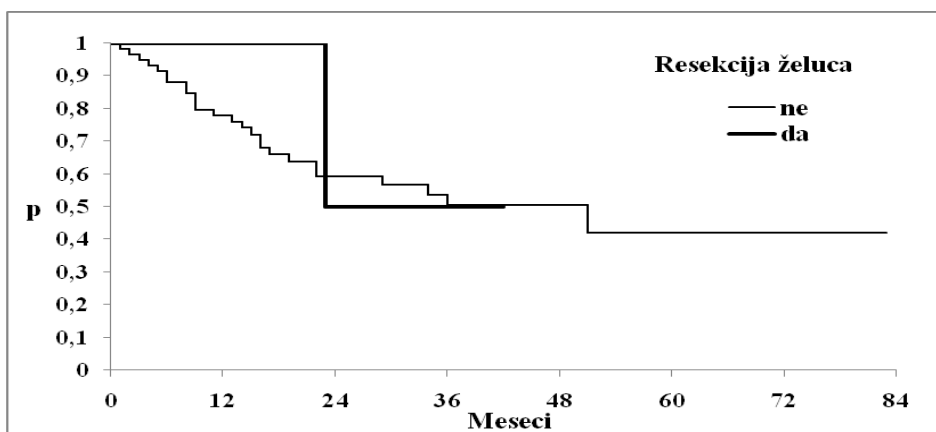
Vreme	Resekcija tankog creva		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	37	24	$\chi^2_{1}=2,901$; p=0.09
Medijana (95%CI)	51 (>36)	23 (>13)	
<i>DFS</i>			
N (%)	34	23	$\chi^2_{1}=1.935$; p=0.16
Medijana (95%CI)	46 (>19)	16 (>8)	

#Inf: medijana nije dostignuta

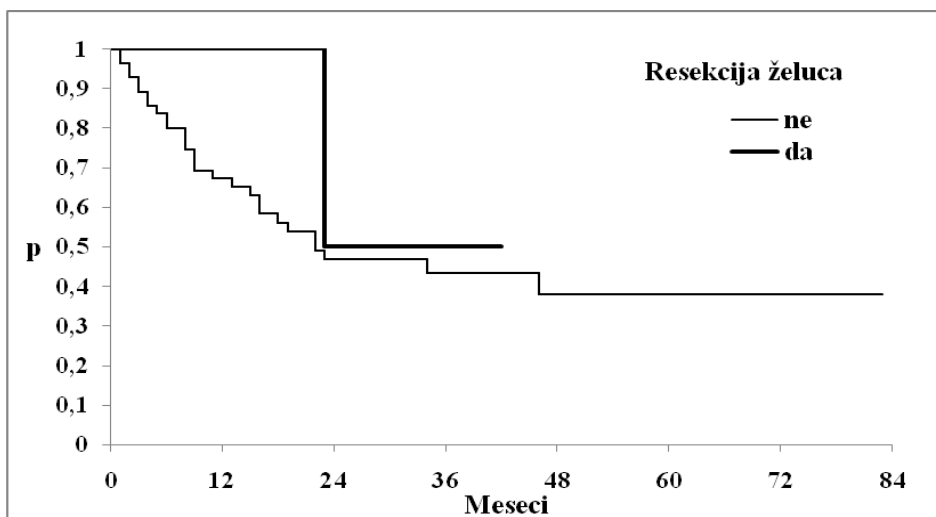
Iz tabele 52 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena resekcija tankog creva jer je bilo zahvaćeno i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Želudac

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije resekcije želuca, prikazane su respektivno na grafikonima 68 i 69.



Grafikon 68 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije želuca



Grafikon 69 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije želuca

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije želuca, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 53.

Tabela 53 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju resekcije želuca

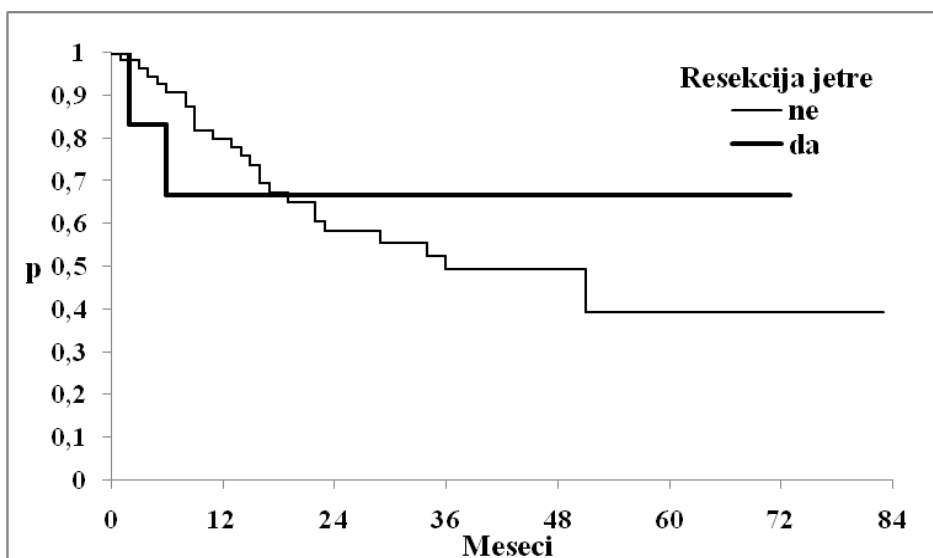
Vreme	Resekcija želuca		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	59	2	$\chi^2_1=0.033$; p=0.85
Medijana (95%CI)	51 (>22)	23 (>23)	
<i>DFS</i>			
N (%)	55	2	$\chi^2_1=0.212$; p=0.64
Medijana (95%CI)	22 (>16)	23 (>23)	

#Inf: medijana nije dostignuta

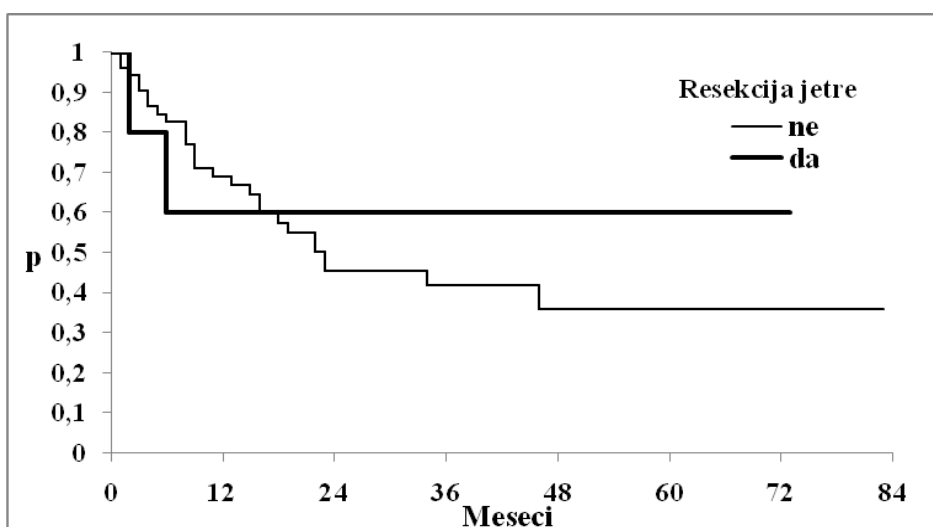
Iz tabele 53 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena resekcija želuca jer je bio zahvaćen i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Jetra

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije resekcije jetre, prikazane su respektivno na grafikonima 70 i 71.



Grafikon 70 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije jetre



Grafikon 71 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije jetre

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije jetre, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 54.

Tabela 54 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju resekcije jetre

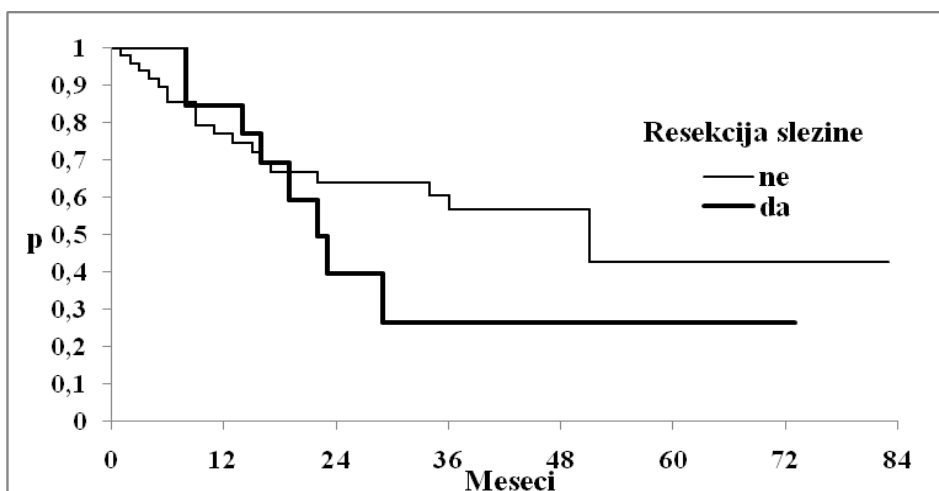
Vreme	Resekcija jetre		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	55	6	$\chi^2_{1}=0.041$; p=0.84
Medijana (95%CI)	36 (>22)	#Inf (>6)	
<i>DFS</i>			
N (%)	52	5	$\chi^2_{1}=0.12$; p=0.73
Medijana (95%CI)	23 (>16)	#Inf (>6)	

#Inf: medijana nije dostignuta

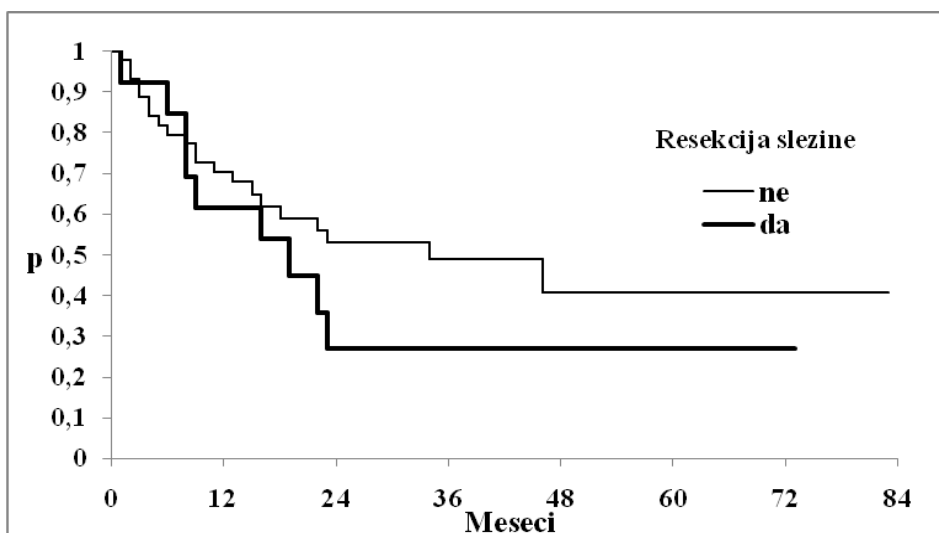
Iz tabele 54 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena resekcija jetre jer je bila zahvaćena i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Slezina

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije slezine, prikazane su respektivno na grafikonima 72 i 73.



Grafikon 72 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije slezine



Grafikon 73 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije slezine

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije slezine, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 55.

Tabela 55 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategoriju resekcije slezine

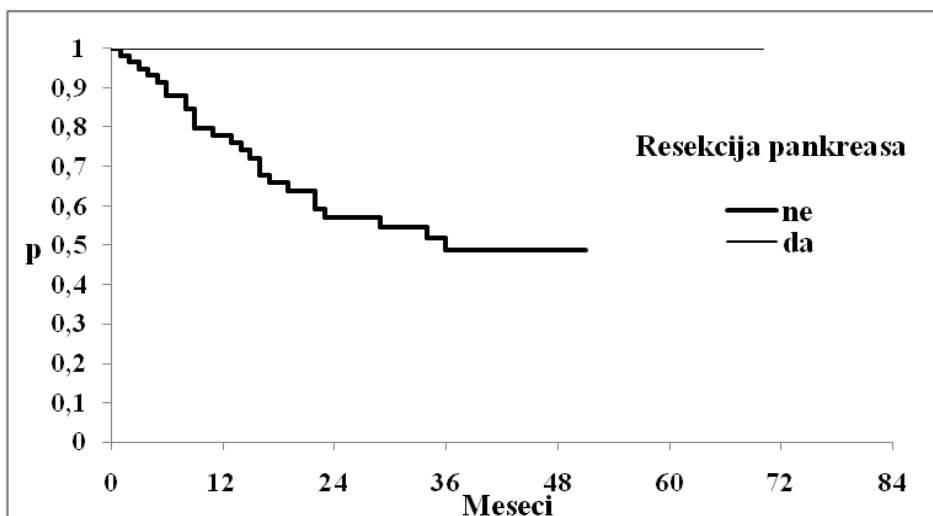
Vreme	Resekcija slezine		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	48	13	$\chi^2_1=0.936$; p=0.33
Medijana (95%CI)	51 (>34)	22 (>16)	
<i>DFS</i>			
N (%)	44	13	$\chi^2_1=1.031$; p=0.31
Medijana (95%CI)	34 (>16)	19 (>8)	

#Inf: medijana nije dostignuta

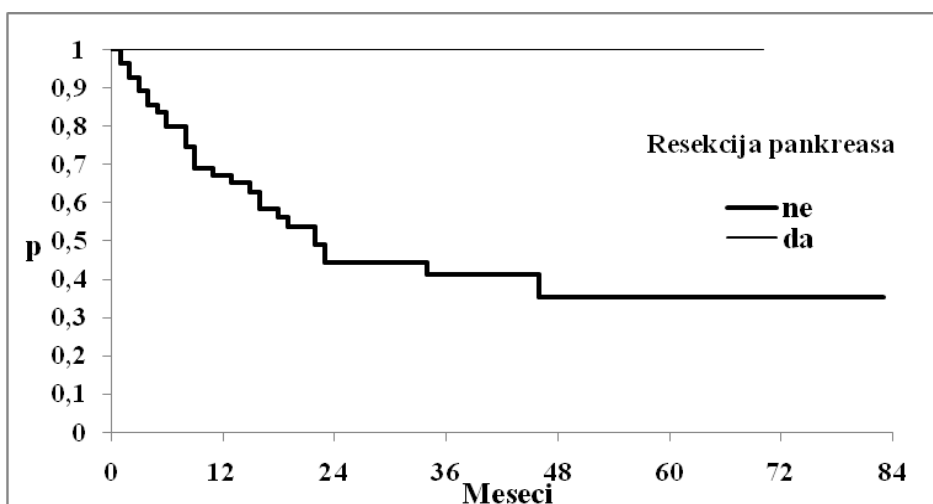
Iz tabele 55 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena splenektomija jer je slezina bila zahvaćena i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Pankreas

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanju (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije pankreasa, prikazane su respektivno na grafikonima 74 i 75.



Grafikon 74 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije pankreasa



Grafikon 75 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije pankreasa

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije pankreasa, kao i rezultati testiranja prikazani su u tabeli 56.

Tabela 56 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategoriju resekcije pankreasa

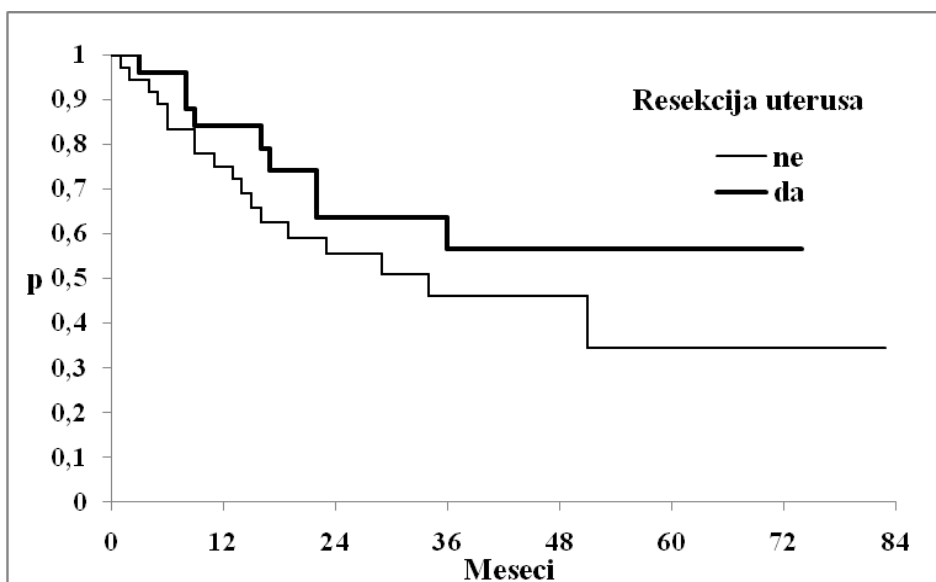
Vreme	Resekcija pankreasa		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	59	2	$\chi^2_1=1.467$; p=0.23
Medijana (95%CI)	36 (>22)	#Inf (-)	
<i>DFS</i>			
N (%)	55	2	$\chi^2_1=1.83$; p=0.18
Medijana (95%CI)	22 (>16)	#Inf (-)	

#Inf: medijana nije dostignuta

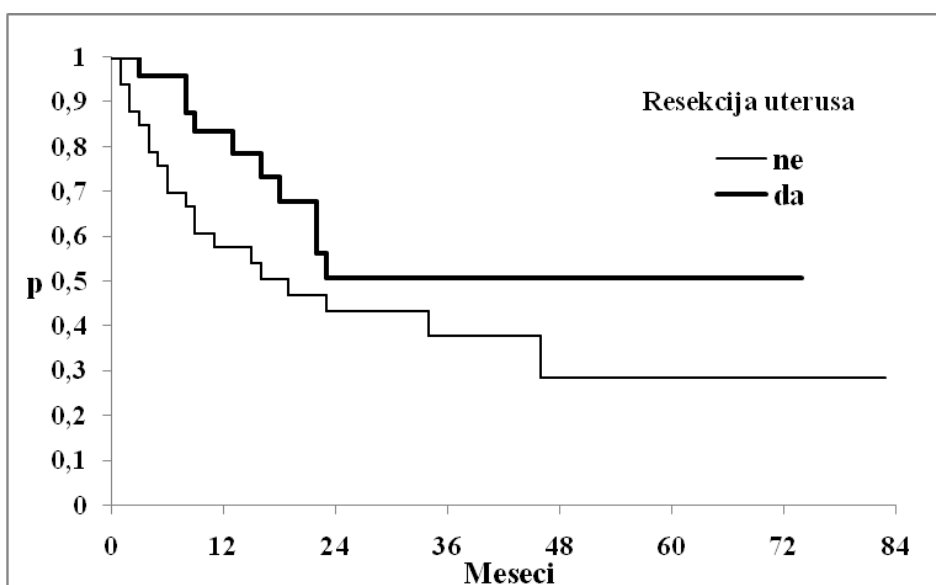
Iz tabele 56 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena resekcija pankreasa jer je bio zahvaćen i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Uter

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije uterusa, prikazane su respektivno na grafikonima 76 i 77.



Grafikon 76 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije uterusa



Grafikon 77 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije uterusa

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije uterusa, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 57.

Tabela 57 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju resekcije uterusa

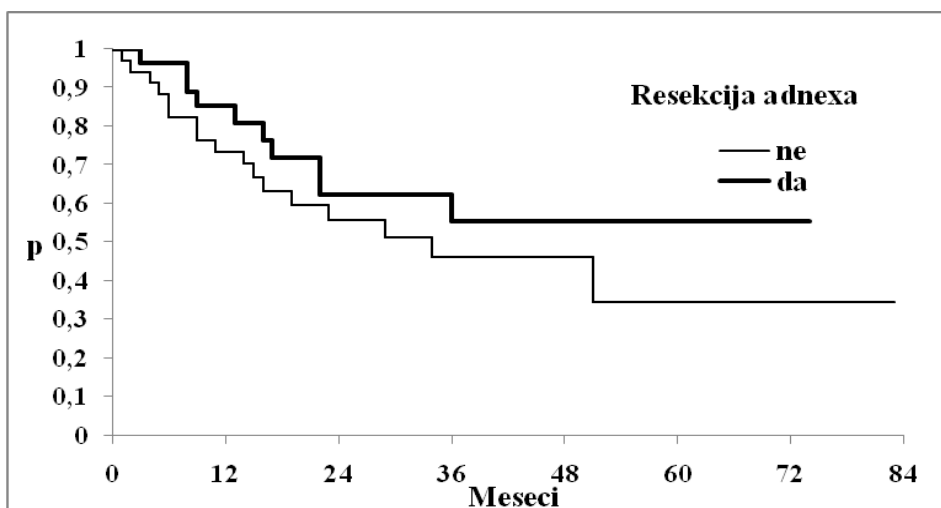
Vreme	Resekcija uterusa		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	36	25	$\chi^2_1=1.15$; p=0.28
Medijana (95%CI)	34 (>16)	#Inf (>22)	
<i>DFS</i>			
N (%)	33	24	$\chi^2_1=2.292$; p=0.13
Medijana (95%CI)	19 (>9)	#Inf (>22)	

#Inf: medijana nije dostignuta

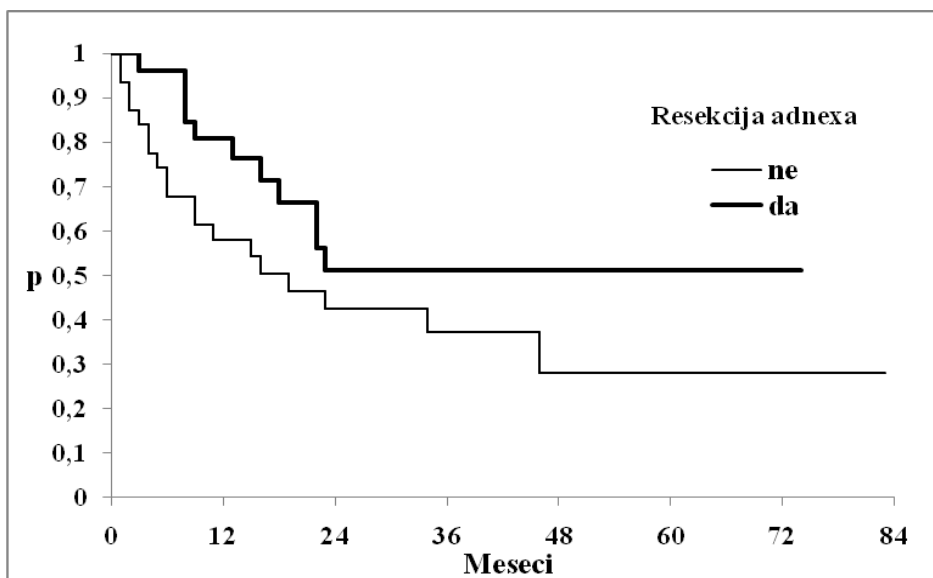
Iz tabele 57 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena histerektomija jer je bio zahvaćen uterus i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Adnexa

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije adnexa, prikazane su respektivno na grafikonima 78 i 79.



Grafikon 78 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije adnexa



Grafikon 79 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije adnexa

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije adnexa, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 58.

Tabela 58 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju resekcije adnexa

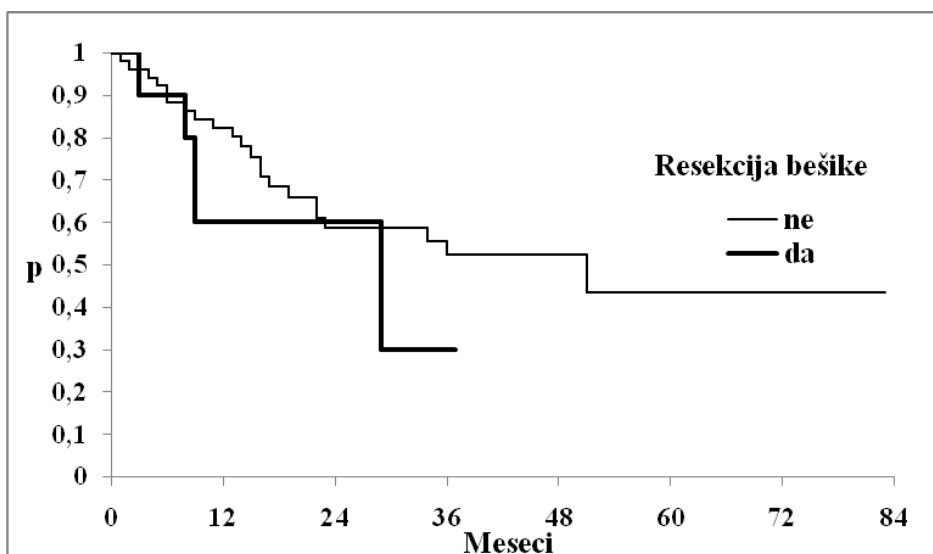
Vreme	Resekcija adnexa		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	34	27	$\chi^2_1=0.962$; p=0.33
Medijana (95%CI)	34 (>16)	#Inf (>22)	
<i>DFS</i>			
N (%)	34	26	$\chi^2_1=2.303$; p=0.13
Medijana (95%CI)	19 (>9)	#Inf (>18)	

#Inf: medijana nije dostignuta

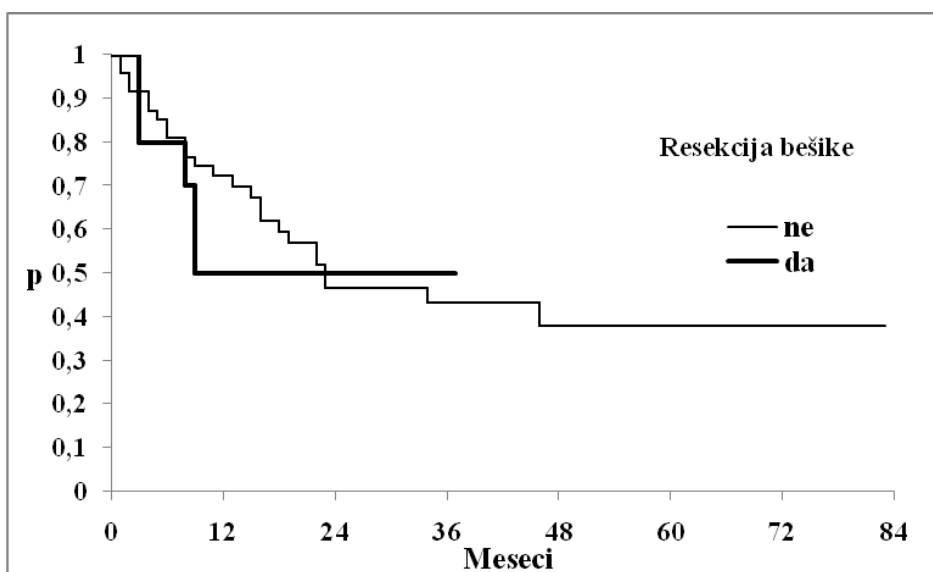
Iz tabele 58 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena adnexektomija jer su bili zahvaćeni jajnici i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Beška

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije beške, prikazane su respektivno na grafikonima 80 i 81.



Grafikon 80 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije beške



Grafikon 81 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije beške

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije bešike, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 59.

Tabela 59 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju resekcije bešike

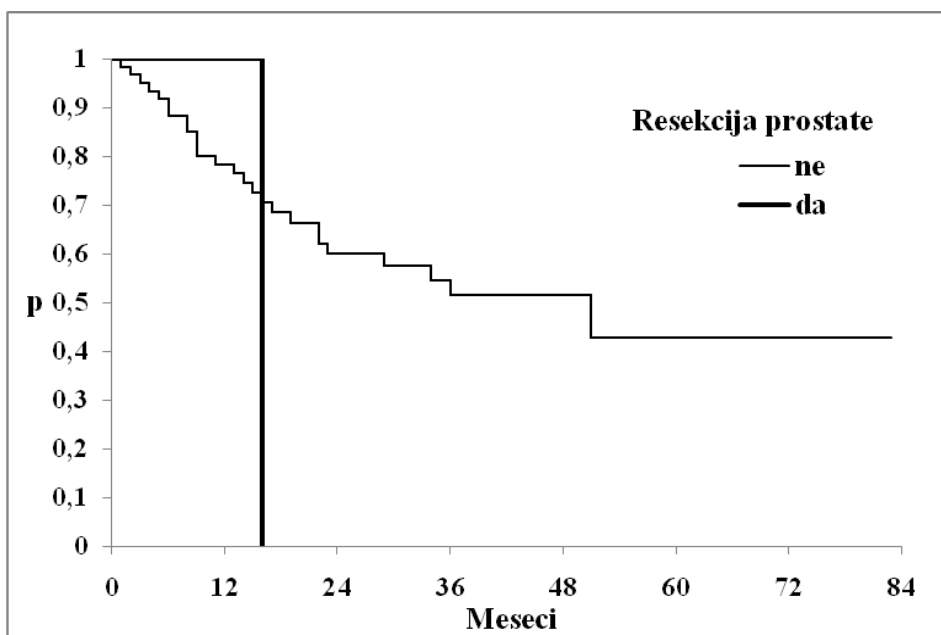
Vreme	Resekcija bešike		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	51	10	$\chi^2_1=0.651$; p=0.42
Medijana (95%CI)	51 (>22)	29 (>9)	
<i>DFS</i>			
N (%)	47	10	$\chi^2_1=0.109$; p=0.74
Medijana (95%CI)	23 (>16)	9 (>8)	

#Inf: medijana nije dostignuta

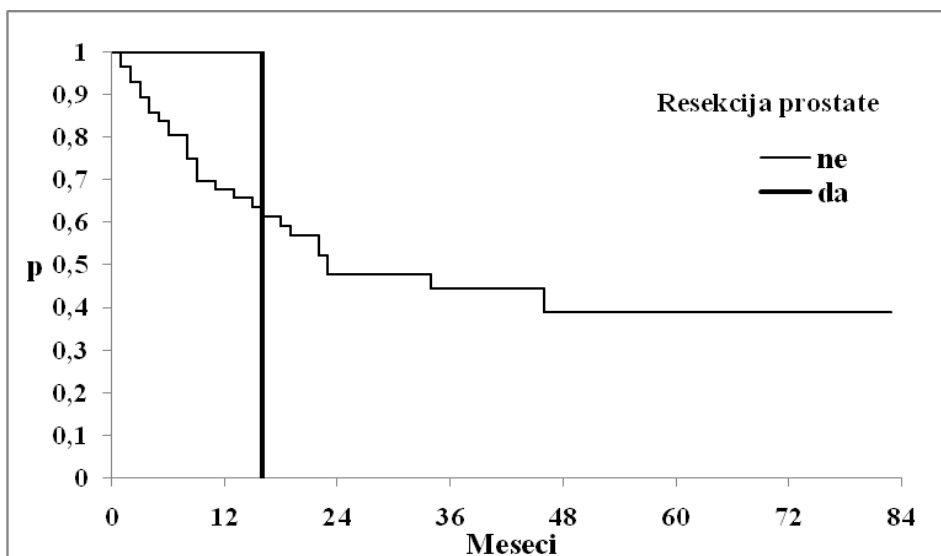
Iz tabele 59 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena resekcija bešike jer je bila zahvaćena i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Prostata

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategorije resekcije prostate, prikazane su respektivno na grafikonima 82 i 83.



Grafikon 82 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije prostate



Grafikon 83 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije prostate

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu kategoriju resekcije prostate, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 60.

Tabela 60 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu kategoriju resekcije prostate

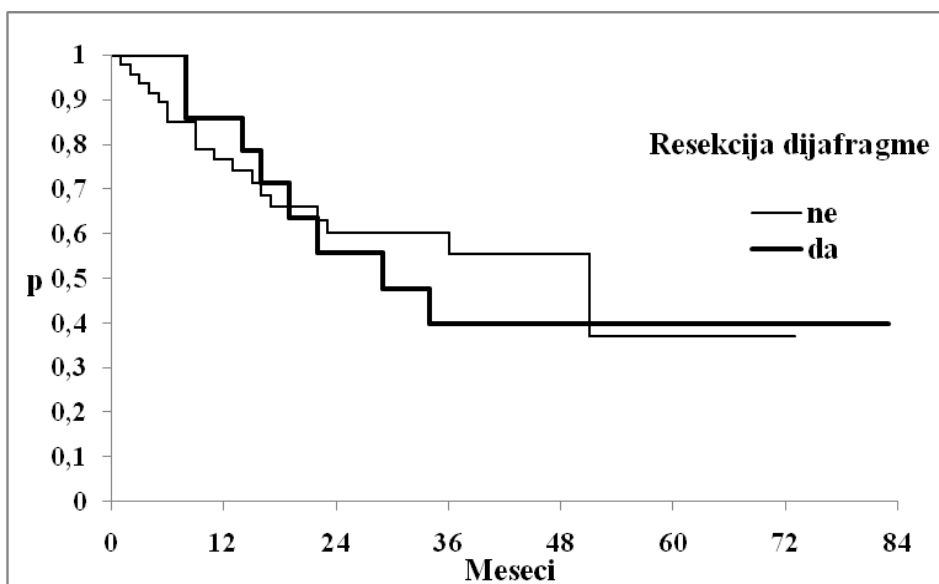
Vreme	Resekcija prostate		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	60	1	$\chi^2_1=1.151$; p=0.29
Medijana (95%CI)	51 (>23)	16 (-)	
<i>DFS</i>			
N (%)	56	1	$\chi^2_1=0.53$; p=0.47
Medijana (95%CI)	23 (>16)	16 (-)	

#Inf: medijana nije dostignuta

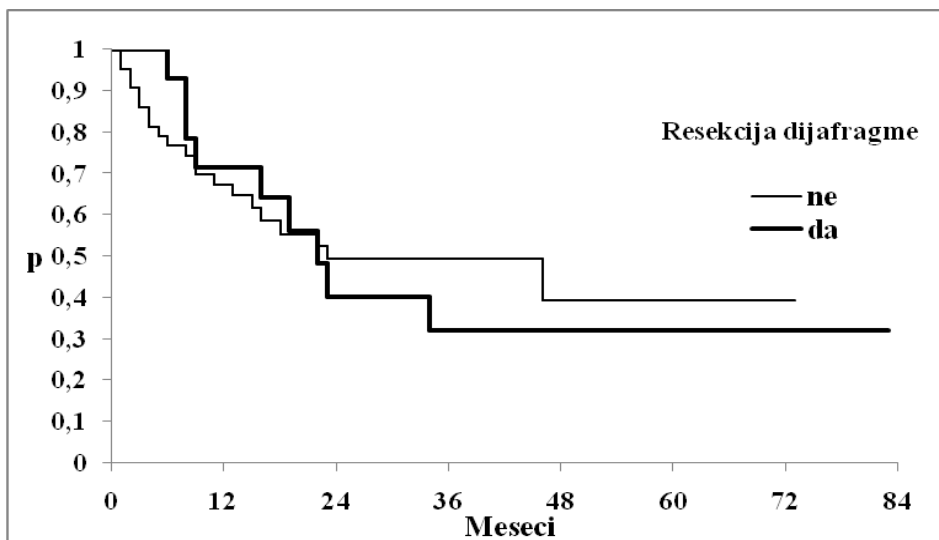
Iz tabele 60 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena resekcija prostate jer je bila zahvaćena i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Dijafragma

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije dijafragme, prikazane su respektivno na grafikonima 84 i 85.



Grafikon 84 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije dijafragme



Grafikon 85 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije dijafragme

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije dijafragme, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 61.

Tabela 61 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategoriju resekcije dijafragme

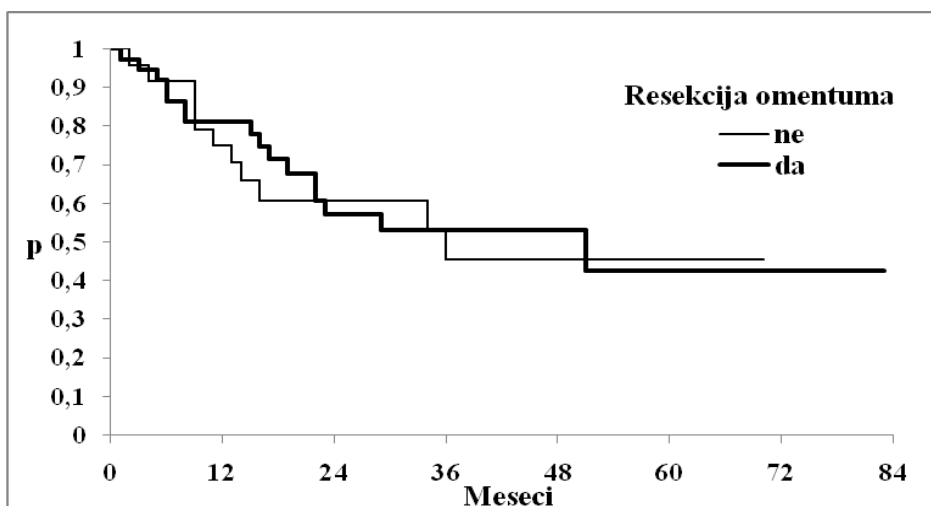
Vreme	Resekcija dijafragme		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	47	14	$\chi^2_1=0.095$; p=0.76
Medijana (95%CI)	51 (>22)	29 (>19)	
<i>DFS</i>			
N (%)	43	14	$\chi^2_1=0.045$; p=0.83
Medijana (95%CI)	23 (>15)	22 (>16)	

#Inf: medijana nije dostignuta

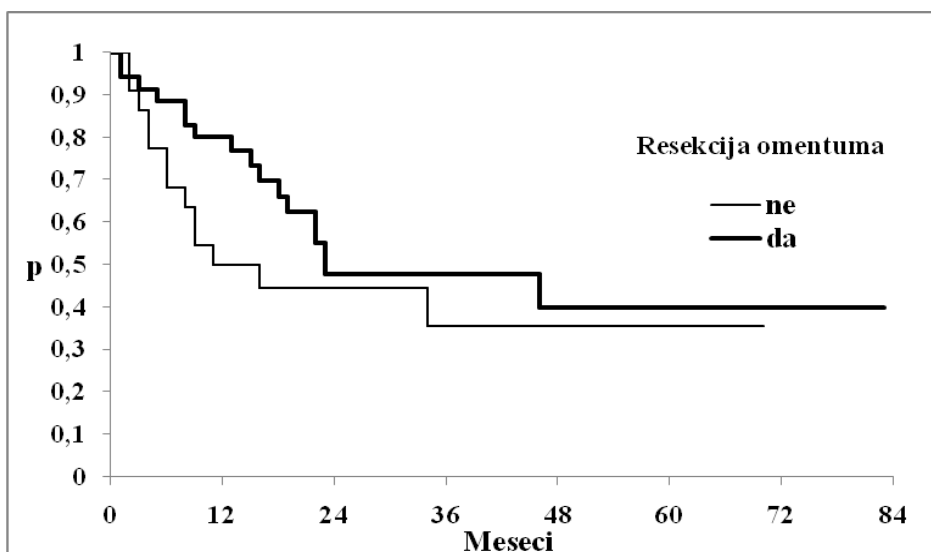
Iz tabele 61 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena resekcija dijafragme jer je bila zahvaćena i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Omentum

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije omentuma, prikazane su respektivno na grafikonima 86 i 87.



Grafikon 86 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije omentuma



Grafikon 87 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije omentuma

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije omentuma, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 62.

Tabela 62 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju resekcije omentuma

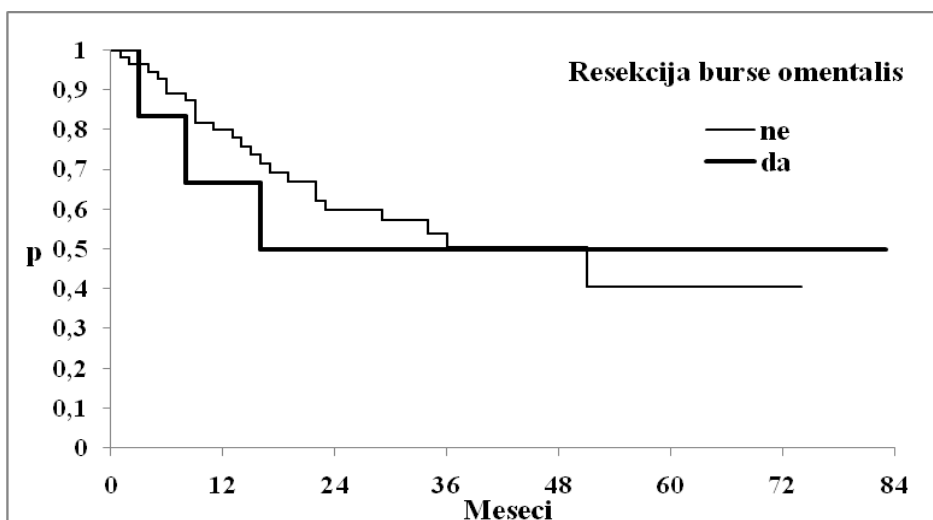
Vreme	Resekcija omentuma		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	24	37	$\chi^2_1=0.075$; p=0.78
Medijana (95%CI)	36 (>14)	51 (>22)	
<i>DFS</i>			
N (%)	22	35	$\chi^2_1=1.277$; p=0.26
Medijana (95%CI)	13.5 (>8)	23 (>19)	

#Inf: medijana nije dostignuta

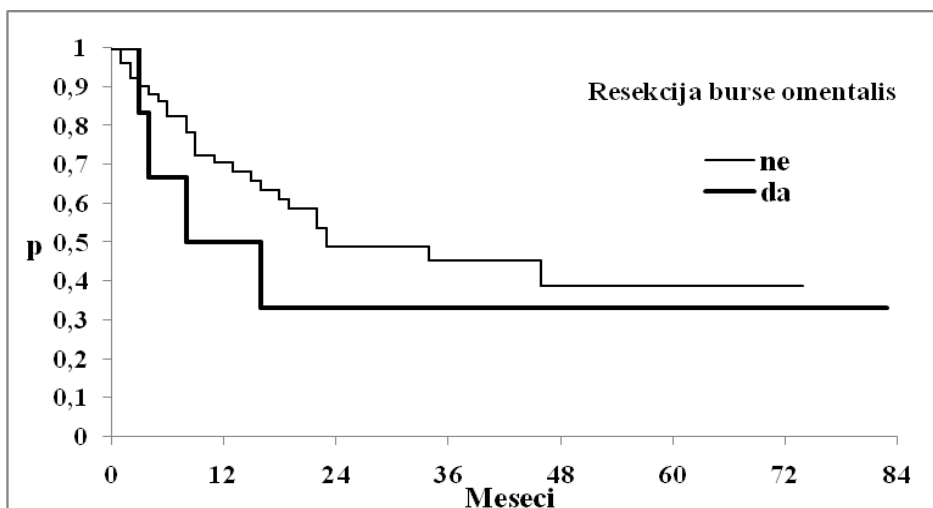
Iz tabele 62 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena omentektomija jer je bio zahvaćen omentum i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

Bursa omentalis

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije burse omentalis, prikazane su respektivno na grafikonima 88 i 89.



Grafikon 88 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju resekcije burse omentalis



Grafikon 89 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju resekcije burse omentalis

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju resekcije burse omentalis, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 63.

Tabela 63 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju resekcije burse omentalis

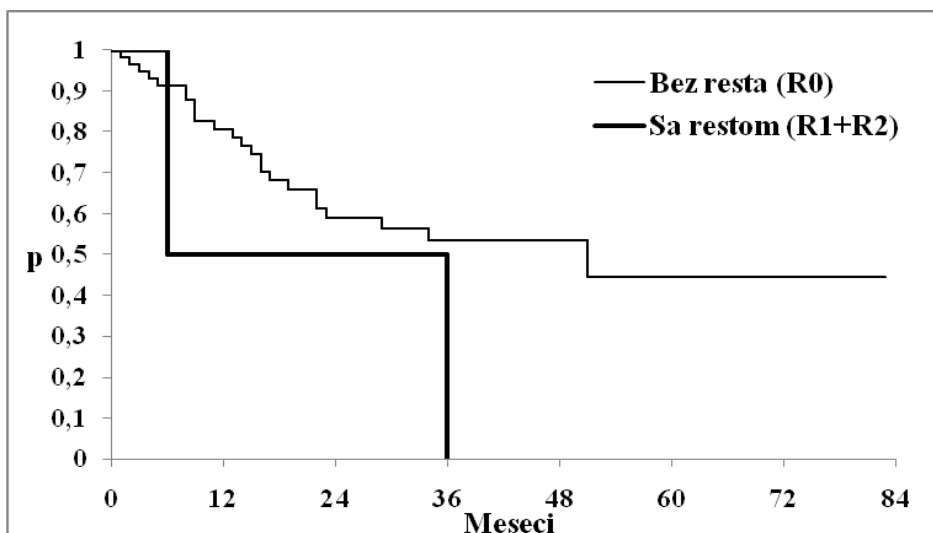
Vreme	Resekcija burse omentalis		Log-Rank test
	Ne	Da	
<i>OS</i>			
N (%)	55	6	$\chi^2_1=0.127$; p=0.72
Medijana (95%CI)	51 (>22)	16 (>8)	
<i>DFS</i>			
N (%)	51	6	$\chi^2_1=1.078$; p=0.29
Medijana (95%CI)	23 (>18)	12 (>4)	

#Inf: medijana nije dostignuta

Iz tabele 63 se vidi da ne postoji statistički značajna razlika u ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti između pacijenata kod kojih je urađena bursektomija jer je bila prisutna karcinoza u bursi omentalis i onih kod kojih taj deo hirurške procedure nije sproveden jer nije bila prisutna karcinoza.

4.3.4.2.1. Uticaj prisustva resta na OS i DFS, kao i njegov obim

U ovom istraživanju posebno je ispitan uticaj resta na ukupno preživljavanje nakon završene citoreduktivne hirurgije, jer se za grupu pacijenata koji imaju rest ne može izračunati preživljavanje bez znakova bolesti.



Grafikon 90 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategorije pacijenata sa restom i bez resta

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) u odnosu na prisustvo resta nakon hirurške intervencije, prikazani su u tabeli 64.

Tabela 64 – Medijane OS (u mesecima) sa 95%CI u odnosu na kategorije prisustva resta kod pacijenata

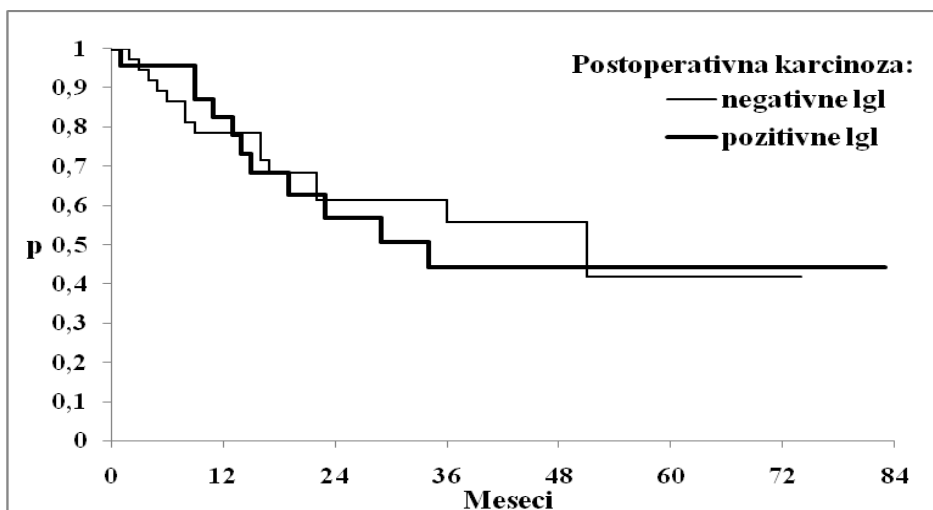
Vreme	Rest		Log-Rank test
	R0	R1+R2	
OS			
N (%)	57	4	$\chi^2_1=1.693$; p=0.19
Medijana (95%CI)	51 (>22)	21 (>6)	

#Inf: medijana nije dostignuta

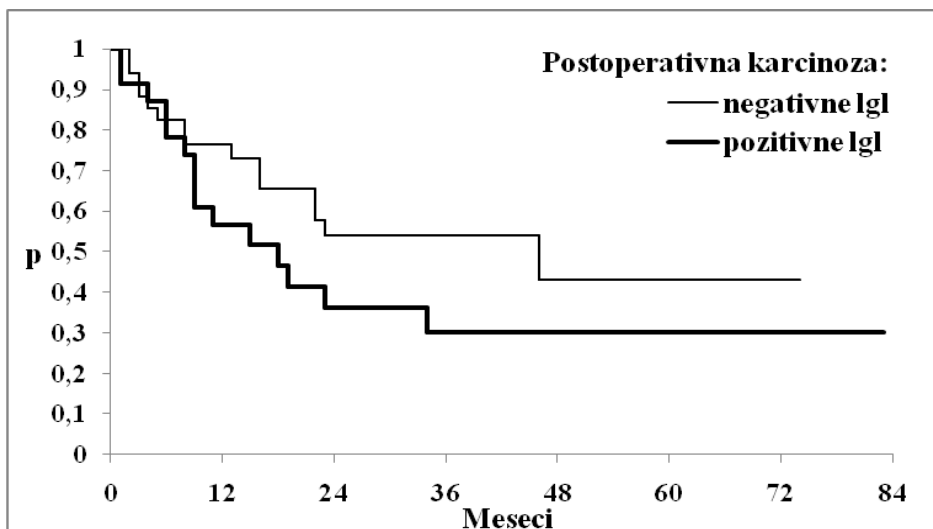
Kao što se iz tabele 64 vidi prisustvo resta nije statistički značajno uticalo na ukupno preživljavanje pacijenata. Treba napomenuti da je u našem istraživanju izuzetno mali broj

pacijenata imao rest i to kategorije R1, a nije bilo pacijenata sa restom R2, te dobijene rezultate statističke analize treba prihvatiti sa rezervom.

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju broja limfnih čvorova nakon urađene citoreduktivne hirurgije zbog karcinoze, prikazane su respektivno na grafikonima 91 i 92.



Grafikon 91 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju broja limfnih čvorova nakon urađene citoreduktivne hirurgije zbog karcinoze



Grafikon 92 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju broja limfnih čvorova nakon urađene citoreduktivne hirurgije zbog karcinoze

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na prisustvo preoperativnih simptoma pacijenata, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 65.

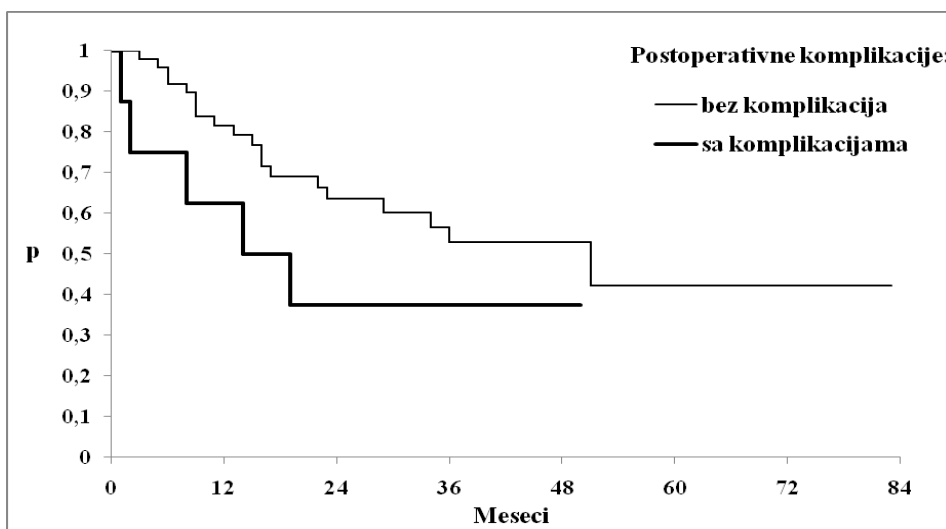
Tabela 65 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategorije postoperativnih simptoma

Vreme	Postoperativna karcinoza		Log-Rank test
	negativne lgl	pozitivne lgl	
<i>OS</i>			
N (%)	37	23	$\chi^2_1=0.122$; p=0.73
Medijana (95%CI)	51 (>22)	34 (>19)	
<i>DFS</i>			
N (%)	34	23	$\chi^2_1=1.812$; p=0.18
Medijana (95%CI)	46 (>22)	18 (>9)	

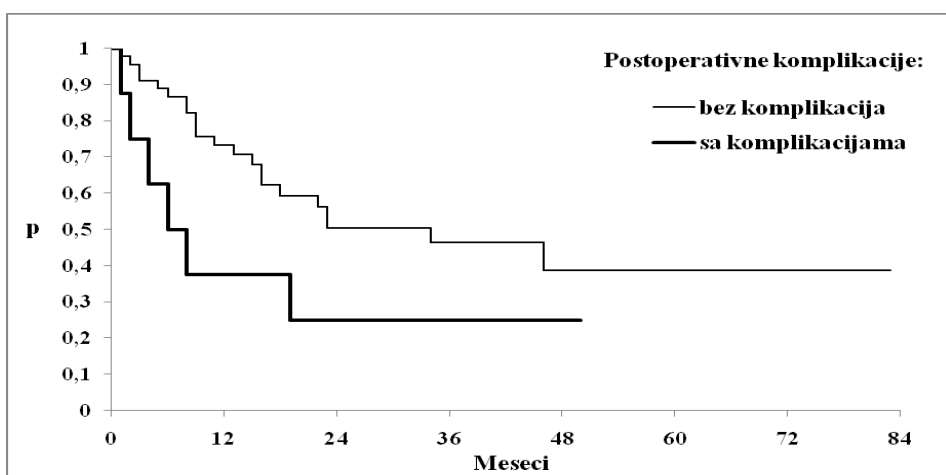
#Inf: medijana nije dostignuta

4.3.4.3. Postoperativne komplikacije

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju prisustva odnosno odsustva postoperativnih komplikacija, prikazane su respektivno na grafikonima 93 i 94.



Grafikon 93 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju prisustva odnosno odsustva postoperativnih komplikacija



Grafikon 94 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju prisustva odnosno odsustva postoperativnih komplikacija

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju prisustva odnosno odsustva postoperativnih komplikacija, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 66.

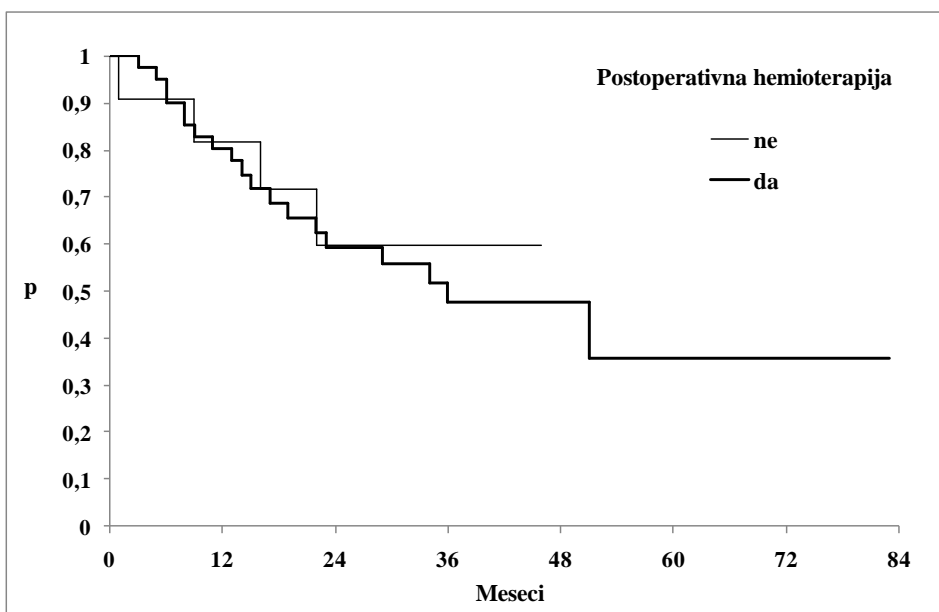
Tabela 66 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju prisustva odnosno odsustva postoperativnih komplikacija

Vreme	Postoperativne komplikacije		Log-Rank test
	Bez komplikacija	Sa komplikacijama	
<i>OS</i>			
N (%)	49	8	$\chi^2_1=1.954$; p=0.16
Medijana (95%CI)	51 (>29)	16.5 (>8)	
<i>DFS</i>			
N (%)	45	8	$\chi^2_1=3.319$; p=0.068
Medijana (95%CI)	34 (>16)	7 (>4)	

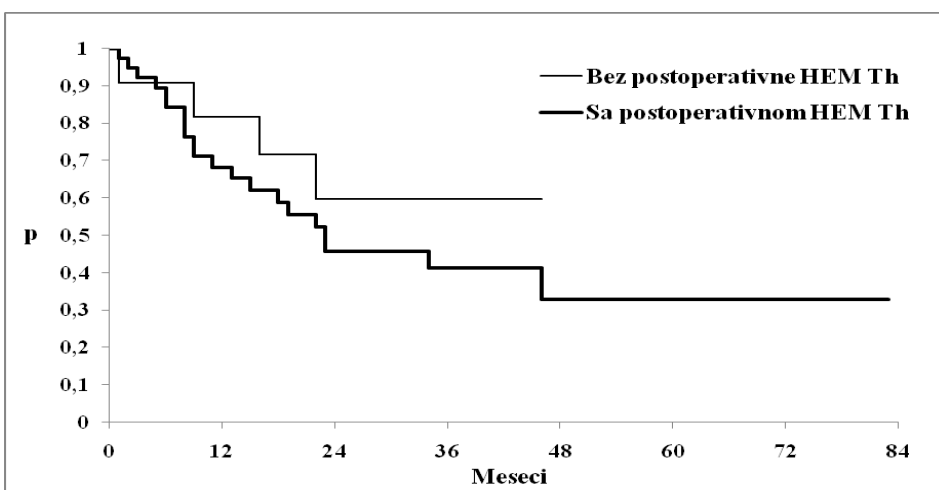
#Inf: medijana nije dostignuta

4.3.4.4. Postoperativna hemioterapija

Kriva kumulativnih verovatnoća ukupnog preživljavanja (OS), kao i kriva preživljavanja bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju postoperativne hemioterapije, prikazane su respektivno na grafikonima 95 i 96.



Grafikon 95 – Ukupno preživljavanje u odnosu na kategoriju postoperativne hemioterapije



Grafikon 96 – Preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na kategoriju postoperativne hemioterapije

Deskriptivni podaci o ukupnom preživljavanju (OS) i preživljavanju bez znakova bolesti (DFS) u odnosu na kategoriju postoperativne hemioterapije, kao i rezultati testiranja, prikazani su u tabeli 67.

Tabela 67 – Medijane OS i DFS (u mesecima) sa 95% CI u odnosu na kategoriju postoperativne hemioterapije

Vreme	Postoperativna HEM Th		Log-Rank test
	Bez HEM Th	Sa HEM Th	
<i>OS</i>			
N (%)	11	41	$\chi^2_1=0.116$; p=0.73
Medijana (95%CI)	#Inf (>16)	36 (>22)	
<i>DFS</i>			
N (%)	11	38	$\chi^2_1=0.919$; p=0.34
Medijana (95%CI)	#Inf (>16)	23 (>15)	

#Inf: medijana nije dostignuta

4.4. POVEZANOST OBIMA PERITONEALNE DISEMINACIJE (PCI) SA KARAKTERISTIKAMA PACIJENATA, OBOLJENJA I LEČENJA

4.4.1. Povezanost obima peritonealne diseminacije (PCI indeks) sa opštim karakteristikama pacijenata

U tabeli 68 prikazana je povezanost opštih karakteristika pacijenata u smislu pola, starosti, performans statusa i postojanja preoperativnih simptoma sa obimom peritonealne diseminacije.

Tabela 68 — Povezanost obima peritonealne diseminacije (PCI indeks) sa opštim karakteristikama pacijenata

Karakteristike	PCI		Test
	=12	=13	
<i>Pol</i>			
Muški	7 (16.67%)	4 (21.05%)	Fisher Exact Test, p=0.72645
Ženski	35 (83.33%)	15 (78.95%)	
<i>Starost</i>			
Srednja vrednost (SD)	53.19 (12.71)	51.21 (12.91)	Wilcoxon rank sum test, W=388, p=0.87033
Medijana (Opseg)	55.5 (27-74)	55 (36—76)	
<i>PSO</i>			
0	12(28.57%)	7(36.84%)	Fisher Exact test, p=0.19732
1	7(16.67%)	1(5.26%)	
2	1(2.38%)	2(10.53%)	
Bez podataka	22(52.38%)	9(47.37%)	
<i>Preoperativni simptomi</i>			
Ne	17(40.48%)	6 (31.58%)	$\chi^2_1=0.669$; p=0.41
Da	19(45.24%)	11(57.89%)	
Bez podataka	6(14.29%)	2 (10.53%)	

Iz ove tabele se vidi da ne postoji statistički značajna povezanost između opštih karakteristika pacijenata i veličine PCI.

4.4.2. Povezanost obima peritonealne diseminacije (PCI indeks) sa karakteristikama primarnog tumora

U tabeli 70 prikazana je povezanost karakteristika primarnog tumora u smislu lokalizacije i mucinoznosti i obima peritonealne diseminacije (PCI indeks).

Tabela 70 — Povezanost obima peritonealne diseminacije (PCI indeks) sa karakteristikama primarnog tumora

Karakteristike	PCI		Test
	=12	=13	
<i>Lokalizacija</i>			
Appendix	5(11.9%)	0(0%)	Fisher Exact Test, p=0.31255
Colon	37(88.1%)	19(100%)	
<i>Mucinoznost</i>			
Ne	32(76.19%)	16(84.21%)	Fisher Exact Test, p=0.73679
Da	10(23.81%)	3(15.79%)	

Iz ove tabele se vidi da ne postoji statistički značajna povezanost između obima peritonealne diseminacije i karakteristika primarnog tumora.

4.4.3. Povezanost obima peritonealne diseminacije (PCI indeks) sa karakteristikama karcinoze

U tabeli 71 prikazana je povezanost vremena od primarne dijagnoze do karcinoze i obima peritonealne diseminacije (PCI indeks).

Tabela 71 — Povezanost obima peritonealne diseminacije (PCI indeks) sa karakteristikama karcinoze

Karakteristike	PCI		Test
	=12	=13	
<i>Vreme od prim.dg do karcinoze</i>			
Sinhrona	17(40.48%)	10(52.63%)	Fisher Exact Test, p=0.34291
Metahrona ≤ 12 meseci	12(28.57%)	2(10.53%)	
Metahrona > 12 meseci	9(21.43%)	4(21.05%)	
Bez podataka	4(9.52%)	3(15.79%)	

Iz ove tabele se vidi da ne postoji statistički značajna povezanost između obima peritonealne diseminacije i vremena od primarne dijagnoze do karcinoze.

U tabeli 72 prikazana je povezanost veličine nodula karcinoze i obima peritonealne diseminacije (PCI indeks).

Tabela 72 — Povezanost obima peritonealne diseminacije (PCI indeks) sa karakteristikama karcinoze

Karakteristike	PCI		Test
	=12	=13	
<i>Veličina nodula karcinoze</i>			
≤0.5 + >0.5 i ≤5	5(11.9%)	4(21.05%)	Fisher Exact Test p=0.44086
>5	37(88.1%)	15(78.95%)	

Iz ove tabele se vidi da ne postoji statistički značajna povezanost između obima peritonealne diseminacije i veličine nodula karcinoze.

4.4.4. Prikaz parametra zahvaćenosti regiona u odnosu na obim PCI

U tabeli 73 je prikazan odnos između regiona peritoneuma zahvaćenih karcinomom i njihov uticaj na veličinu PCI.

Tabela 73 – Zavisnost veličine PCI od zahvaćenog regiona

Karakteristike	PCI		Test
	=12	=13	
<i>Centralni region</i>			
Ne	24(57.14%)	6(31.58%)	$\chi^2_1=3.421$; p=0.06
Da	18(42.86%)	13(68.42%)	
<i>Desni gornji region</i>			
Ne	34(80.95%)	10(52.63%)	$\chi^2_1=5.22$; p=0.02
Da	8(19.05%)	9(47.37%)	
<i>Epigastrijum</i>			
Ne	37(88.1%)	13(68.42%)	$\chi^2_1=3.426$; p=0.06
Da	5(11.9%)	6(31.58%)	
<i>Levi gornji region</i>			
Ne	34(80.95%)	9(47.37%)	$\chi^2_1=7.093$; p=0.007
Da	8(19.05%)	10(52.63%)	
<i>Levi središnji region</i>			
Ne	33(78.57%)	7(36.84%)	$\chi^2_1=10.091$; p=0.001
Da	9(21.43%)	12(63.16%)	
<i>Levi donji region</i>			
Ne	23(54.76%)	3(15.79%)	Fisher Exact Test p=0.0053
Da	19(45.24%)	16(84.21%)	
<i>Mala karlica</i>			
Ne	12(28.57%)	2(10.53%)	Fisher Exact Test p=0.18986
Da	30(71.43%)	17(89.47%)	
<i>Desni donji region</i>			
Ne	22(52.38%)	2(10.53%)	Fisher Exact Test p=0.00195
Da	20(47.62%)	17(89.47%)	
<i>Desni središnji region</i>			
Ne	37(88.1%)	6(31.58%)	$\chi^2_1=20.088$; p<0.001
Da	5(11.9%)	13(68.42%)	
<i>Početni jejunum</i>			
Ne	42(100%)	13(68.42%)	Fisher Exact Test p<0.001
Da	0(0%)	6(31.58%)	
<i>Završni jejunum</i>			
Ne	39(92.86%)	12(63.16%)	Fisher Exact Test p=0.00718
Da	3(7.14%)	7(36.84%)	
<i>Početni ileum</i>			
Ne	40(95.24%)	14(73.68%)	Fisher Exact Test p=0.02568
Da	2(4.76%)	5(26.32%)	
<i>Završni ileum</i>			
Ne	36(85.71%)	8(42.11%)	$\chi^2_1=12.376$; p<0.001
Da	6(14.29%)	11(57.89%)	

Iz tabele 73 se vidi da postoji statistički značajan uticaj zahvaćenosti regiona: desni gornji reg., levi gornji reg., levi središnji reg., levi donji reg., desni donji reg., desni središnji reg., kao i zahvaćenost delova tankog creva: početnog i završnog jejunuma i završnog ileuma na veličinu PCI. Takođe se iz tabele vidi da zahvaćenost peritoneuma centralnog regiona, epigastrijuma, male karlice, kao i početnog dela tankog creva nema statistički značajan uticaj na obim PCI.

4.4.5. Povezanost veličine PCI u odnosu na organ

Uticaj zahvaćenosti organa abdomena karcinomom na obim PCI dat je u tabeli 74.

Tabela 74 – Povezanost veličine PCI u odnosu na zahvaćen organ

Zahvaćeni organ	Ne	Da	Test
Colon			
<13	29(70.73%)	13(65%)	$\chi^2_1=1.138$; p=0.29
≥13	12(29.27%)	7(35%)	
Tanko crevo			
<13	29(78.38%)	13(54.17%)	$\chi^2_1=3.979$; p=0.04
≥13	8(21.62%)	11(45.83%)	
Zeludac			
<13	40(67.8%)	2(100%)	Fisher Exact Test p=1
≥13	19(32.2%)	0(0%)	
Jetra			
<13	39(70.91%)	3(50%)	Fisher Exact Test p=0.36421
≥13	16(29.09%)	3(50%)	
Slezina			
<13	36(75%)	6(46.15%)	$\chi^2_1=3.969$; p=0.04
≥13	12(25%)	7(53.85%)	
Pankreas			
<13	40(67.8%)	2(100%)	Fisher Exact Test p=1
≥13	19(32.2%)	0(0%)	
Uterus			
<13	26(72.22%)	16(64%)	$\chi^2_1=0.465$; p=0.49
≥13	10(27.78%)	9(36%)	
Andex			
<13	24(70.59%)	18(66.67%)	$\chi^2_1=0.108$; p=0.74
≥13	10(29.41%)	9(33.33%)	
Besika			
<13	37(72.55%)	5(50%)	$\chi^2_1=1.982$; p=0.16
≥13	14(27.45%)	5(50%)	
Prostata			
<13	42(70%)	0(0%)	Fisher Exact Test p=0.31148
≥13	18(30%)	1(100%)	
Dijafragma			
<13	36(76.6%)	6(42.86%)	$\chi^2_1=5.725$; p=0.02
≥13	11(23.4%)	8(57.14%)	
Omentum			
<13	17(70.83%)	25(67.57%)	$\chi^2_1=0.072$; p=0.79
≥13	7(29.17%)	12(32.43%)	
Bursa omentalis			
<13	40(72.73%)	2(33.33%)	Fisher Exact Test p=0.06939
≥13	15(27.27%)	4(66.67%)	

Iz tabele 74 se vidi da zahvaćenost tankog creva, slezine i dijafragme značajno statistički utiče na obim PCI.

5. DISKUSIJA

Peritonealna karcinomatosa je najčešći uzrok smrti kod bolesnika obolelih od kolorektalnog karcinoma. Tradicionalno se smatra nelečivim i neizlečivim stanjem, sa veoma lošom prognozom. Pacijenti se uglavnom leče sistemskom hemioterapijom i palijativniom hirurgijom. Većina pacijenata umre za manje od 9 meseci od posledica kaheksije ili intestinalne obstrukcije.⁶⁰

Nekoliko studija je analiziralo prirodni tok peritonealne karcinomatose, a najznačajnije među njima su: Chu et al., koja je pokazala preživljavanje manje od 6 meseci u lečenju sa 5FU-LV, EVOCAP studija koja je pokazala preživljavanje od 5,2 meseca i studija iz 2002. god. od Jayne et al., koja je pokazala preživljavanje manje od 7 meseci.^{61, 62}

Ako rezultate ovih studija prihvatimo kao nelečenu grupu pacijenata i uporedimo ih sa rezultatima iz ovog doktorskog rada, koji prikazuje 1-godišnje preživljavanje od 78,6%, 2-godišnje preživljavanje od 58,7% i 6-godišnje preživljavanje od 50,5%, kao i ukupno preživljavanje >22 meseca, videćemo da je ispunjen *prvi cilj* postavljen u pisanju doktorske teze i dokazano je da citoreduktivna hirurgija i HIPEC značajno popravljaju preživljavanje pacijenata sa karcinomom porekla kolorektalnog karcinoma.

S obzirom na to da kod pacijenata koji nisu lečeni ovom metodom ne možemo govoriti o DFS, rezultate OS dobijene u ovom istraživanju možemo porediti sa rezultatima dobijenim u drugim sličnim studijama.

Verwaal et al. su 2008. godine objavili studiju u kojoj su dobili ukupno preživljavanje od 22,2 meseca ($p=0,028$), a 1-godišnje, 3-godišnje i 5-godišnje preživljavanje iznosilo je 75%, 28% i 19%.⁶³ U Belgijskom trajalu objavljenom 2012. god. prikazano je ukupno preživljavanje >22,7 meseci, sa 1-godišnjim preživljavanjem od 97,9%, a 2-godišnjim od 88,7%. DFS je u prvoj godini bio 65,8% a u drugoj 45,5%, što je u saglasnosti sa rezultatima za DFS u ovom radu koji iznose u prvoj godini 68,3%, u drugoj 46,7% i u petoj godini 38,1%.⁶⁴ U najvećoj nerandomizovanoj studiji koja je uključila 506 pacijenata iz 28 različitih centara medijana ukupnog preživljavanja je iznosila 19,2 meseca, sa 3-godišnjim i 5-godišnjim preživljavanjem od 50% i 33%.⁶⁵

Pojavom novih lekova: oxaliplatine, irinotecana i molekularnih agenasa postavilo se pitanje da li je samo sistemska hemioterapija dovoljna? Takođe, postavilo se pitanje da li je “moderna” sistemska hemioterapija u kombinaciji sa hirurzijom dovoljna u lečenju ovih bolesnika?

Franko et al. su u radu objavljenom 2010. u Canceru uporedili ove opcije i pokazali da se najbolji rezultati postižu kombinacijom ovih tretmana, odnosno da citoreduktivna hirurgija i HIPEC sa oxaliplatinom daje bolje preživljavanje nego sistemska terapija sama. Najbolji rezultati se postižu kada se moderna sistemska hemioterapija doda citoreduktivnoj hirurgiji i HIPEC-u koji uključuje savremene lekove.

Kao i kod ostalih uspešnih tretmana, pogotovu hirurških, pravilan izbor pacijenata je jedan od najvažnijih faktora za dobijanje dobrih dugoročnih rezultata. Da bi se napravio pravilan izbor pacijenata koji će imati benefit od ovog vrlo radikalnog onko-hirurškog pristupa, potrebno je odrediti neke faktore prognoze i koristiti ih u odabiru pacijenata. Prognostičke faktore možemo naći u karakteristikama pacijenta, karakteristikama samog oboljenja i karakteristikama lečenja i koristiti ih kao vodiče u odabiru pacijenata za ovu vrstu tretmana.

Ako uporedimo opšte karakteristike pacijenta kao što su pol, starost, performans status i preoperativni simptomi, videćemo, kako pokazuju rezultati, da oni nemaju statistički značajan uticaj na ukupno preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti. Identični rezultati dobijeni su u velikoj italijanskoj multicentričnoj studiji koja je uključila 146 pacijenata sa kolorektalnom karcinomom lečenih citoreduktivnom hirurzijom i HIPEC-om.

Postoji razlika i neusaglašenost između mnogih studija u tome da li treba pacijente sa karcinomima apendiksa uvrstiti u istraživanja ove vrste. Ukoliko se uključe u studiju, onda lokalizacija tumora igra statistički značajnu ulogu u smislu da pacijenti koji imaju lokalizovanu bolest u apendiksu i leče se ovom metodom imaju mnogo bolje preživljavanje nego pacijenti lečeni istom metodom a sa karcinomom lokalizovanim u bilo kom drugom delu kolona i rektuma. Jedan od razloga za ovakve rezultate je i to što se u apendiksu najčešće javljaju mucinozni karcinomi koji imaju bolju prognozu od adenokarcinoma koji se najčešće javljaju u preostalom delu kolona. U ovom istraživanju pokazano je statistički

značajno bolje preživljavanje pacijenata sa mucinoznim karcinomom nego u grupi pacijenata sa adenokarcinomom kolona.

U ostvarenju *drugog cilja* ovog rada da se odrede prognostički faktori kod pacijenata sa karcinomom porekla kolorektalnog karcinoma posebno su ispitivane karakteristike same karcinoze i njihov uticaj na prognozu. Od karakteristika karcinoze posebno je praćeno vreme do pojave karcinoze u odnosu na pojavu primarnog tumora, veličina nodusa karcinoze i njihova distribucija i vrednosti peritonealnog kancer indeksa (PCI), kao i njihov uticaj na ukupno preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti. Od 61 pacijenta ukljućenog u ovo istraživanje kod 44,26% pacijenata radilo se o sinhronoj karcinozi, a kod 45,90% o pojavi metahrone karcinoze. U našem radu, kao i u Belgijskoj multicentričnoj prospektivnoj studiji Phase II nije pokazan statistički znaćajan uticaj na preživljavanje ($p=0,76$) u zavisnosti od pojave sinhrono ili metahrone karcinoze. Za razliku od ovoga, ukoliko grupu pacijenata sa metahronom karcinomom podelimo na podgrupe u zavisnosti od vremena do pojave metahrone karcinoze do 12 meseci i preko 12 meseci, pojavljuje se statistička znaćajnost u preživljavanju bez znakova bolesti. U grupi u kojoj se karcinoza pojavila do 12 meseci od početka primarnog lećenja i koji su lećeni ovom metodom statistički je znaćajno bolji DFS ($p=0,0269$) u odnosu na grupu pacijenata kod kojih se karcinoza pojavila posle 12 meseci od primarnog lećenja kolorektalnog karcinoma. Objašnjenje za ovakav rezultat se nalazi u tome da se pacijenti u prvih godinu dana od operacije primarnog tumora mnogo češće i detaljnije kontrolišu, pa se samim tim i karcinoza otkrije kad je u svojoj početnoj fazi i kada lećenje daje bolje rezultate.

Kao jedan od prognostićkih faktora ispitivana je i veličina nodusa karcinoze i obrazovane su tri grupe veličina: nodusi $\leq 0,5$ cm, nodusi $>0,5$ cm i ≤ 5 cm i nodusi >5 cm. Statistićkim ukrštanjem ovih grupa nije dobijena znaćajnost u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti. Za razliku od ovog rezultata, ako klasifikujemo pacijente u zavisnosti od zahvaćenosti regiona peritoneuma, vidimo da se pojavljuju statistički znaćajne razlike u preživljavanju i preživljavanju bez znakova bolesti u odnosu na zahvaćeni region. Postoji 13 regiona peritoneuma po Sugarbakerovoj podeli i testiranjem preživljavanja i preživljavanja bez znakova bolesti u zavisnosti od zahvaćenosti odrećenih regiona pojavljuju se statističke znaćajnosti za odrećene regione. Ukoliko je karcinomom zahvaćen

centralni region postoji statistički značajno kraće preživljavanje ($p=0,04$), kao i preživljavanje bez znakova bolesti ($p=0.01$) u odnosu na bolesnike kod kojih ovaj region nije zahvaćen. Zahvaćenost levog subdijafragmalnog regiona značajno statistički utiče na preživljavanje pacijenata ($p=0.0022$), ali ne utiče na DFS ($p=0.49$). Takođe, javlja se statistički značajno lošije preživljavanje kod pacijenata kod kojih je zahvaćen desni subdijafragmalni region ($p=0.0004$), ali bez uticaja na DFS. Statistički značaj u preživljavanju je pokazan i u univarijantnoj analizi u radu Swellengrebel, gde je pokazano da zahvaćenost ova tri regiona značajno smanjuje preživljavanje pacijenata.

Zahvaćenost tankog creva i mezenterijuma tankog creva je jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora za OS i DFS, kako je pokazano u mnogim studijama.^{57,59,60} I u našem radu pokazala se statistički značajna zahvaćenost svih regiona tankog creva na preživljavanje i ukupno preživljavanje bez bolesti. Ukoliko postoji zahvaćenost karcinomom početnog dela jejunuma statistički je manji OS ($p=3,16 \cdot 10^{-8}$) i DFS ($p=4 \cdot 10^{-4}$) u odnosu na pacijente gde nije zahvaćen. Kod zahvaćenosti završnog dela jejunuma rezultati su približno isti, tako da su i u tom slučaju OS ($p=0.01$) i DFS ($p=0,04$) statistički značajno manji nego kod pacijenata gde nije zahvaćen. Kod pacijenata sa početnim delom ileuma zahvaćenim karcinomom OS je statistički značajno lošiji ($p=0.01$), a u DFS-u nema statističke značajnosti ($p=0,19$)

Prognoza za OS kod pacijenata sa zahvaćenim završnim delom ileuma je statistički značajno lošija ($p=0,01$) u odnosu na grupu sa nezahvaćenim, dok na DFS ne postoji značajan uticaj ($p=0,12$). Iz ovoga možemo videti da kako se povećava zahvaćenost tankog creva karcinomom, tako je i prognoza za ukupno preživljavanje lošija, a raste i uticaj na DFS koji se povećava kako se karcinoma širi od terminalnog ileuma ka Trajcovom ligamentu.

U okviru određivanja parametara prognoze posebno je ispitivan uticaj Peritonealnog kancer indeksa (PCI) na ukupno preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti.

Peritonealni kancer indeks je određen kao standard za opisivanje peritonealne karcinoze na "Fifth International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy" održanom u Milanu u decembru 2006. godine.

Uticaj PCI na ukupno preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti pokazan je za karcinomu bilo kog porekla, kao i da predviđa mogućnost izvođenja citoreduktivne hirurgije i HIPEC-a.

Kada se govori o kolorektalnom karcinomu, Elias je pokazao da je kod pacijenata kod kojih je $PCI < 16$ preživljavanje, kao i preživljavanje bez znakova bolesti, statistički značajno bolje nego kod grupe pacijenata gde je $PCI > 16$.

Sugarbaker je preporučio da se kod pacijenata sa $PCI > 20$ sprovodi samo palijativni tretman.

Velika italijanska prognostička studija na 146 pacijenata je pokazala da je kod pacijenata sa $PCI < 11$ preživljavanje bilo 31 mesec, kod pacijenata sa PCI od 11 do 20 preživljavanje je bilo 19 meseci, a za $PCI > 20$ preživljavanje je bilo 14 meseci ($p=0,01$).

Jednostavnost i preciznost u određivanju PCI pokazao je Elias u svom radu u kom je uporedio vrednosti PCI određene preoperativno od strane iskusnog hirurga i specijalizanta i postoperativne vrednosti PCI određene od istih lekara. Pokazala se saglasnost u 95% u određivanju PCI pre i postoperativno, kao i saglasnost u vrednostima PCI određenim od strane iskusnog hirurga i specijalizanta. Ovo ukazuje na jedostavnost i preciznost PCI sistema. Elias je u istom radu preporučio s obzirom na usaglašenost pre i postoperativnog PCI da se kod pacijenata kod kojih je preoperativni $PCI > 18$ ne sprovodi citoreduktivna hirurgija i HIPEC, već samo simptomatska i palijativna terapija.

U našem radu ispitivali smo uticaj PCI na ukupno preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti u dve grupe pacijenata. U jednoj grupi bili su pacijenti sa $PCI < 13$, a u drugoj grupi pacijenti sa $PCI \geq 13$.

Kod pacijenata gde je $PCI < 13$ statistički je bilo bolje preživljavanje, i to preko 51 mesec, u odnosu na grupu $PCI \geq 13$ gde se preživljavanje kretalo od 2 do 29 meseci, prosečno 11 meseci ($p=1,52 \times 10^{-9}$).

Preživljavanje bez znakova bolesti takođe je bilo bolje u prvoj grupi i iznosilo je preko 23 meseca, a u drugoj grupi prosečno 10 meseci ($p=2,86 \times 10^{-5}$).

S obzirom na ove rezultate grupu pacijenata sa $PCI < 13$ smo podelili na podgrupe sa $PCI < 7$, $7 \leq PCI < 13$ i PCI veći ili jednak 13. Rezultati su pokazali da je statistički najbolje

preživljavanje i preživljavanje bez znakova bolesti u grupi PCI<7 u odnosu na ostale dve grupe.

Ovakvi rezultati naše studije, koji su usaglašeni sa rezultatima svih svetski relevantnih studija, ukazuju da je PCI jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora, kao i jedan od najznačajnijih faktora u odluci da li će ova vrsta tretmana uopšte biti primenjena. S obzirom na to da PCI predstavlja jedan od najznačajnijih, ako ne i najznačajniji prognostički faktor, u našem radu smo ispitali šta utiče na veličinu PCI. Ispitivano je da li zahvaćenost određenog regiona ili organa karcinomom može da uslovi veći PCI u odnosu na nezahvaćenost, da li opšte karakteristike pacijenata mogu da utiču na PCI, kao i da li vreme do pojave karcinoma utiče na PCI. Iz dobijenih rezultata se vidi da opšte karakteristike pacijenata, kao što su: pol, starost, performans status i preoperativni simptomi, nemaju statistički značajan uticaj na PCI. Zahvaćenost određenih regiona peritoneuma nasuprot tome ima uticaja na veličinu PCI. U našem istraživanju pokazalo se da samo zahvaćenost centralnog regiona i epigastrijuma nemaju uticaj na veličinu PCI, dok zahvaćenost svakog drugog regiona statistički značajno utiče da vrednost PCI bude veća od 12, a samim tim posredno može uticati i na preživljavanje. Ako na isti način ispitamo i uticaj zahvaćenosti organa na stepen PCI, dobijamo da zahvaćenost tankog creva ($p=0,04$), slezine ($p=0,04$) i dijafragme statistički značajno utiče na PCI. Kod pacijenata kod kojih je zahvaćen neki od ovih organa PCI je najčešće veći od 12.

Ako u okvirima karakteristike lečenja ispitamo obim hirurške resekcije, dolazi se do podataka u literaturi da obim hirurške intervencije, u smislu broja resekovanih regiona i broja anastomoza, ne utiče statistički na ukupno preživljavanje, niti na preživljavanje bez znakova bolesti, ali utiče na povećanje morbiditeta i postoperativnih komplikacija. U našem radu ispitivali smo, shodno ovim rezultatima, uticaj resekcije jedne, dve, tri i više regija na OS i DFS i nismo dobili statistički značajne razlike ni kod OS ($p=0,76$) ni kod DFS ($p=0,88$). Iz ovih podataka možemo izvući zaključak da obim hirurške intervencije nema uticaj na OS i DFS i da to ne treba da bude limitirajući faktor kod izbora pacijenata za ovu vrstu lečenja. Ako u okviru ove obimne hirurške procedure posebno analiziramo podvrste operacija i specifične resekcije pojedinih organa, u našem istraživanju se nisu pojavile statističke značajnosti. Dok se u istraživanjima nekih autora resekcije tankog creva

pokazuju kao statistički značajne za preživljavanje, u našem istraživanju nije pokazana statistička značajnost za OS ($p=0,09$), kao ni za DFS ($p=0,16$), što je u skladu sa belgijskim i australijskim trajalom.

Kompletnost citoreduktivne hirurgije predstavlja u mnogim radovima jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora za OS. U ovoj grupi se ne može izračunati DFS, s obzirom na to da kod pacijenata kod kojih nije urađena R0 hirurgija postoji rest. Francuska multicentrična studija na 523 pacijenta pokazala je da je preživljavanje značajno bolje kod pacijenata sa kompletnom citoredukcijom, nego kod pacijenata gde to nije postignuto. U Holandskoj multicentričnoj studiji pokazan je značajan uticaj kompletnosti citoredukcije na ukupno preživljavanje i prikazano je da pacijenti sa R0 i R1 resekcijom žive značajno duže od pacijenata sa R2 resekcijom i da kod ove grupe pacijenata HIPEC možda i ne bi trebalo izvoditi. U našoj studiji od 61 pacijenta kod 57 je urađena R0 resekcija (93,44%), a R1 resekcija kod 4 (6,56%) pacijenta. Nije bilo pacijenata sa R2 resekcijom, jer smo prihvatili preporuke drugih studija da kod takvih pacijenata nije preporučljivo izvoditi intraperitonealnu HT jer se ne dobijaju očekivani rezultati. Ovakav procenat pacijenata sa R0 resekcijom vezan je i za dobar preoperativni stejdžing pacijenata i dobru procenu PCI, jer je 68,85% pacijenata imalo PCI manji od 13, a 31,15% pacijenata PCI veći od 13.

Kada se ovakva grupa pacijenata obradi, ne dobija se statistička značajnost za preživljavanje ($p=0,19$) vezana za kompletnost citoreduktivne hirurgije. Ovaj rezultat treba prihvatiti sa delimičnom rezervom, jer bi se verovatno dobili rezultati slični ostalim studijama da je bio veći broj pacijenata sa R2 resekcijom.

S obzirom na to da se radi o dugotrajnim hirurškim intervencijama u kombinaciji sa HIPEC-om, očekivane su postoperativne komplikacije. Postojanje velikog broja komplikacija vezanih za sam tretman u početku je i bio glavni adut kritičara ovog metoda lečenja. Nedostatak uniformnosti u izvođenju procedure u smislu različitih vrsta citostatika, različitih temperatura rastvora, različitih aparata za primenu HIPEC-a i različitih hirurških pristupa otežavali su poređenje postoperativnih komplikacija. Radi lakšeg poređenja komplikacija mnogi autori koriste sistem italijanskog Nacionalnog kancer instituta iz Milana koji gradira komplikacije u 4 grupe. U prvu grupu spadaju pacijenti kod kojih nema komplikacija. Druga grupa su manje komplikacije kao što su: infekcija rane, urinarnog

trakta, pankreatitisi, ileus, venska tromboza. U treću grupu spadaju komplikacije koje zahtevaju reoperaciju ili intervenciju interventnog radiologa, kao i lečenje u intenzivnoj nezi. Četvrta grupa komplikacija su one koje se završe intrahospitalnom smrću. Različiti centri saopštavaju različite procenete komplikacija, koji se kreću od 12% do 66%. Morbiditet se razlikuje između specijalizovanih bolnica (tercijalnih), gde je u okviru 0,9-5,8%, i manjih bolnica, gde je značajno viši i kreće se od 12% do 52%. U retrospektivnoj francuskoj studiji na 523 pacijenta sa peritonealnom karcinomom lečenih ovom metodom mortalitet je bio do 3%, a morbiditet do 31%, što je u skladu sa morbiditetom kod velikih gastrointestinalnih operacija. Primetno je da je u ranijim izveštajima mortalitet i morbiditet bio znatno veći nego u sadašnjim izveštajima istih centara. U našoj studiji 80,33% pacijenata nije imalo komplikacije, a kod 13,11% pacijenata je bilo komplikacija gradusa I i II. U 1,37% se javilo curenje anastomoze, što se kreće u okviru rezultata dobijenih u ostalim studijama koji iznose od 0% do 9%. Postojanje postoperativnih komplikacija nema statistički značajan uticaj na OS ($p=0,16$) i DFS ($p=0,068$). Nije bilo značajnijih toksičnih efekata hemioterapije, verovatno jer lokalno davanje ima manje toksične efekte u odnosu na sistemsko davanje uprkos mnogostruko većoj dozi. U studijama drugih autora kao komplikacija HIPEC-a opisuje se prolazna supresija rada koštane srži (0-31%) i prolazna renalna insuficijencija (0-7%). Ovi rezultati ukazuju da se ovakav visoko specifičan način lečenja bolesnika treba sprovoditi u tercijalnim ustanovama sa velikim iskustvom u hirurgiji i hemioterapiji.

S obzirom na to da u većini centara citoreduktivna hirurgija i HIPEC nisu standardni tretman, ne postoje jasne preporuke o primeni postoperativne hemioterapije. U većini centara se po inerciji, budući da se radi o četvrtom stadijumu bolesti, primenjuje postoperativna hemioterapija, i to najčešće prateći režim terapije koja je data intraoperativno. Nijedna studija, pa ni naša, nije pokazala benefit u preživljavanju kod pacijenata koji su primili postoperativnu HT u odnosu na one koji je nisu primili. U našoj studiji 67,21% pacijenata je primilo postoperativnu HT, a 18,03% nije primilo terapiju, dok za 14,75% nema validnih podataka. Najčešći HT režim je bio Folfox, primenjivan kod 54,10% pacijenata. Rezultati naše studije pokazuju da primena postoperativne HT nema statistički značaj na OS ($p=0,73$) i DFS ($p=0,34$). S obzirom na to da postoperativna

terapija predstavlja standard u lečenju bolesnika u IV stadijumu bolesti, potrebna su dalja istraživanja da bi se izveo definitivni zaključak da li primenjivati ovu terapiju nakon citoreduktivne hirurgije i HIPEC-a.

6. ZAKLJUČAK

Tokom izrade ovog rada i analizom podataka, kao i njihovim poređenjem sa literarnim podacima drugih autora, izdvojilo se nekoliko parametara koji su pokazali statistički značajan uticaj na OS i DFS. Od svih parametara izdvojili su se: obim PCI, i to sa kategorijama $PCI \leq 13$ i $PCI > 13$, prisustvo mucinozne komponente u tumoru, vreme do pojave metahrone karcinoze sa kategorijama pojava do 12 meseci i pojava preko 12 meseci kao lokalizacija primarnog tumora sa dve kategorije: apendiks i ostali deo kolona. Od 61 pacijenta samo 54 je imalo sve podatke i oni su testirani univarijantnom i multivarijantnom Coxovom analizom.

Dobijeno je da je obim PCI jedini statistički značajan parametar sa uticajem na prognozu OS-a i DFS-a. Svi ostali rezultati, kao što su mucinozna komponenta tumora ($p=0.0550$) i vreme do pojave karcinoze ($p=0,623$) nalaze se na granici statističke značajnosti u Coxovoj regresivnoj analizi, ne mogu se zanemariti u svakodnevnoj kliničkoj praksi i potrebno je i na njih obratiti značajnu pažnju prilikom odabira pacijenata za ovu vrstu tretmana. Praćenje i definitivna potvrda prognostičkog značaja ovih parametara mogu i treba da budu predmet daljeg istraživanja u ovoj oblasti.

Rezultat da je PCI najznačajniji i jedini prognostički faktor koji je dobijen u ovom radu su potvrdili svi autori u studijama koje su korišćene u izradi ovoga rada.

U hirurškom lečenju peritonealne karcinoze najveća inovacija u hirurškoj tehnici su peritonektomijske procedure. Bezbedno odstranjivanje velikih površina peritoneuma zahvaćenih karcinomom predstavlja veliki napredak u hirurškoj tehnici i pristupu lečenju.

Uvođenje hemioterapije u operacione sale i njena intraoperativna primena takođe predstavljaju inovaciju u hirurškom tretmanu.

Ova studija je pokazala da je kombinacija citoreduktivne hirurgije i zagrejane hemioterapije (HIPEC) postala opcija koja mora da bude predočena i predložena pacijentima sa peritonealnim metastazama kolorektalnog karcinoma.

Iako mnogi medikalni onkolozi ne predlažu primenu ove vrste tretmana dok ne bude potvrđena randomizovanim studijama, rezultati opisani u dostupnoj literaturi i kliničkoj praksi ozbiljnih onkoloških institucija, kao i rezultati u ovome radu, pokazuju da

citoreduktivna hirurgija i zagrejana intraperitonealna hemioterapija više ne predstavljaju eksperimentalni vid lečenja, već ozbiljnu multidisciplinarnu onkološku proceduru, što je značajan doprinos u lečenju i daljoj prognozi.

7. LITERATURA

1. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004;5:219e28.
2. Portilla AG, Cendoya I, Lopez de Tejada I, Olabarria I, Martinez de Lecea C, Magrach L, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:716e37.
3. C, Reingruber B, Meyer T, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: incidence, prognosis, and treatment modalities. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:181–187.
4. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995;221:124–132.
5. Gray H. Gray's Anatomy (The Anatomical Basis of Clinical Practice). *Thirty-nine edition Churchill Livingstone* 2005:1135
6. Yilmaz M, Christofori G (2009) EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer Metastasis Rev* 28(1–2):15–33
7. Paschos KA, Canovas D, Bird NC (2009) The role of cell adhesion molecules in the progression of colorectal cancer and the
8. Guarino M, Rubino B, Ballabio G (2007) The role of epithelial–mesenchymal transition in cancer pathology. *Pathology* 39 (3):305–318
9. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144(5):646–674
10. Horbinski C, Mojesky C, Kyprianou N (2010) Live free or die. *Am J Pathol* 177(3):1044–1052
11. Gimond C, van Der Flier A, van Delft S, Brakebusch C, Kuikman I, Collard JG, Fässler R, Sonnenberg A (1999) Induction of cell scattering by expression of beta1 integrins in beta1-deficient epithelial cells requires activation of members of the rho family of GTPases and downregulation of cadherin and catenin function. *J Cell Biol* 147(6):1325–1340

12. Weinberg RA (2006) *The biology of cancer*. 1st ed. 850. Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC. New York, NY USA
13. Paschos KA, Canovas D, Bird NC (2009) The role of cell adhesion molecules in the progression of colorectal cancer and the development of liver metastasis. *Cell Signal* 21(5):665–674
14. Greijer AE, Delis-van Diemen PM, Fijneman RJA, Giles RH, Voest EE, Hinsbergh VWM, Meijer GA (2008) Presence of HIF-1 and related genes in normal mucosa, adenomas and carcinomas of the colorectum. *Virchows Arch* 452(5):535–544
15. Wu Y, Jin M, Xu H, Shimin Z, He S, Wang L, Zhang Y (2010) Clinicopathologic significance of HIF-1 α , CXCR4, and VEGF expression in colon cancer. *Clin Dev Immunol* 2010:1–10. doi:10.1155/2010/537531
16. Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology, Peritoneal carcinomatosis: principles and management. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1996. 79e100
17. Yonemura Y, Nojima N, Kawamura T. Mechanisms of formation of peritoneal dissemination, Peritoneal dissemination e molecular mechanisms and the latest therapy. Kanazawa: Maeda Shoten Co. Ltd; 1998.
18. Meigs JV. Tumors of the female pelvic organs. New York: McMillan; 1934
19. Griffiths CT, Parker LM, Fuller Jr AF. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1979;63: 235e40
20. Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary: a report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952e1961. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:790e805
21. Dudar TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res* 1984;44:605-12
22. Overgaard J. Effects of hyperthermia on malignant cells in vivo, a review and hypothesis. *Cancer* 1977;39:2367-46.
23. Hahn GM, Shiu EC. Effects of pH and elevated temperatures on the cytotoxicity of some therapeutics agents on Chinese hamster cells in vitro. *Cancer Res* 1983;43:5789-91.

24. Bull JMC. An update on the anticancer effects of a combination of chemotherapy and hyperthermia. *Cancer Res* 1984;44(Suppl):4853-6
25. Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40:256e60
26. Sugarbaker PH. Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, prevention and treatment. *Langenbecks Arch Chir* 1988;373:189e96.
27. Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenu J, Panteix G, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000;88:2512e9
28. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29e42.
29. Al-Shammaa HA, Li Y, Yonemura Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:1159e66.
30. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panitex G, Salle B. et al. Regional chemotherapy and intraoperative hyperthermia for digestive cancer with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 1994;41:124-9.
31. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In : Sugarbaker PH, editor. *Peritoneal carcinomatosis: Principles and management*. Boston (MA) : Kulver Academic publisher; 1996.p.359-74
32. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer J* 2009;15:216e24
33. Elias D, Blot F, El Otmany A, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001;92:71–76
34. Peritoneal Surface Oncology Group Consensus, *Ann Surg Oncol* 2006-in press.
35. Sticca RP, Dach BW, (2003). Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *surg Oncol Clin N Am* 12-689-701.

36. Dedrick RL, Myers CE, Cungay PM, De Vita Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarium cancer. *Cancer Treat Rep* 1978;62(1):1-11
37. Flessner MF, Fenstermacher JD, Dedrick RL, Blusberg RG. A distributed model of peritoneal-plasma transport; tissue concentration gradients. *Am J Physiol* 1985;248 (3 Pt2):F425-35.
38. Van der Speeten K, Oswald AS, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamic of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer J* 2009;15(3):216-24
39. Mohamed F, Sugarbaker PH. Carrier solutions for intraperitoneal chemotherapy. *Surg. Oncol Clin N Am* 2003;12:813-24.
40. Page JD, Husain I, Sancar A, et al. Effect of the diaminocyclohexane-carrier ligand on platinum-adduct formation, repair and lethality. *Biochemistry* 1990;29:1016–24.
41. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, et al. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 1998;9:1053–71.
42. Vaisman A, Varchenko M, Umar A, et al. The role of hMLH1, hMSH3 and hMSH6 defects in cisplatin and oxaliplatin resistance correlation with replicative bypass of platinum–DNA adducts. *Cancer Res* 1998;58:3579–85.
43. Culy CR, Clemett C, Wiseman LR. Oxaliplatin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. *Drugs* 2000;60(4):895–924.
44. Raymond E, Buquet-Fagot C, Djelloul S, et al. Antitumor activity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and the thymidilate synthase inhibitor AG 337 in human colon, breast and ovarian cancers. *Anticancer Drugs* 1997;8(9):876–85.
45. Rietbroeck RC, van de Vaart PJ, Haveman J, Blommaert FA, Geerdink A, Bakker PJ, et al. Hyperthermia enhances the cytotoxicity and platinum-DNA adducts formation of lobaplatin and oxaliplatin in cultured SW 1573 cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;
46. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El Otmany A, et al. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetic and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002;13:267–72.

47. Smith E, Brock AP. The effect of reduced osmolarity on platinum drug cytotoxicity. *Br J Cancer* 1989;59:873–5.
48. Stewart 4th JH, Shen P, Russell G, et al. A phase I trial of oxaliplatin for intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the treatment of peritoneal surface dissemination from colorectal and appendiceal cancers. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2137
49. Bidus MA, Krivak TC, Howard R. Hematologic changes after splenectomy for cytoreduction: Implications for predicting infection and effects on chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1957.
50. Giachetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail R, Faggiuolo R, Focan C, et al (2000) Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 136-147
51. Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008;98:253e7
52. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009;249:900e7.
53. Roviello F, Marrelli D, Neri A, Cerretani D, de Manzoni G, Pedrazzani C, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg* 2006;30:2033e40
54. Cotte E, Passot G, Mohamed F, Vaudoyer D, Gilly FN, Glehen O. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: current state of practice. *Cancer J* 2009;15:243e8.
55. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737e43

56. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-Year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426e32.
57. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284e92.
58. Cao C, Yan DT, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009;16: 2152e65.
59. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al. Society of Surgical Oncology Annual Meeting. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 2007;14:128e33.
60. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivpoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecological malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88: 358-63
61. Chu DZJ, Lang NP, Thompson C, Osteen PC, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in non-gynecological malignancy: a prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63: 364-7.
62. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 2006; 243(2): 212-22.
63. Verwaal V, Bruijn S, Boot H, et al. 8-Year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2426–32.
64. Daphne Hompes, MD¹, Andre' D'Hoore, MD, PhD, Eric Van Cutsem, MD, et al. The Treatment of Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer with Complete

- Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Peroperative Chemotherapy (HIPEC) with Oxaliplatin: A Belgian Multicentre Prospective Phase II Clinical Study. *Ann Surg Oncol* (2012) 19:2186–2194 DOI 10.1245/s10434-012-2264-z
65. Glehen O, Elias D, Deraco M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3284–92.
 66. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2010; 116: 3756–62.
 67. F. Cavaliere a*, M. De Simone, S. Virz_1, M. Deraco, C.R. Rossi, A. Garofalo, F. Di Filippo, D. Giannarelli, M. Vaira, M. Valle, P. Pilati, P. Perri, M. La Pinta, I. Monsellato, F. Guadagni. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *EJSO* 37 (2011) 148e154
 68. Gonzalez-Moreno S. Peritoneal surface oncology: a progress report. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:593e6.
 69. The Treatment of Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer with Complete Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Peroperative Chemotherapy (HIPEC) with Oxaliplatin: A Belgian Multicentre Prospective Phase II Clinical Study. Daphne Hompes, MD1, Andre´ D’Hoore, MD, PhD1, Eric Van Cutsem, MD, PhD, Steffen Fieuws, PhD, Wim Ceelen, MD, PhD, Marc Peeters, MD, PhD, Kurt Van der Speeten, MD, PhD, Claude Bertrand, MD, Hugues Legendre, MD, and Joseph Kerger, MD. *Ann Surg Oncol* (2012) 19:2186–2194 DOI 10.1245/s10434-012-2264-z
 70. Quantitative intra-operative assessment of peritoneal carcinomatosis e A comparison of three prognostic tools. H.A.M. Swellengrebel a*, F.A.N. Zoetmulder a, R.M. Smeenk a, N. Antonini b, V.J. Verwaal a: *EJSO* 35 (2009) 1078e1084

71. Gomez-Portilla A, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008;98:228–31
72. Stewart 4th JH, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol* 2005;12:765e77.
73. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004;5:219e28.
74. Elias D, Blot F, El Otmany A, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001;92:71e6.
75. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14:254e61.
76. Variation in the peritoneal cancer index scores between surgeons and according to when they are determined (before or after cytoreductive surgery) D. Elias, A. Souadka, F. Fayard b, A. Mauguen, F. Dumont, C. Honore, D. Goere. *EJSO* 38 (2012) 503e508
77. Learning Curve for Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy—A Journey to Becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center; Tristan D. Yan, BSc (Med) MBBS, 1 Matthew Links, MBBS PhD, 2 Sal Fransi, MBBS, 3 Theresa Jacques, MBBS, 4 Deborah Black, BSc DipEd MStat PhD, 5 Vanessa Saunders, BNMN, 1 and David L. Morris, MD PhD1: *Annals of Surgical Oncology* 14(8):2270–2280 DOI: 10.1245/s10434-007-9406-8
78. Esquivel J, Vidal-Jove J, Steves MA, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Surgery* 1993; 113:631–6.
79. Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:790–6.

80. Jan Franko, MD, PhD, Niraj J. Gusani, MD, Matthew P. Holtzman, MD, Steven A. Ahrendt, MD, Heather L. Jones, PA-C, Herbert J. Zeh III, MD, and David L. Bartlett, MD: Multivisceral Resection Does Not Affect Morbidity and Survival After Cytoreductive Surgery and Chemoperfusion for Carcinomatosis from Colorectal Cancer: *Annals of Surgical Oncology* 15(11):3065–3072 DOI: 10.1245/s10434-008-0105-x
81. F. Cavaliere a, M. De Simone, S. Virz_1, M. Deraco, C.R. Rossi, A. Garofalo, F. Di Filippo, D. Giannarelli, M. Vaira, M. Valle, P. Pilati, P. Perri, M. La Pinta, I. Monsellato, F. Guadagni. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *EJSO* 37 (2011) 148e154
82. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 63–68.
83. Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008;98:253e7.
84. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009;249:900e7.
85. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63e8.
86. Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. Importance of a learning curve. *Cancer J* 2009;15:196e9.

87. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004;5:219e28

8. SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU

RNK - Ribonukleinska kiselina

DNK - Deoksiribonukleinska kiselina

HIPEC - Heated intraperitoneal chemotherapy

CRS - Citoreduktivna hirurgija

PCI - Peritonealni kancer indeks

CC - Kompletnost citoredukcije

DACH - Diaminocyclohexan platinijskim nosačem liganda

5FU - 5-Fluorouracil

5FU-LV - 5-Fluorouracil-Leukovorin

CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events

CT - Kompjuterizovana tomografija

CNS - Centralni nervni sistem

CEA - Karcinom embriogeni antigen

FOLFOX - Hemioterapijski režim 5-Fluorouracil + Oxaliplatin

OS - Ukupno preživljavanje

DFI - Slobodni interval bolesti

DFS - Preživljavanje bez znakova bolesti

TTP - Ukupno vreme do progresije

CI - Interval poverenja

SD - Stabilna bolest

DGK - Desni gornji kvadrant

DDK - Desni donji kvadrant

LGK - Levi gornji kvadrant

LDK - Levi donji kvadrant

9. BIOGRAFIJA

Dr Srđan Nikolić je rođen 9. IV 1969. godine u Beogradu. Zaposlen je kao lekar na Službi hirurgije Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, od avgusta 1996. godine.

Medicinski fakultet na Univerzitetu u Beogradu upisao je 1989. godine i diplomirao 1995. godine sa prosečnom ocenom 9,67. Odbranio je diplomski rad iz oblasti onkologije sa ocenom 10.

Poslediplomske studije započeo je 1995. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Magistarski rad pod nazivom „Značaj ex tempore histopatološke provere sentinel limfnog nodusa kod melanoma kože“, pod mentorstvom prof. dr Miroslava Oprića odbranio je februara 2001. godine (ostali članovi komisije: prof. dr Nenad Borojević i prof. dr Mirjana Oklopdžija).

Specijalizaciju iz opšte hirurgije započeo je 1996. i završio 2001. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Specijalistički ispit iz opšte hirurgije položio je 7. V 2001. godine (predsednik komisije: prof. dr Dragoslav Stevović) sa odličnim uspehom.

Radio je na mestu šefa operacionog bloka Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u periodu od 2004. do 2005. godine.

Od 2005. se nalazi na mestu direktora Službe hirurgije na Klinici za onkološku hirurgiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije.

Za direktora Klinike za onkološku hirurgiju izabran je 2010. godine.

Završio je Evropsku školu onkologije – ESSO, septembra 1998. godine. Boravio je u Paul—Brousse Hopital u Parizu kod prof. Bismuta i prof. Castainaga na usavršavanju iz hepatobilijarne hirurgije.

Dobitnik je Nagrade grada Beograda za nauku 2009.

Član je Hirurške i Kancerološke sekcije Srpskog lekarskog društva.

Posebnu profesionalnu orijentaciju pokazao je u oblasti onkološke hirurgije, multidisciplinarnom pristupu u lečenju bolesnika obolelih od malignih bolesti, kao i istraživanju u oblasti onkologije.

Aktivno je učestvovao i pomagao u vođenju praktične nastave studentima tokom izvođenja nastave iz oblasti onkološke hirurgije.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Srđan S. Nikolić

Broj upisa _____

Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod naslovom

"Ispitivanje značaja citoreduktivne hirurgije i intraoperativne zagrejane
hemioterapije u lečenju karcinoze peritoneuma kod 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, 12.11.2013.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Srđan S. Nikolić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada "Ispitivanje značaja citoreduktivne hirurgije i intraoperativne zagrejane hemioterapije u lečenju karcinoze peritoneuma kod kolorektalnog karcinoma"

Mentor dr Radan Džodić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Komentor _____

Potpisani Srđan S. Nikolić

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 datuma odbrane rada.

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

Potpis doktoranta

U Beogradu, 12.11.2013.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

"Ispitivanje značaja citoreduktivne hirurgije i intraoperativne zagrejjane
hemioterapije u lečenju karcinoze peritoneuma kod 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, 12.11.2013.